

**MINISTÈRE DES ENSEIGNEMENTS
SECONDAIRE, SUPÉRIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**République du Mali
Un Peuple – Un But – Une Foi**



**FACULTÉ DE MÉDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE**

Année Universitaire 2008 – 2009

THÈSE N°/...../2009

**LA REVUE DE LA LITTÉRATURE OUEST AFRICAINE : A
PROPOS DE LA CRYPTOCOCCOSE NEUROMENINGEE**

Présentée et soutenue publiquement le...24/01/2009
Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par

GÉRALDINE KAMGNO Taboué

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY :

Président : Professeur Ibrahim I. MAÏGA

Membres : Docteur Mamadou KARAMBE
Docteur Aboubacar Alassane Oumar

Directeur de thèse : Professeur Soukalo DAO

DEDICACE

A l'**Eternel** notre **Dieu**, ce Dieu d'amour, de pardon, de bonté, de générosité et de miséricorde.

Ton Fils Jésus nous dit dans Jean 14, 1 « Que votre cœur ne se trouble point, croyez en Dieu et croyez en moi. » Je dois dire que mon cœur a souvent été troublé, heureusement que tu étais là près de moi.

L'Apôtre Paul s'adressant aux Romains dans 4,3-4 « Bien plus, nous nous glorifions même des afflictions, sachant que l'affliction produit la persévérance, la persévérance la victoire dans l'épreuve, et cette victoire l'espérance. » Des afflictions, des trébuchements j'en ai eus mais, tu m'as guidée, aidée à aller jusqu'au bout. Je T'en remercie grandement.

Toujours en parlant aux Romains.8, 26 Paul s'exprime ainsi « De même aussi l'Esprit nous aide dans notre faiblesse, car ne nous ne savons pas ce qu'il nous convient de demander dans nos prières. » Ô Père Très Saint, ceci est au plus haut chef la preuve de ton incommensurable amour pour nous. Même lorsque je n'ai pas su formuler mes demandes dans les prières, ou m'égarer dans celles-ci, Tu as toujours su me donner ce qu'il y'a de mieux pour moi. Qui mieux que toi connaît ses enfants au plus profond d'eux-mêmes?

« Si Dieu est pour nous, qui sera contre nous ? » Romains.8, 31 Je peux dire avec assurance personne !

A travers ce travail, à toi soit la Gloire à jamais.

A mes très chers parents : Irénée et Lysette Taboué

REMERCIEMENTS

A mon père Irénée TABOUE

Papa, homme au grand cœur, rigoureux, tu nous as fait vivre une enfance sans soucis, mais en nous inculquant très tôt des valeurs de rigueur et des principes que nous avons suivis tant bien que mal.

Même à distance, tu as su me guider par tes conseils avisés. Je te remercie pour ton soutien, ta présence.

Puisses-tu trouver dans ce travail, l'expression de mon affection.

Puisse l'Éternel Dieu t'accorder longévité et santé.

Je t'aime papa : ta grand-mère.

A ma mère MEGNO OUAMBO Lysette

Maman, lorsque je suis venue au Mali pour les études, c'est avec un pincement au cœur que nous nous sommes séparées. Tout n'a pas été facile, mais tu n'étais jamais en manque de conseils avisés pour me remonter le moral.

Je suis très fière de t'avoir comme maman, tu es tellement forte, dynamique, brave. Tu es un modèle pour nous. Ce travail est le tien, car tu as été constamment à mes côtés. Tu t'es tellement sacrifiée pour nous tes enfants ma chère maman.

Je te réitère ici mon amour et toute ma gratitude.

Que le Seigneur te comble de bienfaits.

Je t'aime maman.

A ma sœur cadette MOTUE TABOUE Léonie

Ma très chère, cela fait 10ans que nous ne nous sommes pas vues. Tu me manques.

Pendant mon séjour au Mali, je t'ai redécouverte. La distance a permis un raffermissement de nos liens.

Généreuse, compatissante, clairvoyante mais également ferme dans tes décisions, tu as très souvent débroussaillé le chemin pour que je puisse avancer. Je te remercie du fond du cœur.

Je demande à notre Dieu de continuer à conduire ta carrière professionnelle, ainsi que tous les autres domaines de ta vie.

Je t'aime très fort.

A mon frère cadet, OUABO TABOUE Franklin

Je me suis souvent demandé qui de toi ou de moi était l'aîné ? Très tôt malgré ton jeune âge, tu me donnais des avis très pertinents, des conseils. Tu es plein de sagesse et je te remercie pour toutes ces lettres manuscrites qui me remontaient le moral et que je lisais et relisais...

Puisse le Tout-Puissant continuer de te guider dans tes études.

Je t'aime énormément.

A ma sœur benjamine MAFOGUE TABOUE Audrey-Joëlle

Ma chérie, tu ne peux savoir combien je suis fière de toi, de tout ce que tu fais. Sois sûre que les multiples prières que tu as faites pour moi m'ont énormément aidée ici Bamako.

Espiègle, drôle, tu as tes moments où celui qui te cherche va sûrement te trouver.

Puisse le Seigneur combler tes désirs les plus profonds qu'il lit au fond de toi.

Je t'aime telle que tu es.

A ma grand-mère maternelle, maman MEYUMGO Martine

Ma Mekue, tu m'as portée en ton sein durant les 3 premières années de ma vie et très tôt je me suis attachée à toi. Tu t'es toujours occupée de moi avec amour, dévouement. Tu n'as jamais manqué de me combler de toutes choses qui faciliteraient mon séjour au Mali, mon existence. Je te remercie du fond du cœur pour tout ce dévouement à mon égard, pour tes prières qui ont abouti à ce travail.

Je demande au Tout-Puissant de t'accorder santé et longévité.

Reçois toute ma tendresse sans cesse renouvelée.

A mon grand-père maternel, Feu OUAMBO Jean-Michel

Pa Tekue, le Seigneur t'a rappelé vers lui, laissant en moi un vide. Homme rigoureux, sage, très ouvert à la causerie, tu nous as prodigué de nombreux conseils qui tombaient en général justes.

Je te remercie pour l'impact que tu as produit dans ma vie.

A ma sœur aînée Aurélie KACKAM

C'est un peu tard que j'ai découvert quelle femme merveilleuse tu es, joyeuse, pleine de vie, généreuse.

Je te remercie pour toute l'aide que tu m'as apportée et continues de m'apporter. Juste savoir que tu es là, à mon écoute est apaisant pour moi.

A la famille FETUE à Yaoundé : papa Joseph, maman Pauline, Dr Alain et feu David.

Papa Joseph, tu es un homme si bon et généreux. Quel bonheur pour nous de t'avoir dans la famille. Les mots ne sont pas suffisants pour te dire à quel point je te remercie pour toute l'aide que tu m'as apportée. Sois béni par le Seigneur.

A mes grands parents paternels feu Souop ZUGNO et feu MEGNE Elise

Je vous remercie pour la manière dont vous avez marqué ma vie.

A mes arrières grand-mères : feu Maman MOTUE et feu Maman MAFOGUE

Maman Mafogué, toi qui fus ma 1^{ère} baby-sitter, toi que je suivais partout dès que j'ai su marcher, merci pour l'amour dont tu m'as couvée.

A la famille SIAKA à Douala, je pense à maman Florence, papa Michel, Manuela, Emeryc et feu Martial.

Maman Florance, toi qui t'es occupée de moi toute petite, je te remercie pour toute l'aide que tu m'as toujours accordée. Dieu connaît mieux que quiconque ce qui est mieux pour toi. Puisse-t-Il continuer à te garder.

A la famille TCHADJOKO à Yaoundé : tonton Michel, tata Béatrice, Yvan, Renée, Matithia et Aziel.

Je vous remercie pour le soutien que vous avez toujours manifesté à mon égard. Demeurez dans la grâce de Dieu.

A la famille FOTSO à Ferrara : Dr Chamberlin, Dr Françoise et Julie.

Tonton Chamberlin, tes conseils très avisés en médecine et sur la vie tout court m'ont plusieurs fois aidé. Ceci est un travail auquel tu as contribué grandement. Que le Seigneur vous garde dans sa lumière.

A la famille NGOUNOU à Yaoundé : Junior, Sylvie et leurs enfants Marc-Aurel et Reine.

Je vous remercie pour toutes les prières en mon endroit.

Sylvie, toi avec qui j'ai passé toute mon enfance, femme généreuse, reçois un merci spécial.

A Blaise et Caroline KAMGA à Douala

Tonton Blaise, tu n'as pas manqué chaque fois de me soutenir. Je t'en remercie.

A FOKAM Magloire à Washington.

Tonton, ou plutôt « grand-père », malgré la distance, tu es présent pour me guider dans ce chemin tortueux qu'est la vie. Je te remercie pour tous tes conseils.

A la famille FOGNO à Ontario : tonton Beudelaire, tata Bernadette et leur fils. Recevez mon affection.

A la famille KENGNE à Douala : tata Lucienne, tonton Sylvain et leurs enfants.

Trouvez ici l'expression de mon affection.

A la famille TATCHOM à Douala : tonton Emile, tata Hortense et leurs enfants.

Pour vous dire que je pense à vous.

A papa Hilaire NDEFO à BANGUI et sa famille.

A chacune de tes missions ici à Bamako, tu n'as pas manqué de me rencontrer pour me prodiguer des conseils, m'épauler. Je t'en remercie.

A mes tantes paternelles à Bandjoun: KAMGNO Suzanne, SIMO Lucienne, MEGHEU Agathe, MOTUE Marie.

Recevez mon affection.

A papa Nestor KAPTUE à Bandjoun et sa famille.

Reçois ce témoignage de mon affection.

A Cathy TONO, Evelyne CHEMGNE, Sidonie MEGNE.

Nous avons partagé tellement de moments agréables ou non durant notre enfance. Aujourd'hui les méandres de la vie nous ont un peu éloignées, mais j'espère qu'on se retrouvera. Puisse Dieu accompagner chacune dans le chemin qu'elle a choisi.

A tous mes cousins et cousines.

A mon cher et tendre époux, MBATCHOU Germain Martial.

Nos débuts furent semés d'embûche, mais comme l'amour triomphe toujours, nous voici unis pour traverser ce long fleuve qu'est la vie. Ton soutien, ta patience, ta générosité, ton humour, tes taquineries, voilà autant de qualités qui m'ont aidée à mener à bien ce travail. Trouve ici l'expression de ma tendresse, de mon amour, quoiqu'il vaille envers toi. Puisse le Seigneur nous aider à construire un foyer harmonieux où Il règne en Maître. Ich liebe dich.

AU Dr EKOSSO LUCY

Ma très chère, depuis le 1^{er} cycle du lycée Leclerc où nous nous sommes connues, nous ne nous sommes plus quittées. Malgré les milliers de kilomètres qui nous ont séparé, nous sommes restées unies. Ton amitié m'est très précieuse. Plus qu'une amie, tu es une sœur pour moi.

Tes encouragements, tes paroles de réconfort dans mes moments difficiles m'ont été d'une grande aide.

Je confie toutes tes actions au Seigneur.

Au Dr FOHOM Eudisie

Ma grande complice, ta présence m'a aidée à adoucir les moments pas toujours roses passés à Bamako. Généreuse, à la fois tendre et ferme, vivre à tes côtés a été un délice. Tu as été le véritable impulseur pour la réalisation de ce travail. Que le Seigneur t'accompagne dans cette nouvelle vie que tu mènes.

A Christelle NGOUO

L'amie discrète, sensible, compréhensive, attentive aux autres. Tu m'as toujours apporté ton aide dans les moments difficiles à Bamako. Je te réitère ici ma gratitude et mon affection.

Aux Dr SA'A Sandrine et FOUJNET Carine

Les circonstances nous ont mises ensemble et nous sommes devenues des amies. Vous n'avez pas manqué après votre départ de Bamako de continuer de me soutenir. Recevez ici le témoignage de mon affection. Que Dieu vous bénisse.

Au Dr ONDO Ingrid

De voisines, nous sommes devenues amies. Quelle femme pétillante es-tu ! Débordante de joie de vivre, espiègle, chaleureuse, très attentive à ton prochain. Ton implication personnelle

dans ma vie académique m'a été plus que bénéfique. Je t'en remercie énormément. Seul Dieu sait ce qu'il y'a de meilleur pour toi. Qu'Il te le donne.

A la famille DIAGOURAGHA Cheickna à Magnambougou

Vous m'avez accueillie à bras ouverts dans votre famille. Je m'y sens chez moi. Vous avez fait preuve d'une grande bonté et d'une générosité sans faille à mon égard. Je vous remercie du fond du cœur.

Aux familles YANGA Thomas et Modibo TOURE

Vous avez été les 1ers à me transmettre à mon arrivée à Bamako cette chaleur familiale laissée au Cameroun.

Tonton Thomas, tu es un homme au grand cœur, d'une générosité et d'une bonté extrême. Je vous confie au Dieu Tout Puissant.

Aux Dr KWEFANG Nina, NGONGANG Florine et Franck NGOCKA

Merci pour l'encadrement dont j'ai bénéficié au Mali de votre part.

A mes filleuls et filleules : TIOKENG Rodrigue, KENFACK Herman, NGAGOUE Chanceline, BAZECHOUIN Judith, SIMO Fabienne, KEMBOU Fabrice, WOKDEM Sonia, DJOUBI Diane, NINTIDEM Orelly et Line KOUOKAM.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre affection à mon égard. Même si vous ne vous en rendez pas compte, vous avez eu un impact positif dans ma vie. Soyez bénis par le Seigneur.

A Virginie KAMDEM

Tu as un tempérament doux que j'apprécie particulièrement. Etre près de toi est tellement apaisant. Je te remercie pour ta disponibilité et ton amitié. Que la Lumière du Seigneur continue à t'entourer.

A l'équipe des Louveteaux : Tidiane MOGUE, Dr Tidiane TRAORE, Lolitha KAMDEM, Boubacar DIALLO, Youssouf KEITA, Dr Irène DJOMO, Dr Nadège TCHIKANGOUA et Fanta TRAORE.

Nous nous sommes engagés à relever le défi des technologies de l'informatique et de la communication. Puisse nous continuer de nous rencontrer à 16h GMT tous les dimanches, quelque soit notre lieu de résidence et nos occupations.

Je vous remercie pour ce chacun d'entre vous m'apporte à sa manière.

A l'équipe gagnante : **Annie MOYO, Ariane METIEGANG, Stella DJOKO, Constantin BAHIMBA, Sourakata DIAKITE, Yannick MODI, Levis KOUEKAM, Marcel NGANDEU, Marie-Josep KOM, Safi LUTULA, Paulette DJEUGOUE, Christelle DJOM, Marius NKOUNGA, Migranche KOUATCHA, Gaël MBIANDOUN, Rodrigue NGARO, Moussa DIARRA, Hamidou TRAORE, Amadou TRAORE, Amadou BOCOUM et Fadimata TOURE.**

Puissions nous appliquer dans notre vie professionnelle, les valeurs que nous avons apprises.

A ma voisine Neuilly TAFO

Je ne saurai te remercier assez pour toute l'aide que tu m'as apporté chaque fois que je t'ai sollicitée.

Aux habitants de Sun-City au quartier Point G :

Virginie KAMDEM, Eliane NGONGANG, Paulette DJEUGOUE, Maurice AVODO, Marius MKOUNGA, Awa TRAORE, Napoleon SOB et Sitan TRAORE.

Vivre au milieu de vous, votre présence m'a permis de ne pas me sentir seule pendant mon séjour dans cette concession.

Que le Tout Puissant vous apporte sa grâce.

A Rachel EDIMO et aux Dr Laurianne SOB, Carine TINE, Sonia FOALENG, Daniela FEYOU.

Nous avons passé beaucoup de bons moments ensemble, ne laissons pas les vicissitudes de la vie nous éloigner. Puisse le Seigneur combler chacune de vous selon ce qu'il juge de meilleur pour vous.

Aux cadets :

Robbie TENEFU, Steve TAGNE, Cedric SIDI, Audrey MOGHOMAYE et Rolande NGAHA.

Je vous remercie pour tout ce que vous avez pu faire pour moi.

A Estelle MEGNE, en tant que lère femme présidente de l'association des étudiants camerounais, sache que tu es sous les feux du projecteur et que tu as tout mon soutien.

A la famille Yeya COULIBALY à Faladié-Sema,

Quelle coïncidence d'avoir développé une amitié avec la fille de celui qui a été le camarade d'université de mon père il y'a près de 30ans.

Tonton Yeya, tu n'as pas manqué de m'aider chaque fois que je t'ai sollicité, je t'en remercie.

Djeneba Coulibaly, nous nous sommes connues lors d'un voyage étudiantin au Togo, en effet, nous partageons la même passion de découverte des endroits nouveaux.

Je te remercie pour ton amitié.

Aux Dr Franklin SAMOU, Irène FANDJEU, Linette TEDONGMO, Yolande NJOMGANG, Stéphane CHOKOTEU, Théodore SALA, Carine TOKO, Stéphane TALA, Damissa COULIBALY et Gérard TOUKO.

Merci tout simplement.

A Eric Zouna et Isaac Nwaha.

Aux Dr Yannick TALA, Claude DAKAYI, Patrick KAJEU, Patrick KUETCHE et Micheline CHOUPA.

Merci pour tous ces moments que nous avons partagés.

A tout le personnel du Population Council de Bamako, particulièrement à M. Diouratié SANOGO.

Je vous remercie pour l'aide matérielle que vous m'avez apportée.

Au Dr David AWASUM

Je vous remercie pour l'encadrement dont j'ai bénéficié et votre sympathie.

A tous mes camarades de la promotion Louis Samuel Etori (LSE).

C'est un esprit de famille qui prévaut au sein de nous.

A toute l'équipe dirigeante du Staff Hippocrate de la FMPOS et à ses membres.

Puisse ce rendez-vous du donner et du recevoir scientifique qui se tient à la FMPOS continuer de se tenir. Chaque fois qu'on s'y rend on apprend quelque chose.

A toutes les personnes qui m’ont connue de près ou de loin et que j’ai omis de nommer.

Il est certain qu’on s’enrichit en côtoyant différentes personnes. Je suis le produit de toutes ses rencontres, de tous ces contacts. Je remercie chacun d’entre vous, anonyme ou non.

A l’AEESCM (Association des Elèves, Etudiants et Stagiaires Camerounais au Mali).

En votre sein j’ai appris beaucoup de choses, tant sur le plan humain, matériel que moral. De retour au Cameroun, gardons autant que possible cet esprit de fraternité, d’entraide qui nous anime. Gardons surtout ce tempérament dont nous nous sommes imprégnés ici au Mali.

A toutes les Communautés sœurs au sein de la FMPOS.

Nous sommes ici au sein de notre faculté un véritable modèle d’intégration africaine, voire de mondialisation.

A Cheick Moussa NDIAYE,

Merci pour l’aide que tu m’as apportée et pour les valeurs que tu m’as inculquées. Merci surtout pour la confiance que tu m’accordes.

.

A tous mes camarades du service des Maladies Infectieuses

Merci pour l’esprit de coopération qui a prévalu entre nous.

A Jean-Marie DONGMO, mon maître du cours moyen 2

Je peux dire que l’enseignement et les valeurs que vous m’avez inculqués à ce jeune âge, m’ont accompagnée et continuent de m’accompagner chaque jour. Longue vie à vous, et je suis sûre que notre Dieu qui n’oublie personne vous a réservé un avenir plein de promesses.

A tout le corps professoral de la FMPOS

Merci pour l’enseignement que vous nous avez dispensé, pour votre patience, votre écoute et votre disponibilité envers tous vos étudiants.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et président du jury

Monsieur le Professeur **Ibrahim I. MAÏGA**

Maître de conférence agrégé de Bactériologie-Virologie

Chef de service du laboratoire de biologie médicale et d'hygiène hospitalière du CHU du Point G.

Responsable de l'enseignant de Bactériologie-Virologie à la FMPOS

Cher maître

Vous nous faites un grand plaisir en acceptant de présider ce jury.

Ce qui frappe de prime abord chez vous, c'est la simplicité avec laquelle vous accueillez les autres, ainsi que votre calme. Votre disponibilité et votre sens du travail bien fait, sont des qualités qui forcent notre admiration.

Recevez, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect.

A notre Maître et juge

Monsieur le Docteur **Aboubacar A. OUMAR**

Assistant chercheur au DEAP/FMPOS

Enseignant dans les Ecoles de Santé de Bamako

Cher maître

Vous nous avez montré à travers ce travail quel homme de science rigoureux vous êtes. Vous nous avez apporté des contributions qui ont grandement enrichi ce document.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre patience.

A notre Maître et juge

Monsieur le Docteur **Mamadou KARAMBE**

Spécialiste en Neurologie

Diplômé en exploration fonctionnelle

Cher maître,

Vous avez su nous mettre à l'aise dès le premier abord. Votre disposition à nous écouter, et à combler nos attentes nous ont marqués.

Trouvez ici cher maître nos sincères remerciements.

A notre Maître et directeur de thèse

Monsieur le Professeur **Soukalo DAO**

Maître de conférence agrégé en maladies infectieuses

Investigateur clinique au Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la tuberculose (SEREFO).

Enseignant à la FMPOS

Cher maître

C'est un grand honneur et un immense plaisir que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités d'écoute, de compréhension de votre prochain, sont admirables. Plus qu'un maître, vous êtes un éducateur, un conseiller.

Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre sens élevé du travail bien fait, votre enseignement de qualité, votre disponibilité associée à vos valeurs humaines font de vous un maître exemplaire.

Recevez ici cher maître le témoignage de notre reconnaissance pour tout ce que nous avons appris à vos côtés et notre profonde gratitude.

