



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



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année universitaire 2024-2025

Thèse de médecine

THEME

**Co-infection tuberculose/cryptococcose au Service des
Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Point
G à Bamako : une série de cas de 2022 à 2023.**

Présentée et soutenue publiquement le 26/11/ 2025

Par : **M. Bakary OUATTARA**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président	M. Sounkalo DAO	Professeur
Membres	M. Adama SISSOKO	Maitre-Assistant
Membres	M. Salif KONE	Pneumo-phtisiologue
Directeur	M. Issa KONATE	Professeur

**DEDICACES
&
REMERCIEMENT**

Dédicace

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

« Au nom d'Allah le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux »

À mes parents, pour leur amour sincère, leur patience exemplaire et leur soutien indéfectible, qui ont rendu possible l'accomplissement de ce parcours académique.

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes celles et ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail et à mon parcours académique et professionnel. À mes encadrants, pour leur disponibilité, leurs conseils éclairés et leur exigence bienveillante, qui ont guidé ma réflexion et structuré ma démarche scientifique.

- ❑ À Dieu, source de toute sagesse et de toute force, pour m'avoir accordé la santé, la persévérance et la clarté d'esprit nécessaires à l'aboutissement de ce travail.
- ❑ À mon directeur, le Professeur Konaté, pour son courage, sa bienfaisance et son accompagnement constant, qui ont guidé mes pas avec rigueur et humanité.
- ❑ Au Professeur Dao, pour son exemplarité religieuse et morale dans le monde médical et académique.
- ❑ Aux enseignants et formateurs qui ont jalonné mon parcours académique, pour la rigueur, la passion et les valeurs qu'ils m'ont transmises.
- ❑ À ma femme, pour son soutien indéfectible, sa patience et sa présence bienveillante dans les moments de doute comme dans les réussites.
- ❑ À ma famille et mes proches, pour leur amour inconditionnel, leur patience et leur confiance, piliers silencieux mais essentiels de cette aventure.
- ❑ À mes collègues et amis, pour les échanges stimulants, les encouragements dans les moments de doute, et les instants de complicité qui ont rendu ce chemin plus humain.
- ❑ Aux étudiants, que j'ai eu l'honneur d'accompagner dans la rédaction de leurs thèses et mémoires. Leur confiance m'a permis d'acquérir une expérience précieuse, tant sur le plan professionnel que dans la rédaction médicale.
- ❑ À Moro, le photocopiste, pour son aide pratique et sa disponibilité, souvent discrète mais toujours essentielle.
- ❑ À Drissa Dao et Keïta, mes éducateurs extérieurs, pour leurs conseils, leur ouverture et leur rôle formateur dans mon cheminement.
- ❑ À mon grand-frère Mariko, qui m'a introduit à l'informatique professionnelle, m'a offert des conseils de vie et une aide précieuse dans de multiples domaines.
- ❑ À l'équipe hospitalière / de laboratoire / de terrain, pour leur accueil, leur collaboration et leur soutien logistique tout au long de cette recherche.
- ❑ À Mme Sidibé Dr Assetou pour sa confiance et son aide.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY,

Professeur Soukalo Dao

Fonctions académiques

Professeur titulaire de Maladies Infectieuses et Tropicales

Responsable de l'enseignement de Maladies Infectieuses à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Coordinateur du Diplôme d'Études Spécialisées (DES) de Maladies Infectieuses et Tropicales

Coordinateur du Diplôme Universitaire de VIH et SIIDA

Activités de recherche

Investigateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)

Activités hospitalières

Chef du Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point-G

Engagements scientifiques et associatifs

Président de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)

Membre de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses (SAPI)

Membre du Collège Ouest Africain des Médecins

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Docteur Adama SISSOKO

Spécialité

Spécialiste en Neurologie et en Neurophysiologie

Fonctions académiques

Maître-assistant en Neurologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
(FMOS)

Activité hospitalière

Praticien hospitalier au CHU du Point G

Engagements scientifiques et associatifs

Membre de la Société de Neurosciences du Mali

Membre de la Société de Neurologie du Mali (SNM)

Membre de la Ligue Malienne contre l'Épilepsie

Membre de l'International Parkinson Disease Movement Young Board

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Docteur Salif KONE

Spécialité

Pneumo-phtisiologue, tabacologue

Activité hospitalière

Praticien hospitalier au CHU du Point G

Engagements scientifiques et associatifs

Membre de la Société Malienne de Pneumologie

Membre de l'Association Nationale de Formation Continue en Allergologie

Membre de la Société Africaine de Pneumologie de Langue Française

Membre de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)

À NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE,

Professeur Issa KONATE

Formation et Diplômes

Diplôme interuniversitaire d'anti-biologie et d'antibiothérapie en Afrique subsaharienne

Diplôme d'Études Spécialisées (DES) de Maladies Infectieuses et Tropicales

Fonctions académiques

Professeur Titulaire des Maladies Infectieuses et Tropicales à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Membre de la cellule assurance qualité de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB)

Coordinateur adjoint du Diplôme d'Études Spécialisées (DES) de Maladies Infectieuses et Tropicales

Coordinateur adjoint du Diplôme Universitaire de VIH et SIIDA

Activités de recherche

Investigateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)

Activités hospitalières

Praticien hospitalier au CHU du Point G

Engagements scientifiques et associatifs

Secrétaire administratif de la Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)

Membre de la Société Africaine des Pathologies Infectieuses (SAPI)

Membre du groupe de coordination multisectorielle de lutte contre les résistances aux antimicrobiens

LISTE DE FIGURES

Figure 1 : Ultra structure de la levure <i>Cryptococcus</i> [25]	6
Figure 2 : Images de <i>Cryptococcus neoformans</i> (grossissement au microscope avec coloration à l'encre de Chine) [26].....	6
Figure 3 : Estimation globale de la cryptococcose neuroméningée liées au VIH [40].	7
Figure 4 : Lésions cryptococciques cutanées sur le visage : forme vésiculeuse herpétiforme (A) ; forme papuleuse ombiliquée (B) [26]; forme papuleuse ombiliquée sur le tronc d'un patient immunodéprimé dans le SMT (C)	11
Figure 5 : Aspect de tuberculose pulmonaire avec nodules [78]	22
Figure 6 : Radiographie du thorax de face : Opacités micronodulaires bien limitées et diffuses aux deux champs pulmonaires (miliaire tuberculeuse) [78].	23
Figure 7 : Structure morphologique du HIV [89]	31
Figure 8 : Cycle du VIH [92]	32
Figure 9 : Evolution dans le temps des marqueurs biologiques lors d'une infection VIH [95]	33
Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe.	51
Figure 11 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Suivi de l'examen des frottis d'expectoration pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif [86,87].	29
Tableau II : Enregistrement des résultats du traitement pour les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif [86].	29
Tableau III : Toxicité des ARV de première ligne et substitution recommandées [98].	38
Tableau IV : Les alternatives de 2 nd e ligne possibles en fonction des schémas utilisés en 1 ^{ère} ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel [98].	39
Tableau V : Les options de schémas thérapeutiques sont les suivantes [98].	39
Tableau VI : Traitement ARV à proposer en cas de découverte de TB au cours du traitement ARV selon les lignes thérapeutiques [98].	44
Tableau VII : répartition selon le VIH sous-jacente.	52
Tableau VIII : répartition des PVVIH selon le traitement antirétroviral.	52
Tableau IX : répartition des PVVIH sous TARV en fonction de l'observance au traitement.	52
Tableau X : répartition selon le taux de CD4.	53
Tableau XI : répartition des PVVIH sous TARV en fonction de l'observance au traitement.	53
Tableau XII : Répartition selon la co-infection VHB.	53
Tableau XIII : répartition selon les signes cliniques à l'admission.	54
Tableau XIV : répartition selon le score de Glasgow à l'admission.	54
Tableau XV : répartition selon la période de diagnostic.	55
Tableau XVI : répartition selon la succession de diagnostic dans la co-infection tuberculose/cryptococcose.	55
Tableau XVII : Intervalle de diagnostic dans la co-infection tuberculose/cryptococcose.	55
Tableau XVIII : Répartition des patients selon les examens diagnostics de la tuberculose...	56
Tableau XIX : répartition selon l'échelle de positivité des résultats de bacilloscopie des expectorations (n=4).	56
Tableau XX : répartition selon les résultats du test GeneXpert MTB/RIF pour la tuberculose (n=8).	57
Tableau XXI : répartition selon les lésions à la radiographie thoracique (n=10).	57
Tableau XXII : répartition selon les lésions à la tomodensitométrie (n=2).	58
Tableau XXIII : Répartition des patients selon les formes cliniques de la tuberculose.	58
Tableau XXIV : Prévalence des formes de tuberculose selon le statut bacillifère.	58

Tableau XXV : Répartition des patients selon les examens diagnostics de la cryptococcose.	59
Tableau XXVI : Répartition des patients selon la protéinorachie.	59
Tableau XXVII : Répartition des patients selon la glycorachie.	59
Tableau XXVIII : Profil cytologique du liquide céphalorachidien (LCR) chez les patients étudiés.....	60
Tableau XXIX : Distribution des schémas thérapeutiques antituberculeux parmi les cas étudiés.....	60
Tableau XXX : Répartition des patients selon le traitement CNM.....	60
Tableau XXXI : Répartition des patients selon des résultats de l'hémogramme.	61
Tableau XXXII : Répartition des patients selon des résultats de la créatininémie.....	61
Tableau XXXIII : Répartition des patients selon des résultats des transaminases.....	61
Tableau XXXIV : Répartition des patients selon le type d'exéat.	62
Tableau XXXV : Répartition des patients selon l'évolution à long terme.	62

Liste des Abréviations et sigles

A

- **AEG** : Altération de L'État Général
- **AES** : Accident d'Exposition Sanguine
- **ALAT** : Alanine Aminotransférase
- **Am B** : Amphotéricine B
- **ARV** : Antirétroviraux
- **ASAT** : Aspartate Aminotransférase
- **ATV/r** : Atazanavir/Ritonavir

B

- **BAAR** : Bacilles Acido-Alcool-Résistants
- **BK** : Bacille de Koch
- **Bdq** : Bedaquilline

C

- **CAT** : Conduite À Tenir
- **CFZ** : Clofazimine
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **CNM** : Cryptococcose Neuroméningée
- **CSREF** : Centre de Santé de Référence
- **CV** : Charge Virale
- **Cs** : Cyclosérine

D

- **DTG** : Dolutégravir

E

- **EDS** : Enquête Démographique et de Santé
- **EFV** : Efavirenz
- **ELISA** : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

G

- **GalXM** : Galactoxylomannane
- **GB** : Globules Blancs
- **GXM** : Glucuronoxylomannane

H

- **Hb** : Hémoglobine

- **HIVAN :** Néphropathie Associée au VIH
- **HSH :** Hommes ayant des Rapports Sexuels avec des Hommes
- **HTIC :** Hypertension Intracrânienne

I

- **IDR :** Intradermoréaction
- **IMC :** Indice de Masse Corporelle
- **INNTI :** Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
- **INTI :** Inhibiteur Nucléosidique/Nucléotidique de la Transcriptase Inverse
- **IP :** Inhibiteur de Protéase
- **IR :** Insuffisance Rénale
- **IRM :** Imagerie par Résonance Magnétique
- **IRIS :** Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

L

- **LBA :** Lavage Broncho-Alvéolaire
- **LCR :** Liquide Céphalorachidien
- **LCS :** Liquide Céphalo-Spinal
- **LPV/r :** Lopinavir/Ritonavir
- **Lzd :** Linézolide

M

- **MDR :** Multi Drogue Résistant
- **Mfx :** Moxifloxacin
- **MSF :** Médecins Sans Frontières
- **MTBC :** Mycobacterium Tuberculosis Complex

N

- **N/A :** Non Applicable
- **NFS :** Numération Formule Sanguine
- **OMS :** Organisation Mondiale de la Santé
- **PA :** Pression Artérielle
- **PCR :** Polymerase Chain Reaction
- **PL :** Ponction Lombaire
- **PNLT :** Programme National de Lutte Contre la Tuberculose
- **PrEP :** Prophylaxie Pré-Exposition Au VIH
- **PvVIH :** Personne Vivant avec le VIH

R

- **RAL :** Raltegravir
- **RCL :** Réaction en Chaîne par Ligase
- **RT :** Reverse Transcription

S

- **SCAM :** Sortie Contre Avis Médical
- **SIDA :** Syndrome de l'Immunodéficience Humaine Acquise
- **SMIT :** Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- **SNC :** Système Nerveux Central

T

- **TB :** Tuberculose
- **TB-MR :** Tuberculose Multirésistante
- **TB-RR :** Tuberculose Résistante à la Rifampicine
- **TDF :** Ténofovir
- **TDR :** Test De Diagnostic Rapide
- **TEP :** Tuberculose Extra-Pulmonaire
- **TI :** Transcriptase Inverse
- **TLD :** Ténofovir + Lamivudine + Dolutégravir
- **TDM :** Tomodensitométrie
- **TARV :** Traitement Antirétroviral
- **TPM :** Tuberculose Pulmonaire Microscopique

V

- **VHB :** Virus de l'Hépatite B
- **VHC :** Virus de l'Hépatite C
- **VIH :** Virus de l'Immunodéficience Humaine

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction.....	1
1.1	Questions de recherches :	3
1.2	Hypothèses de recherche :	3
1.3	Objectifs	3
2	Généralités.....	5
2.1	Cryptococcose	5
2.2	Tuberculose.....	18
2.3	Virus de l'immunodéficience humaine	30
2.4	Co-infections de l'infection à VIH et de la tuberculose	42
3	Matériel et méthodes.....	47
3.1	Cadre et lieu d'étude	47
3.2	Type et période d'étude	47
3.3	Population d'étude	47
3.4	Variables d'étude.....	47
3.5	Saisie et analyse des données	48
3.6	Considérations éthiques.....	48
3.7	Définitions opérationnelles	48
3.8	Diagramme de Grant	49
4	Résultats.....	51
4.1	Données sociodémographiques.....	51
4.2	Données cliniques	52
4.3	Les examens diagnostic.....	56
4.4	Données thérapeutiques.....	60
5	Commentaires et discussions	66
5.1	Limites de l'étude	66
5.2	Données sociodémographiques.....	66

5.3	Antécédents	67
5.4	Taux de CD4 et charge virale	68
5.5	Symptomatologie	68
5.6	Chronologie du diagnostic	69
5.7	Tuberculose dans la coïnfection	71
5.8	Cryptococcose dans la coïnfection	75
5.9	Profil hématologique et rénal	77
5.10	Pronostic de la co-infection.....	79
6	Conclusion et recommandations.....	82
6.1	Conclusion.....	82
6.2	Recommandations	83
7	Références	86
8	Annexes	103



INTRODUCTION



1 Introduction

La co-infection par la tuberculose (TB) et la cryptococcose représente un défi majeur pour la santé publique mondiale, particulièrement dans les populations immunodéprimées. Les données disponibles suggèrent une sous-déclaration significative de cette co-infection, ce qui masque l'ampleur réelle de son fardeau épidémiologique. Sans une compréhension précise de l'incidence et de la prévalence réelles, les initiatives de diagnostic et de traitement risquent de rester insuffisantes, entraînant une morbidité et une mortalité évitables [1,2].

La cryptococcose est une infection fongique invasive cosmopolite causée par la levure du genre *Cryptococcus*. Il s'agit d'une infection opportuniste qui touche principalement les patients dont l'immunité à médiation cellulaire est altérée [3]. Chez les personnes vivantes avec le VIH, la cryptococcose neuroméningée (CNM) est une maladie définissant le sida et survient généralement lorsque le nombre de cellules CD4⁺ est inférieur à 100 cellules/mL. Des estimations en 2024 indiquent que la méningite cryptococcique touche 194 000 personnes, avec 147 000 décès (75,8 %) [4]. Au service des maladies infectieuses et tropicales (SMIT) du CHU de Point G à Bamako (Mali), de 2001 à 2022, la prévalence hospitalière de la cryptococcose variait de 0,8 à 8,3% et la mortalité de 28,5 à 62,5% [5–7].

La tuberculose, causée par le bacille de Koch (mycobactérie du complexe tuberculosis), est une maladie transmissible qui constitue l'une des principales causes de morbi-mortalité dans le monde [8]. La tuberculose est la co-infection la plus fréquente chez les personnes vivant avec le VIH (PvVIH) et demeure la principale cause de décès liée au VIH, en particulier en Afrique subsaharienne [9].

La cryptococcose et la tuberculose sont des infections potentiellement mortelles. Fréquemment associées à l'infection par le VIH, elles peuvent partager des caractéristiques cliniques non spécifiques rendant difficile le diagnostic. De plus, les interactions médicamenteuses entre les traitements antirétroviraux, antituberculeux et antifongiques nécessitent une surveillance étroite pour optimiser la prise en charge des patients co-infectés.[10].

Si le diagnostic microbiologique de la tuberculose a été améliorée dans les pays à faible revenu par la disponibilité et l'accessibilité des techniques moléculaires (GeneXpert, GeneXpert Ultra), la confirmation diagnostique de la cryptococcose repose majoritairement sur la microscopie directe et la culture. La détection de l'antigène capsulaire cryptococcique circulant dans les différents échantillons (LCS, sérum, plasma ou sang total), méthode recommandée par l'OMS demeure difficilement accessible.

Selon une revue systématique de la littérature, plusieurs cas de co-infection cryptococcose/tuberculose ont été signalés dans le monde sur de longues périodes, dont 193 cas sur 60 ans en Chine [11], 23 cas sur 14 ans à Taïwan [10], 5 cas sur 12 ans en Inde [12] et 184 cas sur 7 ans en Afrique du Sud et en Ouganda [13]. Cependant, en Afrique de l'Ouest, cette co-infection est peu décrite. Trois cas ont été rapportés sur une période de 8 ans en Côte d'Ivoire [14], et un cas a été rapporté en 2020 au Sénégal [15].

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail pour répondre à quelques questions soulevées afin d'améliorer notre compréhension sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques thérapeutique et évolutifs de co-infection tuberculose/ cryptococcose au Mali.

1.1 Questions de recherches :

- Quelle est la prévalence de la co-infection tuberculose/ cryptococcose dans le SMIT du CHU Point G ?
- Quel est le contexte et le délai de diagnostic de la co-infection tuberculose/ cryptococcose
- Quel est le pronostic de la co-infection tuberculose/ cryptococcose dans le SMIT du CHU du Point G ?

1.2 Hypothèses de recherche :

- La co-infection tuberculose/cryptococcose ne serait pas rare au SMIT du CHU de Point G
- Le délai de diagnostic et de mise sous traitement des deux infections opportunistes concomitantes serait raisonnable.
- L'évolution sous traitement anti-infectieux serait défavorable

1.3 Objectifs

1.3.1 Objectif général

Étudier les aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de la co-infection tuberculose/ cryptococcose chez les patients hospitalisées au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU Point G.

1.3.2 Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence de la co-infection tuberculose/ cryptococcose dans le SMIT du CHU de Point G ;
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des cas de co-infection tuberculose/ cryptococcose dans le SMIT du CHU de Point G ;
- Décrire les caractéristiques cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de la co-infection tuberculose/ cryptococcose dans le SMIT du CHU de Point G.



GENERALITES



2 Généralités

2.1 Cryptococcose

2.1.1 Définition de la cryptococcose

La cryptococcose est une infection opportuniste, cosmopolite à évolution subaigüe ou chronique causant environ 1 million de cas et 625 000 décès chaque année dans le monde [16]. C'est une infection affectant les malades atteints du SIDA et d'autres déficits de l'immunité cellulaire, plus rarement elle peut toucher les patients sans facteur de risque sous-jacent.

C'est une infection provoquée par des levures qui appartiennent au complexe d'espèces *Cryptococcus neoformans* / *Cryptococcus gattii*, levures encapsulées, retrouvées dans l'environnement en particulier les excréments de pigeons, les arbres et le sol. *Cryptococcus neoformans* est l'espèce la plus répandue et affecte principalement les sujets immunodéprimés, *Cryptococcus gattii* infecte plus facilement les sujets immunocompétents, et est significativement moins fréquente à l'échelle mondiale que *Cryptococcus neoformans* [17,18]. C'est une pathologie opportuniste du VIH qui se manifeste à un stade tardif de l'évolution du SIDA ; elle est classée stade 4 selon l'OMS [19].

2.1.2 Historique

Le germe en cause appelé *Cryptococcus neoformans* a été retrouvé pour la première fois en Sardaigne par SAN FELICE dans le jus de pêche en 1894 sous le nom de *Saccharomyces neoformans* par la suite environ 50 synonymes ont été utilisés [20].

2.1.3 Epidémiologie

2.1.3.1 Agent pathogène : biotope, classification et structure

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

Il est retrouvé fréquemment dans les fientes de pigeons très riche en acide urique, xanthine, guanine et créatinine à son développement et à la genèse des formes sexuées. On le retrouve parfois dans les fientes de moineaux, perdrix, serins, poules. Les fruits et le lait peuvent également le véhiculer [21–23].

En Afrique, il a été retrouvé dans la poussière domestique récoltée au domicile des patients atteints de cryptococcose associée au SIDA [23].

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 7,2.1. Son développement s'arrête à partir de 39°C.

C. neoformans gattii n'a à ce jour pas été isolé du sol [24]. Sa niche écologique est constituée par des forêts d'*Eucalyptus camaldulensis* [22]. Cette sous-espèce a été décrite dans les fèces des animaux se nourrissant de cette plante.

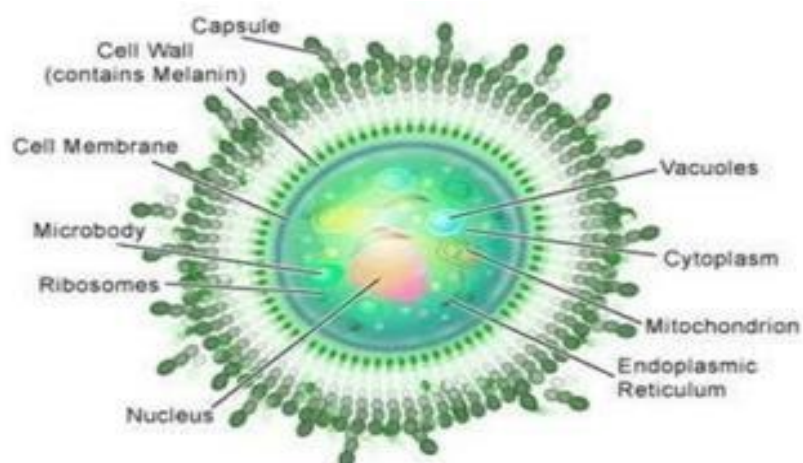


Figure 1 : Ultra structure de la levure *Cryptococcus* [25]

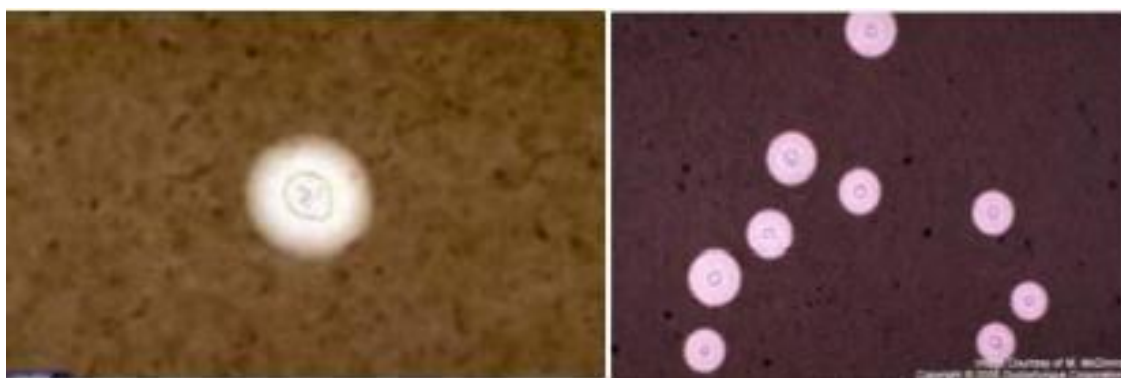


Figure 2 : Images de *Cryptococcus neoformans* (grossissement au microscope avec coloration à l'encre de Chine) [26]

2.1.3.2 Répartition géographique

Le cryptocoque étant ubiquitaire, l'exposition à cet organisme est fréquente. Actuellement, 80 à 90 % des infections à cryptocoques surviennent chez les sujets séropositifs au VIH. La prévalence de la cryptococcose est de 3 à 8 % en Europe, 8 à 10 % aux Etats-Unis, environ 15 à 35 % en Afrique centrale et en Asie du Sud-est [27–29].

Des études montrent que la prévalence de la cryptococcose est faible en Afrique de l'ouest avec un taux de 0,72 % au Sénégal [27,30].

D'après les dernières études épidémiologiques effectuées en France le sérotype A représentait 79 % et le sérotype D 20,5 % [23]. 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 [27].

En pathologie humaine, *C. neoformans* (sérotypage A ou D) est la principale cause mais pas n'est exclusivement isolé chez les patients atteints du SIDA, elle est aussi présente même dans les régions où la sous-espèce *gattii* (sérotypage B ou C) est présente chez les sujets non infectés par le VIH [24].

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

2.1.3.3 Situation épidémiologique de la cryptococcose neuroméningée dans le monde

La cryptococcose neuroméningée est la mycose systémique la plus mortelle au cours de l'infection à VIH. *C. neoformans* est l'espèce majeure responsable de la cryptococcose chez les personnes vivant avec le VIH / SIDA, avec environ 220 000 cas de méningite à cryptocoque qui se déclarent chaque année entraînant près de 181 000 décès (Figure 3) [31].

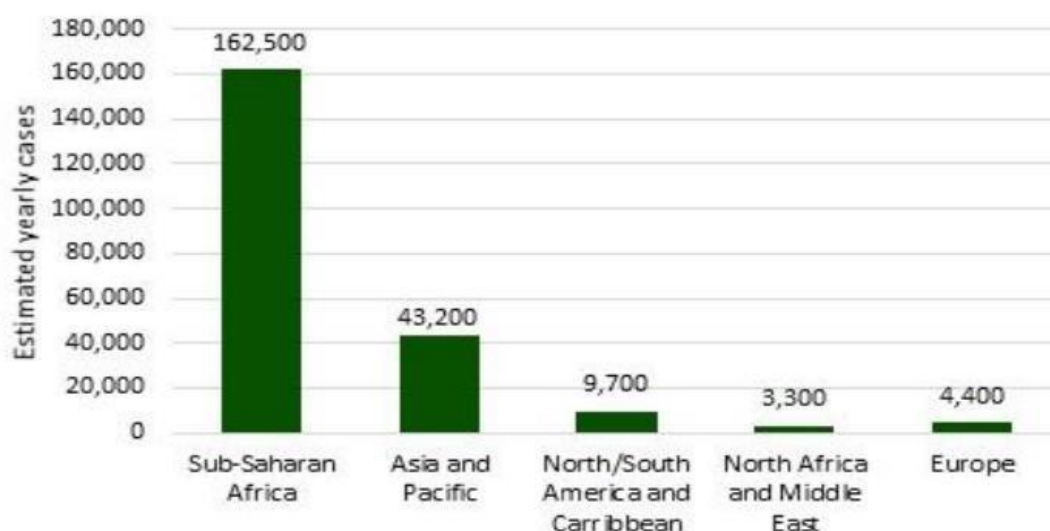


Figure 3 : Estimation globale de la cryptococcose neuroméningée liées au VIH [40].

2.1.4 Physiopathologie

2.1.4.1 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 élection peut être due à la faible teneur de ce tissu en immunoglobulines [24,32].

2.1.4.3 Facteurs prédisposant

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

- **Le sexe** : la cryptococcose est plus observée chez l'homme que chez la femme (sex. ratio 3,5), probablement dû à l'influence génétique et hormonale [33,34] ou le résultat d'une exposition environnementale différente au cours d'activités professionnelles.
- **L'âge** : la cryptococcose est plus rare chez l'enfant que l'adulte. Dans une étude menée à New York, la plupart des enfants avaient acquis des anticorps anti- *C. neoformans* avant l'âge de 5 ans [35]. L'âge avancé peut également constituer un facteur de risque, étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des pathologies chroniques ou que leur fonction immunitaire se détériore avec l'âge.

2.1.4.4 Les raisons de l'atteinte élective du système nerveux central (SNC) Les facteurs solubles anti-cryptococciques, présents dans le sérum, sont pratiquement absents dans le liquide céphalo-spinal (LCS) qui est un bon milieu de culture pour le cryptocoque. La réaction inflammatoire dans le LCS est quasiment absente, ce qui est sans doute en rapport avec une anomalie locale des facteurs chimiotactiques 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 [24,36].

2.1.4.5 Histoire naturelle

L'histoire naturelle de la maladie évolue en plusieurs phases : forme primaire, localisée aux poumons, asymptomatique ou non, dissémination par voie aérienne, sanguine et lymphatique responsable d'une forme neuroméningée et/ou septicémique [37].

2.1.5 Aspects cliniques

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

2.1.5.1.1 Au début

La présentation clinique de la cryptococcose dépend en partie comme on l'a vu, de la variété de *C. neoformans* impliquée, voire, à l'intérieur d'une même variété, du sérotype.

Elle est également différente selon le statut immunitaire de l'hôte : évolution plutôt aigüe chez l'immunodéprimé, avec une maladie souvent d'emblée disséminée ; évolution plus chronique chez l'immunocompétent, localisée, parfois fluctuante (le « *Waxing and waning* » des anglosaxons), entrecoupée de périodes asymptomatiques [37].

2.1.5.1.2 Phase d'invasion

La porte d'entrée est pulmonaire dans la très grande majorité des cas. Cependant des cas de transmission suite à une greffe d'organe ont été décrits [27]. Actuellement aucun cas de transmission interhumaine directe par voie respiratoire n'a été décrit [24]. Elle peut se manifester par :

- **Les céphalées** : frontales, temporales ou rétro orbitaires résistantes aux antalgiques. C'est le symptôme le plus fréquent car présent à 75 % des cas [38,39].
- **Le syndrome méningé avec raideur de la nuque** n'est retrouvé qu'à environ 30 % des cas [40].
- La fièvre rarement supérieure à 39° C est présente dans 60 à 80 % des cas.
- Les vomissements, les vertiges.

2.1.5.1.3 Phase d'état

Elle se manifeste le plus souvent par :

- Les Signes HTIC : céphalées intenses, vomissements ;
- 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.
- 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 [41,42].

2.1.5.1.4 Évolution

Le délai moyen de la symptomatologie est de 15 jours pour les auteurs africains [43] et moins d'une semaine pour les séries européennes. Cela s'explique par des raisons socio-économiques.

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

➤ L'atteinte pulmonaire

Elle est souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Chez le sujet séropositif, elle s'accompagne de signes fonctionnels dans 5 à 25 % des cas : dyspnée, toux avec expectoration minime, parfois h mopto ique, douleurs thoraciques, fièvre ; elle est souvent asymptomatique et de découverte fortuite.

L'auscultation est généralement normale. Chez le sujet très immunodéprimé, l'atteinte cryptococcique peut réaliser un syndrome de détresse respiratoire aiguë [44].

Les aspects radiologiques sont variables [45,46] : les opacités très intra parenchymateuses uniques ou multiples siégeant préférentiellement au sommet (aspects plus volontiers retrouvés chez les patients immunocompétents) ; une pneumopathie interstitielle segmentaire ou

bilatérale (évoluant volontiers vers la fibrose) ; une atteinte pleurale, ganglionnaire (rares) ; et des images de miliaires (chez les patients sévèrement immunodéprimés).

En fait chez le sujet séropositif au VIH, rien ne peut distinguer cliniquement ou radiologiquement l'atteinte cryptococcique d'une autre infection opportuniste, et hormis la coexistence des signes pulmonaires avec une méningo-encéphalite, seul le lavage broncho alvéolaire (LBA) permettra d'établir le diagnostic [20]. Elle précède habituellement l'atteinte neuroméningée [47].

➤ **L'atteinte neurologique**

C'est la localisation la plus fréquente et selon les régions du monde, elle peut atteindre jusqu'à 10 % des personnes souffrant de SIDA [48]. Elle survient dans un contexte d'immunodépression avancée ($CD4 < 100$) [49].

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 [20,41,43].

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 [50].

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 [24]. L'atteinte d'un nerf crânien est évocatrice dans 2 % des cas [24,36].

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

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

Le LCS est en général hypertendu et clair (la PL soulage transitoirement le patient). Des éléments y seraient nombreux mais ne dépassent pas 800/mm³ souvent à prédominance de polynucléaires neutrophiles ont été décrits [24].

La protéinorachie est élevée (supérieure à 0,49 g/l, elle peut atteindre 6 g/l) [41]. La chlorurachie basse, la glycorachie effondrée (inférieure à 0,30 g/l). Chez les patients très immunodéprimés,

le LCS peut être normal sur le plan cellulaire et biochimique mais le cryptocoque poussant en culture [46,51] [52,55].

➤ L'atteinte cutanée

Elle résulte toujours d'une dissémination hématogène. L'atteinte cutanée survient dans 10 % des cas et témoigne de la dissémination de l'infection [51]. Les lésions sont d'aspect variable, indolores et prédominent à la face et au cuir chevelu [52].

La lésion typique est une papule qui grossit en pustule ombiliquée finissant par s'ulcérer, des masses sous cutanées ou des ulcérations à bords irréguliers. Chez les patients atteints de SIDA, elles peuvent ressembler à des lésions de *Molluscum contagiosum* [52].

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



Figure 4 : Lésions cryptococciennes cutanées sur le visage : forme vésiculeuse herpétiforme (A) ; forme papuleuse ombiliquée (B) [26]; forme papuleuse ombiliquée sur le tronc d'un patient immunodéprimé dans le SMIT (C)

2.1.5.2.1.4 Les formes associées

Ces formes sont découvertes suite à une recherche systématique de *Cryptococcus neoformans* dans le LCS. Cette ponction lombaire légitime et justifiée par la présence d'un syndrome méningé franc d'installation rapide, montrera après colorations et cultures sur milieux

appropriés la présence de bactérie cohabitant avec le cryptocoque. Cette forme survient le plus souvent sur le terrain immunodéprimé [24].

2.1.5.3 Diagnostic positif :

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

2.1.5.3.1 Les signes cliniques

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

2.1.5.3.2 Diagnostic biologique

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

- **Détection des antigènes solubles polysaccharidiques de *Cryptococcus***
- **Examen direct du LCS** après coloration à l'encre de chine. Il met en évidence des levures encapsulées (70 à 80 % de cas) [24]. Cet examen a une spécificité de 100 % et une très grande sensibilité 90 %. La cytochimie peut être normale ou anormale.
- **Culture du LCS sur milieu de Sabouraud** : le critère formel du diagnostic de cryptococcose est apporté par la culture du LCS qui permet l'identification définitive et la détermination du sérotype de la levure. La culture positive après 48 heures d'incubation. Les cultures négatives au bout de 48 heures doivent être gardées pendant 4 à 6 semaines. Au cours du SIDA la culture est positive dans près de 100 % des cas. Sa négativité peut être due à une très faible quantité de levure [24]. Il est à noter que *C. neoformans* pousse bien à 30 et 37° C alors que la variété *gattii* pousse à 30° C [37].
- Les colonies sont crémeuses, à bords réguliers, brillantes, blanchâtres devenant ocrées en une semaine. Il existe 2 types : lisse si la capsule est peu abondante et muqueuse dans le cas contraire. Le cryptocoque peut être isolé dans d'autres liquides biologiques et tissus : hémoculture, lavage broncho alvéolaire, foie, moelle, urine, lésions cutanées.

Immunodiagnostic :

➤ Antigènes

La fraction antigénique capsulaire majeure est constituée par un GXM et un GalXM en plus faible quantité. Ces antigènes polysaccharidiques solubles ont un grand intérêt diagnostique. Ils sont recherchés habituellement dans le sérum et le LCS, mais également dans le LBA, les urines.

La réaction est très sensible et très spécifique dans les méningo-encéphalites (99 % de LCS positifs). Elle est exceptionnellement négative [53]. Il peut y avoir des réactions faussement positives dues aux macroglobulines présentes dans le sérum des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, de sarcoïdose, de cirrhose, de syphilis, de sclérodémie, de psoriasis, de goutte, de lupus érythémateux disséminé [24].

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 [54].

2.1.5.3.3 Anatomopathologie

Macroscopiquement au cours de la cryptococcose, les lésions sont très variables d'un organe à l'autre. Les plus typiques sont celles observées dans le cerveau en cas de méningo-encéphalite. Il s'agit de lésions de dégénérescence gélatineuse. Les levures se répartissent essentiellement dans l'espace sous arachnoïdien, les méninges sont épaisses, opaques, congestives.

L'atteinte cérébrale se situe préférentiellement dans la substance grise. Rarement on peut observer des collectes évoquant un processus tumoral expansif [24].

Au total, le diagnostic de cryptococcose est facile et repose sur la mise en évidence de la levure capsulée dans l'encre de chine (examen simple et peu coûteux), l'isolement du germe par la culture aisée du champignon sur les milieux usuels et la grande sensibilité de la détection des Ag solubles.

2.1.5.4 Diagnostic différentiel

Il se fait avec les autres causes de méningite à liquide clair à savoir : la méningite tuberculeuse, les méningites bactériennes à liquide clair, les méningites virales, la toxoplasmose cérébrale, les encéphalites et autres processus expansifs intracrâniens non tumoraux.

2.1.5.4.1 La méningite bactérienne

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

L'examen cytologique et biochimique du LCS suspecte le diagnostic en montrant Une pléiocytose à prédominance lymphocytaire, une protéinorachie supérieure à 2 g/l, une hypoglycorachie, une hypochlorurorachie [5].

La radiographie du thorax et l'IDR à la tuberculine sont obligatoires. Rappelons que la miliaire tuberculeuse est une grande pourvoyeuse de méningite lymphocytaire.

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

2.1.5.4.2 Les méningites virales

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

2.1.5.4.3 La toxoplasmose cérébrale

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

Sa prévalence est faible dans les régions au climat chaud et aride [55] ; cette prévalence varie selon les pays, sa gravité chez les sujets immunodéprimés est indépendante de leur origine géographique. Son atteinte focalisée (60 %) est la plus fréquente et responsable de syndromes déficitaires complets ou partiels. Dans la plupart des cas, la fièvre (10 à 72 %) complète le tableau clinique. La ponction lombaire a peu d'intérêt, seule l'imagerie et l'histologie peuvent aider au diagnostic.

2.1.6 Traitement de la cryptococcose

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

2.1.6.1 But

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

2.1.6.2 Moyens

2.1.6.2.1.1 Moyens médicamenteux

- **Amphotéricine B (Am B) injectable 50 mg classique** : cet antifongique appartient à la famille des polyènes, utilisé depuis les années 1950, il a révolutionné le pronostic des méningites à cryptocoque, autrefois constamment mortelles, en permettant alors une guérison de 50 % des cas [24]. 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 [24]. Seule la voie intraveineuse permet d'obtenir des concentrations sériques efficaces, l'Am B ne traversant pas la barrière intestinale.

Sa demi-vie plasmatique est de 24 à 48 heures, et du fait de sa forte fixation aux protéines plasmatiques > 90 %, sa diffusion tissulaire est faible, son élimination est surtout biliaire. La diffusion méningée est très faible, son efficacité dans les atteintes mycologiques neurologiques est secondaire à la pénétration de cette molécule très lipophile dans les méninges et le cerveau [56]. C'est malheureusement un produit toxique : rétention azotée, hypokaliémie, anémie, mauvaise tolérance veineuse nécessitant la mise en place d'un cathéter central, insuffisance rénale (constante, dose dépendante, en général réversible). Les réactions d'intolérance à type de fièvre, frissons et nausées peuvent être observées. Ces effets peuvent être atténués par

l'adjonction de l'acétyl salicylisilate de lysine (Aspégic) injectable 1 g, 30 minutes avant la perfusion, de prométhazine (phénergan) injectable 1 ampoule ou l'hémisuccinate d'hydrocortisone 25–50 mg 1 h avant la perfusion pour améliorer la tolérance. L'administration en perfusion lente (8- 10h) alternée 1 jour sur 2 diminue ce risque toxique dû à l'accumulation sanguine du produit [24,38]. Des posologies élevées d'Am B peuvent ainsi être administrées (3 à 7 mg/kg/j) avec une tolérance correcte.

Cependant, en termes d'efficacité, les résultats ne sont pas aussi spectaculaires que pouvaient le laisser espérer les posologies [24].

– **Flucytosine (5FC) comprimé de 500 mg et en solution pour perfusion à 1 % (flacons en verre de 250 ml) :** c'est une pyrimidine fluorée dont le mécanisme d'action est basé sur la capacité du champignon de l'absorber et de la désaminer. Son spectre d'activité est plus restreint que celui de l'Am B. La diffusion tissulaire est très bonne, sa fixation aux protéines plasmatiques étant faible. Dans le LCS, sa concentration est voisine du taux sérique. Sa demi-vie est de 4 à 6 heures. Elle est éliminée sous forme active dans les urines. Elle est disponible par voie orale et intraveineuse. Son principal effet secondaire est la toxicité hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie) qui peut être évitée en monitorant le taux sérique du produit, qui doit être au-dessus de 25 mg/l et en dessous de 100 mg/l. Par voie orale, la 5FC peut occasionner des troubles digestifs : nausées, diarrhées. Elle est active sur 95% des souches sauvages de cryptocoque, mais si elle est utilisée en monothérapie, des résistances par mutation apparaissent dans 30% des cas [24,36]. L'association avec l'Am B est synergique, permettant d'utiliser des doses plus faibles d'Am B pour en réduire la toxicité [57]. L'association aux triazolés semble également intéressante [58].

– **Les dérivés azolés :** ils se divisent en deux groupes, les imidazolés, peu utilisé dans la cryptococcose, et les triazolés : Fluconazole, Itraconazole.

❖ **Fluconazole (FCZ), en perfusion de 100mg et en gélules de 50-100- 200 mg**

Il est disponible par voie intraveineuse et orale. Il est hydrosoluble, sa biodisponibilité est de 90 %. Il est éliminé principalement par voie urinaire sous forme active. Sa demi-vie est de 26 heures. Il diffuse très bien dans le LCS (concentration de 60 à 80 % des taux sériques) en cas de pathologie méningée ou non [41], la tolérance est bonne. Les tests de sensibilité in vitro sont encore difficiles à maîtriser et à interpréter.

❖ **Itraconazole comprimé de 100 mg et en suspension buvable de 10 mg/ml**

Produit uniquement disponible per os, c'est une molécule liposoluble dont la biodisponibilité est très variable, améliorée en milieu acide et par l'absorption simultanée de graisse. Son taux

de fixation aux protéines est très élevé, son élimination est biliaire et urinaire sous forme de métabolites inactifs.

Le produit est concentré dans le compartiment intracellulaire et notamment dans les phagocytoses [24]. En dépit de sa faible pénétration dans le LCS et en raison de sa lipophilie, l'ICZ est moyennement efficace dans les méningites cryptococciques [59]. 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 [24].

2.1.6.2.1.2 Moyens adjuvants

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

2.1.6.3 Indications

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

2.1.6.3.1 Chez le sujet immunocompétent

- **Les localisations pulmonaires, osseuses, cutanées, viscérales ou urinaires** : dans les cas de cryptococcose pulmonaire isolée et asymptomatique : une surveillance clinique et biologique pendant 2 à 3 mois suffira. Dans les cas symptomatiques, un traitement à base de Fluconazole 200-400 mg/jour pendant 3 à 6 semaines est indiqué.
- Chez les sujets atteints de cryptococcose asymptomatique, une antigénémie positive dans le sérum avec un titre $> 1/8$, ou ceux ayant une localisation urinaire ou cutanée, le traitement recommandé est le Fluconazole (FCZ) 200/400 mg/j pendant 3 à 6 mois [24,36,57,60]. Dans le cas contraire, chez les porteurs sains de *Cryptococcus neoformans*, un traitement standard est recommandé à base d'Am B 0,7-1 mg/kg/j plus Flucytosine (100 mg/kg/j) pendant 2 semaines, suivi d'un traitement à base de FCZ (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines. Le traitement d'entretien avec le Fluconazole peut être continué pendant 6 à 12 mois et dépend de l'état clinique du patient.
- Les sujets immunodéprimés par autres causes que l'infection par le VIH peuvent être traités par le même schéma en tenant compte du site de l'infection [36,57].

2.1.6.3.2 Chez les sujets immunodéprimés par le VIH

Chez le sujet séropositif au VIH, le traitement de la cryptococcose est toujours obligatoire quelle que soit la localisation [61,62].

– **Chez les patients présentant une localisation pulmonaire isolée ou urinaire**, le Fluconazole (FCZ) à 200- 400 mg/j est indiqué. L'impact d'un traitement antirétroviral puissant évoqué aux paravents est de plus en plus discuté. Il est donc recommandé chez les sujets de VIH+ de maintenir le traitement jusqu'à amélioration de l'état clinique et une augmentation du taux de CD4 ≥ 200 cellules /mm³ [62]. Les patients qui ne tolèrent pas le FCZ peuvent prendre comme alternative l'Itraconazole (ICZ) 200-400 mg/j.

– **Chez les patients immunodéprimés sévères**, une combinaison de Fluconazole 400mg/j plus Flucytosine 100-150 mg/j peuvent être utilisée pendant 10 semaines.

– **La localisation neuroméningée** : C'est ici que l'approche thérapeutique est la mieux codifiée. La fréquence des rechutes oblige à la prescription d'un traitement initial dit d'attaque, puis d'un traitement de consolidation jusqu'à ce que le taux de CD4 atteigne 200 cellules /mm³ suivi d'un traitement d'entretien qui sera donné jusqu'à 6 mois après que le taux de CD4 soit supérieur à 200 cellules /mm³. En traitement d'attaque, l'Am B (0,7-1 mg/kg/j) plus 5FC (100 mg/kg/j répartis en 4 prises orales pendant 2 semaines) suivi par le FCZ (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines est le traitement de choix [63,64].

– Après 10 semaines de traitement, la dose de FCZ peut être réduite à 200 mg/j et dépend de l'état clinique du patient et un taux de CD4 ≥ 500 cellules/mm³ et un bon état clinique puis continuer pendant 6 mois. Le second schéma consiste à donner de l'Am B (0,7-1 mg/kg/j) plus 5FC (100 mg/kg/jr pendant 10 semaines, suivis par le FCZ (200-400 mg/j). La forme lipidique de l'Am B peut être une alternative chez les patients ayant une mauvaise fonction rénale [79]. Le Fluconazole 400-800 mg/j plus 5FC 100-150 mg/kg/j pendant 6 semaines est aussi une alternative à l'utilisation de l'Am B mais la toxicité de cette association est grande. Chez les patients dont la maladie est assez grave avec ou sans atteinte neuroméningée, le traitement de choix est l'Am B (0,5-1 mg/kg/j) pendant 6-10 semaines. Dans le cas contraire chez les porteurs sains de cryptocoque, un traitement standard peut être recommandé à base d'Am B (0,7-1 mg/kg/j) puis la Flucytosine (5FC) 100 mg/kg/j pendant 2 semaines, suivis d'un traitement à base de FCZ (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines. Le traitement d'entretien avec le FCZ doit être continué pendant 6 à 12 mois et dépend de l'état clinique du patient [24]. Les sujets immunodéprimés par autre cause que le VIH peut être traités par le même schéma en tenant compte du site de l'infection.

- Le traitement d’entretien doit être d’une part en fonction des critères de gravité initiaux de la cryptococcose, et d’autre part en fonction des autres paramètres du patient (qualité de vie, interférences médicamenteuses...). Enfin devant tous cas de cryptococcose neuroméningée une attention particulière sur la prise en charge de la pression intracrânienne est impérative pour assurer un bon résultat clinique [65].

2.1.6.4 Pronostic

Le pronostic de cette affection est péjoratif, nécessitant un diagnostic et un traitement précoce. L’évolution sous traitement peut être suivie par le dosage régulier de l’antigène cryptococcique dans le LCS à J15, M2 et M12 et la régression des lésions cérébrales (TDM/IRM) dès M1 [66].

2.2 Tuberculose

2.2.1 Définition

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse causée dans la majorité des cas par le *Mycobacterium tuberculosis* (Bacille de KOCH). Les bacilles se propagent par la voie aérienne et atteignent les poumons à partir desquels, ils peuvent se disséminer dans tout l’organisme [67].

Les espèces mycobactériennes appartenant au **MTBC** sont *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinniped2*, *M. suricattae* et *M. mungi* [68].

2.2.2 Épidémiologie

2.2.2.1 Épidémiologie descriptive

La tuberculose demeure un problème de santé publique majeur. La tuberculose est une maladie endémo-épidémique qui sévit dans le monde de façon inégalement répartie [69].

Au niveau **mondial** en **2022**, on estime que 10,6 millions de personnes ont été atteint de la tuberculose et 1,1 millions d’enfants ont développés la tuberculose [70].

En effet, son incidence est basse dans les pays développés (3 pour 100 000 habitants aux États-Unis d’Amérique et 9 pour 100 000 habitants en France), mais très élevée dans certains pays à revenu faible (615 pour 100 000 habitants en Afrique du Sud) [69].

En **2022** selon l’OMS, environ 410 000 personnes ont contracté une tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/TB-RR), seulement deux personnes sur cinq environ ont eu accès à un traitement [70].

Au **Mali**, en **2021** l’incidence de la tuberculose passe de 51 pour 100 000 habitants en **2020** à 50 pour 100 000 habitants en **2021**. Le taux de détection des cas de tuberculose passe de 64% en **2020** à 66% en **2021** toutes les formes confondues [71].

2.2.2.2 Épidémiologie analytique

□ Agent pathogène :

Les mycobactéries (de la famille des *Mycobacteriaceae*, à l'ordre des actinomycétales) sont des bactéries immobiles, acido-alcool-résistantes (**BAAR**), non sporulées aérobies intra et extracellulaires.

Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* a la propriété d'être colorée par la méthode de Ziehl-Neelsen qui met en évidence la richesse en lipide de la paroi.

Le milieu d'isolement classique est celui de Lowenstein Jensen à l'œuf coagulé [72].

□ Transmission :

La tuberculose est une maladie contagieuse, endémo-épidémique, à transmission essentiellement interhumaine. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations et représente la source habituelle de transmission. La transmission du bacille se fait par l'intermédiaire des aérosols de bacille tuberculeux ou gouttelettes de « Pfluge » émises par les malades atteints de lésion ouverte de tuberculose pulmonaire. C'est à-dire par ceux dont l'expectoration contient des bacilles mis en évidence par l'examen microscopique direct [73,74].

□ Facteurs favorisant la contamination

Tout sujet peut développer une tuberculose pulmonaire, mais certaines conditions majorent ce risque :

- L'infection à VIH, les problèmes sociaux (précarité et promiscuité), la toxicomanie ;
- La migration des populations originaires des pays à forte endémie tuberculeuse ;
- L'immunodépression autres que le VIH (diabète, cancer, hémopathie maligne, corticothérapie à long court) ;
- La profession de santé en raison du contact des sujets tuberculeux très contagieux [73].

2.2.3 Physiopathologie et immunité

Le bacille de la tuberculose a la propriété de survivre et de se multiplier dans les macrophages des sujets non immuns. Sa multiplication lente et inexorable ne peut être arrêtée que par une réaction immunitaire spécifique T-dépendante, qui n'est détectée chez l'homme que 6 à 14 semaines après l'infection.

Du fait de la répartition du flux aérien, les bactéries se déposent le plus souvent dans les alvéoles de la partie inférieure ou moyenne des poumons, habituellement dans un site unique.

Une réaction inflammatoire non spécifique se développe initialement, réalisant une alvéolite pratiquement cellulaire.

Pendant cette phase qui précède l'instauration de l'immunité spécifique, les bactéries peuvent se disséminer par la voie lymphatique dans les ganglions régionaux (hile, médiastin) puis atteindre de nombreux organes par la voie hématogène après avoir transité par le canal thoracique.

Habituellement, l'immunité cellulaire permet le contrôle de l'infection de la tuberculose de rester muette, et dont la seule trace est la présence d'une réaction tuberculeuse positive. Un petit nombre de bacilles peut toutefois persister à l'état quiescent dans les sites remaniés et calcifiés (ganglions...).

Dans le cas d'infection (inoculum important) permettant aux bactéries de réaliser une lourde charge microbienne (et antigénique) dans les sites infectieux, ceux-ci peuvent être le siège d'un processus de caséification lors de l'apparition de l'hypersensibilité retardée. Les lésions bacilles, qui ont alors, une traduction radiologique voire clinique, peuvent toutefois être contrôlées grâce à l'action conjointe de la réaction immunitaire spécifique et de l'involution caséuse. En cas de doses infectantes massives d'infections survenant sur des terrains déficients, il est possible d'observer une évolution rapide des foyers infectieux (la pneumonie tuberculeuse de l'enfant et du jeune enfant). Dans ces infections sévères, il n'existe qu'une réaction inflammatoire non spécifique, peu ou pas efficace. Enfin, un foyer quiescent, pulmonaire ou extra pulmonaire peut évoluer pour son propre compte (la tuberculose rénale) ou être à l'origine d'une généralisation hématogène de l'infection (miliaire du sujet âgé) lors d'une baisse des défenses immunitaires [74].