SOMMAIRE

	Pages
SOMMAIRE	xvi
ABREVIATIONS	xxi
CONTEXTE ET JUSTIFICATION	2
I GENERALITES	5
1.1 QUELQUE NOTION.....	5
1.1.1 Revue scientifique :	5
1.2 HISTORIQUE.....	6
1.3 EPIDEMIOLOGIE.....	7
1.3.1 L’agent pathogène	7
1.3.1.1 Classification.....	7
1.3.1.2 Morphologie	8
1.3.1.3 Biotope	9
1.3.2 Répartition géographique	10
1.3.3 Modes de contamination	10
1.3.4 Physiopathologie	11
1.3.4.1 Pathogénicité.....	11
1.3.5 Facteurs favorisant	12
1.3.6 Cryptococcose et infection à VIH	13
1.3.6.1 La primo-infection.....	13
1.3.6.2 Le stade asymptomatique.....	13
1.3.6.3 L’immunodépression mineure.....	13
1.3.6.4 L’immunodépression majeure.....	14
1.4 CLINIQUE.....	19
1.4.1 Primo infection pulmonaire.....	19
1.4.2 Méningo-encéphalite cryptococcique	20
1.4.2.1 Début	20
1.4.2.2 La phase d’état	20
1.4.3 Autres localisations	21

1.5 FORMES CLINIQUES.....	22
1.5.1 Selon le terrain	22
1.5.2 Selon la symptomatologie	23
1.5.3 Selon la localisation	23
1.5.3.1 Formes encéphaliques pures.....	23
1.5.3.2 Formes méningées pures	24
1.5.4 Formes compliquées.....	24
1.5.5 Formes associées	24
1.6 DIAGNOSTIC POSITIF.....	25
1.6.1 Arguments épidémiologiques.....	25
1.6.2 Arguments cliniques.....	25
1.6.3 Arguments paracliniques.....	25
1.6.3.1 Diagnostic mycologique.....	25
1.6.3.2 Immunodiagnostic	27
1.6.3.3 Anatomopathologie	27
1.7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	28
1.7.1. La méningite tuberculeuse	28
1.7.2 Le neuropaludisme	29
1.7.3 La toxoplasmose cérébrale	29
1.8 TRAITEMENT	29
1.8.1 Traitement curatif.....	29
1.8.1.1 Buts.....	29
1.8.1.2 Moyens	29
1.8.1.3 Indications de la cryptococcose neuroméningée.....	32
1.8.2 Traitement préventif.....	32
1.8.2.1 Prévention primaire	32
1.8.2.2 Prévention secondaire	33
1.8.2.3. Vaccination	33
1.9 PRONOSTIC.....	34
1.9.1 Evolution	34
1.9.2 Pronostic.....	34
II MÉTHODOLOGIE	36

2.1 CADRE DE L'ETUDE	36
2.1.1 Présentation générale de la région Ouest – Africaine	36
2.1.2 Relief – Climat – Hydrographie	37
2.1.3 Les régions naturelles.....	38
2.1.4 La population.....	38
2.1.5 Voies de communication et moyens de transport.....	39
2.1.6 Economie.....	39
2.1.7 La situation socio sanitaire	40
2.2 PERIODE ET TYPE D'ETUDE.....	40
2.3 POPULATION D'ETUDE	40
2.3.1 Critères d'inclusion	40
2.3.2 Critères de non inclusion.....	41
2.4 ECHANTILLONNAGE.....	41
2.5 COLLECTE DES DONNEES	41
2.6 ASPECTS ETHIQUES	41
2.7 TRAITEMENT ET ANALYSE DES DONNEES.....	41
III RESULTATS	43
3.1 RESULTATS GLOBAUX.....	43
3.2 ANALYSE ET SYNTHÈSE DES PUBLICATIONS.....	53
3.2.1 Au plan épidémiologique	53
3.2.2 Au plan clinique	56
3.2.3 Au plan diagnostique.....	60
3.2.4 Au plan thérapeutique	62
3.2.5 Au plan évolutif et pronostique.....	64
3.2.6 Différents modes de collecte de données	67
3.2.6.1 Au Burkina Faso.....	67
3.2.6.2 Au Mali	67
3.2.6.3 En Côte d'Ivoire.....	67
3.2.6.4 Au Sénégal	67
IV DISCUSSION.....	69
4.1 METHODOLOGIE.....	69

4.2 PROPORTION DE PUBLICATION SELON LE PAYS.....	69
4.3 DIFFICULTES RENCONTREES	69
4.4 AU PLAN EPIDEMIOLOGIQUE.....	69
4.5 AU PLAN CLINIQUE.....	70
4.6 AU PLAN DIAGNOSTIC	70
4.7 AU PLAN THERAPEUTIQUE.....	70
4.8 AU PLAN EVOLUTIF ET PRONOSTIQUE	71
V CONCLUSION.....	73
VI RECOMMANDATIONS	75
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	77
ANNEXES.....	90

ABREVIATIONS

3TC: Lamivudine

5FC: Flucytosine = 5 Fluorocytosine

AC: Anticorps

ADN: Acide désoxyribonucléique

Am B: Amphotéricine B

ARV: Antirétroviral

AZT: Zidovudine

CDC: Center for Disease Control

CEDEAO: Communauté Des Etats de l'Afrique de l'Ouest

CHNSS: Centre hospitalier national Souro Sanou

CHU: Centre hospitalier universitaire

CPMZ: Chlorpromazine

CMV: Cytomégalovirus

CTA : Centre de traitement ambulatoire

DEAP: Departement of epidemiology and parasitology

ELISA: Enzyme Linked Immunorbent Assay

FMPOS: Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie

FCZ: Fluconazole, (Triflucan®)

GalXM : Galactoxylomannane

GXM: Glucuronoxylomannane

HIC: Hémorragie intracrânienne

HIV: Human immunodeficiency virus

HTIC: Hypertension intracrânienne

ICZ: Itraconazole

IDR: Intra dermoréaction à la tuberculine

IST: Infections sexuellement transmissibles

km²: Kilomètre carré

KTZ: Ketoconazole

LBA: Liquide de lavage bronchoalvéolaire

LCR: Liquide céphalo-rachidien

LEMP: Leuco encéphalopathie multifocale progressive

LGP: Lymphadénopathie généralisée persistante

Mg: milligramme

Mg/kg/j: Milligramme/kilogramme/jour

Mg/l: Milligramme/litre

Mg/ml: Milligramme/millilitre

mm³: Millimètres cubes

ND : Non déterminé

NVP: Névirapine

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymerase chain reaction

PEV: Programme élargi de vaccination

PL: Ponction lombaire

SIDA: Syndrome d'immunodéficience acquise

SMI: Service de maladies infectieuses

SNC: Système nerveux central

SS: Sérum Salé

T-CD4⁺: Cellule T "helper"

USA : United states of america

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

CONTEXTE ET JUSTIFICATION

CONTEXTE ET JUSTIFICATION

L'Afrique de l'ouest est un espace regroupant 16 pays. Sa population totale était estimée à 254.733.122 habitants en 2005 [106]. Cette zone d'Afrique subsaharienne n'est pas en reste dans l'essor de l'épidémie du VIH. Toutefois, les signes d'une baisse de prévalence du VIH sont apparus dans un nombre élevé de pays notamment en Côte d'Ivoire, au Mali et les zones urbaines du Burkina Faso [104]. Au cours de cette épidémie, il y'a eu émergence et résurgence de nombreuses infections graves dites opportunistes, dont la cryptococcose neuroméningée.

La cryptococcose est une mycose cosmopolite due à une levure encapsulée du genre *Cryptococcus*. Cet agent fongique présente un comportement opportuniste très marqué. *Cryptococcus neoformans* est l'espèce la plus fréquente en pathologie humaine. Sa localisation clinique la plus retrouvée et la plus grave est neuroméningée [37]. Sporadique avant l'apparition du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), la cryptococcose touche selon les régions, 2 à 30% des personnes infectées par le VIH, principal facteur favorisant l'infection [102]. La forme clinique la plus fréquente est une méningo-encéphalite souvent disséminée [102].

Aux Etats-Unis d'Amérique, la cryptococcose est retrouvée dans 7% des 2087 cas de SIDA dans la série de Steven et al [91].

Son incidence en France a diminué de moitié avec l'arrivée des trithérapies antirétrovirales et représente aujourd'hui une centaine de cas par an [23]. Mais en Afrique, elle reste la 2^e infection opportuniste fatale après la tuberculose chez les individus infectés par le VIH, touchant dans certains pays jusqu'à 30% d'entre eux en l'absence d'accès aux antirétroviraux. Elle est désormais la première cause de méningite chez l'adulte en Afrique [23].

Au Maghreb, Aoufi et al dans une étude sur la cryptococcose neuroméningée chez le sujet immunodéprimé menée au laboratoire de parasitologie et de mycologie du CHU de Rabat ont identifié entre 1993 et 2005, 9 cas de cryptococcose à *Cryptococcus neoformans* sur des prélèvements du liquide céphalo-rachidien provenant de 9 patients immunodéprimés [35].

En Afrique centrale, Mbuagbaw et al dans une étude publiée en 2006 ont diagnostiqué 33 cas de méningite cryptococcique sur 3655 patients hospitalisés de janvier 2001 à août 2005 [60]. Cependant, les données de la littérature en Afrique de l'ouest laissent à croire que la cryptococcose est rare.

Une étude rétrospective (1986-1996) sur la place de la cryptococcose neuroméningée chez les patients infectés par le VIH menée à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann de Dakar, a permis de recenser 7 cas de cryptococcose neuroméningée sur 980 cas de SIDA [89].

Mieret a déterminé que 36% des étiologies de méningite lymphocytaire étaient dues à la cryptococcose neuroméningée, soit 9 cas [63].

Plus récemment en 2005, Coulibaly a retrouvé 14 patients atteints de cryptococcose neuroméningée parmi 569 patients hospitalisés dans les services de Médecine Interne et de Maladies Infectieuses du CHU Point-G sans distinction de statut immunologique [19].

Il nous a paru nécessaire de regrouper toutes les données publiées sur cette affection dans cet espace sous-régional où l'enseignement est en train d'être harmonisé. Ce regroupement permettra non seulement de faciliter la recherche bibliographique, mais pourrait aboutir à caractériser le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie.

Pour atteindre ce but, nous nous sommes posé la question de recherche suivante : quel profil clinique, paraclinique et évolutif la cryptococcose neuroméningée présente-t-elle en Afrique de l'ouest ?

Pour répondre à cette question, nous nous sommes fixé les objectifs suivants :

- 1- Décrire les aspects épidémiologiques de la cryptococcose neuroméningée.
- 2- Décrire le profil clinique de la cryptococcose neuroméningée.
- 3- Répertoire les différents schémas thérapeutiques utilisés.
- 4- Déterminer la létalité de la cryptococcose neuroméningée.

GENERALITES

I GENERALITES

1.1 QUELQUES NOTIONS

1.1.1 Revue scientifique [103]:

C'est une revue académique destinée à publier des travaux de recherche originaux et à animer le débat scientifique. Les articles publiés sont examinés auparavant par un comité de lecture composé de chercheurs de la même spécialité.

La publication d'un travail de recherche dans une revue scientifique permet de le confronter à la communauté scientifique, et d'archiver les résultats pour référence ultérieure. Dans le cadre de l'évaluation des performances de recherche, on tente de comptabiliser le nombre de publications, l'impact des revues scientifiques dans lesquelles elles sont publiées, et le nombre de publications ultérieures citant chacune d'elles. Cette technique d'évaluation, parfois décriées pour ses biais, est appelée bibliométrie.

Ces revues peuvent être l'émanation des sociétés savantes ou d'académies des sciences, mais peuvent aussi avoir été fondées indépendamment. Des éditeurs de presse se spécialisent dans leur édition, impression et distribution.

La première revue scientifique voit le jour à Paris en 1665 sous le nom de « Journal des sçavans ». Son émule britannique, les *Philosophical Transactions of the Royal Society*, apparut la même année, servira de modèle aux futures revues scientifiques.

Le contenu d'une revue scientifique se présente généralement comme une collection d'articles ayant des auteurs différents et de nombre variable. Les sujets de ces articles n'ont en général pas de rapport entre eux (excepté qu'ils appartiennent tous au domaine scientifique de la revue).

Le comité éditorial est un groupe de chercheurs auxquels les auteurs envoient leurs manuscrits. Il se charge de constituer un comité de lecture approprié pour le manuscrit, et assure l'anonymat de celui-ci en procédant à toutes les transactions entre celui-ci et les auteurs. Il est avantageux pour une revue de compter des chercheurs renommés dans son comité éditorial. Leur liste est en général publiée sur la seconde couverture de la publication.

Les auteurs, ni les membres de des comités de lecture, ne sont pas rémunérés pour la publication d'un article. Une critique récurrente des revues scientifiques porte sur le prix des abonnements, particulièrement pour les institutions (bibliothèque de recherche, etc.). Certaines revues demandent le paiement des frais pour la soumission de tout manuscrit (qu'il soit finalement publié ou non).

Les droits d'auteur des articles sont en général transférés à la maison d'édition du journal. L'auteur doit pour cela signer un contrat de transfert, et conserve certains droits de distribution de son travail (sur son site Internet par exemple), avec cependant des conditions plus restrictives pour la version mise en forme par l'éditeur. Il est cependant nécessaire pour un auteur de demander l'autorisation d'inclure dans un ouvrage ultérieur un schéma ou une photographie publiée dans une revue, ce qui peut être jugé choquant.

La maison d'édition n'a cependant pas de droits de propriété intellectuelle sur le contenu lui-même de l'article. Par exemple, un travail ainsi publié peut le cas échéant, donner lieu à un brevet par les auteurs ou leur institution. Les idées et concepts apparaissant dans l'article peuvent être republiés et développés ailleurs, cependant, les autres auteurs ont une obligation morale (que font valoir les comités de lecture) de citer les premiers, les travaux qui les développèrent.

1.2 HISTORIQUE

Cryptococcus neoformans a été isolé pour la première fois en Sardaigne par Francesco San Felice, dans du jus de pêche en 1864 sous le nom de *Saccharomyces neoformans* [37]. Dans la même année en Allemagne, Otto Busse et Abraham Buschke reconnaissent cette levure comme étant l'agent d'une mycose mortelle chez une femme de 31ans présentant des lésions sarcomateuses du tibia. Un an plus tard, le 28 septembre 1895, Ferdinand Curtis décrit un cas clinique en France [100].

En 1901, le botaniste et mycologiste français a reclassé les saccharomyces de Sanfelice dans le genre *cryptococcus* (du grec kryptos qui signifie caché), nom créé par Kutzinger en 1833 pour désigner les levures dépourvues d'ascospores [24].

La cryptococcose neuroméningée a été identifiée en 1905 par Von Hansemann en premier lieu [100]. C'est en 1916 que Stoddard et Cutler décrivent aux USA les aspects cliniques de la

maladie, en dénommant le germe *Torula histolytica*. C'est ainsi que le nom de "torulose" est devenu populaire dans la littérature médicale anglo-saxonne [100].

En 1975, le genre *Cryptococcus* a été botaniquement rattaché aux basidiomycètes. Les travaux de Kwon-Chung et Polacheck [55] ont montré que l'espèce *C.neoformans* se subdivise en deux variétés qui ne sont pas cultivées dans des conditions d'appariement :

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

Entre 1975 et 1976, Kwon-Chung [54] décrit la reproduction sexuée de *C.neoformans* et l'existence de formes sexuées.

1.3 EPIDEMIOLOGIE

1.3.1 L'agent pathogène

1.3.1.1 Classification

Cryptococcus neoformans est une levure appartenant à la classe des basidiomycètes, possédant des éléments de reproduction appelés basides donnant naissance à des spores sexuées, et à l'ordre des *Filobasidiaceae* [59].

On distingue d'autres espèces de cryptocoques [37]:

-*Cryptococcus albidus* a été isolé des lésions méningitiques [61] pulmonaires [40] et du sang [40], il ne pousse pas à 37°C et est non pathogène pour la souris [40].

-*Cryptococcus laurentii*, qui est saprophyte des fruits, de graines, de feuilles du sol et d'eau de mer. Il a été isolé des lésions cutanées, de l'oropharynx [6], d'abcès du poumon [58]. Il n'est pas pathogène pour la souris [40].

-*Cryptococcus uniguttulatus* à l'origine d'infections superficielles (onyxis) [2].

- *Cryptococcus terreus* isolé du sol en 1954 [37].

-*Cryptococcus diffluens* isolé dans des crachats et sur la peau.

Cryptococcus neoformans présente 4 sérotypes capsulaires, désignés par A, B, C, D ; 2 formes sexuées ou parfaites et 3 variétés [32, 33, 59, 90].

Ces 3 variétés sont:

- Cryptococcus neoformans* variété *neoformans*, de sérotype D,
- Cryptococcus neoformans* variété *gattii*, de sérotype B et C,
- Cryptococcus neoformans* variété *grubii*, de sérotype A.

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

* *Filobasidiella neoformans* variété *neoformans*, pour les sérotypes A et D. Cette forme parfaite a été obtenue par KWONG-CHUNG sur gélose à l'extrait de malte par conjugaison de deux souches compatibles de sérotype A ou D de *C.neoformans* [54].

* *Filobasidiella neoformans* variété *bacillispora* pour les sérotypes B et C [7], autre forme sexuée décrite par KWONG-CHUNG en 1976 et obtenue par conjugaison de deux souches compatibles de *C.neoformans* de sérotype B ou C [54].

1.3.1.2 Morphologie

Les levures du genre *Cryptococcus* sont des organismes unicellulaires. En microscopie optique, elles se présentent sous forme arrondie ou ovalaire de 3 à 7 micromètres de diamètre en moyenne, avec un cytoplasme granuleux et des vacuoles lipidiques. Elle est entourée d'une membrane épaisse doublée d'une capsule gélatineuse.

Elles se reproduisent par bourgeonnement, généralement unique mais parfois multipolaire. Les bourgeons sont reliés à la levure mère par un col étroit et peuvent former exceptionnellement des pseudo filaments [37]. Un cas de cryptococcose à formes filamenteuses in vivo a été rapporté dans la littérature [77].

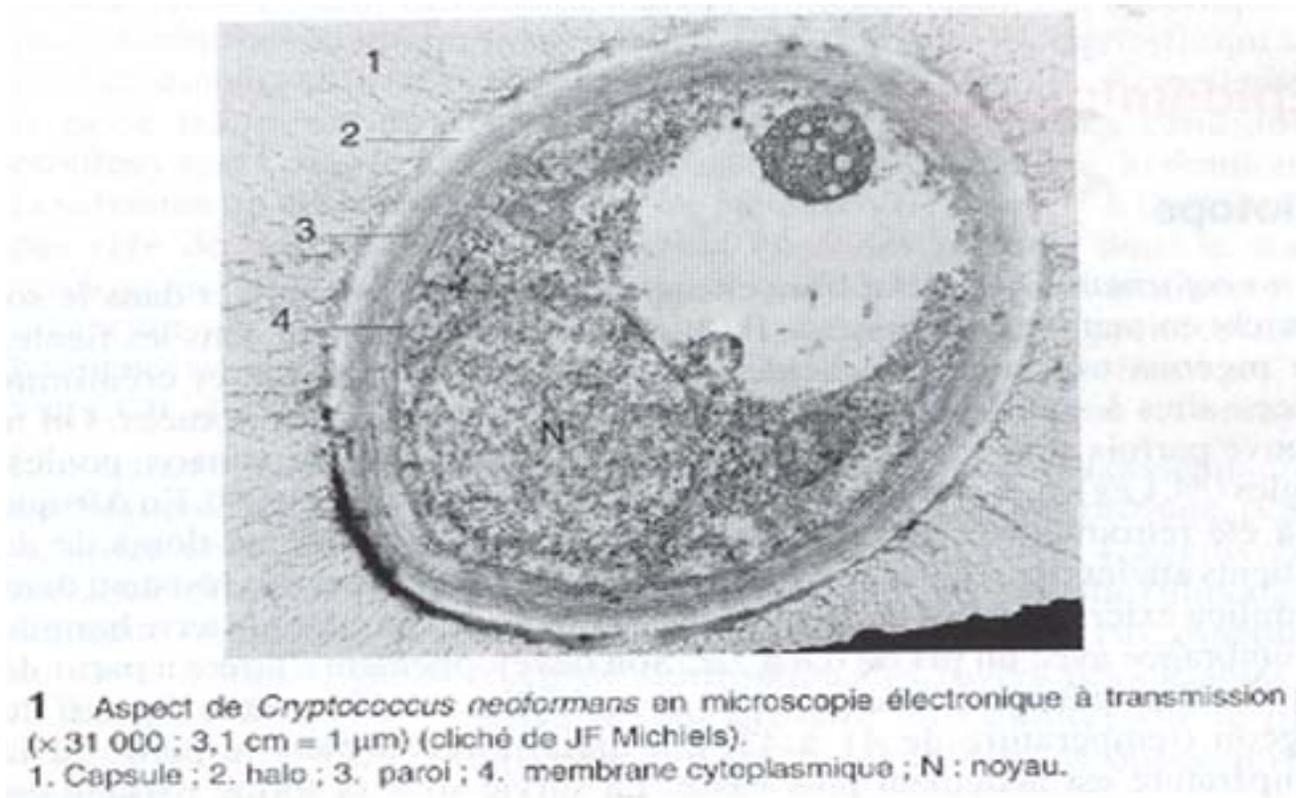


Figure 1: Image de *Cryptococcus neoformans* [104]

L'étude de la capsule du cryptocoque a permis de mieux comprendre sa biologie. Cette capsule mucilagineuse, de nature polysidique est constituée de deux macromolécules : le *galactoxylomannane* (GalXM), qui représente 12% des polysides capsulaires et le *glucuronoxylomannane* (GXM) qui représente 88% du matériel polysidique total [37, 96]. La spécificité de sérotype est portée par le GXM.

1.3.1.3 Biotope

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

Il est retrouvé fréquemment dans les fientes de pigeons très riches en acide urique, xanthine, guanine et créatinine nécessaires à son développement et à la genèse des formes sexuées. On le trouve parfois dans les fientes de moineaux, perdrix, serin, canari, poules, aigles [78, 93]. Les fruits et le lait peuvent également le véhiculer [76, 94].

En Afrique, il a été retrouvé dans de la poussière domestique récoltée au domicile de patients atteints de cryptococcose associée au SIDA, et à partir de copeaux de bois récoltés dans une menuiserie à Kinshasa, de même que sur des planches de bois entreposées [92, 94].

Il est très résistant dans le milieu extérieur : plus de 16 mois dans le sable et 2 ans dans la terre humide et ombragée avec un pH de 6,8 à 7,2. Son développement s'arrête à partir de 39°C. C'est pourquoi il ne peut pas se multiplier dans le tractus digestif du pigeon (température de 41 à 43°C) mais il survit dans le jabot où la température est nettement plus basse [29].

C. neoformans variété *gattii* n'a à ce jour pas été isolé du sol (37). Sa niche écologique est constituée par les inflorescences d'*Eucalyptus camaldulensis* [36] et *tereticornis* [59]. Les isolats autour de ces arbres ont été jusqu'aujourd'hui de sérotype B. La distribution de ces espèces d'eucalyptus en Australie correspond à la distribution des infections dues à *C. neoformans* var. *gattii* dans ce pays. La forte prévalence de ces arbres dans d'autres pays sub-tropicaux pourrait expliquer la relative limitation de ces infections aux régions à climat chaud [7].

Cette variété a été décrite dans les fèces des animaux se nourrissant de cette plante, dont les koalas, au point que cette maladie a pu être envisagée comme l'un des facteurs de l'extinction menaçante de cette espèce [52].

Cryptococcus neoformans variété *grubii* est retrouvé dans les fientes des oiseaux (pigeons), les fruits et le lait [59].

Il convient de signaler que *C. neoformans* se rencontre chez des sujets sains et normaux, sur la peau et dans les selles, donc dans le tube digestif. Ceci s'explique vraisemblablement par le

fait que chez l'homme il existe normalement dans le sérum un facteur anticryptococcus qui est thermostable (56°C pendant une demi-heure). Ceci explique aussi partiellement la rareté relative de l'infection dans le monde [2].

1.3.2 Répartition géographique

Bien que le cryptocoque soit ubiquitaire [96] (Etats-Unis, Europe, Australie, Extrême-Orient et Afrique, centrale surtout), il existe des préférences géographiques liées au sérotype.

L'incidence de *C. neoformans* var. *neoformans* de sérotype D semble décliner dans certaines régions des Etats-Unis, probablement en raison du traitement antirétroviral très actif et de l'utilisation du fluconazole pour traiter la candidose oro-pharyngée [7]. Le sérotype A est largement dominant aux USA aussi bien dans l'environnement qu'en pathologie humaine [37].

Mais en Europe de l'ouest jusqu'à 20% des infections sont dues au sérotype D [7]. En France, la majorité des infections est liée au sérotype A (80%), environ 20% au sérotype D et quelques cas d'importation au sérotype B [21].

Les sérotypes B et C (variété *gattii*) sont limités aux zones tropicales et sub-tropicales d'Afrique, D'Asie du Sud-Est et d'Australie. Ils sont également localisés au sud de la Californie dans les Etats-Unis [96]. Les infections dues à la variété *gattii* ont été rares chez les malades atteints de SIDA et chez d'autres immunodéprimés, même dans les pays subtropicaux où l'infection due à la variété *gattii* touche des individus auparavant en bonne santé [7].

En pathologie humaine, les variétés *grubii* et *neoformans* (sérotype A et D) sont exclusivement isolées chez les patients atteints de SIDA, même dans les régions où la variété *gattii* (sérotype B ou C) n'est retrouvée que chez les sujets non infectés par le VIH [37].

1.3.3 Modes de contamination

L'homme s'infeste essentiellement par inhalation de poussières renfermant les cryptocoques qui résistent à la dessiccation. Plus rarement, la transmission se fait par voie digestive ou cutanée [37]. Il semble cependant que l'inoculation directe après traumatisme cutané puisse être à l'origine des lésions cutanées, voire de dissémination en cas d'immunodépression. En revanche, il n'existe aucune contamination interhumaine (en dehors de greffons greffés) ou d'animal à l'homme [21]. La dissémination dans l'organisme est surtout hématogène et éventuellement lymphatique.

1.3.4 Physiopathologie

1.3.4.1 Pathogénicité

L'animal peut aussi être atteint de cryptococcose. Parmi les mammifères domestiques, on a constaté chez la vache des mastites cryptococciques allant jusqu'à des taux de 20-45% dans certains cheptels [2]. Les chiens et les chats peuvent présenter des cryptococcoses bénignes ou graves puisque l'on a observé chez eux des lésions pulmonaires, ganglionnaires, cérébrales et méningitiques [2].

On voit ainsi dans les petites localités qu'une collaboration avec le vétérinaire permettrait le dépistage de sources non négligeables de l'infection humaine [2].

La physiopathologie de la cryptococcose est actuellement mieux connue grâce à des travaux récents, en particulier la mise au point d'un modèle expérimental représentatif de l'infection chez l'homme. Ainsi, l'atteinte neuroméningée au cours de la cryptococcose fait suite à une phase de fongémie responsable d'une dissémination de l'infection ; cette dissémination peut survenir de nombreuses années après l'acquisition de l'infection par inhalation [69].

La capsule polysaccharidique, et en particulier le GXM constitue le principal facteur de virulence de *C.neoformans* en induisant des effets délétères, et surtout en inhibant la réponse immunitaire de l'hôte [69].

Le cryptocoque a une prédilection pour le tissu nerveux. Cette électivité peut être due à la faible teneur de ce tissu en immunoglobulines [29] et à la présence dans le liquide céphalo-rachidien d'éléments nutritifs nécessaires au développement du cryptocoque (certains hydrates de carbone, l'acide glutamique, la thiamine). Une autre explication avancée est la capacité de *C.neoformans* de métaboliser les catécholamines dont la dopamine en mélanine, or certaines zones de l'encéphale sont riches en catécholamines [47].

D'autre part, les facteurs solubles anticryptococciques présents dans le sérum sont pratiquement absents dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) qui est un bon milieu de culture pour le cryptocoque. La réaction inflammatoire dans le LCR est quasiment absente, ce qui serait en rapport avec une anomalie locale des facteurs chémotatiques et opsonisants [37, 96]. En 2005, CHARLIER et al dans une expérience sur des souris ont montré que la dissémination dans les organes était associée avec les modifications dans la structure de la capsule cryptococcique et la taille de la levure, dépendant tous les deux des organes impliqués, et potentiellement de la paroi du capillaire local. Les changements rapides dans la structure de la capsule pourraient contribuer à l'inaptitude de la réponse immune de l'hôte à contrôler l'infection cryptococcique dans les espaces extra pulmonaires [18].

Hajjeh et al dans une étude aux Etats-Unis ont montré que fumer le tabac était associé avec un risque élevé de cryptococcose. Ils ont expliqué que cela pourrait être dû aux effets néfastes que le tabac exerce sur le système respiratoire par inhibition du dégagement mucociliaire et perturbation de l'épithélium pulmonaire [42].

1.3.5 Facteurs favorisants

Le principal facteur prédisposant à la cryptococcose est l'infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH). C'est une maladie classante du stade SIDA. Elle survient à un stade de déficit immunitaire profond (<100 lymphocytes $CD4^+/mm^3$) et révèle l'infection pour près du tiers des patients, d'où la recommandation de systématiquement rechercher une co-infection par le VIH en cas de diagnostic de cryptococcose [23, 36].

DROMER et al dans une étude en France sur la période pré et post traitement antirétroviral, ont mis en évidence que des facteurs démographiques variés étaient indépendamment associés avec l'augmentation du risque de cryptococcose après l'initiation du traitement antirétroviral. Ces facteurs sont l'origine africaine, la vieillesse, la transmission hétérosexuelle du HIV, pas de maladie SIDA précédente et pas de diagnostic antérieur de l'infection HIV [22].

En absence de SIDA, l'un des facteurs suivants est retrouvé : corticothérapie au long cours quelle qu'en soit la raison, hémopathies lymphoïdes, transplantation d'organes en raison de l'emploi de doses importantes d'immunosuppresseurs, sarcoïdose et, plus rarement diabète, insuffisance rénale chronique, cirrhose [21].

Pour près d'un quart des patients atteints de cryptococcose sans infection par le VIH associée, aucun facteur de risque n'est identifié malgré les investigations [21].

Il est à noter qu'il existe une prédominance masculine, 2 hommes pour une femme chez les immunocompétents au VIH et de plus de 10 hommes pour une femme chez les patients atteints de sida aux USA [21].

Il existe aussi un risque non négligeable de cryptococcose chez les fumeurs de tabac. Le tabac contient un grand nombre de produits chimiques dont les catécholamines, l'hydroquinone et la nicotine [81]. Certains d'entre eux peuvent servir de précurseurs à la synthèse de la mélanine [79]. Bien que certaines zones du cerveau soient riches en catécholamines, fumer la cigarette peut encore plus augmenter le niveau de ces substances. Dans ce contexte, la mise en évidence in vivo de la synthèse de mélanine par *C.neoformans* chez les patients qui ont une infection cérébrale est remarquable [71]; cette synthèse peut être favorisée par un environnement avec une concentration importante de dopamine qui est une catécholamine.

Dès lors, les cellules mélanisées de *C.neoformans* sont plus virulentes et présentent une résistance croissante aux défenses de l'hôte et ainsi survivent plus longtemps et peuvent réduire la sensibilité aux agents anti-fongiques [14, 25].

1.3.6 Cryptococcose et infection à VIH [98]

L'infection à VIH est un phénomène dynamique caractérisé par l'altération progressive des défenses immunitaires. Il en résulte des affections opportunistes dont la survenue est largement facilitée par l'immunodépression qui caractérise le SIDA. L'histoire naturelle de l'infection à VIH, est définie par les différentes étapes de l'infection depuis le contact infectant jusqu'au stade terminal de la maladie, et ces étapes sont : la primo-infection, le stade asymptomatique, l'immunodépression mineure et l'immunodépression majeure [38].

1.3.6.1 La primo-infection [30]

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

1.3.6.2 Le stade asymptomatique [30]

Ce stade dont la durée varie de 1 à 15ans, représente l'intervalle entre la primo-infection et l'apparition de symptômes. Ici le sujet asymptomatique cliniquement peut ou non présenter des anomalies des examens de laboratoire : anémie, lymphopénie, thrombocytopénie, lymphocytes CD4<500/mm³, charge virale élevée...

1.3.6.3 L'immunodépression mineure

Il peut apparaître après une durée d'évolution supérieure à 3 ans, des manifestations traduisant une immunodépression mineure. Les infections survenant à ce stade sont dues à des agents pathogènes "agressifs" s'exprimant à l'occasion d'un fléchissement, même léger, des défenses immunitaires [38]. Un syndrome de lymphadénopathie chronique est fréquent à ce stade [30].

1.3.6.4 L'immunodépression majeure

C'est le stade des infections opportunistes parasitaires, fongiques, bactériennes, virales et des affections néoplasiques (tableau I) [4].

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

La cryptococcose neuroméningée fait partie des maladies classantes de l'infection à VIH au stade IV de l'OMS, et dans la catégorie C3 du CDC [98].

L'infection à VIH nécessite une surveillance clinique et biologique pour la mise en route du traitement antirétroviral (ARV). Il importe de pratiquer à la fois la mesure du nombre de lymphocytes T CD4 et celle de la charge virale pour la surveillance biologique des sujets infectés par le VIH ; en effet, le taux de lymphocytes CD4 rend compte de l'action destructrice sur la réponse immunitaire, tandis que la charge virale témoigne de la capacité de réplication du virus [30].

Tableau I: Principales infections opportunistes au cours du SIDA [98]

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

Tableau II: Classification immunologique selon l’OMS de l’infection à VIH [4]

Degré d’immunodépression	Nombre de CD4/mm³
Non significative	≥500
Modérée	350-499
Avancée	200-349
Sévère	<200

Tableau III: Classification clinique selon l’OMS de l’infection à VIH [98]

<p>Primo-infection VIH</p> <p>→ Asymptomatique</p> <p>→ Syndrome rétroviral ou Primo-infection symptomatique</p>
<p>Stade I</p> <p>→ Asymptomatique</p> <p>→ Lymphadénopathie persistante généralisée</p>
<p>Stade II</p> <p>→ Perte de poids modérée inexplicée (<10% du poids présumé ou mesuré)</p> <p>→ Infections respiratoires récurrentes (infections des voies aériennes, sinusites, bronchites, otites moyennes, pharyngites)</p> <p>→ Zona</p> <p>→ Perlèche</p> <p>→ Ulcérations orales récurrentes</p> <p>→ Prurigo</p> <p>→ Dermite séborrhéïque</p> <p>→ Infection fongique des ongles (onychomycose)</p>
<p>Stade III</p> <p>Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d’examen simples.</p> <p>→ Perte de poids sévère (>10% du poids présumé ou mesuré)</p> <p>→ Diarrhée chronique inexplicée de plus d’un mois</p> <p>→ Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) de plus d’un mois</p> <p>→ Candidose orale</p> <p>→ Leucoplasie chevelue de la langue</p> <p>→ Tuberculose pulmonaire diagnostiquée au cours des deux années précédentes</p> <p>→ Infections bactériennes sévères (ex : pneumonies, pyomyosite, infection articulaire ou osseuse, méningite...)</p> <p>→ Stomatite/gingivite/péridontite aiguë ulcéro-nécrosante</p> <p>→ Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé</p> <p>→ Anémie expliquée (<8g/dl) et/ou neutropénie (<500/mm³) et/ou thrombocytopénie (<50.000/mm³) pendant plus d’un mois.</p>

Stade IV

Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examen simples.

- Syndrome cachectique
- Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*
- Pneumopathie bactérienne, récurrente sévère ou radiologique
- Herpès chronique (orolabial, génital, anorectal de plus d'un mois)
- Candidose de l'œsophage
- Tuberculose extra pulmonaire
- Sarcome de Kaposi
- Toxoplasmose cérébrale
- Encéphalopathie à VIH

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

- Cryptococcose extra pulmonaire y compris méningite
- Infection disséminée à mycobactéries non tuberculeuses
- Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons
- Cryptosporidiose
- Isosporose
- Infection herpétique viscérale
- Infection à cytomégalovirus (rétinite ou d'un organe autre que le foie, la rate, ou les ganglions)
- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
- Mycose disséminée (ex : histoplasmosse, coccidioïdomycose , pénicilliose...)
- Septicémie récurrente à *Salmonella non typhi*
- Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B)
- Cancer invasif du col utérin
- Leishmaniose viscérale

Tableau IV: Catégories cliniques de l'infection à VIH selon CDC [4]

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

Tableau V: Sous-catégories de l'infection à VIH selon CDC [4]

Nombre de lymphocytes T CD4+	A	B	C
$\geq 500/\text{mm}^3$ ($\geq 29\%$)	A1	B1	C1
200-499/ mm^3 (14-28%)	A2	B2	C2
$< 200/\text{mm}^3$ ($< 14\%$)	A3	B3	C3

1.4 CLINIQUE

La porte d'entrée est pulmonaire dans la très grande majorité des cas [37].

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

1.4.1 Primo infection pulmonaire

Cliniquement elle peut passer inaperçue ou déterminer un tableau pseudo grippal [38]. Elle peut se traduire par une douleur thoracique chez environ 40% des patients et par de la toux chez 20% d'entre eux [7]. D'autres signes fonctionnels comme une fièvre, une dyspnée l'accompagnent. L'auscultation pulmonaire est généralement normale. Chez le sujet très immunodéprimé, l'atteinte cryptococcique peut réaliser un syndrome de détresse respiratoire aiguë [37, 12].

A l'examen radiologique les aspects sont variables :

- typiquement, on a une pneumopathie interstitielle, segmentaire ou bilatérale [8];
- des images cavitaires, un épanchement pleural ou des adénopathies hilaires sont rarement vus [7];
- on a des opacités intra-parenchymateuses, uniques ou multiples, siégeant préférentiellement au sommet, aspects plus volontiers retrouvés chez les patients immunocompétents [8].

La cause d'infection est découverte par la mise en évidence de la levure à l'examen direct ou à la culture dans le produit d'expectoration ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Plus rarement, il peut s'agir d'une découverte histologique après exérèse d'un nodule pulmonaire chez un sujet sans déficit immunitaire majeur [21].

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

1.4.2 Méningo-encéphalite cryptococcique

Elle est présente dans plus de 60% des cas (80% des cas chez les patients infectés par le VIH). Elle survient généralement au stade d'immunodépression sévère, avec une lymphocytopenie $T\ CD4 < 100/\mu l$ [21].

1.4.2.1 Début

Le début est habituellement progressif et insidieux. Les céphalées et la fièvre modérée sont les symptômes les plus fréquents (>70% des cas) [21]. Sont également retrouvés : des nausées et vomissements, des troubles du comportement et de la conscience, une irritabilité, une altération progressive de l'état général [80]. La phase d'état n'est parfois atteinte qu'au bout de plusieurs mois.

1.4.2.2 La phase d'état

Elle est caractérisée par des céphalées plus ou moins intenses, parfois violentes, intermittentes ou continues, de siège frontal, temporal ou rétro-orbitaire, résistantes aux antalgiques. Elles s'accompagnent de signes méningés et de vomissements souvent frustes (raideur de la nuque qui n'est cependant retrouvée que dans 30% des cas [37]), mais parfois au complet (signes de Kernig et de Brudzinski).

→ Le signe de Kernig : le patient étant en décubitus dorsal, le soulèvement d'un membre inférieur provoque une ébauche de flexion irrésistible du genou qui va en augmentant avec le degré d'élévation de la jambe. Ou encore c'est l'impossibilité d'étendre les jambes sur les cuisses quand le patient s'assied dans son lit. Ce signe traduit une contracture latente en flexion des membres inférieurs et indique une irritation méningée [30, 35].

→ Le signe de Brudzinski : le patient étant en décubitus dorsal, membres inférieurs en extension, la flexion passive de la nuque sur la poitrine provoque la flexion des jambes sur les cuisses et des cuisses sur le bassin. Ou encore la flexion de la jambe et de la cuisse d'un côté le malade étant étendu sur le dos, entraîne la flexion réflexe de la jambe et de la cuisse de l'autre jambe [30, 35].

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

- des troubles de la vigilance caractérisés par une confusion mentale, une désorientation temporo-spatiale, un délire onirique,
- des troubles de l'humeur à type d'hyperexcitabilité, de bradypsychie ou de somnolence,
- une stupeur qui confine parfois au coma [80],

- des crises convulsives généralisées ou localisées qui surviennent en général tardivement,
- une hypertension intra crânienne (HTIC) avec des céphalées violentes aggravées par l'effort, de localisation variable, rebelles aux antalgiques habituels, associés à des vomissements faciles en jet, de brouillard visuel et parfois de diplopie horizontale,
- les paralysies de nerfs crâniens typiquement asymétriques s'observent dans environ un quart des cas [7].
- des troubles sensoriels (cécité brutale, baisse de l'acuité auditive)

Les troubles déficitaires sensitifs ou moteurs (hémiplégie) sont rares. La fièvre est inconstante, modérée, intermittente ou continue.

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

- l'hospitalisation du malade
- la réalisation d'une ponction lombaire (PL) en l'absence de ses contre-indications que sont les signes de focalisation neurologique (mono ou hémiplégie, paralysie des nerfs crâniens, mouvements anormaux à type de tremblements et de myoclonies) ou d'HTIC qui seront recherchés à la clinique et à la paraclinique par un scanner cérébral.

Le LCR est souvent hypertendu, typiquement clair (la PL soulage transitoirement le patient), lymphocytaire ou à formule panachée mais pauci cellulaire, avec hyperalbuminorachie et hypoglycorachie, mais parfois normal sur le plan biochimique et (ou) cellulaire au cours du SIDA [21].

- un bilan de terrain à la recherche d'autres pathologies associées.

1.4.3 Autres localisations

- L'atteinte cutanée

Les lésions cutanées se retrouvent chez 10% des patients atteints de cryptococcose, et la grande majorité des patients ayant des lésions cutanées ont une infection disséminée [7].

La lésion typique est une papule asymptomatique qui grossit lentement en pustule ombiliquée finissant par s'ulcérer, laissant s'écouler un exsudat riche en cryptocoques [17].

Chez les patients sidéens, elles peuvent ressembler à des lésions de *Molluscum contagiosum* [17]. Le siège préférentiel de ces lésions est le visage et les extrémités des membres, sans adénopathie satellite associée. Certaines lésions atypiques simulent une vésicule d'herpès [17].

- L'atteinte osseuse

Elle s'observe dans 5 à 10% des cas. Elle se manifeste par des abcès froids d'aspect pseudo-tuberculeux siégeant au niveau des os plats (crâne, côte) et des vertèbres (apophyses) [47]. Le cryptocoque a comme les autres champignons, une préférence pour les épiphyses, les os du

crâne et les vertèbres. L'os est en général lysé par le développement d'un abcès qui peut s'extérioriser à la peau [24]. Les lésions osseuses n'ont pas d'aspect radiologique caractéristique. La relative stabilité des lésions et l'absence de réaction périostée la différencient des autres mycoses osseuses [24]. Les cas d'arthrite septique ont été décrits [37].

Au cours des cryptococcoses disséminées, tous les organes peuvent être atteints et les hémocultures sont positives. A noter que cette affection peut atteindre tous les viscères profonds.