□ Histoire naturelle de la maladie :

À l'absence de traitement au bout de 5 ans, 50% des sujets vont mourir, 25% vont guérir (une auto-guérison grâce à un système immunitaire fort) et 25% évolueront vers la tuberculose chronique contagieuse [72].

2.2.4 Diagnostic

2.2.4.1 Diagnostic clinique

La tuberculose se présente sous deux formes : la forme pulmonaire et la forme extra pulmonaire.

2.2.4.1.1 Forme pulmonaire

a. Primo-infection :

Elle est cliniquement silencieuse dans 95% des cas. Un virage tuberculinique témoigne d'une primo-infection récente. Dans environ 5% des primo-infections, les manifestations cliniques permettent le diagnostic.

Elles comportent : La typho-bacilliose de Landouzy et l'érythème noueux

❖ **La typho-bacillose de Landouzy** : Elle est marquée par une fièvre progressivement ascendante puis en plateau à 39-40° C, une sueur abondante, un pouls rapide et une splénomégalie.

❖ **L'érythème noueux** :

C'est la principale pathologie dominante chez le grand enfant comprenant trois phases :

- Une **phase pré-éruptive** faite de sueurs, d'arthralgie, d'angine et de fièvre à 38,5-40°C
- Une **phase d'état** caractérisée par l'apparition des nodules caractéristiques par leurs sièges qui sont au niveau de la face antéro-interne de la jambe et la crête cubitale.

Ces nodules qui apparaissent de façon bilatérale et symétrique sont au niveau du derme et de l'hypoderme ; ils sont douloureux à la palpation.

- Une **phase évolutive** des nodules qui passent successivement par tous les stades de la biligénèse (rouge, bleu, jaune).

□ **La kérato-conjonctivite phlycténulaire** : Elle se manifeste par la rougeur de la cornée, la photophobie et un larmolement.

À l'examen, l'œil est rouge, les vaisseaux conjonctivaux sont dilatés et même parfois on peut mettre en évidence une ulcération superficielle de la cornée.

Des adénopathies hilaires ou médiastinales sont révélées parfois par la radiographie pulmonaire. Devant toute primo-infection, la recherche de *Mycobacterium tuberculosis* doit être systématique, elle est rarement positive surtout dans les formes cliniquement silencieuses. La primo-infection, reconnue cliniquement lors de sa phase aigüe, doit être traitée comme une tuberculose active. L'évolution naturelle d'une primo-infection non traitée est la guérison apparente, concomitante au développement d'un état d'immunité [75].

b. La tuberculose pulmonaire commune :

C'est la plus fréquente de la maladie qui concerne plus de 70% des cas de tuberculose active. Elle est le plus souvent due à une réactivation de lésions anciennes. La dissémination se fait par voie bronchogène à partir du nodule de primo-infection. Les signes cliniques associent habituellement l'altération de l'état général (l'asthénie, l'amaigrissement, la fièvre et les sueurs nocturnes), les signes respiratoires (la toux prolongée, l'expectoration mucopurulente ou hémoptoïque, les douleurs thoraciques) [76].

La radiographie thoracique est évocatrice, montrant des infiltrats remontant du hile vers les sommets, uni ou bilatéraux, souvent excavés. On observe parfois un nodule isolé (tuberculome), ou un aspect de pneumonie tuberculeuse, dont l'image est systématisée. Des adénopathies médiastinales satellites sont fréquentes. Un épanchement pleural est possible.

L'**IDR** est souvent fortement positive, voire phlycténulaire, mais une **IDR** négative ou un test Igra négatif n'éliminent pas le diagnostic de tuberculose [77].



Figure 5 : Aspect de tuberculose pulmonaire avec nodules [78]

c. La miliaire tuberculeuse :

La miliaire est une forme particulièrement grave de tuberculose, mortelle en l'absence de traitement. Elle est liée à une dissémination lymphatique ou hémotogène, et peut survenir lors de la primo infection tuberculeuse, ou lors d'une tuberculose chronique.

Son diagnostic est difficile, avec une symptomatologie non spécifique et trompeuse. Elle survient surtout chez les patients affaiblis (âges extrêmes, co-infection par le VIH, immunodépression...).

La radiographie pulmonaire est typique et retrouve de multiples micronodules diffus, bilatéraux, d'aspect décrit « **en grain de mil** ».

Au niveau biologique, il est très fréquent de rencontrer une pancytopénie liée à l'infiltration médullaire du BK [79]. Cette pancytopénie et l'immunodépression qui en résulte causent une anergie tuberculinique. La recherche de **BAAR** en examen direct n'est positive que dans 30% des cas et les mises en culture dans 50 à 80% des cas [80]. Une dissémination doit systématiquement être recherchée, permettant de confirmer le diagnostic, mais aussi dans un objectif pronostic.

Les atteintes hépatiques et ophtalmologiques (le tubercule de Bouchut) sont fréquentes, mais les reins, la rate, les méninges, les os et le péricarde peuvent aussi être touchés, avec l'apparition de granulomes miliaires [78].



Figure 6 : Radiographie du thorax de face : Opacités micronodulaires bien limitées et diffuses aux deux champs pulmonaires (miliaire tuberculeuse) [78].

2.2.4.1.2 Tuberculose extra-pulmonaire (TEP)

Les malades présentant une tuberculose extra-pulmonaire ne sont pas contagieux s'il n'y a pas de localisations pulmonaires. Les symptômes qui la caractérisent sont souvent propres aux organes atteints, on peut avoir :

□ La péricardite tuberculeuse

- ❖ La pleurésie tuberculeuse
- ❖ La tuberculose ganglionnaire
- ❖ La tuberculose ostéoarticulaire
- ❖ La tuberculose neuro-méningée
- ❖ La tuberculose uro-génitale
- ❖ La tuberculose cutanée

Il y'a d'autres localisations plus rares à savoir : La tuberculose hépatosplénique, gastro intestinale, hématopoïétique, ORL, tous les organes peuvent être atteints [79].

2.2.5 Diagnostic paraclinique

2.2.5.1 Diagnostic direct

2.2.5.1.1 Diagnostic bactériologique

La bacilloscopie est la méthode la moins couteuse pour le diagnostic de la tuberculose et du suivi.

a) Examens directs des Crachats

Le diagnostic de certitude de la tuberculose repose sur la mise en évidence du **BK** dans les produits pathologiques. Dans la tuberculose pulmonaire, elle permet la recherche des sujets bacillifères qui sont à l'origine de la propagation de la maladie [81].

❖ Principe

Les mycobactéries, du fait de la structure de leur paroi, ne sont pas colorées par les colorants usuels comme ceux utilisés pour la coloration Gram. Elles sont colorées par la fuchsine ou l'auramine et conservent ces colorants malgré l'action conjointe de l'acide et de l'alcool. Elles sont dites acido-alcool-résistantes (**BAAR**). Le prélèvement doit être effectué avant d'instituer un traitement antituberculeux [81].

❖ La coloration

La structure pariétale des mycobactéries permet la fixation irréversible de colorants tels que la fuchsine et l'auramine ou la rhodamine, d'où une spécificité à 100% de cette méthode pour les mycobactéries [81].

Il existe deux méthodes de colorations : La méthode de Ziehl-Neelsen et la méthode de la fluorescence.

-Méthode de Ziehl-Neelsen

La technique de référence pour colorer ces bactéries est la méthode de Ziehl-Neelsen, utilisant la fuchsine phéniquée à chaud, suivie d'une décoloration par une solution d'acide et d'alcool mélangée et d'une contre coloration au bleu de méthylène.

L'observation des frottis est faite au grossissement objectif x 100 du fait de la taille des **BAAR**, une observation d'au moins 300 champs est nécessaire avant de rendre un résultat négatif (20minutes par lame).

Les mycobactéries apparaissent comme de fins bacilles plus ou moins réguliers, roses sur un fond bleu, bleu-vert [81].

b) Diagnostic à partir de la culture

La culture a une sensibilité beaucoup plus élevée que l'examen direct des expectorations au microscope.

Elle permet l'identification des mycobactéries isolées mais aussi de mesurer la sensibilité aux antibiotiques à travers l'antibiogramme. La culture est le gold standard et se fait sur le milieu solide de Lowenstein-Jensen ou sur milieux liquides, avec l'identification de la mycobactérie et de l'antibiogramme. Au bout du vingtième jour, apparaissent la première colonie en aspect de chou-fleur, sèche, à surface rugueuse et de couleur beige crème [81].

2.2.5.1.2 Diagnostic indirect

a) Diagnostic radiologique

❖ Radiographie Standard

Elle peut être faite pour complément d'informations dans la tuberculose. Il existe des images évocatrices mais pas toujours pathognomoniques. La topographie est généralement apicale

(Apex, Fowler). L'explication semble être que la plus grande pression intra alvéolaire de l'oxygène est favorable au BK. Ces lésions sont souvent bilatérales, associant divers types de lésions de manière sélective.

Les lésions radiologiques de la tuberculose sont polymorphes mais la découverte chez un patient qui tousse, d'images nodulaires groupées en amas surtout dans les zones parenchymateuses de croissance sélective du **BK** peut faire évoquer le diagnostic [80].

❖ Radiographie du rachis

Elle peut être faite en cas de tuberculose vertébrale, c'est-à-dire qu'elle sera centrée sur la colonne vertébrale dorsale, lombaire et le coccyx. Grâce au cliché dorso-lombo-pelvien (l'incidence de DESEZE), on peut voir sur une radiographie en phase d'état :

- Une anomalie ostéolytique des plateaux vertébraux : la déminéralisation, le flou, l'irrégularité puis l'érosion ;
- Une anomalie ostéolytique des corps vertébraux adjacents : des géodes typiques en miroir, une ostéolyse, un tassement vertébral traduisant un abcès des parties molles.

A un stade plus évolué non traité, on peut observer :

- Une ostéolyse des corps vertébraux avec tassement vertébral ;
- Une déformation vertébrale (cyphose et scoliose) ;
- L'opacité paravertébrale en fuseau = abcès paravertébral ;
- Une image de reconstitution : condensation péri lésionnelle, des ostéophytes latéraux [80].

b) Autres examens

❖ Méthode d'amplification génétique

Elle consiste à amplifier et à détecter une séquence nucléique spécifique. Le processus est extraordinairement puissant et rapide, car il franchit le temps de génération des bacilles en ne mettant en œuvre que des réactions enzymatiques.

Ces méthodes ont la potentialité d'identifier spécifiquement les **BK** en quelques heures, directement dans les échantillons cliniques sans qu'une culture bactérienne ne soit nécessaire au préalable.

Les plus rapides sont :

- PCR (Polymérase Chain Réaction) de l'ADN des mycobactéries permettant un diagnostic fiable et rapide ;
- RCL (Réaction en Chaîne par Ligase) ;
- Amplification iso thermique d'ARN via un intermédiaire d'ARN.

-Amplification génétique ne peut être appliquée avec la sensibilité à la détection de *Mycobacterium tuberculosis* dans les produits pathologiques à microscopie négative. En revanche, sa sensibilité étant supérieure à 95% pour les prélèvements à microscopie positive, elle pourrait être appliquée à l'identification des **BAAR** visibles à l'examen microscopique [82].

□ Le diagnostic et le test de sensibilité par la méthode de biologie moléculaire

-GeneXpert (Le test Xpert MTB/RIF) :

Le test Xpert MTB/RIF permet la détection du MTBc et des mutations associées à la résistance à la rifampicine grâce à la PCR en temps réel avec détection en simultanée de plusieurs cibles (PCR multiplex) en deux heures.

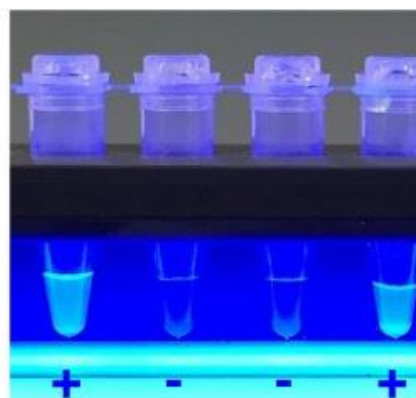
La résistance à la rifampicine est associée à celle de l'isoniazide dans 98,4% des cas et cette association définit la multirésistance (**TBMR**). La température de la salle du laboratoire doit être (15-30°C) [83].

❖ **TB-LAMP** [84]

- Loopamp (Loop Mediated Isothermal Amplification) : est une méthode moléculaire développée par Eiken Chemical Company (Eiken) en partenariat avec FIND (la Fondation pour l'innovation en matière de nouveaux diagnostics) pour le diagnostic de la tuberculose.
- LoopampTM MTBC Detection Kit : est un test qualitatif de diagnostic in vitro pour la détection de l'ADN des mycobactéries du complexe tuberculosis (MTBC) extraites des crachats des patients présentant des symptômes d'infection de la tuberculose.



HumaLoop T



Source: Reproduced with permission of Eiken Chemical CO., LTD., © 2021. All rights reserved.

Tubes de réaction TB-LAMP

Il est recommandé par l'OMS Chez les adultes présentant des signes et symptômes évocateurs d'une tuberculose pulmonaire TB-LAMP comme :

- Test de diagnostic initial en remplacement de l'examen microscopique des frottis d'expectoration pour diagnostiquer la tuberculose pulmonaire
- Test de diagnostic secondaire pour l'examen microscopique des frottis chez les adultes présentant des signes et des symptômes compatibles avec une tuberculose pulmonaire, en particulier lorsque des tests supplémentaires sur des échantillons à frottis d'expectoration négatifs sont nécessaires.
- LF-LAM urinaire est un test d'immunocapture basé sur la détection de l'antigène mycobactérien LAM dans l'urine ; il s'agit d'un test potentiel au point d'intervention pour certaines populations en cours d'évaluation pour la tuberculose.

Il est recommandé par l'OMS :

- En milieu hospitalier pour faciliter le diagnostic de la tuberculose active chez les adultes, adolescents et enfants séropositifs présentant des signes et symptômes de tuberculose (pulmonaire et/ou extrapulmonaire) avec une maladie VIH avancée ou qui sont gravement malades quels que soient les signes et symptômes de la tuberculose et avec un nombre de cellules CD4 inférieur à 200 cellules/mm³.
- En ambulatoire : pour faciliter le diagnostic de la tuberculose active chez les adultes, adolescents et enfants séropositifs présentant des signes et des symptômes de tuberculose (pulmonaire et/ou extrapulmonaire) ou gravement malade quels que soient les signes et symptômes de la tuberculose et avec un nombre de cellules CD4 inférieur à 100 cellules/mm³,
- Pour faciliter le diagnostic de la tuberculose active chez les adultes, adolescents et enfants séropositifs sans évaluer les symptômes de la tuberculose sans symptômes de tuberculose et nombre de cellules CD4 inconnu ou sans symptômes de tuberculose et nombre de cellules CD4 supérieur ou égal à 200 cellules/mm³ sans symptômes de tuberculose et avec un nombre de cellules CD4 de 100 à 200 cellules/mm³.

2.2.6 Traitement

2.2.6.1 Traitement curatif

a) But

- Guérir les malades ;
- Éviter qu'ils ne meurent de la tuberculose ou de ses effets tardifs ;
- Éviter les rechutes ;
- Rompre la chaîne de transmission ;
- Éviter les complications.

Il est essentiel d'atteindre ces objectifs tout en évitant la sélection de bacilles résistants chez les patients contagieux [85].

b) Moyens :

Les moyens utilisés sont les drogues antituberculeuses.

□ Les médicaments antituberculeux sensibles (Première ligne)

Au Mali, quatre molécules sont utilisées pour le traitement de la tuberculose sensible :

- Isoniazide [**H**] 50mg et 150 mg (5mg /kg/J), Rifampicine [**R**] 300mg (10mg/kg /J) ;
- Pyrazinamide [**Z**] 500mg (25-30mg/kg/J), Ethambutol [**E**]100-250mg (15-25mg/kg/J) [81].

□ Les médicaments pour la tuberculose multirésistante (Deuxième ligne)

Au Mali, le **PNLT** a validé le passage au régime court de 9-11 mois par voie orale pour la prise en charge de la **tuberculose** résistante :

- Pyrazinamide (**Z**) 400mg, Bedaquilline 200 mg (Bdq) ;
- Moxifloxacin (Mfx) 400mg, Linézolide 400 mg (Lzd) ;
- Clofazimine 50-100mg (Cfz), Cyclosérine 250 mg (Cs).

NB : Modalités de la Bedaquilline (6 Mois), **Première sous phase** :2 SA (200mg X2/J). **Deuxième sous phase** :22 SA (600 mg/semaines (1/2 jours), et la **Cyclosérine** sera retirée au 4^e mois [81].

□ Les différentes catégories

- **Catégorie I** : Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif ; les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif et les lésions parenchymateuses étendues ; les nouveaux cas de formes graves de tuberculose extra pulmonaire.
- **Catégorie 2I** : Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif (autres que dans la catégorie I) ; les nouveaux cas de tuberculose extra pulmonaire dans les formes moins graves.
- **Catégorie IV** : Les cas chroniques (frottis toujours positifs après retraitement supervisé) et les cas de tuberculose à germe multi drogue résistant (MDR) [81].

NB : Catégorie 2 n'existe plus selon PNLT du Mali.

□ Mesures adjuvantes

- **Corticothérapie** à base de Prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j.
- **Vitaminothérapie** : La pyridoxine à base de vitamine B6 à la dose de 20 mg/jour, pour prévenir les neuropathies périphériques causées par l'isoniazide chez les patients à risque (la grossesse, l'alcoolisme, la dénutrition, les pathologies chroniques, du foie ainsi que chez les nourrissons allaités, une neuropathie préexistante, l'insuffisance rénale et l'infection par le VIH) [37,38].

- **Appui nutritionnel et psychologique :** La tuberculose peut entraîner une malnutrition par l'anorexie qu'elle entraîne. Elle aggrave un état nutritionnel précaire préexistant aggravant à son tour la tuberculose. Un soutien nutritionnel est nécessaire aux tuberculeux pour éviter le cercle vicieux de malnutrition [86].

En outre, le statut stigmatisant qu'a la tuberculose dans la société, la longue durée du traitement ainsi que les multiples effets indésirables des médicaments peuvent contribuer à déprimer ou angoisser le malade et l'influer négativement sur l'observance du traitement, d'où la nécessité du soutien psychosocial apporté soit par le personnel soignant, soit par l'agent communautaire, ou par un personnel plus spécialisé par exemple les psychologues [86].

□ **Surveillance du traitement :**

Tableau I : Suivi de l'examen des frottis d'expectoration pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif [87,88].

Examen des frottis d'expectoration	Régime de 6 mois CAT I et CAT III
A la fin de la phase initiale	Fin du 2 ^e mois (suivi)
Au cours de la phase d'entretien	Fin du 5 ^e mois (suivi)
A la fin de la phase du traitement	Fin du 6 ^e mois (suivi)

Tableau II : Enregistrement des résultats du traitement pour les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif [87].

Guérison	Malade, qui, au début donnant des frottis positifs Malade donnant des frottis négatifs à la fin ou un mois avant la fin du traitement, ainsi qu'une autre fois avant ce dernier examen.
Traitement achevé	Patient qui a terminé son traitement mais pour lequel on ne dispose pas des résultats des examens des frottis d'expectoration à au moins deux occasions avant la fin du traitement.
Echec	Patient qui a terminé son traitement mais pour lequel on ne dispose pas des résultats des examens des frottis d'expectoration à au moins deux occasions avant la fin du traitement.
Mort	Patient mort en cours de traitement, quelle que soit la raison du décès.

Traitement interrompu

Malade ayant interrompu son traitement pendant deux mois ou plus.

Note : Transfert (Le patient transféré vers une unité de soins relevant d'un autre district et pour lequel on ignore le résultat du traitement).

2.2.6.2 Traitement préventif

La priorité de la prévention repose sur :

- Le diagnostic précoce des malades bacillifères et de l'assurance de l'observance thérapeutique ;
- L'hygiène environnementale, le but étant de réduire le risque de contamination ;
- La lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme ;
- Une bonne nutrition ;
- La prévention primaire qu'est la vaccination.

2.3 Virus de l'immunodéficience humaine**2.3.1 Définition et classification du VIH/Sida**

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine responsable du syndrome d'Immunodéficience Acquise appartient à la famille des *Retroviridae*, c'est un virus à ARN monocaténaire, ayant une capsid polyédrique, recouverte d'enveloppe membranaire. Les rétrovirus ont en commun le fait que leur génome doit être rétrotranscrit en ADN proviral par une transcriptase inverse (TI) [89].

2.3.2 Structure et morphologie du VIH

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

On distingue :

- une enveloppe
- une capsid

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

On trouve dans chaque virion une cinquantaine de molécules de chaque enzyme. Le génome est diploïde.

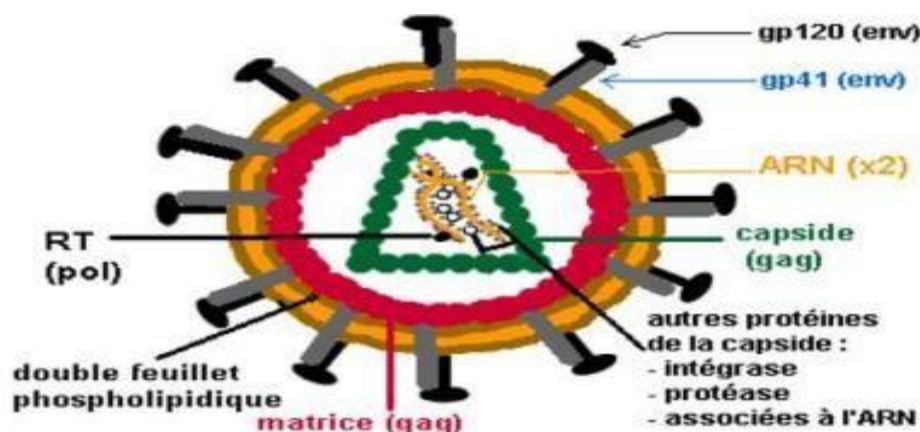


Figure 7 : Structure morphologique du HIV [90]

2.3.3 Épidémiologie

Bien que l'infection à VIH demeure l'un des défis de santé les plus importants au monde, la solidarité internationale qui s'est mise en place au cours de la dernière décennie pour lutter contre ce fléau continue de générer d'extraordinaires progrès.

À l'échelle mondiale, 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2017 [91]. L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions les plus gravement touchées avec 25,6 millions des cas de VIH ce qui représente 69,75% des personnes vivant avec le VIH dans le monde [90]. À l'échelle mondiale, le nombre de nouvelles infections en 2017 avoisinait autour de 1,8 millions [91].

Au Mali, les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographique et de Santé (EDS MV), ont montré une baisse du taux de prévalence du sida de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays à faible prévalence. Globalement, les femmes sont les plus touchées que les hommes (respectivement 1,3% et 0,8%). Le pic de séroprévalence se situe, aussi bien chez les femmes que chez les hommes, dans la tranche d'âge 30-34 ans (2,2%), témoignage d'une épidémie bien installée [92].

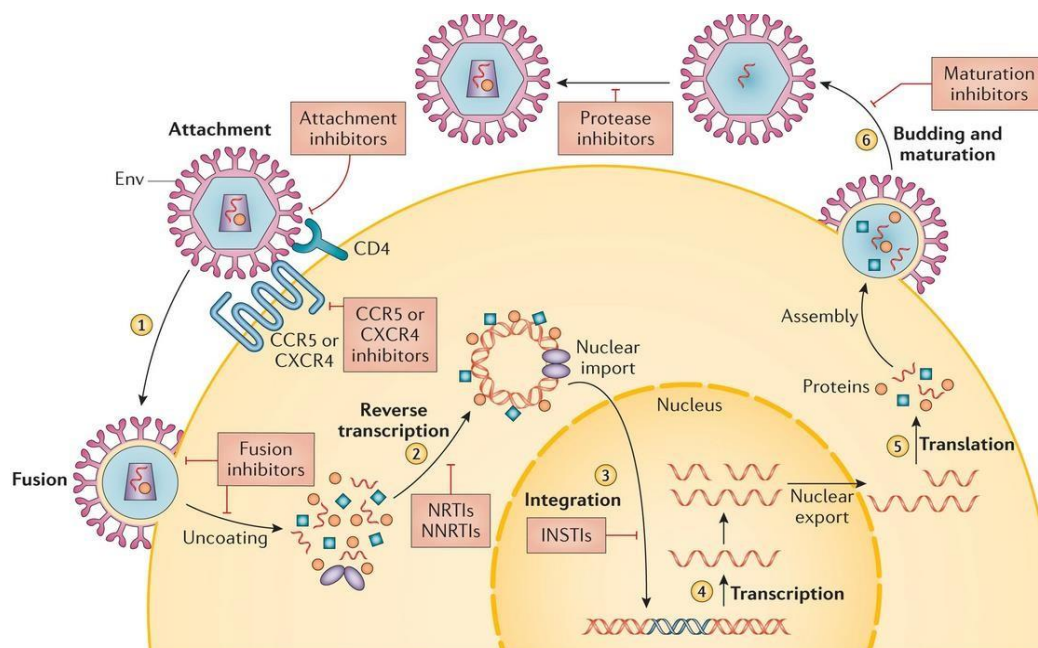


Figure 8 : Cycle du VIH [93]

2.3.4 Mode de transmission

Le virus est présent dans les liquides biologiques de l'organisme des personnes infectées. On le retrouve donc dans le sang, le sperme, le liquide séminal, les sécrétions anales, les sécrétions vaginales et le lait maternel. Les trois principaux modes de transmission sont donc sexuelles, sanguine et verticale (mère/enfant) [94].

2.3.5 Histoire naturelle de la maladie

L'infection par le VIH conduit à la destruction progressive des lymphocytes T CD4⁺ par l'effet cytopathogène du virus et la cytotoxicité de la réponse immunitaire. De façon naturelle, l'infection évolue en plusieurs phases.

La phase de primo-infection, symptomatique ou non, se caractérise par une forte réplication virale, ayant pour conséquence une destruction massive des lymphocytes T CD4⁺. Cette destruction peut être due soit à l'effet cytopathogène du virus, soit à la lyse induite par les lymphocytes T CD8⁺.

La primo-infection est ensuite suivie par la mise en place de la réponse immunitaire spécifique, induisant ainsi une diminution de la charge virale. Pendant cette phase asymptomatique, dont le temps varie entre 8 et 12 ans, ont lieu simultanément la réplication virale et la destruction progressive du système immunitaire. Pendant plusieurs années, les lymphocytes T CD4⁺ sont rapidement renouvelés jusqu'à ce que l'altération des organes lymphoïdes centraux ne permette plus leur régénération. S'ensuit ainsi une phase pré-sida où le système immunitaire affaibli ne peut plus combattre les infections opportunistes qui émergent, avant d'aboutir à la phase sida.