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

- L'œil

Des troubles visuels divers allant jusqu'à la cécité peuvent être en rapport avec une atteinte fongique directe des voies optiques, une arachnoïdite, une chorioretinite ou une hypertension intracrânienne. L'œdème papillaire existe dans un tiers des cas [53]. Des cas de conjonctivites et d'endophtalmie ont été décrits [37].

- Le cœur

Elle réalise de véritables myocardites, endocardite, péricardite [96].

- La prostate

Elle est considérée comme un foyer pouvant être à l'origine de rechutes après un traitement initial [96].

Chez le transplanté rénal la pyélonéphrite cryptococcique est une cause de rejet de greffe [37]. Des atteintes digestives, sinusiennes, surrenaliennes, hépatiques, spléniques, thyroïdiennes, musculaires, placentaires ont été rapportées, ainsi qu'une observation de septicémie nosocomiale à cryptocoque et d'infection de cathéter de dialyse péritonéale [57].

1.5 FORMES CLINIQUES

1.5.1 Selon le terrain

-Chez le sujet immunocompétent : la variété *gattii* est le plus souvent responsable de l'infection. Une réaction inflammatoire est observée, réalisant une cryptococcosse localisée à début insidieux d'évolution fluctuante, parfois spontanément résolutive, compliquant le diagnostic.

Ainsi, il a été rapporté l'intérêt d'une part de la recherche d'antigènes cryptococciques dans le LCR devant un tableau neurologique inexplicé avec méningite lymphocytaire et d'autre part, l'intérêt de la quantification des sous-populations lymphocytaires et l'étude de leur

fonctionnalité dans le cadre d'une infection opportuniste [62]. Le caractère localisé de l'infection se manifeste par des formes pseudo-tumorales (notamment pulmonaires ou cérébrales) [96].

Il existe un grand intérêt dans ce groupe à rechercher le mode de contamination (voyage en zone tropicale, contact avec une source contaminante, inoculation cutanée...).

Ici on a une réponse plus lente au traitement antifongique, des séquelles plus importantes, mais une mortalité globale plus faible que chez l'immunodéprimé.

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

1.5.2 Selon la symptomatologie

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

→ Les formes paucisymptomatiques, où on observe les céphalées isolées, fièvre isolée, des crises comitiales. Ces formes surviennent volontiers sur un déficit avancé de l'immunité à médiation cellulaire [31].

→ Forme suraiguë foudroyante : elle est caractérisée par un début brutal et une évolution rapidement mortelle [97].

→ Forme fébrile pure

→ Forme méningée pure

1.5.3 Selon la localisation

1.5.3.1 Formes encéphaliques pures

→ La forme pseudotumorale (cryptococcome) :

Cette forme survient plus fréquemment sur le terrain immunocompétent. Elle est due à des nodules mycosiques (cryptococcomes). Dans ces cas, la symptomatologie est dominée par les signes d'hypertension intracrânienne (HIC) [41]: céphalées, vomissements, œdème papillaire, crises épileptiformes généralisées ou partielles, hémiplégie ou hémiparésie, atteinte de paires crâniennes.

Cependant, des cas de cryptococcoses cérébrales sous forme d'abcès cérébraux ont été rapportés chez les patients immunocompétents [20] et atteints de SIDA [82].

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

1.5.3.2 Formes méningées pures [2]

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

1.5.4 Formes compliquées [38]

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

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

1.5.5 Formes associées

Ces formes sont découvertes sur une recherche systématique de *Cryptococcus neoformans* dans le LCR. Cette ponction lombaire légitime et justifiée par la présence d'un syndrome méningé franc d'installation rapide, montrera après colorations et cultures sur milieux appropriés la présence de bactérie cohabitant avec le cryptococque. Cette forme survient le plus souvent sur le terrain immunodéprimé [37]. Il existe ainsi des associations morbides entre la cryptococcose et d'autres affections. Ce sont :

- une méningite tuberculeuse [70],
- une toxoplasmose cérébrale [10],
- une cirrhose alcoolique [5],
- un paludisme [45],
- un lymphome non hodgkinien [48],
- une neurosarcoïdose [39].

1.6 DIAGNOSTIC POSITIF

1.6.1 Arguments épidémiologiques

Il s'agit de :

- la notion d'exposition à des matières organiques susceptibles de renfermer les cryptocoques, notamment les fientes d'oiseaux (pigeon) [78, 93], l'ingestion de fruits et lait contaminés [76, 94], ceci pour les variétés *grubii* et *neoformans* ; l'exposition aux inflorescences d'*Eucalyptus camaldulensis* [13] les déjections de koalas [52] pour la variété *gattii*.
- un terrain immunodéprimé (VIH, corticothérapie au long cours, affection immunodéprimante...)

1.6.2 Arguments cliniques

Les céphalées : de siège frontal, temporal ou rétro-orbitaire rebelles aux antalgiques habituels. C'est le symptôme le plus fréquent car présent à plus de 70% des cas [21].

Le syndrome méningé avec raideur de la nuque n'est retrouvé que dans environ 30% des cas [37].

La fièvre modérée est présente dans plus de 70% des cas [21].

Des signes encéphalitiques (trouble de la vigilance, confusion mentale) sont également observés [7]. Vertiges, irritabilité, troubles de l'idéation, crises convulsives, déficit moteur, obnubilation voire coma, paralysie d'un nerf crânien peuvent apparaître dans 20-50% des cas (y compris chez les patients sans facteurs de risque) [21].

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 [92].

1.6.3 Arguments paracliniques

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

1.6.3.1 Diagnostic mycologique

L'examen microscopique direct du LCR après adjonction d'une goutte d'encre de Chine diluée, met en évidence des levures capsulées par contraste chez 50 à 70 % des patients avec une spécificité satisfaisante lorsque l'examineur est entraîné [62].



Figure 2: Examen du LCR (encre de Chine x 1000) : présence de nombreuses levures encapsulées [104].

Mise en culture du LCR

Le diagnostic formel repose sur la culture de la levure, culture sur milieu de Sabouraud sans Actidione® (cycloheximide) [77, 4, 38]. Après incubation à 37°C pendant 48 heures au minimum, on a des colonies blanc crème [38]. Cette température favorisant la naissance de l'espèce *neoformans*, plutôt que celle des autres espèces [2]. Cette culture permet l'identification définitive de la levure.



Figure 3: culture de Cryptocoques [101].

Les cultures négatives au bout de 48 heures doivent être gardées au moins 3 semaines, surtout si le patient prend déjà des antifongiques [21]. Au cours du SIDA la culture est positive dans près de 100% des cas [37]. Sa négativité peut être due à une très faible quantité de levures dans le prélèvement [37], d'où il est préférable d'ensemencer de grands volumes pour augmenter le pourcentage de cultures positives [21]. La levure est uréase positive et ne fait fermenter aucun sucre. La souris inoculée par voie intracrânienne meurt en 8-10 jours d'une maladie généralisée [38]. Par ailleurs, *C.neoformans* n'utilise pas le galactose et est très sensible à la température [38].

Le cryptocoque peut être isolé dans d'autres sites : sang, lavage bronchoalvéolaire, foie, moelle, urine, lésions cutanées [37, 96].

1.6.3.2 Immunodiagnostic

1.6.3.2.1 Antigènes

La fraction antigénique capsulaire majeure est constituée par un GXM et un GalXM en plus faible quantité. Ces antigènes polyosidiques solubles ont un grand intérêt diagnostique. Ils sont recherchés habituellement dans le sérum et le LCR, mais également dans le LBA, les urines. La technique la plus courante utilise des particules de latex sensibilisées par des anticorps polyclonaux anticryptococciques produits par le lapin ; ces anticorps réagissent avec l'antigène polysaccharidique capsulaire présent dans l'échantillon à tester et provoquent une agglutination visible à l'œil nu. La réaction est très sensible et très spécifique dans les méningo-encéphalites (99% de LCR positifs). Elle est exceptionnellement négative [9]. Il peut y avoir des réactions faussement positives dues aux macroglobulines présentes dans le sérum des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, de sarcoïdose, de cirrhose, de syphilis, de sclérodermie, de psoriasis, de goutte, de lupus érythémateux disséminé [37].

Le traitement du prélèvement par une protéase (pronase) permet d'éliminer ces fausses réactions positives et de libérer les Antigènes cryptococciques intégrés à des complexes immuns. Il faut enfin signaler la présence de réactions croisées dues à des communautés antigéniques avec certaines bactéries (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella sp*) [37]. Ces interférences ne sont pas supprimées par la pronase. Outre l'agglutination des particules de latex, une technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est commercialisée pour la détection des Ag de *C. neoformans*. Elle est considérée comme la plus sensible [38].

1.6.3.2.2 Anticorps

L'étude de l'immunité humorale s'est toujours heurtée à l'absence ou au très faible taux d'anticorps spécifiques sériques : dépression immunitaire des malades ou faible antigénicité du champignon, ou faible diffusion des antigènes en raison de l'épaisseur de la capsule [41, 9].

1.6.3.3 Anatomopathologie [37]

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

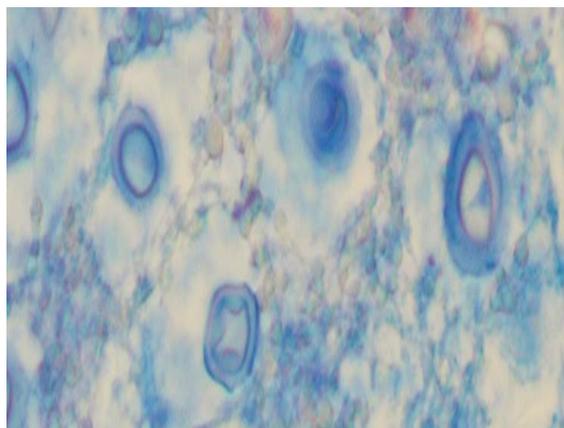


Figure 4: Bleu Alcian X 40 ; Levures à parois colorées en bleu [46].

Macroscopiquement au cours de la cryptococcose, les lésions sont très variables d'un organe à l'autre. Les plus typiques sont celles observées dans le cerveau en cas de méningo-encéphalite. Il s'agit de lésions de dégénérescence gélatineuse. Les levures se répartissent essentiellement dans l'espace sous arachnoïdien, les méninges sont épaissies, opaques, congestives. L'atteinte cérébrale se situe préférentiellement dans la substance grise. Rarement on peut observer des collectes évoquant un processus tumoral expansif [37]. Le cryptocoque est colorable par l'hématéine éosine en rose pâle, et la capsule apparaît comme un halo légèrement réfringent. La méthode de Gomori-Grocott (imprégnation argentique) colore les levures en noir, mais ne permet pas de visualiser la capsule. La capsule peut être colorée de façon spécifique soit par le bleu Alcian (elle apparaît en bleu), soit par la méthode de Mayer au Muci-carmin (elle apparaît en rouge). *C.neoformans* est la seule levure Muci-carmin positive et bleu Alcian positive. Le rouge Sirius confère à la capsule une coloration rouge et une biréfringence en lumière polarisée, avec images en croix de Malte [37].

1.7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1.7.1. La méningite tuberculeuse [30]

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

L'examen du LCR essentiel pour le diagnostic montre :

- une pleïocytose à prédominance lymphocytaire,
- une protéinorachie supérieure à 2g/l,
- une hypoglycorachie
- une hypochlorurorachie

- le diagnostic sérologique est rapide, par la recherche des antigènes du bacille tuberculeux par agglutination des particules de latex ou par technique ELISA.
- la réaction PCR est la méthode de choix pour la mise en évidence de l'ADN du bacille tuberculeux.
- à la recherche du bacille tuberculeux, l'examen direct est rarement positif, la découverte du bacille se fait par la culture de trois prélèvements successifs.

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

1.7.2 Le neuropaludisme [38]

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

1.7.3 La toxoplasmose cérébrale [30]

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

1.7.4 Autres diagnostics différentiels [30]

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

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

1.8 TRAITEMENT

1.8.1 Traitement curatif

1.8.1.1 Buts

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

1.8.1.2 Moyens

1.8.1.2.1 Amphotéricine B (Am B) injectable 50mg Fungizone®

Cet antifongique appartient à la famille des polyènes, utilisé depuis les années 1950, il a

révolutionné le pronostic des méningites à cryptocoque, autrefois constamment mortelles, en permettant alors une guérison de 50% des cas [37]. 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 [37]. 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 [37]. C'est malheureusement un produit toxique : rétention azotée, hypokaliémie, anémie, mauvaise tolérance veineuse nécessitant la mise en place d'un cathéter central, insuffisance rénale (constante, dose dépendante, en général réversible). L'administration en perfusion alternée 1 jour sur 2 diminue ce risque toxique dû à l'accumulation sanguine du produit.

→ **Les formes lipidiques d'Am B** [50]

Elles résultent de l'association de la molécule à un composé lipidique (inclusion dans les liposomes, sur des rubans lipidiques, passage avec de l'intralipide). Les liposomes d'Am B (Ambisome®) qui ont été synthétisés afin de diminuer la toxicité de l'Am B classique, ont l'avantage d'être mieux tolérés et de mieux diffuser à travers la barrière hémato-méningée. En effet, certains essais cliniques ont utilisé jusqu'à 4 voire 10mg/kg/j d' Ambisome® sans qu'une néphrotoxicité ou une myélotoxicité soit observée. Leur coût élevé en limite l'utilisation courante.

1.8.1.2.2 Flucytosine = 5FC = 5 Fluorocytosine (Ancotil®) comprimés de 500mg et en solution pour perfusion à 1% (flacons en verre de 250 ml).

C'est une pyrimidine fluorée dont le mécanisme d'action est basé sur la capacité du champignon de l'absorber et de la désaminer. Son spectre d'activité est plus restreint que celui de l'Am B. La diffusion tissulaire est très bonne, sa fixation aux protéines plasmatiques étant faible. Dans le LCR, sa concentration est voisine du taux sérique. Sa demi-vie est de 4 à 6 heures. Elle est éliminée sous forme active dans les urines. Elle est disponible par voie orale et intraveineuse. Son principal effet secondaire est la toxicité hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie) qui peut être évitée en monitorant le taux sérique du produit, qui doit être au dessus de 25mg/l et en dessous de 100mg/l.

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 [37, 96]. L'association avec l'Am B est synergique, permettant d'utiliser des doses plus faibles d'Am B pour en réduire la toxicité [83].

1.8.1.2.3 Les dérivés azolés

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

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

Il est disponible par voie intraveineuse et orale. Il est hydrosoluble, sa biodisponibilité est de 90%. Il est éliminé principalement par voie urinaire sous forme active. Sa demi-vie est de 26 heures. Il diffuse très bien dans le LCR (concentration de 60 à 80% des taux sériques) en cas de pathologie méningée ou non, la tolérance est bonne [38].

Toutefois, il peut entraîner des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et ballonnements abdominaux), une élévation des transaminases ou un rash cutané [30].

1.8.1.2.3.2 Itraconazole (ICZ), Sporanox® comprimé de 100 mg et en suspension buvable de 10 mg/ml [37]

Produit uniquement disponible *per os*, c'est une molécule liposoluble dont la biodisponibilité est très variable, améliorée en milieu acide et par l'absorption simultanée de graisse. Son taux de fixation aux protéines est très élevé, son élimination est biliaire et urinaire sous forme de métabolites inactifs. Le produit est concentré dans le compartiment intracellulaire et notamment dans les phagocytes [37]. En dépit de sa faible pénétration dans le LCR et en raison de sa lipophilie, l'ICZ est efficace dans les méningites cryptococciques. Sa tolérance est bonne. Les taux sériques peuvent être abaissés, voire effondrés en cas d'association à certains inducteurs enzymatiques : Rifampicine, Phénitoïne, Carbamazépine. En ce qui concerne l'association des triazolés à l'Am B, les résultats sont contradictoires. L'antagonisme classique de l'Am B avec les imidazolés semble être remis en cause avec les triazolés et dépendre au moins *in vitro*, de la lipophilie de l'azolé et des conditions d'expérimentation [37].

1.8.1.3 Indications de la cryptococcose neuroméningée

- Chez le sujet immunocompétent [62]

Le traitement classique consiste en l'association, pour une durée de 6 semaines, de l'amphotéricine B intraveineuse (au moins 0,5 mg/kg/j) à la flucytosine (150mg/kg/j IV ou per os en 4 prises). Une surveillance des taux sériques de flucytosine est nécessaire afin de limiter les risques de toxicité médullaire. Actuellement, un relais doit être pris par le fluconazole (≥ 400 mg/j) en cas d'amélioration clinique et de négativation des cultures pour une durée totale de 3 mois. Une surveillance étroite pendant 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement, puis au moins trimestrielle tant que le déficit immunitaire persiste est indispensable.

- Chez le sujet immunodéprimé au VIH

Le traitement d'attaque d'une cryptococcose neuroméningée repose sur l'association d'Am B (0,7-1mg/kg/j en IV) et de 5FC (100mg/j répartis en 4 prises orales) pendant 15 jours, avec surveillance de la toxicité rénale et hématologique, et relais pendant 8 à 10 semaines par un dérivé triazolé, de préférence le fluconazole 400mg/j [83]. Ce protocole permet de diminuer la mortalité initiale, d'accélérer la stérilisation du LCR et de limiter le nombre des rechutes. Il est déconseillé de débiter le traitement d'attaque par un dérivé azolé. On peut parfois utiliser les dérivés lipidiques de l'Am B en cas d'insuffisance rénale ou encore l'association de fortes doses de FCZ (400-800mg/j) et de 5-FC (100-150mg/kg/j). Dans tous les cas, il est impératif de traiter l'hypertension intracrânienne (pression du liquide céphalorachidien > 250 mm D'H₂O) par des ponctions lombaires évacuatrices et de surveiller la stérilisation du liquide céphalorachidien au bout de 2 semaines et de 8-10 semaines de traitement d'attaque avant de passer au traitement d'entretien [41].

Le traitement prophylactique des rechutes par le fluconazole (200mg/j) doit être systématique chez les patients atteints de sida [21, 38].

Au cours du traitement, l'amélioration clinique est en général lente, de 1 à 2 semaines, et la surveillance de l'efficacité thérapeutique doit être faite par l'examen clinique et la recherche de non stérilisation des sites infectés. La guérison n'est obtenue qu'après au moins 6 semaines de traitement, et seulement dans 50 à 70% des cas selon le déficit immunitaire sous-jacent [21].

1.8.2 Traitement préventif

1.8.2.1 Prévention primaire

- Il s'agit de la protection de l'immunodéprimé des zones susceptibles de renfermer le champignon, et de l'interdiction de la profession d'éleveur d'oiseaux.

- Restaurer l'immunité par le traitement antirétroviral (ARV) chez les sujets infectés par le VIH. Les critères de mise sous traitement ARV au Mali sont cliniques (classification OMS) et immunologiques :

- stade 4 de l'OMS, quelque soit le nombre de CD4 (en l'absence de tuberculose).
- stade 3 de l'OMS, avec un taux de CD4 $< 350/\text{mm}^3$
- stade 1 et 2 de l'OMS, avec un taux de CD4 $< 200/\text{mm}^3$.

Un bilan paraclinique préthérapeutique minimal est à effectuer. Il comprend : un hémogramme, les transaminases, la créatininémie, la glycémie, le taux de CD4 et la charge virale.

Le schéma de trithérapie de première intention proposé est le suivant [16]:

- Patient VIH-1 avec un taux d'hémoglobine $\geq 8,5\text{g/dl}$, prescrire :

AZT (zidovudine) + 3TC (lamivudine) + NVP (nevirapine)

- Patient VIH-1 avec un taux d'hémoglobine $< 8,5\text{g/dl}$, prescrire :

D4T (stavudine) + 3TC + NVP

-Patient VIH-2 : les critères de mise sous traitement seront les mêmes que pour ceux infectés par le VIH-1. Dans ce cas, toutes les molécules ARV peuvent être utilisées à l'exception des inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (NVP, Efavirenz):

D4T + 3TC + Indinavir/r

- Patient ayant une sérologie doublement réactive (VIH-1+2) : ils sont traités comme des patients VIH-2 séropositifs.

1.8.2.2 Prévention secondaire

Il repose sur un traitement d'entretien à vie seul capable d'éviter les rechutes spontanées chez l'immunodéprimé, à base de fluconazole (200mg/j) [2, 52].

1.8.2.3. Vaccination [98]

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

1.9 PRONOSTIC

1.9.1 Evolution

Au cours du traitement, l'amélioration clinique est en général lente, de 1 à 2 semaines, et la surveillance de l'efficacité thérapeutique doit être faite par l'examen clinique et la recherche de non-stérilisation du LCR [21].

1.9.2 Pronostic

Le pronostic de cette affection est assez péjoratif, nécessitant un diagnostic et un traitement précoces. Seule une modification du titre antigénique cryptococcique dans le LCR aurait une valeur prédictive de l'échec thérapeutique ou de l'apparition d'une rechute [21].

MÉTHODOLOGIE

II MÉTHODOLOGIE

2.1 CADRE DE L'ÉTUDE [84,106]

2.1.1 Présentation générale de la région Ouest – Africaine

L'Afrique de l'Ouest ou Afrique Occidentale, couvre une superficie de 6 143 303 km², soit le cinquième du continent africain. Elle est limitée par l'Océan Atlantique à l'Ouest et au Sud, et s'ouvre largement sur le Sahara au nord. A l'est, elle a pour frontière le Tchad et le Cameroun.

L'Afrique Occidentale compte 16 états divisés en 2 groupes: 8 états Soudano –Sahéliens à saison sèche importante et 8 états de la zone tropicale.

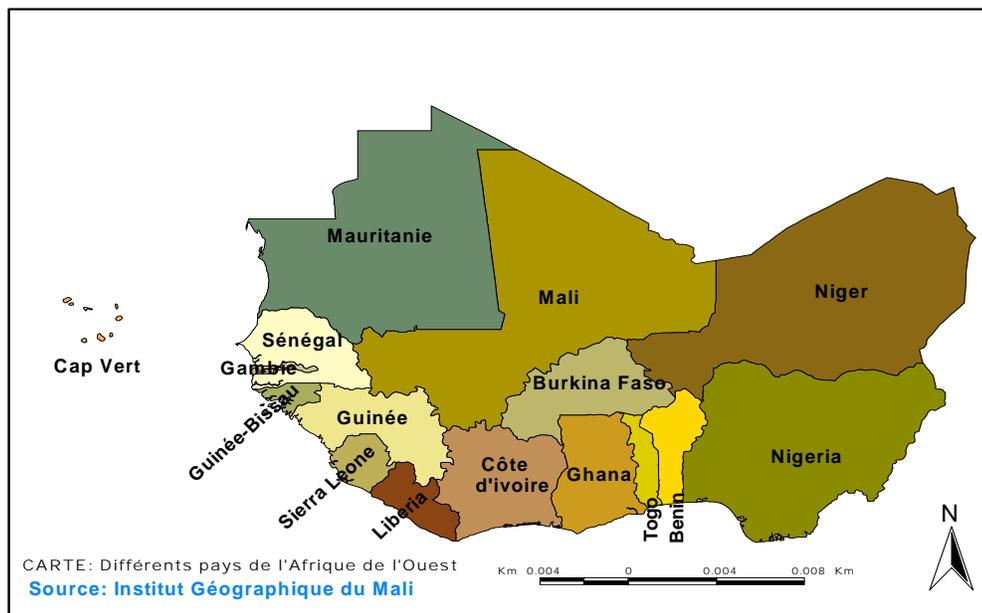


Figure 5: Carte de l'Afrique de l'Ouest

Tableau VI: Répartition des Etats Soudano – Sahéliens à l’exception du Sahara Occidental selon la superficie et la population. Année: Juillet 2005 [106].

Pays	Capitale	Superficie en km²	Population
Burkina Faso	Ouagadougou	274 200	13 925 313
Gambie	Banjul	11 300	1 593 256
Guinée Bissau	Bissau	36120	1 442 050
Cap-Vert	Praia	4 033	418 224
Mali	Bamako	1 240 000	12 291 529
Mauritanie	Nouakchott	1 030 700	3 086 859
Niger	Niamey	1 266 700	11 665 937
Sénégal	Dakar	196 190	11 126 832

Tableau VII: Répartition des Etats côtiers selon la superficie et la population. Année: Juillet 2005 [106].

Pays	Capitale	Superficie en km²	Population
Bénin	Porto Novo	112 620	7 460 025
Côte D’Ivoire	Abidjan	322 460	17 298 040
Ghana	Accra	239 460	21 029 853
Guinée	Conakry	245 857	9 467 866
Liberia	Monrovia	111 370	1 024 000
Togo	Lomé	56 785	5 681 519
Nigeria	Lagos	923 768	128 771 988
Sierra Leone	Freetown	71 740	6 017 643

La taille respective en matière d’habitants des états varie de 418 224 habitants au Cap -Vert à 128 771 998 pour le Nigeria, ce qui facilite ou interdit certaines perspectives de développement.

2.1.2 Relief – Climat – Hydrographie [84]

L’Afrique de l’Ouest présente un relief simple formé de vastes cuvettes intérieures à fond plat et surtout d’immenses plateaux dont les principaux sont : le plateau Mandingue et le plateau Bauchi.

De vieux massifs, comme le Fouta Djallon, s'abaissent en pente douce vers les cuvettes du Niger et du Tchad.

L'Afrique de l'Ouest se divise en 4 zones climatiques : Saharienne, Sahélienne, Soudanienne, et Guinéenne.

Le climat Saharien est désertique. Sa pluviométrie est basse et elle ne dépasse pas 200 mm. Le climat est sec et les pluies sont rares.

Le climat Sahélien est tropical. Sa pluviométrie est inférieure à 700 mm. Les pluies varient entre quatre mois. Les variations de températures sont considérables entre les jours et les nuits, comme entre les saisons.

Le climat Soudanien correspond au sud de la région ouest africaine. Les grosses pluies de l'hivernage durent pendant cinq à six mois. Elles s'étendent de juin en octobre.

Le climat Guinéen est caractérisé par une longue saison des pluies qui apporte en moyenne 2000 mm d'eau par an. Elle débute en février et s'affaiblit entre juillet et août.

Les fleuves ont un débit irrégulier et sont souvent coupés de chutes et de rapides.

2.1.3 Les régions naturelles [84]

En Afrique de l'Ouest, 3 types de végétations se succèdent du Nord au Sud. Au Nord, dans le Sahel ou rivage du désert Saharien, s'étend le tapis discontinu des steppes ou brousses épineuses formées de plantes adaptées à la sécheresse. Sur les plateaux intérieurs règnent des savanes herbeuses, piquetées de bouquets d'arbres ou d'arbustes résistants aux feux de brousse. En bordure de la côte du Golfe de Guinée, pousse une forêt dense.

2.1.4 La population [84]

La population est estimée à environ 254 733 122 habitants en juillet 2005. Cette population est très inégalement répartie sur le territoire. La densité moyenne est de 41 habitants/ km². La population est jeune avec 43,55 % de moins de 15 ans ; la pyramide des âges est parfois basculée par des conflits meurtriers. L'espérance de vie à la naissance est en moyenne de 48 ans pour les hommes et de 51 ans pour les femmes. Actuellement, les migrations ou déplacements des populations s'effectuent de la zone soudanienne vers les états côtiers où les besoins en main d'œuvre sont importants.

Chaque Etat comporte de nombreuses ethnies qui parlent des langues différentes. Le Français, l'Anglais, le Portugais, et l'Espagnol restent les langues officielles.

L'Islam, le Christianisme et l'Animisme sont les principales religions pratiquées.

Dynamique de la population en Afrique de l'Ouest en 2007 [106] :

- Population totale : 254 733 122 habitants
- Population moyenne : 15 920 820 habitants
- Nombre de naissances par an : 7 641 994 naissances par an (3 % de la population totale) 7 641 994 naissances par an .
- Le pourcentage d'âge de 0 à 14 ans : 43,55 % de la population soit 110 936 275 enfants âgés de 0 à 14 ans.
- Taux de fécondité : 5,325 enfants par femme.
- Nombre de décès pour 1000 habitants : 15/1000 de la population soit 3 808 260
- Taux d'accroissement naturel : 2,29 %
- Espérance de vie à la naissance homme/femme (année) : 48/51

2.1.5 Voies de communication et moyens de transport [84]

En Afrique de l'Ouest, les voies de communication sont encore insuffisamment développées. Mais un grand effort est fait ces derniers temps par les pouvoirs publics des différents pays. Toutes les lignes de chemin de fer vont d'un grand port, de la côte vers les villes de l'intérieur. Le réseau routier comprend des routes internationales ; des routes nationales et de simples pistes. Les fleuves Sénégal, Niger, Volta et Gambie sont navigables par biefs ou sections en période des hautes eaux. L'Afrique de l'Ouest possède de grands ports maritimes : Dakar, Conakry, Abidjan, Lomé Accra, Cotonou et Lagos. Plusieurs lignes aériennes relient ses capitales au reste du monde. Le train, l'automobile, le bateau, et l'avion jouent un rôle dans le transport de personnes et de marchandises. Les moyens de transport qui sont utilisés fréquemment sont l'automobile, le train et le bateau.

2.1.6 Economie [84]

Les Etats de l'Afrique de l'Ouest s'éveillent à la vie économique moderne et améliorent leurs équipements de production.

Par ailleurs, les cités géantes animent l'économie nouvelle, mais les industries ne créent pas encore assez d'emplois, ce qui pose de graves problèmes dans la plupart des Etats.

2.1.7 La situation socio sanitaire [84]

Dans aucun pays, l'Etat n'est absent de l'organisation du système de santé ; sa marque y est généralement assez visible. Parmi les traits marquants, on citera : le poids de l'héritage colonial, l'absence de mécanisme de sécurité sociale, les volontés programmatiques, la typologie des soins, l'empreinte des institutions internationales, la dépendance aux disponibilités budgétaires. La santé est essentiellement perçue comme un état dont les dysfonctionnements méritent des réponses médicales : un diagnostic par un médecin à défaut par un infirmier ou une sage - femme, tandis que les déterminants socio-économiques et anthropologiques du recours aux soins montrent en milieu urbains des similitudes de parcours : automédication, soins de santé moderne, médecine traditionnelle. Tous les pays disposent des programmes verticaux. Ce sont le programme élargi de vaccination (PEV), le paludisme, la lèpre, le planning familial, les infections sexuellement transmissibles (IST), le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), L'organisation de l'hôpital et les centres hospitaliers universitaires (CHU) est embryonnaire, le niveau de référence fonctionne dans tous les pays de la zone de manière analogue. Souvent nommé général ou district, l'hôpital offre une palette des soins de consultations externes avec l'hospitalisation des quatre secteurs. On doit signaler l'existence de nombreux établissements publics nationaux spécialisés. A côté de cela, il existe les acteurs privés de la santé à tous les échelons de la pyramide sanitaire. Enfin, il faut signaler l'apparition d'une formule promise à un grand développement. A noter que les plateaux techniques y sont vétustes avec trop souvent des équipements de laboratoires et une radiologie peu fonctionnels par défaut de crédits de maintenance et les effectifs médicaux sont toujours insuffisants, particulièrement en zone rurale.

2.2 PÉRIODE ET TYPE D'ÉTUDE

Notre étude concerne la période de 1996 à 2008. Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique prenant en compte toutes les publications accessibles sur la cryptococcose neuroméningée en Afrique de l'ouest.

2.3 POPULATION D'ÉTUDE

Notre étude portera sur toutes les publications sur la cryptococcose neuroméningée en Afrique de l'ouest.

2.3.1 Critères d'inclusion

- Publication sur la cryptococcose neuroméningée en Afrique de l'ouest.
- Prendre en compte toutes les publications retrouvées durant la période d'étude.

2.3.2 Critères de non inclusion

- Thèses, résultats d'étude, travaux non publiés dans les revues médicales.
- Publication sur la cryptococcose neuroméningée de pays hors Afrique de l'ouest.
- Prendre en compte toutes les publications retrouvées sans distinction d'année.

2.4 ECHANTILLONNAGE

Il est de type non exhaustif. Il a concerné toutes les publications retrouvées lors de nos investigations : Pubmed, Science direct...

2.5 COLLECTE DES DONNEES

Pour retrouver les publications réalisées sur la cryptococcose neuroméningée, nous avons accédé via Internet aux banques de données : Hinari, medline, sciencedirect.

Les mots de recherche utilisés ont été : cryptococcose neuroméningée, Afrique de l'ouest ou le nom d'un pays de cette région ou de sa capitale.

2.6 ASPECTS ETHIQUES

Pour toutes les informations glanées sur Internet, nous avons toujours joint les références du document source.

Les droits de propriété intellectuelle des différents auteurs ont été respectés. En effet, nous n'avons en aucun cas modifié les informations recueillies dans les documents consultés. En outre, nous avons versé des droits d'auteur pour pouvoir acquérir certaines publications au campus numérique francophone de Bamako.

2.7 TRAITEMENT ET ANALYSE DES DONNEES

La saisie des données et l'exécution des tableaux ont été effectuées sur le logiciel Microsoft Word 2003.

RESULTATS

III RESULTATS

3.1 RESULTATS GLOBAUX

Pendant notre période d'étude, nous avons retrouvé 20 publications provenant de 6 pays que sont : le Mali, la Côte d'Ivoire, le Sénégal, le Burkina-Faso, le Niger et le Ghana.

Ces études soient rétrospectives, soient prospectives se sont déroulées tantôt dans les services de maladies infectieuses, tantôt dans les services de médecine interne desdits pays.

Les résultats sur les plans épidémiologique, clinique, diagnostique, thérapeutique, évolutif et pronostique sont résumés sous forme de tableau et commentés par pays dans le chapitre suivant.

Tableau VIII: Proportion de publication sur la cryptococcose neuroméningée par pays.

Pays	Nombre de publications	Pourcentage (%)
Burkina Faso [49, 64, 65]	3	15
Mali [66, 74, 75]	3	15
Côte d'Ivoire [1, 26, 27, 28, 51, 72, 73, 95]	8	40
Sénégal [68, 86, 87, 88]	4	20
Ghana [34]	1	5
Niger [85]	1	5
Total	20	100

La Côte d'Ivoire est le pays qui a effectué le plus de publications.

Tableau IX: Fréquence de la cryptococcose neuroméningée selon les pays.

Pays	Année	Fréquence (%)	Service d'étude
Burkina Faso	1996 à 2004	20,5 à 1,16	Médecine interne
Mali	2008	8,3	Maladies infectieuses et DEAP/FMPOS
Côte d'Ivoire	2007	4,3 à 16,5	Médecine interne et SMI
Sénégal	2005	3,9 à 32,58	Maladies infectieuses
Ghana	1998	0	Département de microbiologie clinique
Niger	2008	6,3	CTA et Hôpital National de Niamey

Au Burkina Faso, la prévalence de la cryptococcose neuroméningée a fortement baissé tandis qu'elle était en augmentation en Côte d'Ivoire et au Sénégal.

Le service de Maladies Infectieuses était le principal service où se déroulaient les études.

Tableau X: Fréquence de la cryptococcose neuroméningée selon le sexe.

Pays	Année	Homme	Femme
Burkina Faso	1996[49]	71,43 %	28,57 %
	1998[65]	61 %	39 %
	2004[64]	66,66 %	33,34 %
Côte d'ivoire	1997[28]	67 %	33 %
	2000[26]	59 %	41 %
	2004[27]	33,33 %	66,67%
	2006[95]	51,25 %	48,75 %
	2007[73]	100 %	0 %
	2007[72]	54 %	46 %
Mali	2008[74, 75]	ND	ND
	2008[66]	100	0
Sénégal	2005[86]	ND	ND
	2005[87]	ND	ND
	2005[88]	ND	ND
	2008[68]	33,34	66,66
Niger	2008[85]	ND	ND
Ghana	1998[34]	0	0

ND : non déterminé

Le sexe masculin était le plus touché.

Tableau XI: Tranches d'âge touchées par la cryptococcose neuroméningée.

Pays	Année	Homme (ans)	Femme (ans)
Burkina Faso	1996[49]	29-40 ; 32,2*	39-47
	1998[65]	22-71 ; 35,7*	
	2004[64]	25-49 ; 34,25 *	
Côte d'ivoire	1997[28]	34,5 *	
	2000[26]	15-67 ; 36*	16-64 31*
	2004[27]	27	32-50 36*
	2006[95]	17-64 ; 35 *	
	2007[51]	49-66 ; 57,5*	ND
	2007[72]	25-45 ; 32*	
	2007[73]	18-70 ; 36,7*	
Mali	2008[74]	18-60 ; 34*	
Sénégal	2005[86]	18-61 ; 39*	
	2005[87]	2-85 ; 33*	
	2005[88]	23-61 ; 40,7*	
Niger	2008[85]	ND	
Ghana	1998[34]	ND	

* : moyenne d'âge de survenue de la cryptococcose neuroméningée

ND : non déterminé

La moyenne d'âge variait entre 32 ans en Côte d'Ivoire et 40,7ans au Sénégal. Les âges extrêmes variaient de 15 ans en Côte d'Ivoire à 85ans au Burkina Faso.

Tableau XII: Répartition des patients selon le statut et le type de VIH.

Pays	Année	VIH+ (%)			VIH- (%)
		Type 1	Type 2	Type 1+2	
Burkina Faso	1996[49]	85,71			14,29
	1998[65]	100			0
	2004[64]	100			0
Côte d’Ivoire	1997[28]	92	2	6	0
	2000[26]	84,73	0	4,58	10,68
	2004[27]	0	0	0	100
	2006[95]	78			22
	2007[51]	100	0	0	0
	2007[72]	73			27
	2007[73]	100			0
Mali	2008[74]	76,47	0	5,88	17,65
	2008[66]	0	0	0	100
Sénégal	2005[86]	89,47	0	0	10,53
	2005[87]	95,69	0	0	4,31
	2005[88]	95,65	4,35	0	0
	2008[68]	0	0	0	100
Niger	2008[85]	100			0
Ghana	1998[34]	1,78			98,21

La prévalence du VIH était $\geq 73\%$ dans toutes les études.

En 1998 et 2004 au Burkina Faso, 100% des patients étaient séropositifs au VIH, idem en Côte d’Ivoire en 2007.

Le VIH1 était dominant dans les études.

La Côte d’Ivoire, le Sénégal et le Mali ont eu des observations avec 100% de malades immunocompétents au VIH.

Tableau XIII: Principaux signes d'appel clinique par pays

Pays	Année	Céphalées (%)	Syndrome méningé (%)	Fièvre (%)
Burkina Faso	1996[49]	100	42,85	85,71
	1998[65]	100	ND	ND
	2004[64]	33,33	33,33	33,34
Côte d'ivoire	1997[28]	69	70	88
	2000[26]	73	85	69
	2004[27]	100	33,33	100
	2006[95]	ND	ND	50
	2007[73]	97	59	64,7
Mali	2008[74]	ND	88,2	11,8
Sénégal	2005[86]	86,7	67	73,3
	2005[87]	86	57,7	78
	2005[88]	80	74	67
Niger	2008[85]	100	12,5	100
Ghana	1998[34]	ND	ND	ND

ND : non déterminé

Les céphalées et la fièvre étaient les manifestations cliniques les plus retrouvées.

Tableau XIV: Dosage des lymphocytes T-CD4⁺

Pays	Année	Dosage TCD4	Taux de survenue de la CNM (Cellules/mm ³)
Burkina Faso	1996[49]	-	ND
	1998[65]	-	ND
	2004[64]	-	ND
Côte d'ivoire	1997[28]	-	ND
	2000[26]	-	ND
	2004[27]	+	452
	2006[95]	-	ND
	2007[72]	+	155
	2007[73]	-	ND
Mali	2008[74]	+	237
	2008[66]	+	899
Sénégal	2005[86]	-	ND
	2005[87]	-	ND
	2005[88]	-	ND
	2008[68]	+	1264
Niger	2008[85]	+	41
Ghana	1996[34]	ND	Cryptococcose non diagnostiquée

ND : non déterminé

- Dosage non effectué	+ Dosage effectué
-----------------------	-------------------

Le dosage des lymphocytes T CD4 n'était pas effectué dans la plupart des études.

Le Mali, le Niger, le Sénégal et la Côte d'Ivoire sont les 4 pays où les études ont pris en compte le taux de CD4.

Le taux de survenue de la cryptococcose neuroméningée chez l'immunodéprimé au VIH était de 237cellules/mm³.

Ce taux était de 1264 cellules/mm³ chez l'immunocompétent au VIH.

Tableau XV: Techniques de diagnostic utilisées

Pays	Année	Techniques de diagnostic		
		Culture du LCR	Recherche antigène	Encre de chine
Burkina Faso	1996[49]	+	-	+
	1998[65]	-	-	+
	2004[64]	+	-	+
Côte d'ivoire	1997[28]	-	+	+
	2000[26]	+	+	+
	2004[27]	+	+	+
	2006[95]	-	-	+
	2007[72]	-	-	+
	2007[73]	+	-	+
Mali	2008[74]	-	-	+
	2008[66]	+	-	+
Sénégal	2005[86]	+	+	+
	2005[87]	+	+	+
	2005[88]	+	+	+
	2008[68]	ND	ND	ND
Niger	2008[85]	-	+	-
Ghana	1998[34]	+	ND	+

ND : non déterminé

- technique non utilisée	+ technique utilisée
--------------------------	----------------------

La coloration à l'encre de Chine du LCR était la méthode de diagnostic la plus utilisée ceci dans les études. Elle était suivie par la culture du LCR.

Tableau XVI: Espèce et variété de cryptocoques retrouvés

Pays	Année	<i>Cryptococcus neoformans</i>		
		variété <i>neoformans</i> (Serotype D)	variété <i>gattii</i> (Serotype B et C)	variété <i>grubii</i> (Serotype A)
Burkina Faso	1996[49]	-	-	-
	1998[65]	-	-	-
	2004[64]	-	-	-
Côte d'ivoire	1997[28]	-	-	-
	2000[26]	-	-	-
	2004[27]	-	-	-
	2006[95]	-	-	-
	2006[1]	+	+	-
	2007[51,72,73]	-	-	-
Mali	2008[74, 74]	-	-	-
	2008[66]	-	-	-
Sénégal	2005[86]	-	-	-
	2005[87]	-	-	-
	2005[88]	-	-	-
	2008[68]	-	-	-
Niger	2008[85]	-	-	-
Ghana	1998 [34]	Pas de cryptocoques retrouvés		

- variété non précisée	+ variété précisée
------------------------	--------------------

Cryptococcus neoformans était l'espèce la plus rencontrée.

La seule étude où la variété a été précisée est celle de Côte d'Ivoire en 2006 où la variété *neoformans* a été retrouvée dans 38 échantillons de LCR sur 40.