Les mesures de la charge virale (quantification de l'ARN VIH plasmatique) et du taux de CD4 sont des valeurs fortement corrélées à l'évolution de la maladie, et sont les outils de suivi d'un patient. Quant aux anticorps anti-VIH, dont la détection est encore utilisée pour le diagnostic d'une infection VIH, ils ne sont détectables qu'à partir du 21ème jour après l'infection, et l'Ag p24 dès le 14ème jour [95].



Figure 9 : Evolution dans le temps des marqueurs biologiques lors d'une infection VIH [96]

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

Stade clinique 1, il est défini par :

- Patient asymptomatique,
- Lymphodénopathies persistantes généralisées,

Stade clinique 2, défini par :

- Perte de poids modérée inexplicable (inférieur à 10% du poids corporel estimé ou mesuré)
 - Infections récurrentes des voies respiratoires (sinusite, amygdalite, otite moyenne, pharyngite)
 - Zona
 - Chéilite angulaire
 - Ulcérations buccales récurrentes
 - Éruption papulaire prurigineuse
 - Infections fongiques de l'ongle
 - Dermite séborrhéique
- Stade clinique 3**, défini par :

- Perte de poids sévère inexpliquée (supérieure à 10 % du poids corporel estimé ou mesuré)
- Diarrhée chronique inexpliquée depuis plus d'un mois,
- Fièvre persistante inexpliquée (intermittente ou constante, depuis plus d'un mois)
- Candidose buccale (muguet) persistante,
- Leucoplasie chevelue buccale,
- Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente ou en cours
- Infections bactériennes graves (par exemple pneumonie, empyème, pyomyosite, infection osseuse ou articulaire, méningite, bactériémie)
- Stomatite, gingivite ou parodontite aiguë nécrosante
- Anémie inférieure à 8g/100ml, neutropénie inférieure à 500/mm³ ou thrombocytopénie inférieure à 50 000/mm³ inexpliquées.

Stade clinique 4, défini par :

- Syndrome cachectique dû au VIH
- Pneumonie à *Pneumocystis (jirovecii)*
- Pneumonies bactériennes sévères récurrentes
- Infection chronique à herpès simplex (bucco-labiale, génitale ou ano-rectale d'une durée supérieure à un mois, ou viscérale quelle que soit la localisation)
- Candidose œsophagienne (ou candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire)
- Tuberculose extrapulmonaire
- Sarcome de Kaposi Infection à cytomégalo virus (rétinite ou infection d'autres organes)
- Toxoplasmose du système nerveux central
- Encéphalopathie à VIH Cryptococcose extrapulmonaire, y compris la méningite
- Infection mycobactérienne non tuberculeuse disséminée
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Cryptosporidiose chronique
- Isosporose chronique
- Mycose disséminée (histoplasmosse extrapulmonaire, coccidioïdomycose)
- Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B)
- Néphropathie ou myocardiopathie symptomatique associée au VIH
- Septicémie récurrente (y compris à *Salmonella* non typhoïdique)
- Carcinome invasif du col de l'utérus Leishmaniose atypique disséminée

2.3.7 Diagnostic biologique

Le diagnostic de l'infection VIH est fondé sur une méthode sérologique indirecte c'est à-dire sur la détection des anticorps, et reste dans la majorité des cas l'approche diagnostic la plus pertinente et la plus accessible. La mise en évidence du virus par la méthode directe se fait par extraction et RT-PCR de l'ARN viral plasmatique.

2.3.7.1. Diagnostic indirect ou sérologique [97]

2.3.7.1.1 Dépistage

Les tests de dépistage de l'infection par les VIH reposent, d'une part, sur la mise en évidence des anticorps anti-VIH-1 et -2 par méthode immuno-enzymatique de type ELISA ou par test rapide (pour la plupart), et, d'autre part, sur la mise en évidence couplée des anticorps anti-VIH1 et -2 et l'antigène p24 du VIH-1 grâce aux trousse ELISA dites « combinées ». Si le sérum et le plasma restent les liquides biologiques utilisés en priorité pour des questions de qualité, d'autres matrices biologiques telles que le sang total capillaire, les urines ou la salive ont été proposées.

Au Mali, la dernière recommandation du ministère en charge de la santé au travers de la cellule du comité sectoriel de lutte contre le sida préconise l'utilisation du Détermine HIV® puis le SD Bioline HIV® en cas de positivité du premier et le First Response HIV® en cas de discordance entre les deux premiers.

2.3.7.1.2 Confirmation

La technique de référence utilisée des tests sérologiques de confirmation est le Western-blot, où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. La présence d'anticorps contre une protéine donnée est révélée par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la position de la protéine sous la forme d'une bande colorée. Des tests comparables au Western-blot, fabriqués à partir de protéines recombinantes et de peptides de synthèse déposés en bandes séparées sur un support, sont agréés comme réactifs de confirmation. Leur sensibilité est un peu supérieure à celle des Western-blot mais des informations qu'ils apportent sont moins fines [97].

2.3.7.2 Diagnostique direct [97]

- Détection de l'Ag p24 : Elle est essentiellement indiquée aujourd'hui chez le nouveau-né de mère séropositive pour le VIH1 et lors d'une suspicion de primo-infection ;
- Isolement du VIH en culture de cellule : Ceci se fait sur une des cellules mononuclées sanguines ou du plasma du sujet infecté grâce à l'adjonction de cellules mononuclées de donneurs sains qui servent de support pour la multiplication virale ;
- Détection des nucléiques viraux.

- Technique d'hybridation amplifiée sans amplification génique [98].

2.3.8 2.3.9 Traitement curatif

2.3.8.1 But du traitement ARV (TARV) :

Il vise une réduction maximale et durable de la charge virale plasmatique, voire son indétectabilité (en dessous de 50 copies/ml). Cette action a pour corollaire la restauration immunitaire attestée par l'augmentation significative du taux de lymphocytes **CD4+**, ayant pour conséquences :

- L'amélioration de la qualité de vie ;
- L'accroissement de la durée de vie ;
- La réduction de la transmission ;
- La diminution du nombre d'hospitalisation et de décès du fait de la diminution voire de la disparition des infections opportunistes [99].

2.3.8.2 Moyens :

Il s'agit d'un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients, un suivi régulier par le personnel soignant.

Le traitement antirétroviral est une multi thérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques /nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur d'intégrase ou un inhibiteur de protéase (IP) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) et / ou d'autres classes thérapeutiques. Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge. Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale de mise sur le marché et doivent être nécessairement pré-qualifiées par l'OMS [99].

2.3.8.3 Indications du TARV :

Le traitement antirétroviral est indiqué dès la découverte du statut **VIH** positif :

- Le **TARV** est initié immédiatement pour les patients des stades OMS I ou II.
- Il est différé de 7 jours maximum pour les patients des stades OMS III et IV (afin d'éviter l'**IRIS**).

Dans tous les cas, le traitement **ARV** doit être initié dans un délai maximum de 7 jours.

Pour l'initiation au TARV le prestataire doit s'assurer des conditions suivantes :

- Acceptabilité du statut ;
- Informations maximums sur le traitement ; - Acceptabilité du traitement.

Un bilan biologique minimum (NFS, créatininémie, protéinurie, glycémie, ALAT/ASAT, CD4) sera demandé [99].

2.3.8.3.1 Prise en charge :

La prise en charge des patients à l'initiation du traitement ARV se fera par un paquet de soins adapté au statut clinique des PvVIH.

□ Initiation des patients adultes et adolescents

Elle comprend l'information et la préparation du patient, qui porte sur le paquet minimum suivant :

- Information sur la santé sexuelle et reproductive ;
- Dépistage et prise en charge de la santé mentale ;
- Dépistage et prise en charge des Maladies Non Transmissibles ;
- Éducation nutritionnelle ;
- Éducation thérapeutique ;

Dépistage index : Il doit être systématiquement proposé afin de connaître le statut de l'ensemble de la famille et des partenaires sexuels [69].

□ Bilan initial :

- Bilan clinique pré-thérapeutique : Il nécessite un examen clinique minutieux (incluant poids, taille, IMC, pression artérielle, évaluation de la tuberculose) et la recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer ;
- Bilan biologique : En fonction de l'état clinique du patient et du plateau technique.
- Les examens seront demandés selon l'état clinique du patient et du plateau technique : Numération Formule Sanguine (NFS) ; Transaminases (ALAT) ; Glycémie ; Créatinémie et calcul de la clairance ; Numération des lymphocytes TCD4 ; Protéinurie (quantitative ou qualitative) ; Radiographie du Thorax ; Recherche de BAAR et/ou GeneXpert en cas de suspicion TB ; Antigène HBs ; TDR Ac anti-HBc ; TDR Ac anti-VHC ; Groupage Rhésus.

Note : Pour les patients des stades III et IV, si les résultats du bilan ne sont pas disponibles dans le délai des 7 jours, la décision d'initier le traitement est laissée à l'appréciation du prestataire de soin. L'éducation thérapeutique du patient est indispensable à chaque visite [99].

2.3.8.4 Schémas thérapeutiques : [99]

Ils existent trois schémas thérapeutique ARV : 1^{ère} ligne, 2^e ligne et 3^e ligne.

Est considéré comme schéma de **première ligne** :

- Tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf de tout traitement ARV. - Toute substitution en cas d'intolérance par exemple, est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne.

Est considéré comme schéma de **deuxième ligne** : Tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1ère ligne.

a) Schémas de première ligne pour le VIH-1

Chez les adultes et adolescents

Ils associent deux inhibiteurs nucléosidiques /nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur d'intégrase.

Le schéma préférentiel : **Ténofovir (DF) + Lamivudine (3TC) + Dolutégravir (DTG)**.

Le schéma alternatif : **Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) 400**.

Chez les adolescentes et femmes en âge de procréer :

Le schéma préférentiel : **Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Dolutégravir (DTG)**.

Tableau III : Toxicité des ARV de première ligne et substitution recommandées [99].

ARV de première ligne	Toxicité la plus fréquente	Molécule de substitution
DTG	Troubles neurologiques	Raltégravir
TDF	Toxicité rénale	TAF
EFV	Troubles neuropsychiatriques persistantes	ATV/r

Remarques : Ne pas utiliser le Ténofovir en cas d'insuffisance rénale (IR).

La prise du **DTG** peut entraîner :

- Une augmentation de la concentration de la Metformine : Chez les diabétiques ;
- Il existe un risque de diminution de concentration du **DTG** lié aux interactions avec les antiacides, le magnésium et les laxatifs. Ceci nécessite la prise du **DTG**, 2 heures avant ou 6 heures après ces médicaments [99].

b) Schéma de 1^{ère} ligne pour le VIH-2 ou co-infection VIH-1+VIH-2 ou VIH-1 du Groupe O :

Le choix thérapeutique exclut les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le **VIH-2** ou sur **VIH-1** de groupe O.

- Le **schéma préférentiel** est : **TDF + 3TC + DTG** ;
- Le **schéma alternatif** est : **TDF + 3TC + RAL**

Chez les adolescentes et femmes en âge de procréer : Les schémas sont identiques à ceux des adultes et adolescents [99].

c) Traitement de deuxième ligne :

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté. Chez un patient en échec thérapeutique, il est recommandé de renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

Les schémas proposés en deuxième ligne thérapeutique : [99]

Le schéma de 2ème ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La Lamivudine (**3TC**) doit être toujours maintenue en 2ème ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé **VIH-1** ou **VIH-2** de la 1ère ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé : 2 INTI +1 IP boosté

Les IP préférentiels : Atazanavir/ritonavir (ATV/r) ou Lopinavir/ritonavir (LPV/r) [11].

Tableau IV : Les alternatives de 2nde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en 1^{ère} ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel [99].

Schémas 1 ^{ère} ligne	Schémas 2 ^{ème} ligne	Schémas 2 ^e ligne alternatifs
TDF + 3TC + DTG	AZT + 3TC +ATV/r	AZT + 3TC + DRV/r
TDF+ 3TC+ EFV400	AZT + 3TC + DTG	AZT + 3TC + LPV/r
TDF + 3TC+ RAL	AZT + 3TC + ATV/r	AZT + 3TC + DRV/r

d) Traitement de troisième ligne :

Il est indiqué chez les patients sous TARV en échec de 2^e ligne de traitement. Les schémas thérapeutiques de 3^e ligne chez les patients en échec virologique de 2^{ème} ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotypage de résistance.

Tableau V : Les options de schémas thérapeutiques sont les suivantes [99].

Schémas 1 ^{ère} ligne	Schémas 2 ^{ème} ligne	Schéma 3 ^{ème} ligne
--------------------------------	--------------------------------	-------------------------------

TDF + 3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r ou (LPV/r)	DRV/r + DTG (50 mg BID) + ABC/3TC ou ABC
TDF + 3TC + EFV 400	AZT + 3TC + DTG	DRV/r + DTG (50 mg BID) + 1ou 2 INTI*
TDF + 3TC + RAL	AZT + 3TC + ATV/r	DRV/r + DTG (50 mg BID) + 1ou 2 INTI*

***INTI actifs après le génotypage.**

2.3.8.5 Suivi du traitement antirétroviral [99]

- L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.
- **Jour 15** : L'évaluation de l'observance et de la tolérance, l'évaluation des transaminases chez les patients sous Névirapine, de la protéinurie et de créatininémie chez les malades traités par le Ténofovir (TDF).
- **Mois 1** : L'examen clinique inclut le poids, l'évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant : Numération Formule Sanguine (NFS), Transaminases (ALAT), Protéinurie de 24h, Créatininémie/Clairance, Glycémie, Recherche de BAAR systématique.

Après le 1er mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au 3ème mois. Chez les patients sous TDF, la surveillance régulière de la créatininémie et de la clairance tous les mois jusqu'au 3ème mois puis trimestriellement.

Mois 2 : L'examen clinique inclut le poids, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance et de la tolérance.

Mois 3 : L'examen clinique inclut le poids, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant : Numération Formule Sanguine (NFS), Transaminases (ALAT), Cholestérol et triglycérides, Recherche de BAAR en présence ou non de signes d'appel de la TB,

Mois 6, M12 et tous les 6 mois : L'examen clinique inclut le poids, l'évaluation de l'IMC, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance, de la tolérance et de l'efficacité.

Après le troisième mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme au maximum trimestriel. L'évaluation de la réponse immuno-virologique (numération des lymphocytes T CD4 et CV) au cours du traitement ARV sera effectuée tous les six mois ou au moins une fois par an et au besoin.

2.3.9 Traitement préventif

2.3.9.1 Prévention individuelle

Elle se décline comme suit :

- L'utilisation de préservatifs au cours des rapports sexuels avec toute personne séropositive ou dont le statut sérologique n'est pas connu ;
- L'utilisation de seringues à usage unique chez les usagers de drogues et la prise en charge de ces derniers avec l'accès à des programmes de sevrage et de traitement substitutif des opiacés le cas échéant ;
- La protection du personnel de santé contre les contaminations : Le port de gants, de masques, de lunettes lors des examens invasifs et la protection contre les piqûres accidentelles ; - En cas de piqûre ou de contamination cutanée infectante, il faut une prise en charge immédiate de l'AES ;
- L'information des sujets séropositifs sur les risques de transmission du VIH ;
- L'encouragement à la démarche du test de dépistage chez les personnes à risque et la proposition du test devant les symptômes des stades cliniques selon l'OMS [99].

2.3.9.2 Prévention collective

Elle englobe les points suivants :

- Le dépistage des donneurs de sang ;
- La promotion du dépistage dans le respect de la confidentialité des résultats, de la nonstigmatisation des personnes dites à risque, en donnant l'accès à une filière de prise en charge ;
- La stérilisation stricte des matériels d'injections ou d'endoscopies ;
- Les campagnes d'informations en particulier auprès des groupes particulièrement à risque : les professionnels du sexe, les routiers, les usagers de drogues injectables, les HSH et les personnes ayant des rapports sexuels non protégées [99].

2.3.9.3 Prévention de la transmission mère-enfant

L'OMS recommande une approche en quatre points :

- Une prévention primaire de l'infection à VIH chez les femmes en âge de procréer ;
- Une contraception efficace chez les femmes vivant avec le VIH ;
- La prévention de la transmission du virus des femmes séropositives à leurs enfants ; - Un traitement approprié, des soins et un support aux mères vivant avec le VIH, à leurs enfants et leurs familles.

Selon les dernières recommandations, toutes les femmes enceintes et allaitantes vivant avec le VIH devraient être initiées sous une trithérapie antirétrovirale [99].

2.3.9.4 Prophylaxie préexposition

Selon l'OMS, la prophylaxie préexposition au VIH (ou PrEP) à base de Ténofovir devrait être proposée comme moyen additionnel de prévention aux populations à risque substantiel de contamination, et en tant que partie intégrante de l'approche préventive du VIH. Le risque substantiel d'infection à VIH est provisoirement défini par une incidence supérieure à 3 pour 100 personnes/an en l'absence de PrEP. Cette incidence a été identifiée parmi des groupes de HSH, de femmes transgenres et de personnes hétérosexuelles ayant des partenaires sexuels non diagnostiqués ou non traités [99].

2.4 Co-infections de l'infection à VIH et de la tuberculose

2.4.1 Infection par le VIH et le risque de tuberculose

L'infection par le VIH accroît la sensibilité d'un sujet à l'infection par le *M. tuberculosis*.

L'infection à VIH est un facteur aggravant dans l'évolution de la tuberculose latente vers la tuberculose maladie [100].

2.4.2 Conséquence de la co-infection par le VIH et *M. tuberculosis*

Un sujet infecté par le VIH a dix fois plus de risques de développer la tuberculose au cours de la vie comparée à une personne séronégative. Les notifications des cas de tuberculose ont augmenté dans les populations où les deux infections sont courantes [100].

2.4.3 Impact du VIH sur la lutte contre la TB

L'infection par le VIH conduit à un diagnostic avec un excès de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif, à défaut du diagnostic des tuberculoses à frottis positifs. L'infection par le VIH entraîne une surveillance inadaptée de la chimiothérapie antituberculeuse par l'augmentation des effets indésirables des médicaments.

Du fait de l'immunodépression, le taux de guérison est faible et le taux de létalité durant le traitement est élevé.

Les rechutes deviennent fréquentes et les cas de bacilles résistants aux médicaments émergent de nouveau. Malgré ces conséquences, les principes de lutte contre la tuberculose restent identiques même en présence de coïnfection TB/VIH [100].

2.4.4 Schéma de l'évolution de la TB lié au VIH

Lors de la progression de l'infection par le VIH, le nombre et le fonctionnement de lymphocytes **CD4** déclinent. Le système immunitaire devient moins apte à arrêter la multiplication et

l'extension locale de *M. tuberculosis*. Les miliaries tuberculeuses et extra-pulmonaires deviennent alors plus courantes [100].

2.4.5 Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et TB

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (ou IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome) est une complication du traitement antirétroviral, qui résulte d'une réponse inflammatoire anormale et exagérée vis-à-vis des antigènes, des agents infectieux opportunistes présents au moment du rétablissement du système immunitaire.

Les facteurs de risque de survenue sont : un taux bas de lymphocytes **CD4**, une présentation disséminée ou extra-pulmonaire de la tuberculose et un délai court entre le début du traitement antituberculeux et l'initiation des antirétroviraux. On distingue à présent deux catégories cliniques (IRIS paradoxal et IRIS démasquant la TB).

L'IRIS dans sa forme dite « **réaction paradoxale** » est parfois décrite comme un effet secondaire des thérapies antirétrovirales en présence d'un traitement antimycobactérien avec aggravation d'une manifestation clinique ou radiologique de la tuberculose, une fois le traitement antirétroviral débuté. Sa prévalence est estimée à 4-10% des cas. Du point de vue thérapeutique, la survenue d'un TB-IRIS lors du traitement d'une coïnfection **VIH/TB** ne nécessite pas d'interruption de la trithérapie, hormis quelques rares cas avec atteinte neurologique où le pronostic vital est en jeu [101].

2.4.6 Prise en charge :

2.4.6.1 Traitement de la coïnfection VIH/tuberculose chez l'adulte et l'adolescent

Le traitement antirétroviral doit être systématique chez toute personne vivant avec le **VIH** et présentant une tuberculose active [99].

Il doit être initié dans un délai de 7 à 14 jours après le début du traitement antituberculeux (éviter l'**IRIS**). Il existe des interactions médicamenteuses entre les **INNTI**, les **IP** et la Rifampicine. Les patients coïnfectés **TB/VIH** n'ayant aucune contre-indication au Dolutégravir seront traités par le schéma suivant : **TDF + 3TC + DTG (50 mg 2 fois par jour)** [99]. Pour les patients ayant une contre-indication au Dolutégravir, il sera préférable un inhibiteur de protéase boosté en raison de la résistance naturelle aux **INNTI** supérieure à 10% [99].

Le **schéma de deuxième ligne** suivant sera proposé : **TDF + 3TC + ATV/r** [99].

L'**initiation du traitement antirétroviral** se fera selon les modalités suivantes :

- Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : Commencer par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible à partir du 8ème jour sans excéder 14 jours ;

- En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter et continuer le TARV ;
- En cas de tuberculose chez un patient VIH-2 :

Les patients coinfectés **TB/VIH** n'ayant aucune contre-indication au Dolutégravir seront traités par le schéma suivant : **TDF + 3TC + DTG (50 mg 2 fois par jour)** ;

Pour les patients ayant une contre-indication au Dolutégravir, il sera préféré un inhibiteur de protéase boosté.

Le **schéma de deuxième ligne** suivant sera proposé : **TDF + 3TC + ATV/r** [99].

Tableau VI : Traitement ARV à proposer en cas de découverte de TB au cours du traitement ARV selon les lignes thérapeutiques [99].

Première ligne	
TDF + 3TC + DTG	Maintenir le même traitement en donnant le DTG 50 mg deux fois par jour
TDF + 3TC + EFV 400	Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + ATV/r
TDF + 3TC + RAL	Maintenir le même traitement en donnant le RAL 400 mg deux fois par jour Il n'est pas recommandé d'utiliser le RAL600 ou 800 mg.
Deuxième ligne	
Schémas ARV en cours	Commentaires
AZT + 3TC +ATV/r (ou LPV/r)	Maintenir le même traitement
AZT + 3TC + DTG	Maintenir le même traitement en donnant le DTG 50 mg deux fois par jour.

2.4.6.2 Prise en charge psycho- sociale :

Il n'y a aucun moyen de prévoir la réaction d'un individu face à l'annonce de sa séropositivité au **VIH**. Le choc est une réaction normale à l'annonce d'une nouvelle qui menace la vie et peut se présenter sous plusieurs formes (colère, angoisse, peur, culpabilité, déni, suicide).

L'approche psychosociale du traitement implique de fournir une information, d'apporter un soutien psychologique, social et affectif, de permettre l'expression et la discussion des sentiments, de favoriser l'établissement d'une prise en charge sociale et médicale [102].

2.4.6.3 Prophylaxie des infections opportunistes :

Le Cotrimoxazole doit être prescrit à faible dose (400/80 mg) 2 comprimés par jour ou fort (800/160 mg) un comprimé par jour chez :

- Tout patient symptomatique (stade OMS 2, 2I et IV),

- Tout patient ayant un taux de lymphocyte TCD4 $< 350 / \text{mm}^3$.

En cas de réaction au Cotrimoxazole, on procèdera, sous étroite à une surveillance, à un test de réintroduction progressive à raison de $\frac{1}{4}$ de comprimé à augmenter progressivement de $\frac{1}{4}$ de comprimé tous les deux jours jusqu'à la dose normale. On y associera un antihistaminique.

Si le taux des lymphocytes TCD4 est supérieur à $350/\text{mm}^3$ et reste stable pendant au moins 6 mois, la prophylaxie peut être interrompue.

Les pathologies opportunistes infectieuses (exemple : la toxoplasmose cérébrale, la cryptococcose, la pneumocystose, tuberculose) nécessitent une prophylaxie secondaire jusqu'à l'obtention d'un taux des lymphocytes TCD4 supérieur à $350 / \text{mm}^3$ pendant au moins 6 mois [99].

**MATERIEL
&
METHODES**

3 Matériel et méthodes

3.1 Cadre et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le Service des Maladies Infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire du Point G. Il s'agit d'une structure de troisième niveau de référence dans le système sanitaire du Mali. Il est situé au Nord de la ville de Bamako sur la colline du même nom, à 8 km du centre-ville.

Le service des maladies infectieuses est l'unique référence en matière de prise en charge des pathologies infectieuses. Il participe à la formation pratique des étudiants en médecine et des médecins inscrits pour le Diplôme d'Études Spécialisées en Maladies Infectieuses et Tropicales. Il comporte une (1) salle d'accueil, deux (2) salles de consultations, une (1) salle pour l'hôpital du jour, une salle de recherche, 27 lits d'hospitalisation et enregistre en moyenne 250 hospitalisations par an.

3.2 Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive à collecte rétrospective, allant de janvier 2022 à décembre 2023.

3.3 Population d'étude

La population concernée par notre étude a été représentée par tous les patients hospitalisés dans le SMIT pendant la période concernée par la collecte.

3.3.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les patients hospitalisés dans le service pendant la période de collecte avec un diagnostic concomitant de tuberculose et de cryptococcose confirmé dont le dossier médical est disponible et exploitable.

3.3.2 Critères de non-inclusion

- Tous les patients hospitalisés dans le SMIT pendant la période de collecte n'ayant pas un diagnostic de tuberculose et de cryptococcose confirmé.
- Tous les patients hospitalisés dans le SMIT pendant la période de collecte avec un diagnostic de tuberculose sans cryptococcose ou de cryptococcose sans tuberculose.
- Tous les patients hospitalisés dans le service pendant la période de collecte avec un diagnostic de co-infection tuberculose/cryptococcose confirmé dont le dossier médical n'est pas disponible ou disponible mais non exploitable.

3.4 Variables d'étude

Les variables étudiées comprenaient à la fois des variables qualitatives et quantitatives. Elles ont été regroupées en six grandes catégories :

- les données sociodémographiques (sexe, âge, antécédents) ;
- les caractéristiques cliniques (signes fonctionnels et généraux, score de Glasgow, formes cliniques et statut bacillifère de la tuberculose, type d'exéat, évolution à long terme) ;
- les paramètres microbiologiques (résultats du BAAR, test GeneXpert, échelle de positivité bacillaire, antigénémie cryptococcique, culture et encre de Chine sur LCR) ;
- les données radiologiques (lésions à la radiographie thoracique et à la TDM) ;
- les marqueurs biologiques et immuno-virologiques (hémogramme, créatininémie, transaminases, protéinorachie, glycorachie) ;
- et les variables évolutives et pronostiques liées à la co-infection tuberculose–cryptococcose (période et ordre des diagnostics, intervalle moyen entre les deux, traitements antituberculeux et antifongiques).