Tableau XVII : Schémas thérapeutiques utilisés

Pays	Année	Antifongiques et traitement adjuvant						
		AmB	FCZ	KTZ	AmB ; AAS	FCZ ; AAS	AmB ; FCZ	AmB ;FCZ ; SS CPMZ
Burkina Faso	1996[49]	-	+	+	-	-	-	-
	1998[65]	ND						
	2004[64]	-	+	-	-	-	-	-
Côte d'ivoire	1997[28]	+	-	-	-	-	-	-
	2000[26]	ND						
	2004[27]	+	-	-	-	-	-	-
	2006[95]	ND						
	2007[51]	ND						
	2007[72]	-	-	-	-	+	-	-
	2007[73]	+	-	-	-	-	-	-
Mali	2008[74]	-	-	-	-	-	-	+
	2008[66]	+	-	-	-	-	+	-
Sénégal	2005[86]	-	+	-	-	-	+	-
	2005[87]	-	+	-	-	-	-	-
	2005[88]	ND						
	2008[68]	+	+	-	-	-	-	-
Niger	2008[85]	-	+	-	-	-	-	-
Ghana	1998[34]	Pas de traitement, car pas de cryptocoques retrouvés						

+ Utilisé

- Non utilisé

Le fluconazole per os et l'amphotéricine B en perfusion ont été les molécules les plus utilisées en monothérapie.

Deux études, l'une au Mali et l'autre au Sénégal ont pris en compte la bi-thérapie antifongique associant le fluconazole à l'amphotéricine B.

Celle du Mali a en plus tenu compte du traitement adjuvant.

Tableau XVIII : Taux de létalité

Pays	Année	Taux de létalité (%)
Burkina Faso	1996[49]	85,11
	1998[65]	ND
	2004[64]	80
Côte d'ivoire	1997[28]	66
	2000[26]	59
	2004[27]	0
	2006[95]	0
	2007[51]	0
	2007[72]	77,4
Mali	2007[73]	ND
	2008[74]	58,8
Sénégal	2008[66]	33,33
	2005[86]	71,1
	2005[87]	59,5
	2005[88]	58,6
Niger	2008[68]	33,33
	2008[85]	62,5
Ghana	2008[34]	Pas de cryptocoques retrouvés.

En 1996 au Burkina Faso, la létalité était la plus élevée avec 85,11%.

La létalité était de 0% en Côte d'Ivoire dans 3 études (2004, 2006, 2007), dont une concernant des patients immunocompétents.

3.2 ANALYSE ET SYNTHÈSE DES PUBLICATIONS

3.2.1 Au plan épidémiologique

Au Burkina Faso

Entre mars 1993 et mars 1995, 215 patients ont été répertoriés. Parmi ceux-ci, 7 patients sur 34 de ceux pour lesquels une recherche documentée de cryptocoque a été pratiquée étaient porteurs de cette levure, soit une fréquence de 20,5%. Il s'agissait de 5 hommes dont l'âge moyen était de 32,2 ans (avec une minima à 29 ans et une maxima à 40 ans) et 2 femmes. Celles-ci étaient âgées de 39 et 47 ans.

La sérologie VIH n'était disponible que pour 6 des 7 patients, car le 7^{ème} est décédé avant le prélèvement pour la sérologie. Le VIH type1 a été précisé dans deux cas. [49]

Du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 1996, 3409 patients ont été hospitalisés dans le service de médecine interne du Centre hospitalier national Sourou Sanou (CHNSS) de Bobo Dioulasso. Parmi eux, 686 ont été retrouvés positifs au VIH, soit une séroprévalence observée de l'infection par le VIH de 20,12%. Le typage du VIH n'a pas pu être effectué.

Sur les 686 dossiers consultés, 101 portaient sur des patients admis pour des troubles neurologiques. La prévalence de ces troubles était de 14,7%. Il a été répertorié 16 cas de méningite, dont 8 dus au *Cryptococcus neoformans*, soit une prévalence de la cryptococcose neuroméningée s'élevant à 1,16%.

La population était constituée de 99% de Burkinabe, dont 85% de résidents et 15% ayant fait des séjours réguliers en Côte d'Ivoire.

L'âge des patients variait de 22 à 71 ans avec un âge moyen de 35,7 ans. La tranche d'âge de 30-40 ans constituait 43% de la population étudiée. Les hommes représentaient 61% et les femmes 39% de l'effectif, soit un sex-ratio de 1,6. [65]

Du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2001, 36 patients ont été hospitalisés dans le service de médecine interne du CHNSS pour cryptococcose neuroméningée. Leur âge moyen était de 34,25 ans, avec des extrêmes compris entre 25 et 49 ans. La prédominance masculine était nette avec 24 hommes pour 12 femmes.

La sérologie VIH était positive chez tous les patients, mais le typage n'a pas été effectué. [64]

En Côte d'Ivoire

En 1995, 2205 patients VIH positifs ont été hospitalisés dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville à Abidjan. Parmi eux ont été exclus de l'analyse les 1100 sujets sans recherche mycologique (49,9%) et les 1041 patients dont le bilan mycologique s'est avéré négatif (47,2%). L'étude a donc inclus 64 patients chez lesquels la recherche mycologique a été positive (2,9%).

La prévalence d'infections fongiques profondes a été de 5,8% sur l'échantillon de 1105 patients explorés. Au sein de la série de 64 patients, la cryptococcose neuroméningée a été la plus observée, représentant 89% des sites infectieux.

Les 64 patients étaient tous séropositifs au VIH, dont 92% au VIH1, 2% au VIH 2 et 6% au VIH 1+2.

Le sex-ratio était de 2 pour 43 hommes (67%) et 21 femmes (33%). L'âge moyen était de 34.5 ans. [28],

De janvier à décembre 1997, 131 patients hospitalisés ont été recrutés. 77 étaient de sexe masculin (59%) et 54 de sexe féminin (41%), soit un sex-ratio de 1,4. L'âge moyen des patients était de 35 ans, avec des extrêmes à 15 et 67 ans. Il était plus élevé chez les hommes que chez les femmes : 36 ans [15-67] versus 31 ans [16-64].

C.neoformans a été isolé 70 fois dans le LCR, soit une fréquence de 53%. Chez un sujet, il y'avait une association cryptococcose neuroméningée et cryptococcose cutanée.

La sérologie VIH a été positive 117 fois (89%), dont 111 cas de VIH-1 et 6 de VIH-1+2. Cette sérologie a été négative 14 fois. [26]

Du 1^{er} mai 1999 au 31 janvier 2000, 400 patients ont été inclus dans l'étude : 321 étaient recrutés aux urgences d'infectiologie et 79 aux urgences de médecine, avec une prévalence de sujets infectés par le VIH respectivement de 88% et 42%.

La prévalence globale de l'infection à VIH était de 78%, soit 312 patients.

L'âge moyen était de 35 ans (17-64 ans). Les 30-49 ans étaient les plus touchés (85%).

Le sex-ratio était égal à 1,1 pour l'ensemble des patients recrutés, mais il était de 1,0 chez les sujets infectés par le VIH. [95]

Pour cette étude publiée en 2007 regroupant 2 hommes : l'un âgé de 66 ans transporteur, et l'autre âgé de 49 ans transitaire, la sérologie VIH-1 était positive dans les deux cas [51].

Pendant la période d'étude, sur 3072 patients qui ont bénéficié d'une ponction lombaire, 507 d'entre eux présentaient une méningite bactérienne ou à cryptocoques soit 16,5% des cas.

Parmi les 507 patients, 370 étaient séropositifs au VIH non typé, soit une prévalence de 73%. Il s'agissait de 200 hommes (54%) et 170 femmes (46%), soit un sex-ratio de 1,2. L'âge moyen des patients était de 33 ans, avec des extrêmes de 19 et 65 ans. Parmi les 370 sujets retenus pour l'étude, 102 présentaient une cryptococcose neuroméningée, avec un âge moyen de 32 ans (25-45 ans) et un sex-ratio de 1,1 [72].

Dans cette étude faite dans le service de médecine interne du CHU de Treichville du 1^{er} janvier 1999 au 15 juillet 2001, 279 patients ont été inclus soit 136 femmes et 143 hommes. L'âge moyen des patients était de 36,7 ans avec des extrêmes entre 18 et 70 ans. Tous ces patients étaient séropositifs au VIH non typé. La séroprévalence dans le service était de 38% en 1999 ; 43,4% en 2000 et de 18,6% en juillet 2001. Les infections fongiques occupent le 2^{ème} rang (26,7%) dont 11,7% de cryptococcose neuroméningée. [73],

Cette étude sous forme de cas clinique qui fut publiée en 2004, concernait 3 patients immunocompétents au VIH. Il s'agissait de deux dames, l'une âgée de 50 ans (sténodactylographe) et l'autre de 32ans (ménagère), ainsi qu'un jeune étudiant de 27 ans. [27].

Au Mali

Du 1^{er} février 2001 au 31 mars 2002, sur 204 patients hospitalisés dans le service de Maladies Infectieuses de l'hôpital du point G, 17 présentant une cryptococcose neuroméningée ont été inclus, soit une fréquence de 8,3%. Cette fréquence serait plus élevée si on rapportait ces 17 aux 55 patients présentant des signes d'appel neuroméningé ou une fièvre, ceci donnant une prévalence de 30,9%. L'âge moyen était de 34 ans, avec des extrêmes allant de 18 à 60 ans. Leur statut se répartissait comme suit : 13 cas de VIH-1, 1 cas de VIH-1 + VIH-2, 3 cas de VIH négatif [66,67].

Une autre étude concernant 3 patients de sexe masculin immunocompétents au VIH a été effectuée au CHU du Point G. On retrouvait au plan professionnel, une exposition au risque d'inhalation de capsules de *Cryptococcus neoformans* [59].

Au Sénégal

Du 1^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2003, 45 cas de cryptococcose neuroméningée ont été répertoriés. Le sex-ratio M/F était de 2, et l'âge moyen des patients de 39 ans ± 10 (18-61 ans). La population de 35-54 ans était majoritaire (66,7%). Les ménagères, les ouvriers et les commerçants étaient les plus représentés (60% des cas).

La sérologie VIH effectuée chez 38 malades, était positive pour le VIH-1 dans 34 cas et négative dans 4 cas. Parmi ces patients VIH négatifs, l'une était drépanocytaire, et l'autre diabétique [88].

Dans cette étude qui s'est déroulée du 1er janvier 2001 au 31 décembre 2003, 470 cas ont été colligés sur un total de 4123 admissions. La cryptococcose occupe la 3^{ème} place des affections cérébro-méningées de cette étude avec 37 cas, soit une fréquence de 7,8%. Le sex-ratio était de 1,83 et l'âge moyen des malades de 33ans (2-85 ans). La population de la tranche d'âge 16-34 ans représentait 50,4% des cas. La plupart des patients provenaient de la région de Dakar (84,9%), et le plus souvent ils étaient sans profession ou travaillaient dans le secteur informel (75%).

La sérologie VIH avait été faite chez 93 malades. Elle était positive chez 89 malades, et de VIH type1 [90].

Sur 89 patients VIH positifs, 46 cas de méningite à liquide clair ont été colligés, représentant 52% de la pathologie cérébro-méningée chez les patients VIH positif (46/89) et 92% des méningites observées sur ce terrain (46/50).

Le sex-ratio était de 1,5 et l'âge moyen de 40,7 ans \pm 8,9 ans (23-61 ans).

La sérologie VIH a montré 44 cas de VIH-1, et 2 cas de VIH-2 [83].

Une observation concernant 2 femmes et un homme tous immunocompétents au VIH a été effectuée. La moyenne d'âge était de 37ans (25-50ans) [68].

Au Niger

De janvier 2006 à décembre 2007, 127 patients séropositifs au VIH ont été inclus, dont 54% d'hommes et 46% de femmes. Parmi ces patients, 8 étaient atteints de cryptococcose neuroméningée, soit une prévalence de 6,3% [85].

Au Ghana

Dans cette étude regroupant 1570 patients avec une suspicion de méningite, dont 28 séropositifs au VIH, la prévalence de cryptococcose neuroméningée a été de 0% [34].

3.2.2 Au plan clinique

Au Burkina Faso

En 1996, la céphalée était le maître symptôme dans cette série. La fièvre (6/7), les vomissements, les troubles du comportement étaient également constants. Par contre, la

raideur de la nuque n'était franche que dans 3 cas et le signe de Kernig n'a été retrouvé que deux fois [49].

En 1998, le tableau clinique était marqué par un syndrome méningé franc ou discret, se résumant à des céphalées persistantes [65].

Plus récemment en 2004, l'association céphalées, raideur méningée était présente chez le tiers des patients de l'étude. La fièvre, les crises convulsives étaient également retrouvées. L'atteinte des III^e et VII^e paires de nerfs crâniens ont été observées respectivement chez 5 et 2 patients [64].

En Côte d'Ivoire

Ici, le début du tableau clinique a été insidieux ou progressif (88%), marqué par les céphalées (69%), la fièvre (88%). En dehors de ces deux signes, les principaux motifs de consultation comprenaient l'amaigrissement (44%), la diarrhée chronique (22%) et la toux chronique (14%). Dans certains cas, le tableau clinique initial était sévère à l'admission des patients, associant des signes méningés (70%), des troubles de la conscience notamment le coma (45%), des convulsions généralisées (8%) et une hémiplégie (9%) [28].

Les principaux motifs d'hospitalisation étaient les céphalées dans 95 cas (73%), la fièvre chez 90 patients (69%). L'examen physique a principalement noté l'altération de la conscience chez 120 malades (92%), le syndrome méningé, de même que la fièvre chez 111 malades (85%) [26].

Les motifs de consultation les plus fréquents chez les patients infectés par le VIH étaient l'altération de l'état général (62%) associant amaigrissement, asthénie, indice de Karnofski \leq ou = 70%, la diarrhée (44,2%).

En ce qui concerne les symptômes physiques, la pâleur des conjonctives (29,1%), la fièvre (50%) et le mauvais état général (83,6%) étaient les plus observés. Les atteintes neurologiques (24,4%) faites de coma, convulsions, raideur méningée étaient fréquentes [84].

Dans cette étude, le 1^{er} patient âgé de 66 ans a été hospitalisé pour survenue brutale de propos incohérents suivis d'une crise comitiale versive gauche. La pression artérielle était normale, le pouls régulier, la température à 37°. L'état général était bon, la conscience normale, la nuque souple, les pupilles réactives et concentriques. On notait également une hémianopsie latérale

homonyme gauche, des troubles des fonctions supérieures, une baisse de l'attention, une aphasie de Wernicke, un raisonnement et un jugement difficilement appréciables. Il n'y avait pas de déficit sensitivo-moteur.

Le second patient âgé de 49ans, avec des antécédents d'hypertension artérielle (HTA) et de myocardiopathie hypertrophique traités irrégulièrement par de la nifédipine et de l'isosorbide dinitrate, avait été adressé pour une suspicion d'accident vasculaire cérébral. La veille, il avait présenté une perte de connaissance brève suivie d'un déficit moteur de l'hémicorps gauche. Il avait initialement reçu un traitement anti-agrégant plaquettaire. La tension artérielle était normale, le pouls régulier. On notait un bon état général, un état d'obnubilation, une température à 37°C, une nuque souple sans signe de Kernig, ni de Brudzinski. Les pupilles sont égales, concentriques et réactives. Il existe un syndrome pyramidal pur de l'hémicorps gauche, total, proportionnel, spastique et un syndrome confusionnel [51].

Le mode de début était progressif chez 89 patients (87,3%). Les signes à l'admission étaient les céphalées chez 99 malades (97%), la fièvre chez 66 malades (64,7%), la raideur de la nuque chez 59 sujets (59%), le coma sans signe de localisation méningée dans 74,5% des cas, les vomissements dans 51% des cas. Le taux moyen de CD4 était de 55/mm³ (1-155/mm³) [72].

Le taux de lymphocytes T CD4 était < 200/mm³ [73].

La patiente de 50 ans avait été admise au SMI d'Abidjan pour des céphalées fébriles évoluant depuis 2 semaines, ne cédant pas après plusieurs prises de paracétamol. Son seul antécédent était une myomectomie 27 années plutôt. Il n'avait été retrouvé aucune pathologie auto-immune, cancéreuse, ni de notion de prise médicamenteuse au long cours (corticoïdes, immunosuppresseurs). L'examen a noté un état général conservé, une conscience normale, un discret syndrome infectieux avec une température à 38,8 °C, un pouls à 96 battements/minutes, et une tension artérielle à 120/70 mm de mercure. À cela s'ajoutait un syndrome méningé fruste. Le taux de CD4 était de 1100/mm³.

Le jeune étudiant de 27 ans avait été admis au SMI pour une symptomatologie d'apparition brutale faite de céphalées intenses, accompagnées de vomissements et de troubles de la conscience, dans un contexte fébrile. Cliniquement, il existait une méningo-encéphalite avec une température à 38,5 °C, un pouls à 100 battements/minutes et une tension artérielle à 120/70 mm de mercure, une obnubilation sans signe déficitaire, avec une discrète raideur de la nuque sans signe de Brudzinski, ni de Kernig. Le taux de lymphocytes T CD4 était de 452/mm³.

Quant à la 3^e patiente, elle avait été hospitalisée pour des troubles de la conscience. L'interrogatoire avait révélé une évolution subaiguë de la maladie marquée par des céphalées en casque, d'intensité modérée, calmées transitoirement par la prise d'antalgiques, auxquelles étaient associées une fièvre et une asthénie modérée.

A l'entrée, l'examen physique avait mis en évidence un état général peu altéré, avec un amaigrissement modéré (perte de 3kg en deux mois), un syndrome infectieux avec une température à 38,4 °C, un pouls à 108 battements/minutes et une tension artérielle à 100/60 mm de mercure. L'examen neurologique objectivait une discrète raideur de la nuque, sans signes de Kernig, ni de Brudzinski, un coma (Glasgow à 7), sans déficit moteur ni sensitif. Sur le plan immunitaire, le nombre de CD4 s'élevait à 1299/mm³ [74].

Au Mali

Parmi les 17 cas de cryptococcose neuroméningée, 15 avaient des signes d'appel méningés (88,2%) et 2 cas avaient une fièvre isolée (11,8%). La moyenne du taux de lymphocytes T CD4 était de 49 cellules/mm³ (1-237 cellules/mm³) chez les 14 patients VIH positif [74, 75].

Dans l'étude concernant les immunocompétents, parmi les 3 patients, l'un avait un taux de CD4 de 899/mm³, et l'autre 347/mm³ [66].

Au Sénégal

Les symptômes les plus fréquemment observés étaient les céphalées (86,7%), la fièvre (73,3%), les vomissements (66,7%), une altération de l'état général à type d'amaigrissement et d'asthénie (75,6%). Les signes neurologiques comprenaient des troubles de la vigilance, des convulsions, des déficits moteurs (paraplégie flasque, hémiparésie et paraparésie), une atteinte des nerfs crâniens et un coma à différents stades.

Le syndrome méningé noté était surtout dominé par la raideur de la nuque retrouvée chez 27 malades (67% des cas), suivi des signes de Kernig et Brudzinski qu'ont présenté 16 malades, soit 35,6% de cas. Le fond d'œil n'a été réalisé que chez 3 malades ; il était normal dans 2 cas et montrait un œdème papillaire dans 1 cas [88].

Les céphalées étaient présentes chez 86% des malades, associées à des vomissements dans 66% des cas. La fièvre était également fréquente (78%), de même qu'un coma avec différents stades. Près de 57,7% des patients avaient présenté un syndrome méningé. Le dosage des lymphocytes T CD4 n'avait pas pu être effectué [87].

Les symptômes les plus fréquemment observés étaient : les céphalées (80%), les vomissements (52%), le syndrome méningé (74%), la fièvre (67%) et un coma à différents stades (28%) [86].

Dans l'étude concernant les immunocompétents au VIH, le taux de CD4 variait entre 567 et 1264/mm³ [68].

Au Niger

Les signes les plus retrouvés chez les 8 patients atteints de cryptococcose ont été la fièvre 8/8 (100%), les céphalées 8/8 (100%), le coma 3/8 (37,5%) et les convulsions 1/8 (12,5%). La moyenne du taux de CD4 était de 41/mm³ [85].

Au Ghana

Parmi ces patients présentant des signes méningés, aucun n'était porteur de cryptococcose.

3.2.3 Au plan diagnostique

Les moyens utilisés pour étayer le diagnostic avaient comme point commun dans toutes ces études, la mise en évidence des cryptocoques par examen au microscope du LCR après coloration à l'encre de Chine. En ce qui concerne les autres techniques, elles étaient plus ou moins employées selon les études.

Au Burkina Faso

L'examen du LCR après coloration à l'encre de Chine avait mis en évidence *C.neoformans* dans 5 cas et a été négatif pour un malade recevant déjà du fluconazole. La culture avait permis d'isoler et d'identifier la levure dans 5 cas [49].

Seule la coloration à l'encre de Chine avait été effectuée pour mettre en évidence les levures [62].

La recherche de cryptocoques avait été positive chez tous les patients lors de l'examen à l'encre de Chine du LCR. La culture du LCR pratiquée chez 8 patients était positive [64].

En Côte d'Ivoire

La cryptococcose a été diagnostiquée par la recherche d'antigènes sériques dans le sang et le LCR, ainsi que l'isolement de levures à l'examen microscopique direct du LCR [28].

Trois examens étaient systématiquement réalisés pour le diagnostic : l'identification des cryptocoques après coloration à l'encre de Chine du LCR, ensemencement sur milieu de

Sabouraud enrichi au chloramphénicol, et la recherche d'antigènes solubles cryptococciques [26].

Ici, l'examen direct et la culture avaient permis d'isoler la levure. [95]

Les 40 souches de *C.neoformans* isolées du LCR avaient été ensemencées sur milieu gélosé de Sabouraud additionné de chloramphénicol et sur milieu de Pal modifié avec une épaisseur de 5mm dans des boîtes de Pétri. Les boîtes étaient incubées à l'étuve à 37°C pendant 48 heures.

Toutes les souches de cryptocoque étudiées étaient uréase positive car elles avaient viré au rose en trois heures à 37°C sur le milieu urée-indole. Elles avaient produit un phénol oxydase attesté par la coloration marron des colonies sur le milieu de Pal modifié. Elles n'avaient pas utilisé les nitrates.

Cinq des substrats hydrocarbonés (actidione, DL-Lactate, glycérol, mélibiose, lévulinase) n'ont été assimilés par aucune souche. Neuf enzymes n'ont pas été détectées tandis que les dix autres avaient une activité d'intensité variable.

Parmi ces souches, 38 étaient de sérotype A et deux de sérotype D. Aucune souche n'a été identifiée comme étant de sérotype B ou C.

Toutes ces caractéristiques biochimiques montrent que *C.neoformans* variété *neoformans* est le principal agent des méningites à cryptocoque en Côte d'Ivoire, avec une prédominance du sérotype A, or ce sérotype est associé à une évolution plus sévère de la maladie [1].

Dans le cas du monsieur de 66ans, le diagnostic s'est fait sur la base de l'identification des cryptocoques par l'étude du LCR après coloration à l'encre de Chine, associée à l'examen tomodynamométrique cérébral qui objectiva au 14^e jour d'évolution une ischémie du territoire sylvien superficiel, pariétal postérieur gauche, de forme triangulaire à sommet interne.

Dans le second cas, en plus de la présence des cryptocoques dans le LCR après coloration à l'encre de Chine, le scanner cérébral réalisé au 6^e jour révèle deux foyers ischémiques, l'un dans le territoire sylvien superficiel postérieur droit, de forme triangulaire à sommet interne gauche, l'autre parafacorien droit et ovalaire [51].

Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée était retenu sur la base de la mise en évidence du *C.neoformans* dans le LCR soit à l'examen direct à l'encre de Chine, soit après culture sur milieu de Sabouraud-chloramphénicol [72].

La méthode de diagnostic de l'infection cryptococcique n'a pas été précisée dans cette étude [87].

Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée avait été posé dans les 3 cas, par l'examen direct dans une goutte d'encre de Chine diluée au tiers d'une goutte du culot de centrifugation du LCR montrant des levures encapsulées, ainsi que par la présence d'antigènes solubles

cryptococciques. Tout ceci était confirmé par la culture sur milieu de Sabouraud à 37°C montrant en 48 heures des colonies crémeuses qui ont viré à l'ocre au bout de 5 jours [27].

Au Mali

L'examen du LCR à l'encre de Chine a permis de mettre en évidence les cryptocoques [66, 74, 75], ainsi que la culture sur milieu de Sabouraud [66]. La recherche d'antigène cryptococcique par le test au latex et le sérotypage des souches isolées n'avaient pas été effectuées pour des raisons techniques [66, 74, 75].

Au Sénégal

Le diagnostic était posé sur la base de la présence des levures à l'examen microscopique du LCR après coloration à l'encre de Chine et/ou une culture positive sur milieu de Sabouraud sans actidione et/ou une recherche d'antigènes cryptococciques positive par le test au latex dans le LCR [88].

L'affection a été diagnostiquée sur la base d'examen mycologique (examen direct, culture, recherche d'antigènes solubles) [87].

L'affection a également été diagnostiquée sur la base d'examen mycologique (examen direct, culture, recherche d'antigènes solubles) [86].

Au Niger

Diagnostic effectué par la recherche de l'antigène cryptococcique dans le sérum par agglutination au latex [85].

Au Ghana

Ce sont les méthodes standard de détection du cryptocoque qui avaient été utilisées [34].

3.2.4 Au plan thérapeutique

Au Burkina Faso

Le fluconazole a été initialement efficace chez deux patients, et débuté à la veille du décès d'un autre patient. Deux traitements au kétonazole ont été tentés sur la base du fongigramme. Toutefois, deux malades n'ont pas eu de traitement antifongique [49].

Traitement non indiqué dans cette étude [65].

Tous les patients ont été traités par le fluconazole à la dose de 400mg/jour [64].

En Côte d'Ivoire

Le traitement antifongique a reposé sur l'amphotéricine B (Fungisone®) à raison de 1mg/kg tous les 2 jours en perfusions lentes et avec les précautions d'usage [28].

Certaines études ne prenaient pas en compte la description du traitement [1, 26, 73, 95].

Le traitement du patient de 66 ans associait l'acide acétylsalicylique 100/mg par jour, et le fluconazole 400mg/jour.

Le second malade de 49 ans a reçu un traitement associant de l'acide acétylsalicylique 250/mg par jour, et du fluconazole 400 mg/jour [51].

L'amphotéricine B était prescrite à la dose de 1 mg/jour en perfusion tous les deux jours pendant 8 à 10 semaines en traitement d'attaque puis demi-dose en traitement d'entretien.

[92] En ce qui concerne ces 3 observations, une monothérapie à base d'amphotéricine (50mg/j atteints par paliers, tous les deux jours) était administrée en perfusion intraveineuse pendant 6 semaines [72].

Au Mali

Le traitement à base d'amphotéricine B injectable et du fluconazole a concerné 13/17 patients. Les quatre autres ne l'ont pas reçu à cause de problèmes financiers. Avant les perfusions d'amphotéricine B, une prémédication était faite d'une injection de chlorpromazine, 1 heure avant et d'acide acétylsalicylique (Aspégic ®) 30 min avant. Puis ces perfusions d'amphotéricine B étaient suivies d'une perfusion de sérum salé 0,9% (1,5-2 litres). Tout ceci pour réduire les effets indésirables liés à l'usage de l'amphotéricine B [74, 75].

Dans l'étude concernant les immunocompétents, 1 cas a été traité avec de l'amphotéricine B injectable en monothérapie, suivi de cure de fluconazole en perfusion pour le cas 2. Le 3^e cas a reçu de l'amphotéricine B injectable associé au ceftriaxone [66].

Au Sénégal

Le fluconazole seul a été l'antifongique le plus utilisé (93% des cas). Il a été associé à l'amphotéricine B dans un cas. Trois malades n'ont pas reçu de traitement antifongique, le diagnostic ayant été posé après le décès de ces patients [88].

Le traitement n'était pas décrit dans cette étude [87].

Le protocole thérapeutique utilisé était l'administration de fluconazole à raison de 400 à 800 mg/jour en perfusion intraveineuse pendant 8 semaines, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg/jour *per os*. Ce traitement d'entretien est poursuivi jusqu'à ce que le taux de lymphocytes CD4 reste supérieur à 200/mm³ pendant une durée de 6 mois [86].

En ce qui concerne le traitement dans l'étude sur les immunocompétents, une patiente a reçu de l'amphotéricine B, une autre du fluconazole et le 3^e est sorti à la demande des parents.

Au Niger

Seulement 3 patients sur les 4 diagnostiqués en 2007 ont reçus une monothérapie au fluconazole 400mg/j [85].

Au Ghana

Aucun traitement n'a été instauré puisqu'il n'y a pas eu de cas de cryptocoques retrouvés dans le LCR [34].

3.2.5 Au plan évolutif et pronostique

Au Burkina Faso

La durée d'évolution était en moyenne de 42,5 jours avec des extrêmes de 4 et plus de 150 jours. En ce qui concerne la létalité, six patients sur sept sont décédés et le dernier a été perdu de vue. La majorité des patients présentait au moins 3 facteurs de mauvais pronostic cités par Diamond, à savoir : une glycorachie abaissée, un examen après coloration à l'encre de Chine positive, une cytologie du LCR < 20 leucocytes/mm³. Quatre d'entre eux présentaient par ailleurs une hyponatrémie considérée par Steven comme un facteur particulièrement délétère [49].

L'étude ne prenait pas en compte les aspects évolutifs et pronostiques [65].

La durée moyenne du séjour d'hospitalisation était de 16,25 jours (1-29 jours).

80% des patients (28) sont décédés avant 15 jours. Parmi les 9 patients ayant présenté des troubles de la conscience, 7 sont décédés dans un délai moyen de 13,85 jours. Le décès est survenu dans 9 cas parmi les 15 patients ayant un nombre de lymphocytes totaux inférieur à 1500/mm³. Le retard au diagnostic et à la mise en route du traitement adapté était corrélé avec une mortalité élevée dans cette étude [64].

En Côte d'Ivoire

Parmi les 64 patients de la série, 9 ont été perdus de vue 7 à 15 jours après le début du traitement spécifique (14%). L'issue a été fatale chez 42 patients (66%), 7 patients ont connu une amélioration (11%) et 6 ont guéri cliniquement et mycologiquement de leur méningite à cryptocoques après 6 à 8 semaines de traitement d'attaque (9%). Parmi les 13 patients (améliorés + guéris) sortis du service à l'issue du traitement d'attaque, 6 n'ont plus jamais été revus, 3 ont fait une rechute mortelle 2 à 3 mois après la sortie (23%) et seuls 4 patients sous

traitement d'entretien par le fluconazole continuaient d'être suivis dans le service. Deux paramètres se sont avérés des facteurs de mauvais pronostic : le déficit immunitaire prononcé et les anomalies hématologiques [28].

La durée moyenne de traitement était de 25,2 jours (2-72 jours). Parmi les 70 patients atteints de cryptococcose neuroméningée, la létalité était de 59% (41 patients). Il y'avait 9 perdus de vue (13%) et 17 dont l'évolution était favorable (24%). Une rechute était survenue chez 3 patients. Les paramètres ayant influencé défavorablement le pronostic du malade ont été la co-infection avec le VIH, le délai de diagnostic supérieur à 7 jours, la présence de microorganismes et les associations morbides [26].

Aucun patient n'est décédé pendant le séjour de 24 à 48 heures aux urgences, 165 malades (53%) ont été hospitalisés dans les différents services de spécialités médicales et 147 patients ont été autorisés à regagner leur domicile après les soins d'urgence (47%) [95].

Chez le patient âgé de 66 ans, les troubles des fonctions supérieures ont régressé partiellement dès le 10^e jour. Quant au second patient âgé de 49 ans, le syndrome confusionnel a régressé au 10^e jour. La récupération neurologique était complète au 3^e mois [51].

Le séjour hospitalier était de 25 jours dans la cryptococcose neuroméningée avec des extrêmes de 1 à 50 jours. La létalité était de 77,4% (79 cas). Cette létalité élevée était liée au retard de la prise en charge des patients en rapport avec les consultations tardives [72].

La durée moyenne d'hospitalisation des patients était de 13,6 jours avec des extrêmes de 1 à 70 jours. La gravité du pronostic était liée à l'association de deux ou plusieurs infections opportunistes [73].

La patiente de 50 ans est sortie après 49 jours d'hospitalisation. Les contrôles biologiques du LCR à deux et six semaines après la sortie n'ont révélé aucune anomalie, aucun signe de rechute n'ayant été observé également. La sérologie VIH est restée négative trois mois, six mois et vingt-six mois après le premier test.

Pour le patient de 27 ans, l'analyse du LCR à la fin du traitement était normale au point de vue cytologique, mycologique et biochimique. Devant cette évolution favorable, le patient est sorti de l'hôpital sans prophylaxie secondaire. Il a été revu en consultation deux semaines et un mois après sa sortie, et aucun signe de rechute n'a été constaté. La sérologie VIH est demeurée négative 30 mois après son hospitalisation.

En ce qui concerne la patiente de 32 ans, après le traitement de 6 semaines, la ponction lombaire de contrôle avait permis de conclure à une guérison, objectivée par un LCR stérile, avec normalisation des paramètres cytologiques et biochimiques. L'évolution avait été finalement favorable, sans recours à un traitement d'entretien. La patiente avait été revue 32 mois plus tard au décours d'un épisode palustre avec d'importants vomissements, ayant nécessité son hospitalisation ; la sérologie VIH était toujours négative [27].

Au Mali

Au total, 10 cas étaient décédés dont 7 avant la 3^e semaine et 3 après la 3^e semaine de traitement, d'où une létalité de 58,8%. Trois patients (17,6%) avaient montré une amélioration de leur état. La létalité importante était liée à la non-observance du traitement, à cause de la rupture intempestive des molécules sur le marché malien, ou pour des raisons financières [74, 75].

Dans l'étude concernant les immunocompétents, un seul patient est décédé, en cours d'hospitalisation, tandis que l'évolution était favorable pour les deux autres avec un recul de 4-5ans [66].

Au Sénégal

La durée moyenne d'hospitalisation était de 21 jours avec des extrêmes de 1 et 120 jours. Après hospitalisation, cinq patients étaient suivis à titre externe et étaient sous fluconazole en traitement d'entretien ; six patients ont été perdus de vue tandis que deux sont décédés. La létalité globale a été de 71,1% (32 décès). Elle était significativement plus élevée chez les malades dont la cytorachie était inférieure à 20 éléments/mm³ (78,9% vs 41,6%). La létalité était de 66,6% chez les patients qui avaient un taux de lymphocytes T CD4<100/mm³, alors qu'aucun cas de décès n'a été observé chez les malades dont le taux de lymphocytes TCD4 était supérieur à 100/mm³ [88].

La durée médiane d'hospitalisation des malades était de huit jours avec des extrêmes de zéro jour (correspondant au décès le jour même de l'hospitalisation) et 194 jours.

La létalité de la cryptococcose neuroméningée était de 59,5% (22 patients). Ce taux élevé témoignait des difficultés liées à la disponibilité des antifongiques systémiques et à l'accès aux antirétroviraux [87].

La durée médiane d'hospitalisation a été de 16 jours (1-121 jours). La létalité globale a été de 63% (29 décès). La létalité était de 58,6% pour la cryptococcose neuroméningée (17 décès/29) [86].

Dans l'étude sur les patients immunocompétents, un patient est décédé après 7 jours de traitement avec l'amphotéricine B, un patient est sorti contre-avis médical et une autre a bien évolué sous fluconazole [68].

Au Niger

Parmi les 8 patients, 5 sont décédés dans les 1-14 jours. Ceci a déterminé une létalité de 62,5%. Les 3 qui ont bénéficié d'un traitement au fluconazole étaient encore en vie après 6 mois [85].

Au Ghana

Nous ne saurions parler de létalité, car la recherche de cryptocoques a été infructueuse.

3.2.6 Différents modes de collecte de données

3.2.6.1 Au Burkina Faso

Pour toutes les études, les données ont été recueillies à partir des dossiers des malades hospitalisés [49, 65, 64].

3.2.6.2 Au Mali

La collecte des données associait: examen physique des malades, leur interview directe et des prélèvements (LCR et sang) [66, 74, 75].

3.2.6.3 En Côte d'Ivoire

Pour certaines études, la collecte des données s'est faite par l'examen physique, l'interview directe et les prélèvements (LCR [95, 74]) et sang [26, 28, 51, 74].

Une seule étude n'a utilisé que les prélèvements de LCR [1].

Le recueil des données s'est aussi fait à l'aide des dossiers des malades [72, 73].

3.2.6.4 Au Sénégal

Pour toutes ces études, le recueil des données s'est fait à partir des dossiers des malades hospitalisés [86, 87, 88].

3.2.6.5 Au Niger

La collecte des données s'est faite par l'examen physique, l'interview directe et les prélèvements de sang [85].

3.2.6.6 Au Ghana

La collecte des données s'est faite par l'examen physique, l'interview directe et les prélèvements de LCR [34].

DISCUSSION

IV DISCUSSION

4.1 METHODOLOGIE

Un peu plus de la moitié des études soit 12 [27, 49, 51, 64, 65, 66, 68, 72, 73, 86, 87, 88] (60%) a eu comme source d'informations les dossiers des patients précédemment hospitalisés. Cette majorité d'études rétrospectives pourrait s'expliquer par l'intérêt qu'a suscité cette maladie à posteriori. Toutefois, ce type d'études pose le problème de dossiers avec renseignement cliniques et paracliniques incomplets, pouvant biaiser les résultats du travail. Sept études [26, 28, 34, 74, 75, 85, 99] ont utilisé l'examen clinique, l'interview directe et les prélèvements, soit une moyenne de 35%.

Une seule étude faite en Côte d'Ivoire a utilisé les prélèvements de LCR disponibles au laboratoire [1], soit 5%. Ce type d'études était rare car, tous les laboratoires des différents pays ne disposent pas toujours des appareils permettant d'effectuer le sérotypage.

4.2 PROPORTION DE PUBLICATION SELON LE PAYS

La Côte d'Ivoire est le pays où on recense le plus grand nombre de publication sur le sujet, soit 8 publications (40%), suivi du Sénégal (20%). Cette première place occupée par la Côte d'Ivoire serait due au nombre important de spécialistes en maladies infectieuses qu'on y trouve.

4.3 DIFFICULTES RENCONTREES

Les difficultés que nous avons rencontrées étaient liées surtout à la recherche des publications sur internet. Nous n'avons pas pu avoir accès à de nombreux documents, car il fallait être abonné à certaines revues avec le statut de médecin, ou faire partie d'une structure sanitaire.

En ce qui concerne les publications des zones anglophones, nous n'avons pu avoir accès qu'au résumé d'une seule. Même le campus numérique francophone à de Bamako n'a pas pu nous aider.

4.4 AU PLAN EPIDEMIOLOGIQUE

Nous constatons une nette prédominance de l'affection chez l'homme. Mitchell et al parlent de 2 hommes pour une femme chez les sujets non infectés par le VIH et de plus de 10 hommes pour une femme chez les patients atteints de SIDA aux Etats-Unis. La maladie est plus sévère chez les hommes que chez les femmes, suggérant une influence des hormones sexuelles [23].

L'âge moyen des patients variait entre 32-36 ans. Ceci est en corrélation avec la tranche d'âge atteinte par le VIH.

Les patients étaient immunodéprimés au VIH dans 14/20 études. Cela expliquerait bien que la cryptococcose neuroméningée survient le plus souvent sur terrain immunodéprimé, et que l'infection à VIH est bien un facteur de risque.

Trois études/20 ont concerné les patients immunocompétents. Cette singularité pourrait s'expliquer par l'absence de recherche systématique de cryptocoques chez un sujet sans facteur de risque. Le nombre de patients immunocompétents atteints de cryptococcose neuroméningée pourrait être plus élevé si les recherches étaient plus poussées.

Le taux moyen de CD4 lorsqu'il était effectué était <100 cellules/mm³, ceci est bien accord avec la survenue de la cryptococcose neuroméningée à un stade de déficit immunitaire profond [2, 7, 21, 55].

4.5 AU PLAN CLINIQUE

La céphalée a été le maître symptôme dans toutes ces études, suivi de la fièvre. Dromer estime que ces deux signes sont les plus fréquents dans plus de 70% des cas [21].

4.6 AU PLAN DIAGNOSTIC

Le moyen commun à toutes les études a été la mise en évidence des cryptocoques par la coloration à l'encre de Chine du LCR. Ceci s'expliquerait par sa simplicité, la disponibilité du colorant, l'obtention rapide des résultats, le coût moindre.

Notons tout de même que pour 6 études, le diagnostic s'est posé de 3 manières : examen direct après coloration à l'encre de Chine du LCR, culture du LCR sur milieu de Sabouraud et recherche d'antigènes solubles cryptococciques par le test au latex.

Une seule étude nous a montré que *C.neoformans* variété *neoformans* est le principal agent des méningites à cryptocoque en Côte d'Ivoire, avec une prédominance du sérotype A. Or, ce sérotype est associé à une évolution plus sévère de la maladie [23].

4.7 AU PLAN THERAPEUTIQUE

Le fluconazole en monothérapie a été le plus utilisé. Ceci pourrait s'expliquer par le coût bas de cet imidazolé, comparativement à l'amphotéricine B et à la fluorocytosine qui sont les molécules de référence [21, 44]. Notons que l'Amphotéricine B a une efficacité supérieure à celle du fluconazole. Utilisée depuis les années 1950, elle a amélioré le pronostic des méningites à cryptocoques, autrefois constamment mortelles, en permettant une guérison de 50% des cas. Elle ne présente pas de résistance primaire in vitro. Les risques de résistance primaire in vivo aux traitements prolongés sont considérés comme négligeables [37].

Ce n'est que dans deux cas de notre étude que le traitement d'entretien a été mentionné. Cela est en désaccord avec la littérature qui recommande chez l'immunodéprimé un traitement

d'entretien pendant 6-8 semaines, suivi d'un traitement prophylactique avec du fluconazole chez l'immunodéprimé [21, 44].

4.8 AU PLAN ÉVOLUTIF ET PRONOSTIQUE

Nous constatons que la létalité est très élevée dans tous ces pays. Cela pourrait être dû au fait que les populations consultent le médecin au stade terminal dans les structures sanitaires. D'autre part, la non compliançe au traitement ARV fait chuter l'immunité, d'où l'exposition aux infections opportunistes. La létalité élevée serait due également aux schémas thérapeutiques inadéquats. La monothérapie à base de fluconazole a surtout été utilisée.

CONCLUSION

V CONCLUSION

Nous dirons que la cryptococcose neuroméningée est une affection relativement fréquente en Afrique de l'ouest.

Elle touche plus fréquemment les sujets de sexe masculin. La tranche d'âge jeune étant la plus atteinte.

Elle survient le plus souvent sur un terrain immunodéprimé au VIH. Toutefois, peut aussi se manifester sur un terrain immunocompétent au VIH.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les céphalées, la raideur de la nuque et la fièvre.

La monothérapie au fluconazole est le schéma thérapeutique le plus utilisé, suivi de la monothérapie à l'amphotéricine B.

La bithérapie associant l'Amphotéricine B au fluconazole a été employée deux fois.

La létalité de cette affection reste très élevée malgré l'existence du traitement.

RECOMMANDATIONS

VI RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires de l'Afrique de l'ouest

- Equiper tous les laboratoires des centres de santé, au moins d'un microscope électronique et d'encre de Chine pour un diagnostic rapide de l'affection.
- Renforcer le plateau technique pour un diagnostic plus précoce et plus efficace de la cryptococcose par le dosage de l'Ag cryptococcique sur divers prélèvements.
- Rendre plus accessibles et disponibles les molécules pour le traitement de référence de la cryptococcose neuroméningée.
- Organiser des sessions bi-annuelles de recyclage avec évaluation des agents de santé sur la prise en charge de la cryptococcose neuroméningée.