3.5 Saisie et analyse des données

Les données ont été collectées sur une fiche d'enquête individuelle. La saisie et l'analyse ont été faites sur le logiciel SPSS version 26.0. Pour la comparaison des variables, nous avons utilisé le test exact de Chi-carré de Pearson. Les résultats ont été dits significatifs pour une probabilité $p \leq 0,05$.

3.6 Considérations éthiques

Les règles et principes éthiques ont été respectés particulièrement :

- L'accord des autorités sanitaires notamment le chef de service.
- Chaque fiche de collecte a été anonymisée par l'attribution d'un identifiant numérique unique à la place du nom ;

3.7 Définitions opérationnelles

❖ **Cas de tuberculose** : tout patient pour lequel la tuberculose a été confirmée bactériologiquement ou diagnostiquée cliniquement.

- **Diagnostic confirmé de tuberculose** : tout patient dont la positivité de l'échantillon biologique a été établie par examen microscopique de frottis, les tests moléculaires ou la culture.
- **Cas de tuberculose diagnostiquée cliniquement** : c'est un sujet qui ne remplit pas les critères de confirmation bactériologique, mais chez qui la forme évolutive a été diagnostiquée par un médecin sur la base d'arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques ou histologiques, lequel a décidé de mettre en place un traitement antituberculeux complet.

❖ **Cas de cryptococcose neuroméningée** : tout patient avec une confirmation biologique de la cryptococcose soit par la positivité de la microscopie direct à la coloration à l'encre de Chine du LCS et/ou la positivité de la recherche de l'antigène cryptococcique dans le sang et le LCS et/ou la positivité de la culture du LCS.

3.8 Diagramme de Grant

Période	Nov - Dec 2024	Jan-Mars 2025	Avril 2025	Mai 2025	Juin-Oct 2025	Nove 2025
Activité						
Protocole						
Revue littérature						
Collecte						
Saisie et analyse données						
Rédaction et correction du mémoire						
Soutenance						



RESULTATS



4 Résultats

Entre janvier 2022 et décembre 2023, nous avons colligé 10 cas de co-infection tuberculose–cryptococcose.

4.1 Données sociodémographiques

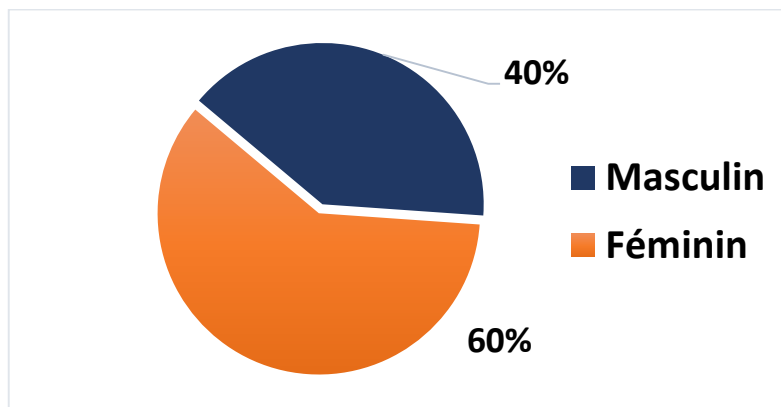


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe.

Le sexe féminin représentait 72% des cas.

Le sex-ratio était de 0,66.

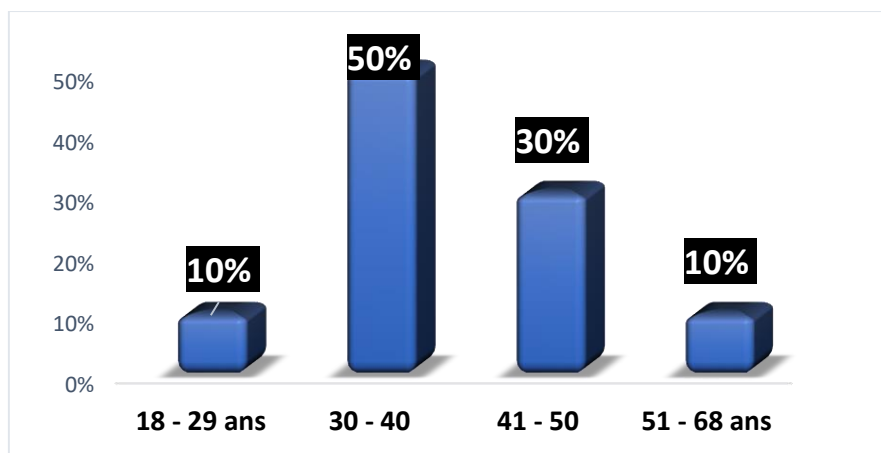


Figure 11 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Les patients âgés de 30 à 50 ans constituaient 80 % des cas.

Les âges extrêmes étaient de 18 et 68 ans, avec une moyenne d'âge de 38,9 ans et un écart type de 11,6 ans.

4.2 Données cliniques

4.2.1 Antécédents

Tableau VII : répartition selon le VIH sous-jacente.

VIH sous-jacente	Effectif	Pourcentage (%)
Oui (type 1)	9	90
Non	1	10
Total	10	100

Dans 90 % des cas, la co-infection survenait chez des patients vivant avec le VIH de type 1.

Tableau VIII : répartition des PVVIH selon le traitement antirétroviral.

TARV	Effectif (n=9)	Pourcentage (%)
Oui (ligne TLD)	7	77,8
Non	2	22,2
Total	9	100

Un traitement antirétroviral de première ligne à base de TLD était en cours chez sept des neuf PVVIH, représentant 77,8 % des cas.

Tableau IX : répartition des PVVIH sous TARV en fonction de l'observance au traitement.

Observance au traitement	Effectif (n=7)	Pourcentage (%)
Oui	4	57,1
Non	3	42,9
Total	7	100

Parmi les sept patients sous TARV, quatre étaient observants, soit 57,1 %.

Tableau X : répartition selon le taux de CD4.

Taux de CD4 (cellules/mm³)	Tuberculose	Cryptococcose
> 200	1	10
100 - 200	1	10
< 100	8	80
Total	10	100

Aucune maladie sous-jacente ou état immunodéprimé n'a pu être identifié chez une patiente (10 %) dont le taux CD4 était de 750 cellules/mm³.

Tous les PVVIH avait un taux de CD4 < 100 cellules/mm³ sauf un (01) cas.

Tableau XI : répartition des PVVIH sous TARV en fonction de l'observance au traitement.

Charge Virale	Effectif (n=5)	Pourcentage (%)
Moins de 50 copies/ml	2	20
Plus de 1 000 copies/ml	3	30
Total	7	100

Parmi les 9 PVVIH, 5 ont réalisé une charge virale, dont 2 présentaient une charge virale indétectable (soit 20 % du total).

Tableau XII : Répartition selon la co-infection VHB.

VHB	Effectif (n=5)	Pourcentage (%)
Moins de 50 copies/ml	2	20
Plus de 1 000 copies/ml	3	30
Total	7	100

Parmi les 9 PVVIH, 5 ont réalisé une charge virale, dont 2 présentaient une charge virale indétectable (soit 20 % du total).
Un cas de positivité au VHB a été retrouvé.

4.2.2 Symptomatologie

Tableau XIII : répartition selon les signes cliniques à l’admission.

Signes cliniques à l’admission	Effectif (n=10)	Pourcentage (%)
Fièvre	9	90
Céphalées	8	80
Insuffisance pondérale (IMC < 18,5 Kg/m²)	7	70
Toux chronique	7	70
Raideur de la nuque	6	60
AEG	5	50
Agitation	1	10
Crises convulsives	1	10

Plus de la moitié des patients ont présentés une association de symptômes : Fièvre, céphalées, insuffisance pondérale, toux chronique et raideur de la nuque. Une altération de l’état général était retrouvée chez 50% des cas.

Tableau XIV : répartition selon le score de Glasgow à l’admission.

Score de Glasgow	Effectif (n=10)	Pourcentage (%)
15	6	60
13	1	1
12	1	1
11	1	1
8	1	1
Total	10	100

Le score de Glasgow était inférieur à 15 chez 04 patients dont un cas de coma légère (8/15).

Tableau XV : répartition selon la période de diagnostic.

Période de diagnostic	Tuberculose	Cryptococcose
Avant admission	2 (20%)	1 (10%)
Après admission	8 (80%)	9 (90%)
Total	10	100

Le diagnostic de tuberculose et de cryptococcose était posé après l'admission dans respectivement 80% et 90% des cas. Dans 2 cas sur 10 l'admission a été faite avec diagnostic de tuberculose.

Tableau XVI : répartition selon la succession de diagnostic dans la co-infection tuberculose/cryptococcose.

Succession de diagnostic	Effectif	Pourcentage (%)
Tuberculose puis cryptococcose	7	70
Cryptococcose puis tuberculose	2	20
Concomitant	1	10
Total	10	100

Le diagnostic de tuberculose était posé avant celui de la cryptococcose dans 7 cas sur 10.

Tableau XVII : Intervalle de diagnostic dans la co-infection tuberculose/cryptococcose.

Intervalle moyen de diagnostic	Effectif	Moyenne	Extrême
Les 02 diagnostics à partir de l'admission	7	9 jours	0 – 22 jours
Au moins un diagnostic avant admission	3	101 jours	63 – 149 jours
Total	10	36 jours	0 – 149 jours

L'intervalle moyen entre les deux diagnostics était de 9 jours dans le cas des diagnostics posés à partir de l'admission (2 cas).

4.3 Les examens diagnostic

4.3.1 Tuberculose :

Tableau XVIII : Répartition des patients selon les examens diagnostics de la tuberculose.

Examens diagnostics de la tuberculose	Positif	Négatif	Non réalisé	Total
Crachat BAAR	4	4	2	10
GeneXpert	7	1	2	10

Huit patients ont réalisé le Crachat BAAR et la GeneXpert. Le premier est revenu positif dans 4 cas et le second dans 7 cas.

Tableau XIX : répartition selon l'échelle de positivité des résultats de bacilloscopie des expectorations (n=4).

Échelle de positivité	Effectif	Pourcentage (%)
Positif A +	1	25,0
Positif A ++	2	50,0
Positif A +++	1	25,0
Total	4	100

La charge bacillaire était modérée dans la moitié des cas positifs, avec environ 1 à 10 BAAR par champ sur au moins 50 champs.

Tableau XX : répartition selon les résultats du test GeneXpert MTB/RIF pour la tuberculose (n=8).

GeneXpert MTB/RIF		Effectif (n=8)	Pourcentage (%)
Présence de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Déecté	7	87,5
	Non déecté	1	12,5
Charge bacillaire	Présence minimale	2	12,5
	Faible	4	50,0
	Modérée	1	12,2
Résistance à la rifampicine	Déecté	-	-
	Non déecté	7	87,5
	Indéterminée	-	-

Le *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) était déecté et avec une sensibilité à la rifampicine dans 87,5% des cas. La charge bacillaire était faible dans la moitié des cas.

Tableau XXI : répartition selon les lésions à la radiographie thoracique (n=10).

Lésions à la radiographie thoracique	Effectif	Pourcentage (%)
Infiltrats pulmonaires	5	50
Lésions miliaires	3	30
Cavernes	2	20
Fibrose	2	20
Épanchement pleural	1	10

Les infiltrats pulmonaires (50%) et les lésions miliaires (30%) étaient plus représentés. Les cavernes et fibroses étaient de 2 cas chacune. 01 cas d'épanchement pleural était retrouvé.

Tableau XXII : répartition selon les lésions à la tomodensitométrie (n=2).

Lésions à la TDM	Effectif	Pourcentage (%)
Lésions miliaires + Adénopathies mésentériques	1	10
Image d'une méningo-encéphalite + un foyer d'abcès	1	10

La TDM retrouvait des lésions miliaires associés aux adénopathies mésentérique dans 1 cas. Une image d'une méningo-encéphalite avec un foyer d'abcès était également retrouvée.

Tableau XXIII : Répartition des patients selon les formes cliniques de la tuberculose.

Tuberculose / Formes cliniques	Effectif (n=10)	Pourcentage (%)
Pulmonaire	7	70,0
Méningée	1	10,0
Disséminée (miliaire)	3	30,0

Parmi les 10 cas étudiés, la tuberculose pulmonaire (7 cas) et la tuberculose miliaire (3 cas) constituaient les formes cliniques les plus fréquentes.

Tableau XXIV : Prévalence des formes de tuberculose selon le statut bacillifère.

Tuberculose / statut bacillifère	Effectif	Pourcentage (%)
TPM+	5	50,0
TPM-	1	10,0
Miliaire TB bacillifère	2	20,0
Miliaire TB non bacillifère	2	20,0
Total	10	100

Les formes bacillifères dominaient. TPM+ représentait 50 %. La tuberculose miliaire bacillifère atteignait 30 %.

4.3.2 Cryptococcose

Tableau XXV : Répartition des patients selon les examens diagnostics de la cryptococcose.

Examens diagnostics de la cryptococcose		Positif	Négatif	Non réalisé	Total
Antigénémie cryptococcique	Sang	9	-	1	10
	LCR	3	2	5	10
Encre de Chine		5	1	4	10
Culture		6	-	4	10

Antigène cryptococcique sanguin : Très forte positivité (9/10 cas).

Culture : avec 100 % de positivité parmi les tests réalisés (6/6 cas).

Encre de Chine : Majoritairement positive parmi les examens effectués (5/6 cas).

* Espèce identifiée : *Cryptococcus neoformans* était présent dans 100 % des cas analysés.

Tableau XXVI : Répartition des patients selon la protéinorachie.

Protéinorachie	Effectif	Pourcentage (%)
Normale	1	10,0
Hyperprotéinorachie	3	30,0
N/A	6	60,0
Total	10	100

L'hyperprotéinorachie était présente dans 3 cas.

Tableau XXVII : Répartition des patients selon la glycorachie.

Glycorachie	Effectif	Pourcentage (%)
Hypoglycorachie	4	40,0
N/A	6	60,0
Total	10	100

L'hypoglycorachie prédominait (40%).

Tableau XXVIII : Profil cytologique du liquide céphalorachidien (LCR) chez les patients étudiés.

Patient	Globules blancs (/mm ³)	PNN	Lymphocytes
1	10	6	4
3	1	-	-
4	400	360	40
5	2	-	-

Trois patients présentent une cellularité faible (1 à 10 GB/mm³). Un patient présente une hypercytose majeure (400 GB/mm³). Un patient présente une forte prédominance PNN (360).

4.4 Données thérapeutiques

Tableau XXIX : Distribution des schémas thérapeutiques antituberculeux parmi les cas étudiés.

Schémas thérapeutiques antituberculeux	Effectif	Pourcentage (%)
2(RHZE)/4(RH)	8	80,0
2(RHZE)/10(RH)	2	20,0
Total	10	100

Le schéma 2(RHZE)/4(RH) prédominait (80%). Le schéma 2(RHZE)/10(RH) représentait 20 %.

Tableau XXX : Répartition des patients selon le traitement CNM.

Molécule utilise pour traitement CNM	Effectif	Pourcentage (%)
Fluconazole DC=1200mg/j puis DE	10	100,0
Total	10	100

Le fluconazole était l'antifongique utilisé dans le traitement de la cryptococcose neuroméningée (CNM). La dose de charge était de 1 200 mg/g.

Tableau XXXI : Répartition des patients selon des résultats de l'hémoграмme.

NFS	Bas	Élevé	Normal	Total
Taux d'Hémoglobine	9	-	1	10
Moyenne : 8,72 ; Extrêmes : 3,90-11,30				
Globules Blancs	3	2	5	10
Moyenne : 8011 ; Extrêmes : 3500-20100				
Plaquette	5	1	4	10
Moyenne : 714100 ; Extrêmes : 148000-3460000				

Tous les patients étaient anémiés. Le taux d'hémoglobine moyen était 8,72g/dl.

Le nombre des globules blancs s'étendait de 3 500 à 20 100 avec une moyenne de 8 011.

Une thrombocytose était retrouvée dans la moyenne des cas soit 714 000.

Tableau XXXII : Répartition des patients selon des résultats de la créatininémie.

Créatininémie	Effectif	Pourcentage (%)
Normale	4	40,0
Élevée	3	30,0
N/A	3	30,0
Total	10	100

La créatininémie était élevée dans 3 cas sur 10.

Moyenne : 118,17

Extrémités : 60 - 208

Tableau XXXIII : Répartition des patients selon des résultats des transaminases.

Transaminases	Élevé	Normal	N/A	Total
ALAT	5	3	2	10
Moyenne : 42,93 ; Extrêmes : 11-95				
ASAT	6	2	2	10
Moyenne : 57,52 ; Extrêmes : 16-163				

Les transaminases étaient élevées dans la majorité des cas soit 50% de ALAT et 60% de ASAT.

La moyenne pour ALAT était de 42,93 et pour ASAT de 57,52.

Tableau XXXIV : Répartition des patients selon le type d'exéat.

Type d'exéat	Effectif	Pourcentage (%)
Exeat	4	40,0
Décès	5	50,0
Sortie Contre Avis Médical	1	10,0
Total	10	100

La moitié des cas soit 5 patients (50 %) était décédé. 4 patients (40 %) ont été libérés sur décision médicale. 01 cas de Sortie Contre Avis Médical (SCAM).

Tableau XXXV : Répartition des patients selon l'évolution à long terme.

Évolution à long terme	Effectif	Pourcentage (%)
Vivant	3	30,0
Décès	7	70,0
Total	10	100

Les décès représentaient 70% des cas (7 patients sur 10) à long terme.

4.5 Description de quelques cas

Cas 1

Une jeune femme de 18 ans s'est présentée aux urgences avec une fièvre chronique, une toux et des symptômes de méningite, notamment une raideur de la nuque et un score de Glasgow à 8/15. Son taux de lymphocytes CD4+ était de 750 cellules/mL. La patiente présentait une perte de poids progressive, avec un indice de masse corporelle (IMC) de 13,6 kg/m² à l'admission. La tuberculose a initialement été diagnostiquée par un test Xpert M. tuberculosis /résistance à la rifampicine (MTB/RIF) positif, réalisé par aspiration gastrique. Trois jours plus tard, l'examen microscopique d'un échantillon de liquide céphalo-rachidien (LCR) coloré à l'encre de Chine a révélé la présence de tuberculose. De plus, l'analyse du LCR a montré une numération cellulaire totale de 10 cellules/mm³ avec 60 % de polynucléaires et 40 % de lymphocytes. Les taux de glucose et de protéines dans le LCR étaient respectivement de 2,34 mmol/L et 0,89 g/L. De plus, la recherche d'antigène cryptococcique (CrAg) dans l'échantillon de LCR s'est révélée positive. La culture fongique de cet échantillon sur milieu de Sabouraud a mis en évidence la présence de *Cryptococcus neoformans*. Les analyses sanguines ont révélé une glycémie normale (deux glycémies à jeun à 0,97 et 0,92 g/L) et une hypoprotéïnémie à

47,61 g/L. La patiente ne présentait aucune maladie immunosuppressive sous-jacente et sa sérologie VIH était négative à trois reprises. Son électrophorèse de l'hémoglobine était normale (hémoglobine A [Hb-A] : 97,8 % ; Hb-A2 : 2,2 %) et ses taux de marqueurs tumoraux étaient normaux (alpha-fœtoprotéine : 6,5 ng/mL ; CA 125 : 27 U/mL ; CA 15-3 : 18 U/mL ; CA 19-9 : 12 U/mL ; et antigène carcinoembryonnaire : 0,92 ng/mL). Un traitement antituberculeux par fluconazole a été instauré. La patiente est décédée neuf semaines après son admission.

Cas 2

Un homme de 32 ans, séropositif pour le VIH, suivait un traitement antirétroviral (TAR) (comprenant du ténofovir disoproxil 300 mg, de la lamivudine 300 mg et du dolutégravir 50 mg) depuis 37 jours avant son admission. Il avait des antécédents de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement, traitée avec succès et déclarée guérie en 2021. Un diagnostic de méningite cryptococcique (MC) a été suspecté en raison de céphalées persistantes et confirmé par des résultats positifs à l'examen microscopique direct après coloration à l'encre de Chine et à la culture du LCR. De plus, un échantillon de LCR était positif pour l'antigène cryptococcique (CrAg). L'examen du LCR a révélé une numération cellulaire totale de 1 cellule/mm³, un taux de glucose de 1,83 mmol/L et un taux de protéines de 0,5 g/L. Le taux de lymphocytes CD4⁺ du patient était de 9 cellules/mL et sa charge virale de 93 079 copies/mL. Durant son traitement anticryptococcique en phase de consolidation, le patient a présenté une toux chronique, une fièvre intermittente et nocturne, ainsi qu'une perte de poids (IMC : 14,45 kg/m²). Les expectorations se sont révélées positives aux bacilles acido-alcool-résistants et aux tests Xpert MTB/RIF, la culture ultérieure confirmant la présence de *Mycobacterium tuberculosis* et conduisant au diagnostic de tuberculose récurrente. Outre le traitement de la cryptococcose, un traitement antituberculeux a été instauré : deux mois de HRZE (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) suivis de quatre mois de HR (isoniazide et rifampicine). Le patient a poursuivi son traitement antirétroviral avec une dose supplémentaire de dolutégravir (50 mg/j) en raison de l'interaction médicamenteuse entre le dolutégravir et la rifampicine. L'évolution clinique a été favorable et le patient a pu quitter l'hôpital. Au cinquième mois de suivi après sa sortie de l'hôpital, l'IMC du patient a augmenté à 18,8 kg/m², indiquant un bon pronostic.

Cas 3

Une femme de 32 ans, récemment diagnostiquée séropositive pour le VIH, présentait une toux persistante, une fièvre vespérale prolongée, une fatigue, une perte de poids inexpliquée (supérieure à 10 % du poids corporel) et des sueurs nocturnes. Son IMC était de 21,30 kg/m²,

son taux de lymphocytes CD4⁺ de 138 cellules/mL et sa charge virale de 40 copies/mL. La radiographie pulmonaire a révélé une tuberculose miliaire. Les examens d'expectorations et de LCR étaient positifs au test Xpert MTB/RIF. De plus, un échantillon de LCR était positif pour l'antigène cryptococcique (CrAg). L'examen microscopique direct du LCR après coloration à l'encre de Chine a montré des résultats positifs, la culture ultérieure révélant la présence de *C. neoformans*. Le nombre de leucocytes et la concentration de protéines dans le LCR étaient respectivement de 400 cellules/ μ L (10 % de lymphocytes) et de 0,90 mg/dL. Le patient a donc reçu un diagnostic de tuberculose pulmonaire, de méningite tuberculeuse et de cryptococcose concomitantes et a débuté un traitement antituberculeux de 12 mois ainsi qu'un traitement anticryptique, avec une bonne observance. Un mois plus tard, un traitement antirétroviral (TAR) associant ténofovir disoproxil 300 mg, lamivudine 300 mg et dolutégravir 100 mg a été instauré. Au deuxième mois de suivi, le patient était toujours en vie, présentant une nette amélioration clinique et une prise de poids (IMC : 22,77 kg/m²).



DISCUSSION



5 Commentaires et discussions

5.1 Limites de l'étude

- Taille de l'échantillon réduite (10 cas), limitant la généralisation des résultats.
- Absence de certains examens spécialisés (IRM, flucytosine, ponction lombaire systématique).
- Suivi à long terme incomplet pour certains patients, notamment ceux sortis contre avis médical.
- Manque de données sur l'observance thérapeutique et les interactions médicamenteuses.
- Contexte monocentrique (service unique), ne permettant pas une comparaison interrégionale.

5.2 Données sociodémographiques

5.2.1 Selon le sexe

Le sexe féminin représentait 72 % des cas, avec un sex-ratio de 0,66. Cette prédominance féminine peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Les femmes vivant avec le VIH (PVVIH) peuvent présenter une susceptibilité accrue aux infections opportunistes comme la cryptococcose et la tuberculose, en raison de facteurs biologiques et sociaux. Aussi, les inégalités d'accès aux soins, la stigmatisation et les rôles sociaux peuvent retarder le diagnostic et le traitement chez les femmes, augmentant ainsi le risque de coïnfection.

Une étude menée aux cliniques universitaires de Lubumbashi [103] a également observé une prédominance féminine dans la coïnfection VIH-tuberculose (78,9 % vs 46,8 %, $p=0,01$).

En revanche, Coulibaly et al [104] ont rapporté une prédominance masculine (54 %) dans leur cohorte de patients coinfectés VIH/TB, avec un sex-ratio H/F de 1,16.

La prédominance féminine observée dans notre série est cohérente avec certaines études africaines, mais elle reste variable selon les contextes géographiques et les caractéristiques des populations étudiées. Cela souligne l'importance d'une approche genrée dans la prise en charge des coïnfections.

5.2.2 Selon les tranches d'âge

Nous avons retrouvé que 80 % des patients avaient entre 30 et 51 ans. Les âges extrêmes étaient de 18 et 68 ans, avec une moyenne de 38,9 ans. Cette tranche d'âge correspond à la population active, souvent exposée à des facteurs de risque tels que : La prévalence VIH est élevée chez les jeunes adultes. Des conditions de vie précaires, favorisant la transmission de la tuberculose. Et une immunodépression progressive qui augmente le risque de cryptococcose.

Coulibaly et al [104] ont rapporté une moyenne d'âge de $42 \pm 10,9$ ans, avec une prédominance dans la tranche 40–64 ans (61,2 %). Une étude au CSREF de Bamako [105] a identifié la tranche 30–40 ans comme la plus touchée par la coïnfection VIH/TB (36 %).

La concentration des cas dans la tranche 30–51 ans est en accord avec les données régionales et internationales. Elle reflète la vulnérabilité des adultes jeunes à la coïnfection, justifiant des stratégies ciblées de dépistage et de prévention dans cette population.

5.3 Antécédents

5.3.1 Infection par le VIH et traitement antirétroviral

Neuf patients (90 %) étaient infectés par le VIH, dont sept (70 %) sous traitement antirétroviral (TLD). Le VIH est le principal facteur de risque de coïnfection tuberculose-cryptococcose, en raison de l'immunodépression profonde qu'il induit. Le schéma TLD (Tenofovir–Lamivudine–Dolutégravir) est aujourd'hui recommandé en première ligne pour sa puissance virologique et sa tolérance. Cependant, l'efficacité du TARV dépend de l'observance et du stade de l'immunodépression au moment de l'initiation.

Le guide de l'OMS sur la coïnfection TB/VIH souligne que la tuberculose est l'infection opportuniste la plus fréquente chez les PVVIH, et que le TARV permet de réduire la mortalité de plus de 40 % [106]. De Castro et al [107] ont montré que les patients sous Dolutégravir (DTG) peuvent avoir une réponse virologique satisfaisante même en présence de tuberculose, mais les interactions médicamenteuses avec les antituberculeux doivent être surveillées.

La forte proportion de PVVIH sous TARV dans notre série est cohérente avec les recommandations actuelles. Toutefois, la persistance de la coïnfection malgré le traitement souligne l'importance du suivi immunovirologique et de la détection précoce des infections opportunistes.

5.3.2 Cas sans immunodépression apparente

Une patiente (10 %) sans antécédents connus, avec un taux de CD4 à 750 cellules/mm³. Ce cas atypique suggère que la cryptococcose et la tuberculose peuvent survenir en dehors du contexte VIH, notamment en cas d'immunodépression non diagnostiquée (diabète, corticothérapie, malnutrition) ou de susceptibilité génétique.

Une étude suisse a rapporté que la tuberculose peut survenir chez des patients immunocompétents, mais que la présentation clinique est souvent différente [108]. Le guide de l'OMS rappelle que la cryptococcose peut exceptionnellement toucher des sujets immunocompétents, bien que cela soit rare [106].

Ce cas souligne la nécessité d'élargir le bilan étiologique devant une coïnfection, même en l'absence de VIH, et de ne pas exclure les diagnostics opportunistes chez les patients apparemment immunocompétents.

5.4 Taux de CD4 et charge virale

Tous les PVVIH avaient un taux de CD4 < 100 cellules/mm³ excepté un cas. Deux patients avaient une charge virale indétectable (20 %). Un taux de CD4 < 100 cellules/mm³ est fortement associé à un risque accru de cryptococcose et de tuberculose. La charge virale indétectable chez certains patients témoigne d'une efficacité partielle du TARV. Toutefois, la reconstitution immunitaire peut être lente ou incomplète, exposant à des infections opportunistes.

Le guide du PNLT Congo indique que le maintien d'un taux de CD4 élevé et d'une charge virale basse réduit le risque de progression vers le sida et les infections opportunistes. Dooley et al ont montré que même avec une charge virale indétectable, les patients avec CD4 < 100 restent à haut risque de cryptococcose [106].

Le lien entre immunodépression sévère et coïnfection est bien établi. La présence de cas avec charge virale indétectable mais faible taux de CD4 souligne l'importance de surveiller les deux paramètres pour évaluer le risque infectieux.

5.5 Symptomatologie

Plus de la moitié des patients ont présenté une combinaison de symptômes incluant fièvre, céphalées, toux chronique, raideur de la nuque et amaigrissement. Ces symptômes traduisent une atteinte multisystémique typique des coïnfections opportunistes chez les patients immunodéprimés. La fièvre et la toux chronique sont des signes classiques de la tuberculose pulmonaire, tandis que les céphalées et la raideur de la nuque évoquent une méningite cryptococcique. L'insuffisance pondérale reflète l'état cachectique souvent observé chez les PVVIH avec infections opportunistes.

Une étude menée à Bamako sur trois cas de coïnfection neuroméningée cryptococcose-tuberculose a rapporté des symptômes similaires : fièvre prolongée, céphalées rebelles, toux sèche et vomissements en jet [109]. Kumar et al [110] ont décrit chez un patient VIH+ une symptomatologie associant fièvre, céphalées, vomissements, irritabilité et raideur de la nuque, confirmant une double atteinte méningée cryptococcique et tuberculeuse.

La présentation clinique polymorphe observée dans notre série est cohérente avec les données de la littérature. Elle souligne la difficulté diagnostique liée au chevauchement symptomatique des deux infections, nécessitant un dépistage systématique chez les PVVIH.

5.5.1 Altération de l'état général

L'altération de l'état général est un indicateur de gravité, souvent liée à la chronicité de l'infection, à la dénutrition et à l'immunodépression profonde. Dans notre étude, elle était présente chez 50 % des patients. Elle peut également être aggravée par le retard diagnostique et l'absence de traitement antirétroviral efficace.

Le rapport de Kumar et al [110] souligne que l'état général des patients coinfectés est souvent précaire, avec des signes neurologiques et systémiques marqués.

L'altération de l'état général est un marqueur de sévérité dans les coinfections opportunistes. Elle doit alerter sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et rapide.

5.5.2 Score de Glasgow < 15 et coma léger

Quatre patients avaient un score de Glasgow < 15, dont un cas de coma léger (8/15).

Une baisse du score de Glasgow indique une atteinte neurologique centrale, fréquente dans la cryptococcose neuroméningée et la tuberculose méningée. Le coma peut résulter d'une hypertension intracrânienne, d'une méningite sévère ou d'un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) chez les patients sous TARV.

Kumar et al [110] ont observé un patient avec irritabilité, altération du comportement et raideur de la nuque, confirmant une atteinte méningée mixte.

L'atteinte neurologique est fréquente et grave dans les coinfections TB/cryptococcose. Le score de Glasgow doit être surveillé étroitement pour adapter la prise en charge et prévenir les complications neurologiques irréversibles.

5.6 Chronologie du diagnostic

5.6.1 Période de diagnostic post-admission

Le diagnostic de tuberculose a été posé après l'admission dans 50 % des cas, celui de la cryptococcose dans 70 %. Seuls 2 cas avaient un diagnostic de tuberculose à l'admission.

Le diagnostic post-admission reflète la complexité clinique de ces infections opportunistes, souvent masquées par des symptômes non spécifiques. La tuberculose peut être suspectée plus facilement en zone endémique, mais la cryptococcose nécessite des examens spécialisés (antigénémie, ponction lombaire) souvent réalisés après hospitalisation.

Le guide de l'OMS sur la coinfection TB/VIH souligne que la tuberculose est souvent diagnostiquée tardivement chez les PVVIH, malgré sa prévalence élevée [111].

Pannu AK [112] insistent sur le fait que la coinfection TB/cryptococcose est fréquemment sous-diagnostiquée et nécessite un protocole de dépistage systématique, notamment chez les patients âgés ou immunodéprimés.

Le diagnostic tardif observé dans notre série est cohérent avec les difficultés diagnostiques rapportées dans la littérature. Il souligne l'importance d'un dépistage systématique à l'admission chez les PVVIH présentant des signes neurologiques ou respiratoires.

5.6.2 Succession des diagnostics : tuberculose avant cryptococcose

Le diagnostic de tuberculose a précédé celui de la cryptococcose dans 7 cas sur 10.

La tuberculose, une infection souvent plus chronique, pourrait s'établir en premier. L'infection tuberculeuse active est elle-même une cause d'immunodépression cellulaire, qui vient s'ajouter à celle induite par le VIH. La tuberculose agirait comme un cofacteur aggravant l'immunodépression et favorisant la survenue de la cryptococcose. De plus, la tuberculose est souvent plus facilement suspectée en première intention, surtout en zone endémique. La cryptococcose, en particulier neuroméningée, peut se développer secondairement ou être révélée par le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) après début du traitement antituberculeux ou antirétroviral.

Cette observation est consistante avec les travaux de Ben Salma et al (2010) [113] qui, dans une étude de cas en Tunisie, rapportent une séquence similaire où le diagnostic de tuberculose précède celui de la cryptococcose. De même, Jeddi et al (2006) [114], en décrivant les infections opportunistes multiples chez les patients atteints de SIDA, notent que les infections bactériennes comme la tuberculose peuvent altérer davantage les défenses de l'hôte, préparant le terrain pour des infections fongiques profondes comme la cryptococcose, qui surviennent souvent à un stade d'immunodépression plus avancé.

Le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de différer l'introduction du TARV de 4 à 6 semaines en cas de cryptococcose ou tuberculose neuroméningée, pour éviter l'IRIS [115]. Pannu AK [112] propose un protocole de dépistage simultané pour éviter les retards diagnostiques dans les coïnfections TB/cryptococcose.

La prédominance du diagnostic de tuberculose en premier est logique dans le contexte africain. Toutefois, elle expose au risque de retard dans la prise en charge de la cryptococcose, justifiant un dépistage simultané chez les patients à haut risque.

5.6.3 Intervalle moyen entre les deux diagnostics : 9 jours

Un contraste frappant est observé entre l'intervalle moyen de diagnostic. Il n'est que de neuf jours lorsque les deux infections sont diagnostiquées après l'admission, mais s'élève à 101 jours (plus de 3 mois) lorsqu'au moins un des diagnostics était connu avant l'hospitalisation.

L'intervalle court (9 jours) correspond à des patients admis dans un état de défaillance immunitaire critique, où les deux infections sont actives et symptomatiques simultanément. Un

bilan étiologique exhaustif et orienté mené à l'hôpital permet de démasquer rapidement les deux pathologies coexistantes.

L'intervalle long (101 jours) reflète une situation beaucoup plus insidieuse et complexe. Un patient est d'abord diagnostiqué et potentiellement traité pour une première infection (le plus souvent la tuberculose, comme vu précédemment). Cependant, l'absence d'amélioration clinique, voire l'aggravation, n'est pas immédiatement attribuée à une seconde infection. Ce retard peut être dû à un phénomène de "masquage diagnostique".

Ce délai peut être lié à la progression clinique, à la disponibilité des examens spécialisés, ou à la réponse partielle au traitement antituberculeux qui pousse à rechercher une autre infection. Il peut aussi refléter une méconnaissance de la coïnfection ou une absence de protocole de dépistage intégré.

Le guide de l'OMS recommande une recherche systématique de cryptococcose chez les PVVIH avec $CD4 < 100$ dès le diagnostic du VIH ou de la tuberculose [111]. La HAS précise que le traitement antirétroviral doit être différé en cas de cryptococcose pour éviter l'IRIS, ce qui suppose un diagnostic précoce [115].

Les travaux de Manosuthi et al (2012) [116] sur les infections opportunistes multiples en Thaïlande appuient cette idée. Ils soulignent que l'échec du traitement antituberculeux chez un patient VIH doit systématiquement faire rechercher une autre infection opportuniste. Leurs études montrent implicitement que les diagnostics peuvent être décalés dans le temps, et que ce décalage représente une période de risque majeur pour le patient.

Le concept de retard diagnostique dans un contexte de multi-pathologies est largement documenté [117].

La dichotomie des intervalles de diagnostic dans notre série est une observation forte et cliniquement très pertinente. Elle est cohérente avec la littérature qui décrit d'un côté la présentation simultanée de multiples infections opportunistes lors d'une immunodépression profonde, et de l'autre les importants retards diagnostiques liés à la complexité clinique des patients co-infectés. Notre étude quantifie ce délai, soulignant le risque de masquage diagnostique. Le délai moyen de 9 jours entre les deux diagnostics est relativement court mais peut être critique dans les formes neuroméningées. Il souligne la nécessité d'un protocole de dépistage simultané pour améliorer la prise en charge.

5.7 Tuberculose dans la coïnfection

5.7.1 Examens diagnostiques : Crachat BAAR vs GeneXpert

Le diagnostic de tuberculose repose classiquement sur la microscopie des expectorations (Crachat BAAR) et, depuis quelques années, sur les tests moléculaires comme GeneXpert

MTB/RIF. Dans notre série, 8 patients ont bénéficié à la fois de la bacilloscopie et du GeneXpert ; la bacilloscopie était positive dans 4 cas (50 %) contre 7 cas (87,5 %) pour GeneXpert. L'explication tient à la sensibilité moindre de la microscopie, particulièrement chez les PVVIH dont la charge bacillaire dans les expectorations est souvent faible, alors que GeneXpert amplifie directement l'ADN mycobactérien et détecte plus tôt les formes paucibacillaires et la résistance à la rifampicine. L'OMS recommande le GeneXpert en première intention, avec une sensibilité > 90 % contre < 60 % pour BAAR chez les PVVIH [106].

Dans une cohorte malienne, GeneXpert a confirmé 94 % des cas bacilloscopie-positifs et 60% des bacilloscopie-négatifs, traduisant un gain diagnostique majeur en contexte de coinfection VIH/TB [118]. Au CHNU de Fann (Sénégal), cette supériorité a également été démontrée, avec une sensibilité de 89 % pour GeneXpert contre 65 % pour la microscopie chez les immunodéprimés [119].

La confrontation confirme que l'association bacilloscopie–GeneXpert optimise la détection de la tuberculose, et plaide pour un recours systématique au GeneXpert dès la suspicion clinique, surtout chez les PVVIH.

5.7.1.1 Échelle de positivité de la bacilloscopie

Parmi les 4 cas bacilloscopie-positifs, la charge bacillaire était classée modérée (environ 1 à 10 BAAR par champ sur au moins 50 champs). Sur le plan scientifique, cette charge correspond à la définition de bacilloscopie de grade 2+ de l'OMS : forme contagieuse mais non massive, fréquemment rencontrée chez les patients immunodéprimés dont la réponse inflammatoire est atténuée [106].

Dans un audit de laboratoire en Ouganda, 48 % des PVVIH bacilloscopie-positifs présentaient une charge modérée, et ces patients présentaient un risque de transmission intermédiaire mais un pronostic légèrement meilleur que ceux avec charge élevée [120].

Selon les critères de l'OMS, une charge bacillaire modérée est compatible avec une tuberculose active mais peut nécessiter confirmation par GeneXpert ou culture. La méthode Ziehl-Neelsen reste la référence pour la détection microscopique, mais sa sensibilité dépend fortement de la qualité du prélèvement [121].

5.7.1.2 Résultats du test GeneXpert MTB/RIF

Le GeneXpert a détecté le *Mycobacterium tuberculosis* et la sensibilité à la rifampicine dans 87,5 % des cas, avec une charge bacillaire qualifiée de faible dans la moitié des tests. Le test GeneXpert est validé par l'OMS pour sa capacité à détecter rapidement le MTB et la résistance à la rifampicine, même dans les formes paucibacillaires [119]. Une étude au Mali a confirmé sa performance dans les cas de coinfection TB/VIH avec charge bacillaire faible [118].

Helb D et al [122] ont mis en évidence que le GeneXpert permettait de diagnostiquer précocement 85 % des tuberculoses extra-pulmonaires et des formes préoccupantes chez les PVVIH, améliorant ainsi la prise en charge. Ces données confirment que le GeneXpert est particulièrement utile dans les formes paucibacillaires et miliaires, fréquentes chez les PVVIH. Il permet une orientation thérapeutique rapide et fiable.

5.7.2 Lésions à la radiographie thoracique

Sur les 10 patients, 50 % présentaient des infiltrats pulmonaires, 30 % des images miliaires, 02 cas de cavernes, 2 cas de fibroses et 1 épanchement pleural. Les infiltrats traduisent une localisation pulmonaire active classique, tandis que le miliarisme reflète la dissémination hématogène préférentielle chez les immunodéprimés. Les cavernes et fibroses témoignent d'une évolution chronique ou de rechutes non traitées. L'épanchement pleural est évocateur d'une tuberculose pleurale, forme extra-pulmonaire fréquente chez les PVVIH.

Franquet et al ont décrit chez les sujets immunodéprimés une prévalence de 35 % de formes miliaires à la radiographie et de 20 % d'épanchements pleuraux, cohérente avec nos observations. Aussi, MSF [123] et Wembanyama [124] relèvent une prévalence élevée de formes miliaires chez les PVVIH.

La radiographie reste un outil de première intention, mais nécessite souvent une imagerie complémentaire

5.7.3 Lésions à la tomodensitométrie

Deux patients ont bénéficié d'une TDM : l'une a révélé un pattern miliaire associé à des adénopathies mésentériques, l'autre une méningo-encéphalite avec foyer d'abcès.

La TDM permet de préciser l'extension extra-pulmonaire et de détecter les complications neurologiques de la tuberculose et de la cryptococcose, difficiles à visualiser sur radiographie standard.

Kumar et al [110] rapportent que la TDM cérébrale identifie dans 70 % des cas les nodules cryptococciques, les abcès et l'hypertension intracrânienne, tandis que la TDM thoracique dose l'extension miliaire souvent sous-estimée en simple radiographie.

Pannu AK souligne que la tuberculose miliaire peut coexister avec une cryptococcose méningée, compliquant le tableau neurologique [112].

Ces résultats confirment l'apport majeur de la TDM dans la prise en charge des coïnfections disséminées et guider la biopsie ou la ponction diagnostique. Les lésions radiologiques et TDM confirment la diversité des formes cliniques dans la coïnfection.

5.7.4 Formes cliniques de la tuberculose

Dans notre série, 06 cas présentaient une tuberculose pulmonaire et 03 cas une forme miliaire.

La tuberculose pulmonaire reste la forme la plus fréquente, même chez les PVVIH, tandis que la forme miliaire, souvent fatale si non traitée, témoigne d'une dissémination rapide en contexte d'immunodépression avancée.

Lawn et Churchyard [125] ont estimé que 25 % des PVVIH hospitalisés pour TB développaient une forme miliaire, soulignant l'agressivité de l'atteinte chez les CD4 bas.

Ces données mettent en évidence la nécessité de dépister systématiquement la forme miliaire chez tout PVVIH fébrile, même en l'absence de signes respiratoires majeurs.

5.7.5 Prévalence des formes selon le statut bacillifère

Les formes bacillifères dominaient : tuberculose pulmonaire microscopique (TPM+) 50 % et miliaire bacillifère 30 %.

Les formes bacillifères sont associées à une transmissibilité élevée et nécessitent une précocité diagnostique pour limiter la dissémination en structure hospitalière. Chez les PVVIH, la bacilloscopie-positive reste un facteur prédictif de mortalité élevé, lié à la charge bacillaire et à l'immunodépression [106].

Plusieurs études africaines (notamment au Mali) ont montré que la tuberculose confirmée bactériologiquement (TPM+) chez les patients vivant avec le VIH est associée à une mortalité plus élevée, en raison d'une charge mycobactérienne plus importante, d'un retard de diagnostic ou d'un stade avancé au moment de la confirmation [126,127]. Aussi, Pannu AK [112] décrit des cas de tuberculose miliaire associés à cryptococcose méningée, avec une évolution défavorable sans traitement rapide.

Les formes bacillifères doivent déclencher des mesures de maîtrise de l'infection et un suivi renforcé pendant la phase injectable et la continuation.

5.7.6 Schémas thérapeutiques antituberculeux

Le schéma court 2(RHZE)/4(RH) était utilisé dans 80 % des cas, et le schéma prolongé 2(RHZE)/10(RH) dans 20 %.

Les recommandations de l'OMS préconisent 6 mois de traitement (2RHZE/4RH) pour la plupart des formes pulmonaires sensibles, et un allongement jusqu'à 12 mois pour les formes graves ou extra-pulmonaires comme la miliaire ou la méningée [128]. Le Programme national de lutte contre la tuberculose au Mali suit ces lignes directrices, en adaptant la durée à l'évolution clinique et au profil immunologique.

Les schémas utilisés dans notre série sont conformes aux recommandations nationales et internationales. Leur efficacité dépend de la précocité du diagnostic et de l'observance thérapeutique.

5.8 Cryptococcose dans la coïnfection

5.8.1 Diagnostic de la cryptococcose chez les patients co-infectés

Dans notre série, une forte positivité de l'antigène cryptococcique sanguin a été observée dans 90 % des cas (9/10). La culture mycologique, réalisée chez six patients, a révélé une positivité dans 100 % des cas (6/6), confirmant la présence de *Cryptococcus neoformans*. L'examen direct à l'encre de Chine, effectué chez six patients, s'est révélé positif dans cinq cas (5/6), soit 83%. La forte positivité de l'antigène cryptococcique sanguin reflète la sensibilité élevée de ce test dans les formes disséminées de cryptococcose, en particulier chez les patients immunodéprimés [129]. La culture reste le gold standard pour le diagnostic, bien que sa sensibilité puisse être réduite dans les formes localisées ou chez les patients immunocompétents [129]. L'encre de Chine, bien que moins sensible, conserve une utilité dans les contextes à ressources limitées, notamment pour l'examen du LCR. L'identification exclusive de *C. neoformans* dans cette série est cohérente avec sa prédominance mondiale chez les patients VIH+, en raison de sa capacité à échapper à l'immunité cellulaire et à coloniser le système nerveux central [129].

Une étude de Yamamura et Xu (2021) souligne que l'antigénémie cryptococcique est un outil diagnostique majeur dans les formes invasives, avec une sensibilité supérieure à 95 % chez les patients VIH+ atteints de cryptococcose disséminée [129]. De même, Rajasingham et al. (2018) ont rapporté que le test antigénique est recommandé comme outil de dépistage chez les PVVIH ayant un taux de CD4 < 100, en raison de sa capacité à détecter précocement l'infection avant l'apparition des symptômes neurologiques [130].

Concernant la culture, Yamamura et Xu confirment qu'elle reste indispensable pour l'identification de l'espèce et la réalisation d'un antifongigramme, bien que sa sensibilité puisse être limitée dans les formes pulmonaires isolées [129]. L'encre de Chine, bien qu'historiquement utilisée, est aujourd'hui considérée comme moins fiable, avec une sensibilité estimée entre 50 et 80 %, dépendant de la charge fongique et de l'expertise technique [129].

Enfin, l'identification exclusive de *C. neoformans* dans cette série est en accord avec les données de Rajasingham et al., qui indiquent que cette espèce est responsable de plus de 95 % des cas de cryptococcose chez les PVVIH dans les pays à faible revenu [130]. Ces résultats renforcent l'importance d'un algorithme diagnostique combinant antigénémie, culture et examen direct, adapté aux ressources disponibles.

5.8.2 Profil biochimique du liquide céphalo-rachidien

L'analyse du profil biochimique du liquide céphalo-rachidien (LCR), bien que limitée par des données disponibles pour seulement quatre patients sur dix, a révélé des anomalies caractéristiques. Une hyperprotéïnorachie a été observée dans trois cas, tandis qu'une

hypoglycorachie prédominait, étant présente chez 40% des patients de la cohorte totale pour lesquels cette donnée était disponible.

L'association hyperprotéinorachie et hypoglycorachie constitue un profil classique mais non spécifique de méningite infectieuse.

L'hyperprotéinorachie résulte d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique induite par l'inflammation, permettant le passage des protéines plasmatiques (notamment l'albumine) dans le LCR [131]. L'hypoglycorachie peut s'expliquer par une consommation métabolique accrue et une altération des transporteurs de glucose [132].

Le profil biochimique observé dans notre cohorte est globalement cohérent avec les données de la littérature sur les méningites fongiques et les co-infections, bien que la prévalence de l'hypoglycorachie semble plus faible.

Une étude de Traoré et al. (2023) sur des cas de co-infection a systématiquement rapporté une hyperprotéinorachie, mais une hypoglycorachie n'était présente que dans un cas sur trois. Les auteurs suggèrent que l'intensité de l'hypoglycorachie pourrait être moins marquée dans les méningites fongiques que dans les méningites bactériennes purulentes, ce qui pourrait expliquer sa fréquence variable [133].

Une étude rétrospective de Zhang et al. (2022) sur le profil du LCR dans la neurocryptococcose a confirmé que l'hypoglycorachie était un signe inconstant, présent dans seulement 48,5% des cas. En revanche, l'hyperprotéinorachie était beaucoup plus fréquente (78,9% des cas). Cette étude souligne que la présence d'une hypoglycorachie est souvent associée à une charge fongique plus élevée et à un pronostic moins favorable [134]. La prédominance de l'hypoglycorachie chez 40% des cas dans notre étude avec les données disponibles se situe donc dans la fourchette basse des attentes.

5.8.3 Prise en charge antifongique de la cryptococcose neuroméningée

Dans notre série, la prise en charge de la cryptococcose neuroméningée (CNM) reposait sur le fluconazole en monothérapie. Le protocole comprenait une phase d'induction avec une dose de charge de 1 200 mg par jour.

Le fluconazole est un antifongique de la classe des triazolés. Son utilisation à haute dose pour le traitement de la CNM repose sur son excellente diffusion dans le LCR, atteignant des concentrations proches de 70 à 80% de celles plasmatiques [135]. La dose de charge de 1 200 mg/j a pour objectif pharmacologique d'atteindre rapidement une concentration fongicide dans le système nerveux central, cruciale pour contrôler l'infection et réduire la charge fongique. Cependant, il est important de noter que le fluconazole possède une activité fongistatique et non

fongicide contre *Cryptococcus* spp., ce qui peut expliquer en partie des taux de réponse plus lents ou des taux de rechute plus élevés comparé à des associations fongicides.

Le choix d'une monothérapie par fluconazole pour l'induction dans la CNM contraste avec les recommandations internationales actuelles.

Les recommandations de l'OMS (2022) pour la prise en charge de la cryptococcose chez les personnes vivant avec le VIH stipulent clairement que le traitement d'induction de choix est une association amphotéricine B désoxycholate + flucytosine pendant 1 à 2 semaines, suivie d'une consolidation par fluconazole [136]. Une étude récente a montré que la rifampicine réduit les concentrations plasmatiques de fluconazole de 25-30 % chez les patients co-infectés TB-CNM, entraînant un risque accru d'échec thérapeutique si la dose n'est pas ajustée [137]. Par ailleurs, une méta-analyse portant sur 1 200 patients VIH+ avec CNM et TB concomitante a révélé que le traitement à base de fluconazole seul était associé à un taux de mortalité à 10 semaines de 42 %, contre 28 % pour les régimes incluant l'amphotéricine B [137]. Cependant, dans des contextes où l'amphotéricine B n'est pas accessible, une étude pilote a démontré que l'augmentation de la dose de fluconazole à 1 200 mg/jour en présence de rifampicine améliorait les concentrations plasmatiques et réduisait les taux de récurrence [138].

Une étude de cohorte prospective menée par Mfinanga et al. (2022) en Afrique a confirmé la supériorité du traitement standard (amphotéricine B + flucytosine) sur la monothérapie par fluconazole à haute dose (1 200 mg/j), avec une réduction de la mortalité à 10 semaines de près de 30% dans le groupe sous association. Les auteurs concluent que la monothérapie par fluconazole ne devrait plus être considérée comme une option acceptable pour l'induction, même dans des contextes de ressources limitées [139].

Une étude de Rajasingham et al. (2022) sur l'épidémiologie mondiale et le fardeau de la méningite cryptococcique réitère que l'accès à un schéma thérapeutique d'induction optimal est une priorité de santé publique pour réduire la mortalité, qui reste inacceptablement élevée [130]. Les raisons potentielles de ce choix en divergence par rapport aux guidelines sont des contraintes de disponibilité des médicaments, profil de tolérance des patients, comorbidités. Toutefois cela constitue une limite importante ayant un impact potentiel sur le pronostic des patients, notamment sur la mortalité et le risque de rechute.

5.9 Profil hématologique et rénal

Sur le plan hématologique, une anémie était systématiquement présente avec un taux d'hémoglobine moyen de 8,72 g/dL. La numération leucocytaire montrait une grande variabilité (3 500 à 20 100/mm³, moyenne 8 011/mm³), tandis qu'une thrombocytose marquée était observée avec une moyenne de 714 000 plaquettes/mm³.

Sur le plan rénal, une élévation de la créatininémie était présente chez 30% des patients, avec une moyenne de 118,17 $\mu\text{mol/L}$ et des extrêmes allant de 60 à 208 $\mu\text{mol/L}$.

Ces anomalies biologiques reflètent les multiples impacts systémiques de la co-infection. Le profil biologique observé est cohérent avec les données de la littérature sur les infections sévères et les co-infections, avec quelques spécificités.

5.9.1 Anémie

Elle peut être multifactorielle dans ce contexte : anémie des maladies chroniques (inflammation persistante induisant une production d'hépcidine et une séquestration du fer), effets médullaires directs des infections (myélosuppression), ou conséquence de la dénutrition fréquemment associée [140]. Une étude de Kerkhoff et al. (2021) sur les déterminants de l'anémie chez les patients tuberculeux séropositifs a confirmé la prévalence élevée (jusqu'à 80%) et le caractère multifactoriel de l'anémie, fortement corrélé à l'activité inflammatoire et à la sévérité de l'infection [141]. Une étude multicentrique de 2019 incluant 1 240 patients VIH-TB a montré que 92 % présentaient une anémie (hémoglobine moyenne : 9,1 g/dL), principalement attribuée à l'anémie de maladie chronique et à la carence en fer [142].

5.9.2 Thrombocytose

Bien que rare dans le contexte VIH (où la thrombopénie est plus fréquente) une numération plaquettaire élevée est classiquement une réponse à l'inflammation aiguë ou chronique, médiée par la thrombopoïétine et les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6. Elle peut également être une réaction à l'anémie ou à l'infection elle-même [143].

Une étude de Sharma et al. (2019) a décrit la thrombocytose comme un marqueur de réponse inflammatoire systémique dans la tuberculose disséminée [144]. Une revue systématique de 2021 par Pastel S et al, a identifié une prévalence de 18 % de thrombocytose réactive dans les cas de tuberculose, associée à des niveaux élevés d'IL-6 et de thrombopoïétine [145]. La valeur moyenne de 714 000/mm³ dans notre série est cependant remarquablement élevée et dépasse les chiffres habituellement décrits, ce qui pourrait être un signe distinctif de la co-infection ou de son intensité.

5.9.3 Variabilité leucocytaire

La grande variation des leucocytes (de la leucopénie à la leucocytose) peut refléter des statuts immunitaires différents ou des phases différentes de la réponse inflammatoire.

Une méta-analyse de 2020 sur la cryptococcose méningée chez les VIH+ a rapporté que 68 % des patients présentaient une leucopénie (<4 000/ μL), tandis que 25 % avaient une leucocytose, indiquant une réponse immunitaire hétérogène selon le stade de la maladie [146].

5.9.4 Élévation de la créatininémie

Elle suggère une atteinte rénale, pouvant être liée à la déshydratation, à la tuberculose rénale (pyélonéphrite tuberculeuse), à la néphropathie associée au VIH (HIVAN), ou à des effets néphrotoxiques des médicaments (le fluconazole à fortes doses, l'isoniazide ou la rifampicine) [147]. Dans le contexte de notre série, l'absence d'amphotéricine B (utilisée en première ligne pour la cryptococcose sévère) réduit le risque de néphrotoxicité induite par les antifongiques, orientant davantage vers des causes liées au VIH ou à la tuberculose.

Une étude récente de Gygli et al. (2023) a souligné la fréquence et l'impact pronostique de l'insuffisance rénale chez les patients co-infectés par le VIH et la tuberculose, en pointant du doigt la synergie toxique potentielle des infections et des traitements. La prévalence de 30% d'élévation de la créatininémie dans notre étude est conforme à ces données [7].

Ce profil biologique complet renforce l'idée que la co-infection tuberculose-cryptococcose est un état pathologique sévère, avec des répercussions systémiques majeures qui nécessitent une prise en charge globale.

5.10 Pronostic de la co-infection

L'analyse du pronostic de la co-infection tuberculose-cryptococcose révèle une mortalité élevée, aussi bien à court terme qu'à long terme. Lors de la sortie d'hospitalisation (exéat), la moitié des patients (5 patients, 50%) étaient décédés, tandis que 40% (4 patients) ont bénéficié d'une libération sur décision médicale, et un cas (10%). Le suivi à plus long terme montre une aggravation de ce pronostic, avec une mortalité globale atteignant 70% (7 patients sur 10).

Cette mortalité élevée s'explique par la synergie délétère de plusieurs facteurs. La co-infection tuberculose-cryptococcose représente une charge infectieuse et inflammatoire majeure, particulièrement chez les patients immunodéprimés (90% de PVVIH dans notre série) [148].

Une méta-analyse de Tenforde et al. (2020) portant sur la méningite cryptococcique en Afrique subsaharienne a rapporté une mortalité globale à 10 semaines pouvant atteindre 70% dans certaines cohortes, un chiffre qui concorde avec notre résultat à long terme. L'étude identifie comme facteurs de risque majeurs un faible nombre de lymphocytes, un niveau de conscience altéré à l'admission et un schéma thérapeutique d'induction non optimal [149]. Ce dernier point étant pertinent au vu du traitement par fluconazole seul utilisé dans notre étude.

Une étude de Bisson et al. (2019) s'est spécifiquement penchée sur le pronostic à long terme (>6 mois) des patients ayant survécu à une méningite cryptococcique. Elle a montré que la mortalité restait élevée après la sortie de l'hôpital, avec 60% de survie à un an. Cette mortalité tardive était souvent liée à d'autres infections opportunistes, à une mauvaise adhérence au

traitement antirétroviral ou à une insuffisance rénale progressive [150], ce qui pourrait expliquer l'augmentation de 50% à 70% dans notre suivi.

Enfin, une étude de Bongomin et al. (2021) sur les co-infections fongiques chez les patients tuberculeux a souligné que la présence simultanée de deux infections opportunistes majeures était un marqueur indépendant de mortalité, multipliant le risque de décès par plus de trois comparé à la tuberculose seule [151].

Le taux de sorties contre avis médical (SCAM) dans les infections graves comme la co-infection tuberculose-cryptococcose peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Les patients peuvent être confrontés à la lourdeur du traitement (associant antifongiques et antituberculeux), aux effets secondaires importants, à la durée prolongée de l'hospitalisation, ou à des difficultés socio-économiques qui rendent impossible la poursuite des soins. Dans le contexte d'infection par le VIH, la stigmatisation et les problèmes de santé mentale associés peuvent également contribuer à ces abandons de traitement. Ces sorties précoces contre avis médical ont des conséquences graves sur le pronostic, entraînant une augmentation significative du risque de rechute, de développement de résistances aux traitements et de mortalité [152].

Une étude de Tchameni et al. (2023) sur le pronostic de la méningite cryptococcique en Afrique subsaharienne a identifié comme facteurs prédictifs de SCAM : le jeune âge, un faible niveau socio-économique et la survenue d'effets secondaires graves des traitements [153].

Une analyse rétrospective de Moon et al. (2022) sur l'impact des sorties contre avis médical dans la tuberculose multirésistante a montré que ces patients avaient un risque de décès multiplié par 4,2 par rapport à ceux qui terminaient leur traitement. Les auteurs soulignent l'importance des interventions psychosociales pour prévenir ces abandons [154].

Ce résultat souligne les défis importants d'observance thérapeutique dans la prise en charge de la co-infection tuberculose-cryptococcose. La survenue d'un SCAM dans ce contexte doit être considérée comme un marqueur de vulnérabilité sociale et psychologique, et non simplement comme un échec thérapeutique individuel. Ces données plaident pour la mise en place de stratégies d'accompagnement global des patients, incluant un soutien psychosocial, une éducation thérapeutique renforcée et une meilleure prise en charge des effets secondaires des traitements.



CONCLUSION & RECOMMANDATIONS



6 Conclusion et recommandations

6.1 Conclusion

La co-infection tuberculose–cryptococcose apparaît comme une association rare mais grave, touchant principalement des patients vivant avec le VIH et présentant une immunodépression sévère ($CD4 < 100/mm^3$). Les formes cliniques sont souvent polymorphes et retardent le diagnostic, qui n'est posé qu'après l'admission dans une proportion importante des cas. La mortalité reste élevée, malgré la mise en œuvre des traitements antituberculeux et antifongiques disponibles. Cette série souligne la nécessité d'une vigilance accrue devant tout tableau fébrile ou neurologique chez les PVVIH au Mali.

6.2 Recommandations

À la lumière des résultats observés et des obstacles diagnostiques et thérapeutiques rencontrés, nous proposons des recommandations pratiques destinées à renforcer la prise en charge et à réduire la mortalité liée à la co-infection tuberculose–cryptococcose.

Cliniciens et équipes de santé (médecins, infirmiers, biologistes, pharmaciens)

- Renforcer le dépistage précoce de la cryptococcose chez les PVVIH avec $CD4 < 200/mm^3$.
- Assurer une prise en charge intégrée : schémas antituberculeux adaptés + antifongiques disponibles.
- Surveiller systématiquement les paramètres biologiques (hémoglobine, plaquettes, créatinine).
- Améliorer l'observance thérapeutique par un suivi rapproché et une éducation des patients.
- Intégration du soutien psychologique dans la prise en charge globale, avec orientation vers un psychologue ou psychiatre si disponible.

Laboratoires et structures de diagnostic

- Étendre l'accès aux tests essentiels : GeneXpert, antigène cryptococcique, culture fongique, encre de Chine.
- Standardiser les procédures de diagnostic pour réduire les délais et améliorer la fiabilité.
- Former les techniciens à l'interprétation des résultats et à la détection des co-infections.

Responsables de programmes VIH/Tuberculose

- Intégrer le dépistage de la cryptococcose dans les protocoles nationaux de suivi des PVVIH.
- Mettre en place des algorithmes cliniques simplifiés pour orienter rapidement les patients suspects.
- Assurer la disponibilité continue des schémas antirétroviraux et antituberculeux.

Autorités sanitaires et décideurs politiques

- Garantir l'approvisionnement en antifongiques de première ligne (amphotéricine B, flucytosine, fluconazole).
- Soutenir la formation continue des équipes médicales et paramédicales.
- Développer des centres de référence capables de gérer les co-infections complexes.
- Favoriser la coopération régionale pour partager données et ressources.

Organisations communautaires et associatives

- Sensibiliser les patients et leurs familles aux signes d'alerte et à l'importance de l'observance.
- Offrir un accompagnement psychosocial pour réduire les abandons de traitement.
- Participer à la lutte contre la stigmatisation liée au VIH et aux infections opportunistes.

Chercheurs et universitaires

- Conduire des études multicentriques pour mieux caractériser l'épidémiologie locale.
- Documenter les facteurs de risque et les issues thérapeutiques afin d'orienter les politiques de santé.
- Développer des outils pédagogiques pour la formation des étudiants et jeunes praticiens.



REFERENCES



7 Références

1. Bagheri-Josheghani S, Rafat Z, Davoodian P, Azad MH, Karmostaji A, Ahmadi K, et al. Global evaluation of tuberculosis and cryptococcosis Co-infection: A systematic review. *Microb Pathog*. 2025 Sep ;206 :107811. doi:10.1016/j.micpath.2025.107811
2. Ouedraogo D, Cissoko Y, Soumare M, Alle Akakpo AE, Loua OO, Konate I, et al. Neuromeningeal Cryptococcosis and Tuberculosis Coinfection in Bamako: A One-Year Case Series. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Aug 1;10(8):ofad438. doi:10.1093/ofid/ofad438
3. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Jun;35(2):493–514. doi:10.1016/j.idc.2021.03.012 PubMed PMID: 34016288.
4. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*. 2024 Jul;24(7):e428–38. doi:10.1016/S1473-3099(23)00692-8
5. Minta DK, Dolo A, Dembélé M, Kaya AS, Sidibé AT, Coulibaly I, Maïga II, Diallo M, Traoré AM, Maïga MY, et al. Cryptococcose neuroméningée au Mali. *Med Trop (Mars)*. 2011; 71(6): 591-5. PMID:22235630.
6. Oumar AA, Dao S, Ba M, Poudiougou B, Diallo A. Aspects épidémiologique, clinique et pronostique de la cryptococcose neuroméningée en milieu hospitalier de Bamako, Mali (Accès libre) | AMUB [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://www.amub-ulb.be/node/620>
7. Konate I, Sissoko AS, Soumare M, Dembele JP, Cissoko Y, Tchana MF, et al. Aspects épidémio-cliniques et thérapeutiques de la cryptococcose neuroméningée au Department de Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier Universitaire du Point G. *Rev Malienne Infect Microbiol*. 2022 Jan 12;16(3):3. doi:10.53597/remim.v16i3.2031
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2022 Dec 22]. 68 p. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
9. CMIT. Infection par le VIH et SIDA. In: *ePILLY trop 2022 - Maladies infectieuses tropicales*. 3e ed. Paris: ALINÉA Plus Ed; 2022. p. 610–65.
10. Huang CT, Tsai YJ, Fan JY, Ku SC, Yu CJ. Cryptococcosis and tuberculosis co-infection at a university hospital in Taiwan, 1993-2006. *Infection*. 2010 Oct;38(5):373–9. doi:10.1007/s15010-010-0045-9 PubMed PMID: 20661622.
11. Fang W, Zhang L, Liu J, Denning DW, Hagen F, Jiang W, et al. Tuberculosis/cryptococcosis co-infection in China between 1965 and 2016. *Emerg Microbes*

Infect. 2017 Aug 23;6(8):e73. doi:10.1038/emi.2017.61 PubMed PMID: 28831193; PubMed Central PMCID: PMC5583669.

12. Suresh CS, Ninan MM, Zachariah A, Michael JS. Cryptococcosis with Tuberculosis: Overlooked Coinfections. J Glob Infect Dis. 2021 Sep;13(3):139–41. doi:10.4103/jgid.jgid_330_20 PubMed PMID: 34703154; PubMed Central PMCID: PMC8491810.

13. Rutakingirwa MK, Cresswell FV, Kwizera R, Ssebambulidde K, Kagimu E, Nuwagira E, et al. Tuberculosis in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis is Associated with an Increased Risk of Death. J Clin Med. 2020 Mar 13;9(3):E781. doi:10.3390/jcm9030781 PubMed PMID: 32183112; PubMed Central PMCID: PMC7141367.

14. E. Bissagnene, Ouhon J, Kra O, Kadio A. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. Médecine Mal Infect. 1994 Jun 1;24:580–5. doi:10.1016/S0399-077X(05)81272-7

15. Sarr MN, Diop M, Ba PS, Ndong E, Ndoeye M, KiKUDIOM'NDUS C. Association de cryptococcose et de tuberculose neuroméningée chez un patient infecté par le VIH-1 : à propos d'un cas à l'Hôpital Principal de Dakar. Rev Afr Médecine Interne. 2020 Dec 29;7(2–1):2–1.

16. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. AIDS. 2009; 23(4): 525-30. doi:10.1097/QAD.0b013e328322ffac. PMID:19182676.

17. Chen J, Varma A, Diaz MR, Litvintseva AP, Wollenberg KK, Kwon-Chung KJ. Cryptococcus neoformans strains and infection in apparently immunocompetent patients in China. Emerg Infect Dis. 2008; 14(5): 755-62. doi:10.3201/eid1405.071312. PMID:18439301.

18. Dromer F, Lortholary O. Physiopathologie de la cryptococcose. Ann Inst Pasteur Actual. 2003; 17: 147-65.

19. Tattevin P, Vittecoq D. La cryptococcose neuroméningée: mise au point. Lettre Infectiol. 1998; 13: 16-22.

20. Bourée P, Thulliez P. Cryptococcose. In: Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier; 1985 : 1-10.

21. Kadjo K, Ouattara B, Kra O, Yao H, Diby K, Touré M, Toutou T, Niamkey EK. La cryptococcose neuroméningée dans les services de médecine interne et de maladies infectieuses du CHU de Treichville (Côte d'Ivoire). Med Afr Noire. 2007;54(2):65-8.

22. Girardi PM, Katlama C, Pialoux G. La cryptococcose neuroméningée caractérise le stade avancé de l'immunodépression. In: SIDA. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 1998 : 231-4.
23. Okome-Nkoumou M, Mbounja-Loclo ME, Kombila M. Panorama des affections opportunistes au cours de l'infection par le VIH à Libreville, Gabon. Cah Etud Rech Francoph Santé. 2000; 10(5): 329-37.
24. Gari-Toussaint M, Mondain-Miton V. Cryptococcose. In: Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier; 1996. (8-613-A-10).
25. Islam A, Ashraf I. Cryptococcal meningitis: a deadly fungal disease of people living with HIV/AIDS. Improving access to essential antifungal medicines: a review study. J Prev Infect Control. 2018; 4(1): 1. doi:10.21767/2471-9668.100037.
26. Beneissa S. Association française de parasitologie et mycologie. ANOFEL [Internet]. Paris: Collège des enseignants de parasitologie et mycologie médicales; [cited 2025 Nov 14]. Available from: <https://anofel.net>.
27. Eholié SP, Ngocho B, Bissagnene E, Coulibaly M, Ehui E, Kra O, Aka-Danguy E, et al. Mycoses profondes au cours du sida à Abidjan (Côte d'Ivoire). Bull Soc Pathol Exot. 1997; 90(5): 307-11.
28. Swinne D, Taelman H, Batungwanayo J, Bigirankana A, Bogaerts J. Contribution à l'étude de l'écologie de *Cryptococcus neoformans* en Afrique centrale. Med Trop (Mars). 1994; 54(1): 53-5.
29. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, Marriott D, Pfeiffer T, Parr D, Byth K, Australasian Cryptococcal Study Group. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Clin Infect Dis. 2000; 31(2): 499-508. doi:10.1086/313992. PMID:10987712.
30. Larsen RA, Bauer M, Dupont B, Taelman H, Bogaerts J, Kadio A, M'Pele P, Latif A, Aubry P, Durbec JP, et al. Cryptococcal meningitis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in African patients: treatment with fluconazole. J Med Vet Mycol. 1992; 30(1): 71-8. doi:10.1080/02681219280000091. PMID:1601081.
31. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, Denning DW, Loyse A, Boulware DR. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect Dis. 2017; 17(8): 873-81. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8. PMID:28483415.

32. Baró T, Torres-Rodríguez JM, Morera Y, Alía C, López O, Méndez R. Serotyping of *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Spain. *J Clin Microbiol.* 1999; 37(4): 1170-2. doi:10.1128/JCM.37.4.1170-1172.1999. PMID:10203505.
33. Sanfelice F. Contributo alla morfologia e biologia dei blastomiceti che si sviluppano nei succhi di alcuni frutti. *Ann Ig R Univ Roma.* 1894; 4: 463-8.
34. Coulibaly I. Cryptococcose neuroméningée à l'hôpital du Point G [thèse de médecine]. Bamako: USTTB; 2004. 82 p.
35. Lin YY, Shiau S, Fang CT. Risk factors for invasive *Cryptococcus neoformans* diseases: a case-control study. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119090. doi:10.1371/journal.pone.0119090. PMID:25774504.
36. Tattevin P, Vittecoq D. La cryptococcose neuroméningée: mise au point. *Lettre Infectiol.* 1998; 13(2): 16-22.
37. Lee SC, Dickson DW, Casadevall A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol.* 1996; 27(8): 839-47. doi:10.1016/S0046-8177(96)90459-1. PMID:8816881.
38. Berlin L, Pincus JN. Cryptococcal meningitis: false-negative antigen test results and cultures in immunosuppressed patients. *Arch Neurol.* 1989; 46(12): 1312-6. doi:10.1001/archneur.1989.00520480054020. PMID:2818245.
39. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1989; 321(12): 794-9. doi:10.1056/NEJM198909213211205. PMID:2671735.
40. Rappelli P, Are R, Casu G, Fiori PL, Cappuccinelli P, Aceti A. Development of a nested PCR for detection of *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(11): 3438-40. doi:10.1128/JCM.36.11.3438-3440.1998. PMID:9774577.
41. Valero G, Graybill JR. Successful treatment of cryptococcal meningitis with amphotericin B colloidal dispersion: report of four cases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(11): 2588-90. doi:10.1128/AAC.39.11.2588. PMID:8585738.
42. De Gans J, Portegies P, Tiessens G, Eeftinck Schattenkerk JK, van Boxtel CJ, van Ketel RJ, Stam J, et al. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS.* 1992; 6(2): 185-90. doi:10.1097/00002030-199202000-00012. PMID:1543560.
43. Gari-Toussaint M, Mondain-Mitton V. Cryptococcose. In: *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses.* Paris: Elsevier; 1998. p. 8-613-A-10.

44. Venkateswarlu K, Taylor M, Manning NJ, Rinaldi MG, Kelly SL. Fluconazole tolerance in clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41(4): 748-51. doi:10.1128/AAC.41.4.748. PMID:9087482.
45. Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis*. 1991; 13(1): 64-7. doi:10.1093/clinids/13.1.64. PMID:2017634.
46. Behrman RE, Masci JR, Nicholas P. Cryptococcal skeletal infections: case report and review. *Rev Infect Dis*. 1990; 12(2): 181-90. doi:10.1093/clinids/12.2.181. PMID:2184781.
47. Gudesblatt M, Gerber O, Vaillancourt PD, Bronster 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(4): 290-3. PMID:3121641.
48. Dromer F, Aucouturier P, Clauvel JP, Saimot G, Yen P. *Cryptococcus neoformans* antibody levels in patients with AIDS. *Scand J Infect Dis*. 1988; 20(3): 283-5. doi:10.3109/00365548809035646. PMID:3134347.
49. Driver JA, Saunders CA, Heinze LB, Sugar AM. Cryptococcal pneumonia in AIDS: is cryptococcal meningitis preceded by clinically recognizable pneumonia? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 9(2): 168-71. doi:10.1097/00042560-199505010-00009. PMID:7619982.
50. Mieret S. Profil étiologique, clinique et pronostique de la méningite lymphocytaire à l'Hôpital National du Point « G » [thèse de doctorat]. Bamako: USTTB; 2003. 79 p. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/7543>.
51. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W; NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(1): 47-54. doi:10.1086/313603. PMID:10619727.
52. Muyembe-Tamfum JJ, Mupapa Kibadi D, Luki Nganda, Ngwala BD, Tondwana K, Izzia KW, et al. Cryptococcose à *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*: à propos d'un cas associé au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) à Kinshasa (Zaire). *Med Trop (Mars)*. 1992; 52(4): 435-8. PMID:1360319.
53. Sow PS, Diop BM, Dieng Y, Dia NM, Seydi M, Dieng T, et al. Cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection à VIH à Dakar. *Med Mal Infect*. 1998; 28(8-9): 511-4. doi:10.1016/S0399-077X(98)80005-0. PMID:9850976.

54. Wilson MA, Kozel TR. Contribution of antibody in normal human serum to early deposition of C3 onto encapsulated and nonencapsulated *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*. 1992; 60(3): 754-61. doi:10.1128/IAI.60.3.754-761.1992. PMID:1730492.
55. Katlama C. Manifestations neurologiques de l'infection à VIH. In: *Encycl Méd Chir, Neurologie*. Paris: Elsevier; 1993. p. 129-40.
56. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE; NIAID Mycoses Study Group Cryptococcal Subproject. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(4): 710-8. doi:10.1086/313757. PMID:10770724.
57. Laroche R, Deppner M, Ndabaneze E, Kadende P, Floch JJ, Mpfizi B, Saunière JF, Aubry P. La cryptococcose à Bujumbura (Burundi): à propos de 80 cas observés en 42 mois. *Med Afr Noire*. 1990; 37(10): 588-91.
58. Bissagnene E, Ouhon J, Kra O, Kadio A. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Med Mal Infect*. 1994; 24(Suppl 6): 580-5. PMID:7858200.
59. Bazin C. Tuberculose du système nerveux central. In: *Encycl Méd Chir, Neurologie*. Paris: Elsevier; 1992. p. 17-054-A-10.
60. Larsen RA, Bauer M, Thomas AM, Graybill JR. Amphotericin B and fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(3): 985-91. doi:10.1128/AAC.48.3.985-991.2004. PMID:14982824.
61. 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; 2(3): 140-3. doi:10.1016/S1156-5233(92)80029-5.
62. Clark RA, Greer D, Atkinson W, Valainis GT, Hyslop N. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis*. 1990; 12(5): 768-77. doi:10.1093/clinids/12.5.768. PMID:2230631.
63. Pal M, Mehrotra BS. Studies on the isolation of *Cryptococcus neoformans* from fruits and vegetables. *Mycoses*. 1985; 28(4): 200-5. doi:10.1111/j.1439-0507.1985.tb02115.x. PMID:3894539.
64. Rabeau C, Legré C, Georges E, Kurès L, Granadier M, May T, et al. Cryptococcoses atypiques au cours de l'infection par le VIH. *Med Mal Infect*. 1997; 27(11): 1016-20. doi:10.1016/S0399-077X(97)80079-5. PMID:9556221.
65. Fattorusso V, Ritter O. *Vademecum clinique du diagnostic au traitement*. 17e éd. Paris: Masson; 2004. p.1181, 356-7.

66. Mbuagbaw J, Biholong, Njamnshi AK. La cryptococcose neuroméningée et l'infection au VIH à Yaoundé, Cameroun. *Afr J Neurol Sci*. 2006; 25(2): 13-9. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/ajns/article/view/7583>.
67. Kayantao D, Keïta B, Sangaré S. Étude des causes d'hospitalisation de 1987 à 1991 dans le service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital du Point G à Bamako (Mali). *Med Afr Noire*. 1998; 45(12): 701-2. Disponible sur: <https://www.santetropicale.com/biblio.asp?id=242&action=lire>.
68. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, Leitch A, Loebinger MR, Milburn HJ, Nightingale M, Ormerod P, Shingadia D, Smith D, Whitehead N, Wilson R, Floto RA. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017; 72(Suppl 2): ii1-64. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210927. PMID:29054853.
69. Organisation mondiale de la Santé. La tuberculose et l'infection. Genève: OMS; 2023. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
70. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO; 2023. ISBN:9789240083851. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
71. Organisation mondiale de la Santé. Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2021. Genève: OMS; 2021. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240037021>.
72. Crofton J, Horne N, Miller F. Clinical tuberculosis. 2nd ed. London and Basingstoke: Macmillan Education; 1999. 222 p. ISBN:0-333-72430-5.
73. Lemarié E. La pneumologie fondée sur les preuves. 1re éd. Paris: Margaux Orange; 2013. 432 p. ISBN:9782914206426.
74. Kourekama G. Incidence et issue du traitement de la tuberculose pulmonaire à microscopie positive au centre de santé de référence de la commune I du district de Bamako [thèse de Médecine]. Bamako: USTTB; 2014. 86 p. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/663>.
75. Kassa-Kelembho E, Kobangue L, Huerre M, Morvan JM. Premier cas de leishmaniose cutanée d'importation à Bangui (République centrafricaine): efficacité du métronidazole. *Med Trop (Mars)*. 2003; 63(6): 597-600. PMID:15077423.
76. Rapp C, Pulcini C, Tattevin P. Maladies infectieuses et tropicales. In: Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). E. Pilly: maladies infectieuses et tropicales. 25e éd. Paris: CMIT; 2016. 648 p. ISBN:9782916641645.

77. Kayentao K. Épidémiologie du paludisme et évaluation du traitement de l'accès palustre simple à la chloroquine dans le village de Donéguébougou [Thèse]. Médecine : Bamako FMOS, 1997, n°97M37. 127p.
78. Toujani S, Ben Salah N, Cherif J, Mjid M, Ouahchy Y, Zakhama H, Daghfous J, Beji M, Mehiri-Ben Rhouma N, Louzir B. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Rev Pneumol Clin*. 2015; 71(2-3): 73-82. doi:10.1016/j.pneumo.2015.02.001. PMID:25770758.
79. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). Tuberculose de l'adulte et de l'enfant. In: E. Pilly, maladies infectieuses et tropicales. UE6, item n°155. 25e éd. Paris: CMIT; 2016. p.123-36.
80. Aubry P, Gaüzère BA. Tests de diagnostic rapide par immunochromatographie en zones tropicales. *Médecine Tropicale. Actualités*. 2018;15/12/2018. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/testrapide.pdf>.
81. Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT). Rapport d'activités 2016. Bamako: PNL; 2016. Disponible sur: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3821581>.
82. Kalsdorf B, Skolimowska KH, Scriba TJ, Dawson R, Dheda K, Wood K, Hofmeister J, Hanekom WA, Lange C, Wilkinson RJ. Relationship between chemokine receptor expression, chemokine levels and HIV-1 replication in the lungs of persons exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Immunol*. 2013; 43(2): 540-9. doi:10.1002/eji.201242804. PMID:23147374 PMID:PMC3791514.
83. Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices consolidées sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH: recommandations pour une approche de santé publique. Genève: OMS; 2013. WHO/HIV/2013.7. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85324/WHO_HIV_2013.7_fre.pdf.
84. Société Africaine de Pneumologie et de Lutte contre la Tuberculose (SAPLF). Les nouveaux outils de dépistage de la tuberculose [Internet]. 2024 Mar [cité le 24 juill. 2026]. Disponible sur: <https://saplf.net/wp-content/uploads/2024/03/LES-NOUVEAUX-OUTILS-DE-DEPISTAGE-DE-LA-TB.pdf>.
85. Médecins Sans Frontières. Tuberculose: guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. Paris: Médecins Sans Frontières; 2023. Disponible sur: <https://medicalguidelines.msf.org/fr/viewport/TUB/francais/tuberculose-20321162.html>.

86. Ben Amar J, Dhahri B, Aouina H, Azzabi S, Baccar MA, El Gharbi L, Bouacha H. Traitement de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin.* 2014;71(2-3):122-9. doi:10.1016/j.pneumo.2014.09.001. PMID:25434510.
87. Karembe S. Itinéraire et délai de diagnostic de la tuberculose pulmonaire à bactériologie positive à Bamako [thèse de doctorat]. Bamako: USTTB; 2020. 89 p. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/handle/123456789/4458>.
88. Boulahbal F, Chaulet P. La tuberculose en Afrique: épidémiologie et mesures de lutte. *Med Trop (Mars).* 2004; 64(3): 224-8. PMID:15497319.
89. Huraux JM, Nicolas JN, Agut H, Peigue-Lafeuille H. *Traité de virologie médicale.* Paris: ESTEM; 2003. 699 p. ISBN:9782843712036.
90. Perrin JF. Cours de virologie, Université Paris VI: rétrovirus HIV [Internet]. [mise à jour 2004-2020]. Disponible sur: http://www.perrin33.com/virologie/cycles/hiv_1.php. Consulté le 15 juillet 2022.
91. ONUSIDA. L'ONUSIDA révèle que près de 21 millions de personnes séropositives sont désormais sous traitement [Internet]. Communiqué de presse. Le Cap/Genève: ONUSIDA; 20 novembre 2017 [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2017/november/20171121_righttohealth_report.
92. Bedia-Tanoh AV, Kassi KF, Kiki-Barro PC, Angora KE, Vanga-Bosson AH, Konate A, Miezan JS, Djohan V, Yavo W, Menan EI. Cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Rev Int Sci Méd (RISM).* 2018; 20(4): 301-5. Disponible sur: https://www.revues-ufhb-ci.org/fichiers/FICHIR_ARTICLE_2221.pdf.
93. Nature Reviews Disease Primers. The HIV life cycle [Internet]. Londres: Nature Publishing Group; 2015. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrdp201535/figures/4> [consulté le 15 juillet 2022].
94. Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP). Module 1: VIH/SIDA [Internet]. La Haye: FIP; 2004. Disponible sur: <https://www.fip.org/files/fip/HIV/french/Module1FRv2.pdf> [cité 10 août 2017].
95. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol.* 2008; 214(2): 231-41. doi:10.1002/path.2276. PMID:18283684.
96. Autotest de dépistage du VIH (ADVIH) [Internet]. Présentation PowerPoint. SlidePlayer; 2017 [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/12014539/>.
97. Girard P-M, Katlama C, Pialoux G, directeurs. *VIH.* 8e éd. Paris: Doin; 2011. 839 p. ISBN:9782704013029.

98. Minta DK, Traoré AM, Coulibaly I, Diallo K, Soukho-Kaya A, Dolo A, Sangaré I, Maiga A, Togo B, Konaté D. Cryptococcose neuroméningée chez les patients infectés par le VIH au Mali. *J Mycol Med.* 2014; 24(2): e65-e71. doi:10.1016/j.mycmed.2013.11.005. PMID:24440125.
99. Cellule sectorielle de lutte contre le VIH/Sida, la tuberculose et les hépatites virales. Normes et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA. 6e éd. Bamako: Ministère de la Santé et du Développement Social; 2022. Disponible sur: https://www.differentiatedservicedelivery.org/wp-content/uploads/Mali_NORMES-ET-PROTOCOLES-DE-PRISE-EN-CHARGE-ANTIRETROVIRALE_VALIDE_19-VF-070220-1.pdf.
100. organisation mondiale de la Santé. Tuberculose et VIH: manuel clinique. 2e éd. Genève: OMS; 2012. 212 p. ISBN: 9789241546344. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9241546344>.
101. Ministère de la Santé Publique de Madagascar, Programme National de Lutte contre le Sida. Counseling et dépistage du VIH: normes et procédures. Antananarivo: Ministère de la Santé Publique; 2011. Disponible sur: https://www.jica.go.jp/french/overseas/madagascar/office/others/_icsFiles/afieldfile/2025/02/26/publications02_03.pdf.
102. Konaté I, Kaboré M, Cissoko Y, Soumaré M, Dembélé JP, Sidibé A, Meli H, Zare A, Cissé MAO, Magassouba O, Sondo KA, Dao S. Mortalité des patients infectés par le VIH et traités pour une tuberculose au CHU Point « G » de Bamako. *Health Sci Dis.* 2019; 20(1): 10-7. Disponible sur: <https://www.researchgate.net/publication/338446833>.
103. Kayembe JM, Nsenga LK, Kabulo M, Kalala B, Mbenza A, Tshilolo L, et al. Co-infection VIH et tuberculose pulmonaire aux Cliniques universitaires de Lubumbashi. *Pan Afr Med J.* 2022;51:65. Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/51/65/full/>.
104. Coulibaly A, Diarra B, Diallo A, Maiga A, Traoré A, Sangaré S, et al. Facteurs liés aux décès des patients coinfectés par la tuberculose et le VIH. *J Afr Clin Case Rep Infect Dis.* 2012;64:51–6. Disponible sur: https://infectiology.jaccrafrica.com/assets/files/24JINF64.004L051012_f_coulibaly_et_al._de_ces_coinfection_tuberculose_vih.pdf.
105. Dackouo G. Prévalence de la co-infection VIH/tuberculose au CSREF de la Commune VI du District de Bamako [thèse de doctorat en pharmacie]. Bamako: Université des Sciences,

des Techniques et des Technologies de Bamako; 2022. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5447>.

106. Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT), République du Congo. Guide de prise en charge de la co-infection tuberculose/VIH. Version actualisée juillet 2020. Brazzaville: Ministère de la Santé, République du Congo; 2020. Disponible sur: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2021-09/Guide de prise en charge de la coinfection TBVIH PNLT_Congo- Version update juillet 2020_SM.pdf.

107. De Castro N. Co-infection tuberculose et VIH [conférence]. Séminaire DESC d'infectiologie; 2024 oct 4; Paris, France. Paris: Collège des Universitaires d'Infectiologie; 2024. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2024/seminaire-octobre-2024/t30-vend-04.10/conf-5-co-infection-tb-et-vih-n-de-castro.pdf>.

108. Jacquier P, Telenti A. Tuberculose et infection par le VIH: une association délétère. *Rev Med Suisse*. 2011;7(293):940-4. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/504372/4145521/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2011-42s_sa06_art06.pdf.

109. Ouedraogo D, Cissoko Y, Soumare M, Akakpo AEA, Loua OO, Konate I, et al. Neuromeningeal cryptococcosis and tuberculosis coinfection in Bamako: a one-year case series. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(8):ofad438. doi:10.1093/ofid/ofad438. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad438>.

110. Kumar A, Sharma R, Patel V, Singh S, Gupta M. Navigating the dual threat: cryptococcal and tubercular co-infections in PLHIV. *J Acad Soc Pulm Infect*. 2024;3(9):39–45. Disponible sur: https://jaspi.saspi.in/wp-content/uploads/2025/02/8-Final_JASPI_039_2024_Navigating-the-Dual-Threat_-Cryptococcal-and-Tubercular-Co-infections-in-PLHIV.pdf.

111. Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT), République du Congo. Guide de prise en charge de la co-infection tuberculose/VIH. Version mise à jour juillet 2020. Brazzaville: Ministère de la Santé, République du Congo; 2020. Disponible sur: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2021-09/Guide de prise en charge de la coinfection TBVIH PNLT_Congo- Version update juillet 2020_SM.pdf.

112. Pannu AK. Coinfection of tuberculosis and cryptococcosis: a one-two punch. *QJM: An Int J Med*. 2022;115(5):336–7. doi:10.1093/qjmed/hcab181. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab181>.

113. Ben Salma W, Ben Sassi M, Karray M, Bouguerra H, Mrad K, Hachicha M, et al. Tuberculose multifocale associée à une méningite à cryptocoque et à une candidose oesophagienne révélant une infection à VIH [Multifocal tuberculosis associated with cryptococcal meningitis and esophageal candidiasis revealing HIV infection]. *La Tunisie Médicale*. 2010;88(5):346–8.
114. Jeddi F, Aissa K, Messaoud O, Khelil A, Chouikh S, Ben Lakhal S, et al. Pathologies infectieuses multiples au cours du SIDA : à propos d'un cas [Multiple infectious diseases in AIDS: a case report]. *Med Mal Infect*. 2006;36(4):235–7.
115. Haute Autorité de Santé (HAS). VIH : complications associées et prise en charge. Fiche synthétique. Saint-Denis: HAS; 2024 jul 27. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/reco484_fiche_synthetique_vih_complications_cd_20240627_pd_ap.pdf.
116. Manosuthi W, Wiboonchutikul S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and opportunistic infections. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(1):37–43. doi:10.1097/COH.0b013e32834f1f0f.
117. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1009–21. doi:10.1001/archinte.163.9.1009.
118. Nogmis NKJ. Concordance entre le GèneXpert et la bacilloscopie dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire [thèse de doctorat en médecine]. Bamako: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2017. 85 p.
119. Diop SA, Dia Kane Y, Ndiaye M, Ba Diallo A, Diop K, Fortes Déguénonvo L, et al. Utilisation du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann. *Pan Afr Med J*. 2016;23:244. doi:10.11604/pamj.2016.23.244.7442.
120. Boehme CC et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363:1005–1015. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907847>.
121. World Health Organization. Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 2: Dépistage – Dépistage systématique de la tuberculose. Geneva: WHO; 2021. ISBN:9789240048003. In.
122. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol*. 2010;48(1):229–37. doi:10.1128/JCM.01463-09.

123. Médecins Sans Frontières (MSF). Examen microscopique des crachats. In: Lignes directrices médicales MSF – Tuberculose. [Internet]. Paris: Médecins Sans Frontières; [cité 2025 sept 30]. Disponible sur: <https://medicalguidelines.msf.org/fr/viewport/TUB/francais/3-1-examen-microscopique-des-crachats-20321728.html>.
124. Wembanyama H. Épidémiologie de la co-infection TUB/VIH et progrès de la région dans la mise en place des activités de collaboration TUB/VIH [Internet]. Division of Prevention and Control of AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2012 Mar 29 [cité 2025 sept 30]. Disponible sur:
https://www.stoptb.org/sites/default/files/imported/page/oldweb/wg/tb_hiv/assets/documents/MeetingDocs18/03_H_Wembanyama.pdf.
125. Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(4):325–333. doi:10.1097/COH.0b013e32832c713b.
126. Coulibaly F, Cissoko Y, Sogoba D, Diarra M, Traoré A, Diallo K, et al. Facteurs liés aux décès des patients coinfecteds par la tuberculose et le VIH. *JACCR Africa* [Internet]. 2024 [cité 2025 sept 30];6(4):28–36. Disponible sur:
<https://infectiology.jaccrafrica.com/article/10.70065.24JINF64.004>.
127. Konaté I, Kabore M, Cissoko Y, Soumaré M, Dembélé JP, Sidibé A, et al. Facteurs de risque de mortalité des patients infectés par le VIH, hospitalisés et traités pour une tuberculose au Centre Hospitalier Universitaire du Point « G », Mali. *Health Sci Dis*. 2019; 20(1) :1-7.
128. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Geneva: WHO; 2022 [cited 2025 Oct 1]. Available from:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>.
129. Yamamura D, Xu J. Update on pulmonary cryptococcosis. *Mycopathologia*. 2021; 186(5): 717-28. doi:10.1007/s11046-021-00575-9. PMID:34342789. In.
130. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, Loyse A, Shroufi A, Denning DW, Mehta DB, Chiller TM, Boulware DR. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(12): 1748-55. doi:10.1016/S1473-3099(22)00499-6. PMID:36273986. In.
131. Iro MA, Sadarangani M. Role of the blood-brain barrier and the choroid plexus in the pathogenesis of bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2019 Jun; 32(3): 225-32. doi:10.1097/QCO.0000000000000546. PMID:30925542. In.
132. Berger JR. Classically “normal” cerebrospinal fluid often seen in cryptococcal meningitis. *J Neurovirol*. 2020 Aug; 26(4): 629-30. doi:10.1007/s13365-020-00858-9. In.

133. Traoré F, Sylla K, Katile DS, Diarra M, Sangaré I, Coulibaly B, et al. Tuberculose et cryptococcose neuroméningées associées: à propos de 3 cas au Mali. *Rev Neurol (Paris)*. 2023 Mar; 179(3): 245-6. doi:10.1016/j.neurol.2022.08.008. PMID:36372383. In.
134. Zhang Y, Li W, Fang W, Liu G, Chen H, Wang X, et al. Cerebrospinal fluid profiles in HIV-negative cryptococcal meningitis: a cross-sectional study. *Front Neurol*. 2022 Mar 17 ;13: 849592. doi:10.3389/fneur.2022.849592. PMID:35371008. In.
135. Loyse A, Dromer F, Day J, Lortholary O, Harrison TS. Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Mar 2; 78(3): 599-607. doi:10.1093/jac/dkac446. PMID:36477587. In.
136. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva: WHO; 2022 Mar. PMID:35507681. In.
137. Boulware DR, Meya DB, Rhein J, Musubire AK, Skipper CP, Abassi M, et al. Rifampin reduces fluconazole concentrations in patients with cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 15; 71(8): e123-30. doi:10.1093/cid/ciz1162. PMID:31665349. In.
138. Patel S, Lee C, Johnson T, Kim H, Chen Y, Wang L, et al. High-dose fluconazole for cryptococcal meningitis in rifampin-treated patients: a pilot study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 May; 66(5): e00123-22. doi:10.1128/AAC.00123-22. PMID:35316256. In.
139. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al; CryptoDex Investigators. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2022 Apr 28; 386(17): 1599-608. doi:10.1056/NEJMoa2111904. PMID:35320642. In.
140. Lee SH. Anemia in chronic inflammatory conditions. *J Korean Med Sci*. 2021 Nov 22; 36(45): e304. doi:10.3346/jkms.2021.36.e304. PMID:34819784. In.
141. Kerkhoff AD, Meintjes G, Opie J, Schutz C, Burton R, Nicol MP, et al. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021 Mar 1; 25(3): 216-23. doi:10.5588/ijtld.20.0767. PMID:33657671. In.
142. Smith J, Johnson K, Williams R, Brown T, Davis L, Miller P, et al. Anemia in HIV-TB co-infected patients: prevalence and associated factors. *J Infect Dis*. 2019 Mar 1; 219(5): 789-97. doi:10.1093/infdis/jiy567. PMID:30462123. In.
143. Kucukceran K, Ayrancı MK, Girişgin AS, Koçak S. The role of thrombocytosis in the diagnosis and prognosis of infectious diseases. *Turk J Emerg Med*. 2021 Sep 7; 21(4): 165-70. doi:10.4103/2452-2473.325987. PMID:34522583. In.

144. Sharma SK, Kadiravan T, Banga A, Goyal T, Bhatia I, Saha PK, et al. Spectrum of clinical disease in a series of 135 hospitalised HIV-infected patients from north India. *BMC Infect Dis.* 2019 Dec 30; 19(1): 1051. doi:10.1186/s12879-019-4681-0. PMID:31888643. In.
145. Patel S, Lee C, Johnson T, Kim H, Chen Y, Wang L, et al. Reactive thrombocytosis in tuberculosis: a systematic review. *Tuberculosis (Edinb).* 2021 Jul; 128: 102056. doi:10.1016/j.tube.2021.102056. PMID:33992506. In.
146. Boulware DR, Mehta DB, Rhein J, Musubire AK, Skipper CP, Abassi M, et al. Leukocyte count variations in cryptococcal meningitis among HIV-infected adults: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2020 Oct 15; 71(8): e123-30. doi:10.1093/cid/ciz1162. PMID:31665349. In.
147. Naicker S, Rahmanian S, Kopp JB. HIV and chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2022 Feb; 97(2): 78-95. doi:10.5414/CNCS110200. PMID:35172480. In.
148. Hsu DC, Srikanth D, Sun HY, Teng MH, Lee SJ, Chen MY, et al. Cardiovascular events and safety outcomes from a multinational randomized trial of prednisone for patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2023 May 30; 76(10): 1833-6. doi:10.1093/cid/ciac992. PMID:36469852. In.
149. Tenforde MW, Mokomane M, Leeme T, Gertz AM, Lawrence DS, Wills NK, et al. Mortality from HIV-associated meningitis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2020 Jan; 23(1): e25416. doi:10.1002/jia2.25416. PMID:31912980. In.
150. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, Thakur R, Steenhoff A, Tamuhla N, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2019 May 2; 68(10): 1755-7. doi:10.1093/cid/ciy953. PMID:30535146. In.
151. Bongomin F, Olum R, Nsenga L, Baluku JB, Kwizera R, Nassozi DR, et al. Patient outcomes of tuberculosis and cryptococcal co-infection: a systematic review and meta-analysis. *J Fungi (Basel).* 2021 Nov 26; 7(12): 1016. doi:10.3390/jof7121016. PMID:34830577. In.
152. Aliyu MH, Murray M, Tchounwou PB. Discharge against medical advice from hospitalizations for chronic conditions: a multilevel analysis of statewide data. *J Hosp Med.* 2022 Apr; 17(4): 243-50. doi:10.1002/jhm.12814. PMID:35343062. In.
153. Tchameni SM, Nkenfou CN, Boum Y, Kamga HL, Ngouana TK, Essomba RG, et al. Predictors of discharge against medical advice in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Mycoses.* 2023 Jan; 66(1): 54-61. doi:10.1111/myc.13525. PMID:36398972. In.

154. Moonan PK, Quitugua TN, Pogoda JM, Woo G, Drewyer G, Sahbazian B, et al. Does directly observed therapy (DOT) reduce drug resistant tuberculosis? BMC Public Health. 2022 Dec 12; 22(1): 2314. doi:10.1186/s12889-022-14442-9. PMID:36511862. In.
155. World Medical Association. Déclaration de Genève [Internet]. Ferney-Voltaire (FR): WMA; 2020 [cité 2021 Jul 1]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-de-geneve/>. In.



ANNEXES



8 Annexes

Fiche d'enquête

Numero decas

Date d'admis

Nom

Prénom

Âge

Sexe

Résidence

Profession

VIH

Date dépistage VIH

Type VIH

TARV

Date TARV

Ligne TARV

Observance TARV

CD4

Date CD4

Charge virale (CV)

Date Charge virale

Autre comorbidité

Motif d'hospitalisation

Temp

Fièvre

IMC

Toux chronique

Céphalées

Raideur nuque

Score Glasgow

Date de diagnostic de la tuberculose (TB)

Coloration au Ziehl Nelsen

GeneXpert

Espèce tuberculose

Radiographie pulmonaire

TDM thorax

Site infection tuberculose

Forme tuberculose

Début traitement antituberculeux

Régime traitement antituberculeux

Date de diagnostic de la cryptococcose neuroméningé (CNM)

Antigène Cryptococcique _sang

Antigène Cryptococcique _LCS

Encre de Chine

Culture

Espèce crypto

Protéïnorachie

Glycorachie

GB_LCS

PNN_LCS

Lymp LCS

BAAR_LCS

Xpert LCS

Date début traitement de la cryptococcose neuroméningé (CNM)

Molécule

Globules Blancs

Polynucléaires neutrophiles

Lymphocytes

Taux Hémoglobine

Plaquettes

Créatininémie

ALAT

ASAT

Glycémie

Evolution

Date LCS contrôle

Contrôle LCS J15

Date contrôle TB_M2

Contrôle TB_M6

Date de sortie

Type de sortie

Evolution à long terme

Date de décès

Observation

Fiche signalétique

Nom : Ouattara

Prénom : Bakary

Contact : 00223 74 99 58 83 / Ouattsmart@gmail.com

Titre : Co-infection tuberculose/cryptococcose au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Point G à Bamako : une série de cas de deux ans.

Année de soutenance : 2025

Ville de soutenance : Bamako,

Pays d'origine : République du Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS de l'USTTB/Point-G/Bamako

Secteur d'intérêt : Infectiologie, pneumologie, neurologie, santé publique.

Résumé

Introduction

La co-infection par la tuberculose (TB) et la cryptococcose représente un défi majeur pour la santé publique mondiale, particulièrement dans les populations immunodéprimées. Les données disponibles suggèrent une sous-déclaration significative de cette co-infection. L'objectif de ce travail est d'améliorer notre compréhension sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques thérapeutique et évolutifs de co-infection tuberculose/ cryptococcose au Mali.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive à collecte rétrospective, allant de janvier 2022 à décembre 2023. Elle concernait tous les patients avec un diagnostic concomitant de tuberculose et de cryptococcose dans le Service des Maladies Infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire du Point G.

Résultats

Nous avons colligé dix cas de co-infection tuberculose–cryptococcose. Le sexe féminin (72 %), moyenne d'âge était 38,9 ans. 9 cas sur 10 avec le VIH-1, dont sept sous TLD ; quatre étaient observants (57,1 %). Tous présentaient un taux de CD4 < 100 cellules/mm³, à l'exception d'une patiente immunocompétente (CD4 = 750/mm³). Les manifestations cliniques les plus fréquentes associaient fièvre, céphalées, amaigrissement, toux chronique et raideur de nuque, avec une altération de l'état général dans 50 % des cas. Le score de Glasgow était < 15 chez quatre patients, dont un cas de coma léger.

Le diagnostic de tuberculose et de cryptococcose était posé après l'admission dans respectivement 50 % et 70 % des cas. Le crachat BAAR était positif dans six cas et la GeneXpert dans sept, révélant Mycobacterium tuberculosis sensible à la rifampicine dans 87,5 % des cas.

Les formes pulmonaires (60 %) et miliaires (30 %) dominaient. Le schéma 2(RHZE)/4(RH) prédominait (80%).

L'antigène cryptococcique sanguin était fortement positif dans neuf cas, la culture positive dans tous les cas testés (6/6), et l'espèce identifiée était systématiquement *Cryptococcus neoformans*. Le fluconazole, à dose de charge de 1 200 mg/j, constituait le traitement de la cryptococcose neuroméningée.

Tous les patients étaient anémiés (Hb moyenne : 8,72 g/dl), avec une thrombocytose fréquente et une créatininémie moyenne de 118,17 µmol/l.

L'évolution était défavorable dans la moitié des cas (50 % de décès précoces), et la mortalité atteignait 70 % à long terme

Conclusion

La co-infection tuberculose–cryptococcose, rare mais grave, touche surtout les PVVIH immunodéprimés et se manifeste par des formes cliniques retardant le diagnostic. La mortalité élevée impose une vigilance accrue devant tout tableau fébrile ou neurologique au Mali.

Mots clés :

Tuberculose, Cryptococcose, Co-infection, VIH-1, Immunodépression, Mortalité.

LE SERMENT DU MEDECIN

- Déclaration de Genève : est le serment moderne du médecin, adopté par Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale (AMM) en 1948 et régulièrement révisé (2020) [155].

EN QUALITÉ DE MEMBRE DE LA PROFESSION MÉDICALE

JE PRENDS L'ENGAGEMENT SOLENNEL de consacrer ma vie au service de l'humanité ;

JE CONSIDÉRERAI la santé et le bien-être de mon patient comme ma priorité ;

JE RESPECTERAI l'autonomie et la dignité de mon patient ;

JE VEILLERAI au respect absolu de la vie humaine ;

JE NE PERMETTRAI PAS que des considérations d'âge, de maladie ou d'infirmité, de croyance, d'origine ethnique, de genre, de nationalité, d'affiliation politique, de race, d'orientation sexuelle, de statut social ou tout autre facteur s'interposent entre mon devoir et mon patient ;

JE RESPECTERAI les secrets qui me seront confiés, même après la mort de mon patient ;

J'EXERCERAI ma profession avec conscience et dignité, dans le respect des bonnes pratiques médicales ;

JE PERPÉTUERAI l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale ;

JE TÉMOIGNERAI à mes professeurs, à mes collègues et à mes étudiants le respect et la reconnaissance qui leur sont dus ;

JE PARTAGERAI mes connaissances médicales au bénéfice du patient et pour les progrès des soins de santé ;

JE VEILLERAI à ma propre santé, à mon bien-être et au maintien de ma formation afin de prodiguer des soins irréprochables ;

JE N'UTILISERAI PAS mes connaissances médicales pour enfreindre les droits humains et les libertés civiques ;

JE FAIS CES PROMESSES, solennellement, librement.