Au personnel de la santé et aux Chercheurs

- Réaliser systématiquement une ponction lombaire devant tout tableau clinique de méningo-encéphalite fébrile ou non surtout chez les sujets infectés par le VIH, avec une recherche systématique de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de chine.
- En cas de céphalées plus fièvre chez un sujet infecté par le VIH, suspecter la cryptococcose neuroméningée.
- Assurer le transfert rapide et médicalisé des cas de méningo-encéphalite dans un milieu hospitalier approprié.
- Veiller à la compliance au traitement des patients.
- Faire un dosage systématique des lymphocytes T CD4 de tous les patients, ainsi qu'une sérologie VIH avec typage.
- Effectuer le sérotypage systématique de l'espèce de cryptocoque retrouvée.
- Utiliser la bithérapie antifongique de référence associée au traitement adjuvant.
- Prendre en compte tous les paramètres cliniques des patients lors des études.
- Effectuer surtout des études prospectives qui donnent des résultats plus représentatifs.
- Participer à des séminaires de recyclage et de formation.

Aux éditeurs des revues scientifiques

- Permettre une plus grande accessibilité sur Internet, aux publications des pays de langue anglaise.

Aux Populations

- Consulter un agent de santé dès le début de la symptomatologie.
- Faire le dépistage du VIH.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - ADOU-BRYN D, OUHON J, CISSE-CAMARA M, EHOUE S, BROU K. J, KOUADIO-YAPO C. G et al.

Etude biochimique et sérotypique de 40 souches de *Cryptococcus neoformans* isolées de patients VIH+ à Abidjan (Côte d'Ivoire). J Mycol Med 2006; **16**: 95-9.

2-ANSEL D'IMEUX M

Cryptococcose. Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses, 1964.

3- AOUFIS, AGOUMI.A, SEQAT.M.

La cryptococcose neuroméningée chez le sujet immunodéprimé au CHU de Rabat (Maroc). Ann Biol Clin 2008 ; **66**: 79-81.

4- Pilly E.

SIDA et infection à VIH, Ed, Montmorency 1996 ; 2M2 : 390-402.

5- ARTRU S, SCHLEINITZ N, GAUZERE B-A, PAGANIN F, ROBLIN X, ROBLIN X.

Cryptococcose neuroméningée et cirrhose alcoolique. Gastro-entérol Clin Biol 1997; **21**: 78-80.

6- BAUTERS T G, SWINNE D, BOEKHOUT T, NOENS L, NELIS H J.

Repeated isolation of *Cryptococcus laurentii* from the oropharynx of an immunocompromized patient. Mycopathologia 2002; **153**: 133-5.

7 - BENNETT J E.

Cryptococcose. In HARRISSON T-R, eds. Principes de Médecine Interne, 15^e Edition. Paris: Flammarion, 2002; 1174-5.

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

Cryptococcal skeletal infections: case report and review. Rev Infect Dis 1990; **12**: 181-90.

9- BERLIN L, PINCUS J N.

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

10- BISSAGNENE E, OUHON J, KRA O, KADIO A.

Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan.

Med Mal Infect 1994; **24** (Spécial): 580-5.

11- BRETAUDEAU K, ELOY O, RICHER A, BRUNEEL F, SCOTT-ALGARA D, LORTHOLARY O et al.

Cryptococcose neuroméningée chez un sujet en apparence immunocompétent.

Rev Neurol 2006; **162**:233-7.

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

Manifestation of pulmonary cryptococcosis patients with acquired immunodeficiency syndrome.

Rev Infect Dis 1991; **13**: 64-7.

13- CAMPISI E, MANCIATI F, PINI G, FAGGI E, GARGANI G.

Investigation in central Italy of the possible association between *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* and *Eucalyptus camaldulensis*. Eur J Epidemiol 2003; **18**: 357-62.

14- CASADEVALL A, ROSAS A L, NOSANCHUK J D.

Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*.

Curr Opin Microbiol 2000; **3**: 354-8.

15- CASSONE A.

Fungal vaccine: real progress from real challenges.

Lancet Infect Dis 2008; **8**:114-24.

16- Cellule de la coordination du comité sectoriel de lutte contre le VIH/SIDA. Politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA. Bamako, 2006 ; 63p.

17-CHABASSE D, GUIGUEN C, CONTET N A.

Mycologie Médicale. Paris: Masson, 1999; 324p.

18- CHARLIER C, CHRETIEN F, BAUDRIMONT M, MORDELET E, LORTHOLARY O, DROMER F.

Capsule structures changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the blood-brain barrier. Am. J. Pathol 2005; **166**: 421-32.

19-COULIBALY I.

Cryptococcose neuroméningée à l'Hôpital du Point G, Bamako, Mali. Thèse Méd, Bamako 2005.

20- DONNET A, GRAZIANI N, HARLE J-R, FURAND J-M, TOUTA A, GRISOLI F.

Formes neurologiques de la cryptococcose. A propos de deux cas atypiques chez des patients non infectés par le VIH. Rev Neurol 1993; **149**: 326-30.

21- DROMER F.

Cryptococcose. Rev Prat 2001; **51**:738-42.

22- DROMER F, MATHOULIN-PELISSIER S, FONTANET A, RONIN O, DUPONT B, LORTHOLARLY O.

Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): Comparison of the pre- and post- HAART eras. AIDS 2004; **18**: 555-62.

23-DROMER F, MATHOULIN-PÉLISSIER S, LAUNAY O, LORTHOLARY O.

Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: The crypto A/D study. Plos Med, 2007; **4**: 297-308.

24- DROUHET E.

Milestones in the history of *Cryptococcus* and Cryptococcosis. J Mycol 1997; **7**:10-27.

25- van DUIN D, CASADEVALL A, NOSANCHUK J D.

melanization of *Cryptococcus neoformans* and *Histoplasma capsulatum* reduces their susceptibility to amphotericin B and caspofungin. Antimicrob Agents Chemother 2002; **46**: 3394-400.

26- E HOLIE S.P, ADOU-BRYN K.-D, DOMOUA K, KAKOU A, EHUI E, GOUAMENE A et al.

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

27- E HOLIE S P, EHUI E, ADOU-BRYN K.-D, TANON A, KAKOU A, BISSAGNENE E.

Cryptococcose neuroméningée sans contexte d'immunodépression par le VIH : à propos de 3 observations à Abidjan, Côte d'Ivoire. J Mycol Med 2004 ; **14** : 99-102.

28- E HOLIE S.P, N'GBOCHO L, BISSAGNENE E, COULIBALY M, EHUI E, KRA O et al.

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

29- EUZEBY J.

Mycologie médicale comparée: les mycoses des animaux et leurs relations avec l'homme (tome2).Lyon, Fondation Marcel Mérieux 1994: 6-75.

30- FATTORUSSO V, RITTER O.

Vademecum clinique, 16^e édition. Paris:Masson, 2001;1915p.

31-FERNANDEZ ODE F, COSTA T R, COSTA M M, SOARES A J, PEREIA A J, SILVA M.

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

32- FRANZOT S P, FRIES B C, CLEARE W, CASADEVALL A.

Genetic relationship between *Cryptococcus neoformans* variété *neoformans* strains of serotypes A and D. J Clin Microbiol 1998. **36**:2200-04.

33- FRANZOT S P, SALKIN I F, CASADEVALL A.

Cryptococcus neoformans variété *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotypes A isolates. J Clin Microbiol 1999; **37**: 838-40.

34-FRIMPONG EH, LARTEY RA.

Study of the aetiologic agents of meningitis in Kumasi, Ghana, with special reference to *Cryptococcal neoformans*. East Afr Med J 1998; **75**:516-9.

35- GARNIER M, DELAMARE V, DELAMARE J, DELAMARE T, DELAMARE J, DELAMARE F et al.

Dictionnaire des termes de médecine, 25^e édition. Paris: Maloine, 1999 : 452p.

36- GARCIA-HERMOSO D, JANBON G, DROMER F.

Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. J Clin Microbiol 1999; **37**: 3204-9.

37-GARI-TOUSSAINT M, MONDAIN-MITTON V.

Cryptococcose. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 1996.

38- GENTILINI M.

Médecine Tropicale, 5^e Ed. Paris : Flammarion, 1993 ; 928p.

39- GIBOLD X, HUSSON A, CORBAIN V, VIDAL M, GOURDON F, LAURICHESSE H et al.

Cryptococcose neuroméningée révélée par une baisse de l'acuité visuelle chez un patient atteint de neurosarcoïdose et porteur d'une dérivation ventriculoatriale. Rev Méd Int 2006; **27**: 330-2.

40- GLUCK J L.

Cryptococcemia due to *Cryptococcus albidus*. Southern Med J 1987; **80**: 511-3.

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

Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2000; **30**: 47-54.

42-HAJJEY R A, CONN L A, STEPHENS D S, BAUGHMAN W, HAMILL R, GRAVISS E et al.

Cryptococcosis: population based multi-stated active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis* 1999; **179**: 449-54.

43-HERNANDEZ A D.

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

44- van der HORST C.M, SAAG M. S, CLOUD A.G, HAMILL R. J, GRAYBILL J. R, SOBEL J.D et al.

Treatment of cryptococcal meningitides associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 2008; **337**:15-21.

45- HOVETTE P, PASSERON T, THUAN J-F, N'DIR M-C, CAMARA P, COLBACCHINI E T P.

Cryptococcosis compliquant un accès palustre sévère à *Plasmodium falciparum*. *J Mycol Méd* 2002; **12**: 30-1.

46- KAMATE B, TRAORE C B, SANOGO Z, FOKO I, BAYO S.

Cryptococcosis pariéto-abdominale: à propos d'une observation au Mali. *Rev Afr Pathol* 2005; **2**: 40-2.

47- KHAN Z U.

Smoking, Melanization, and Cryptococcosis: Is There a Connection? *J Clin Microb* 2006; **44**:1207.

48- KILANI B, TIOURI BENAÏSSA H, AMMARI L, CHAKER E, BEN CHAABANE T. Cryptococcosis neuroméningée chez un patient traité pour un lymphome non hodgkinien. *J Mycol Méd* 2007; **17**: 191-3.

49- KI-ZERBO G., SAWADOGO A , MILLOGO A, ANDONABA J. B, YAMEOGO A, OUEDRAOGO I et al.

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

50- KOTWANI R N, GOKHALE P C, BODHE P V, KIRODIAN B G, KSHIRSAGAR N A.

Safety and efficacy of liposomal amphotericin B in patients with cryptococcal meningitidis. J Asoc Physicians India 2001; **49**: 1086-90.

51- KOUAME-ASSOUAN A-E, COWPLI-BONY P, AKA-ANGHUI DIARRA E, ASSI B, DOUMBIA M, DIALLO L, et al.

Accident vasculaire cérébral ischémique révélateur de cryptococcose neuromeningée : à propos de deux cas. Bull Soc Pathol Exot 2007; **100**: 15-6.

52- KROCKENBERGER M B, CANFIELD P G, MALIK R.

Cryptococcus neoformans var. *gattii* in the koala (*Phascolarctos cinereus*): a review of 43 cases of cryptococcosis. Med Mycol 2003; **41**: 225-34.

53-KUMAR R K, LYKK AWJ.

Disseminated cryptococcosis with ocular involvement. Aust N Z J Med 1979 ; **9**: 444-7.

54- KWON-CHUNG K.J

A new species of *Filobasidiella*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans* B and C serotypes. Mycologia 1976; **68**:942-46.

55- KWON-CHUNG K.J., POLACHECK I., BENNETT J. E.

Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype A and D) and *Cryptococcus neoformans* var *gattii* (serotype B and C). J Clin Microbiol 1982; **15**:535-37.

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

Cryptococcosis: clinical and biological aspects. Med Mycol 2000; **38** (suppl 1):205-13.

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

Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. Hum Pathol 1996; **27**: 839-47

58- LILIANG P C, LIANG C L, CHANG W L, CHEN H J, SU T M, LU K, LU C H.

Shunt surgery for hydrocephalus complicating cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-negative patients. Clin Infect Dis 2003; **37** (5): 673-8.

59- MASLIN J, MORAND J J, MENARD G, CAMPARO P.

Les Cryptococcoses. Med Trop 2002;**62**:480-84.

60- MBUAGBAW J, BIHOLONG, NJAMNSHI A K.

La cryptococcose neuroméningée et l'infection au VIH dans le service de médecine du centre hospitalier et universitaire de Yaoundé, Cameroun. Afr J Neurol Sc 2006; **25**: 13-9.

61- MELO J C, SRINIVASON S, SCOTT M, RAFF M.

Cryptococcus albidus meningitides. Rev Infect Dis 1980; **2**: 79-82.

62- MEMAIN N et LORTHOLARY O.

Cryptococcose. In : GODEAU P eds. Traité de Médecine, 4^{ème} Edition. Paris, Flammarion, 2004; 1820-2.

63-MIERET S.

Profil étiologique, clinique et pronostique de la méningite lymphocytaire à l'Hôpital National du Point G. Thèse Méd, Bamako, 2003.

64- MILLOGO A, KI-ZERBO G-A, ANDONABA J. B, LANKOAND2 D, SAWADOGO A, YAMÉOGO I & al.

La cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection par le VIH au Centre hospitalier de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). Bull Soc Pathol Exot 2004; **97**: 119 – 21.

65- MILLOGO A, KI-ZERBO G-A, SAWADOGO A, OUEDRAOGO I, YAMEOGO A, TAMINI M et al.

Manifestations neurologiques associées à l'infection par le VIH au Centre hospitalier de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). Bull Soc Pathol Exot 2004; **97**: 119 – 21.

66-MINTA D K, DEMBELE M, DIARRA A S, SIDIBE A T, KONATE A, DIARRA M et al. Cryptococcose neuroméningée chez des patients VIH négatif au CHU du Point G de Bamako (Mali) à propos de trois observations cliniques. Bull Soc Pathol Exot 2008; **101**: 308-10.

67-MITCHELL T G and PERFECT JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev 1995; **8**: 515-48.

68-NDIAYE M, SOUMARE M, MAPOURE Y N, SEYDI M, SENE-DIOUF F, NGOM N F et al.

Cryptococcose neuroméningée chez des patients apparemment non-immunodéprimés VIH : à propos de 3 cas à Dakar, Sénégal. Bull Soc Pathol Exot 2008; **101**:311-3.

69- NEUVILLE S, DROMER F, CHRETIEN F, GRAY F, LORTHOLARY O.

Physiopathologie des méningoencéphalites dues à *Cryptococcus neoformans*. Ann Méd Int 2002 ; **153**:323-8.

70- NIYONGABO T, AUBREY P.

Association simultanée d'une méningite tuberculeuse et d'une méningite à cryptocoques au CHU de Bujumbura (Burundi). Med Trop 1992; **52**: 179-81.

71- NOSANCHUK J D, ROSAS A L, LEE S C, CASADEVALL A.

Melanisation of *Cryptococcus neoformans* in human brain tissue. Lancet 2000; **355**: 2049-50.

72- OUATTARA B, EHOLIE S, ADOU-BRYN K. D, KRA O, TIA H, KOUADIO-YAPO C. G et al.

Etude rétrospective des méningites bactériennes et à cryptocoques chez des sujets adultes infectés par le VIH à Abidjan (Côte d'Ivoire). J Mycol Méd 2007; **17**: 82-6.

73- OUEDRAOGO S. M, OUEDRAOGO M, DAGNAN N. S, ADOM A. H

Infections opportunistes au cours du Sida au CHU de Treichville. Mali Med 2007; **22**(1): 26-8.

74- OUMAR A A, DAO S, BA M, POUDIOUGOU B, DIALLO A.

Aspects épidémiologique, clinique et pronostique de la cryptococcose neuroméningée en milieu hospitalier de Bamako, Mali. Rev Med Brux 2008; **29**:24-7.

75- OUMAR A A, DAO S, POUDIOUGOU B, MINTA D, DIALLO M, DOLO A et al.

Epidémiologie de la cryptococcose neuro méningée à Bamako - Mali.

Med Afr Noire 2008 ; **55** :309-12

76- PAL A, MEPROTRA B S.

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

Mycosen 1984; **28**: 200-5.

77-PASQUIER B, PASQUIER D, COUDERC P.

Cryptococcose à formes filamenteuses. Etude anatomo-clinique d'une localisation méningo-encéphalitique chez l'homme.

Vie Méd Canada Fr 1974 ; **3** :1085-8.

78- PEREZ R S, MIRA-DUTIERREZ J.

Isolement et identification d'espèces de cryptocoques de fientes d'oiseaux.

Rev Epidemiol Santé Publique 1983 ; **6** : 1215-29.

79- POLACHEK I, HEARING V J, KWON-CHUNG K J.

Biochemical studies of phenoloxidase and utilisation of catecholamines in *Cryptococcus neoformans*. J Bactériol 1982; **150**: 1212-20.

80- PORTIER H, BOUGNON P, DESTAING (DIJON) F.

Les méningites à cryptocoques. Med Hyg 1981; **39**: 1024-6.

81- PRYOR W A, STONE K, ZANG L Y and BERMUDEZ E.

Fractionnement of aqueous cigarettes tar extracts: fractions that contain the tar radical cause DNA damage.

Chem Res Toxicol 1998; **11**: 441-8.

82- RABEAU C, LEGR C, GEORGES E, KURES L.

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

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

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

Practice guidelines for the management of cryptococcal disease.

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

84- SANOGO M.

L'Afrique de l'ouest, notre région. Bamako : Edicef, 1994 :79p.

85- SEYBOU O, DE TRUCHIS P, ADAMOU A, NOUHOU Y, TIOUSSO B, MADOUGOU B et al.

Epidémiologie de la cryptococcose au Niger: étude prospective chez des patients infectés par le VIH à Niamey. ICASA 2008. Abstract N° 670/ SOB09.

86- SOUMARE M, SEYDI M, NDOUR C. T, DIENG Y, NGOM-FAYE N. F, FALL N et al.

Les méningites à liquide clair chez les patients infectés par le VIH à Dakar.

Bull Soc Pathol Exot 2005; **98**:104 -7.

87- SOUMARE M, SEYDI M, NDOUR C. T, DIENG Y, SOW A. I, DIOP B. M

Profil épidémiologique clinique et étiologique des affections cérébroméningées observées à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar (Sénégal).

Med Mal Infect 2005; **35**: 383-9.

88- SOUMARE M, SEYDI M, NDOUR C.T, DIOUF A.M, DIOP B.M

Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Dakar.

Med Trop 2005; **65**: 559-62.

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

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

Med Mal Infect 1998; **28**:511-5.

90- STEENBERGEN J N, CASADEVALL A.

Prevalence of *Cryptococcus neoformans* variété *neoformans* (serotype D) and *Cryptococcus neoformans* variété *grubii* (serotype A) isolates in New-York City

J Clin Microbiol 2000; **38**:1974-6.

91- STEVEN L, CHUCK D, MERLE A, SANDE MD.

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

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

92- SWINNE D, DEPPNER M, LAROCHE R, FLOCH J J, KADENDE P.

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

93- SWINNE D, KAYEMBE K, NIYIMI M.

Isolation of saprophytic *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in Kinshasa, Zaïre.

Ann Soc Belge Med Trop 1986; **66** :57-61.

94- SWINNE D, TOULMAN H, BATUNG WANAYO J.

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

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

95- TANON A, EHOLIE S, BINAN Y, EHUI E, ZANA E, MAURICE C et al.

Urgences médicales liées au VIH/SIDA en zone tropicale : étude prospective en Côte d'Ivoire, 1999-2000. Med Trop 2006; **66** : 162-6.

96- TATTEVIN P, VITTECOQ D.

La cryptococcose: mise au point. Lettre de l'infectiologue, 1998 ; **13** :16-29.

97- VERMERSCH P, LEYS D, LORTHIOIR M, PASQUIER F, KRIVOSIC I, PETIT H. Cryptococcose neuroméningée foudroyante : un cas anatomo-clinique.

Rev neurol 1990; **146**: 372-4.

98- WHO (World Health Organisation)

Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance (African Region), 2005 February; 42p.

99- WILSON M A, KOZEL T R.

Contribution of antibody in normal serum of early deposition of C3 into encapsulated and non encapsulated *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun 1992; **60**: 754-61.

100- FUNGUS DR.

Mycoses (cryptococcosis) <http://www.doctorfungus.org/mycoses/human/crypto/index.html>
Consulté le 15/02/2008.

101-Culture et identification de cryptocoques. <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-parasitologie/cycle2/poly/2100faq.asp>. Consulté le 12/01/2008.

102-La cryptococcose. <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00000j-0i9/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses>. Consulté le 25/02/2008.

103- La revue scientifique

http://fr.wikipedia.org/wiki/Revue_scientifique .Consulté le 29/03/2008.

104-Professeur Pierre AUBRY.

Sida tropical (Infection par le VIH/SIDA et tropiques).Actualités 2007.

http://medecinetricale.free.fr/cours/sida_tropical.html.

Mise à jour le 29/02/2008 et consulté le 11/03/2008.

Examen du LCR. <http://medecinetricale.free.fr/cascrypto.html>. Consulté le 11/03/2008

105- Rapport sur la Santé dans le monde 2007- Un avenir plus sûr : la sécurité sanitaire mondiale au XXI^e siècle. www.who.int/countries/ben/fr .Consulté le 12/04/2008.

106- THE WORLD FACTBOOK. Guide des profils de pays.

www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/index.html. Consulté le 15/11/2007.

ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : GÉRALDINE KAMGNO

Prénom : Taboué

Titre de la thèse : La revue de la littérature ouest africaine : à propos de la cryptococcose neuroméningée.

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Cameroun

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année de soutenance : 2009

Secteur d'intérêt : Maladies infectieuses, Santé publique

Contact : gekaidara@yahoo.fr

Résumé :

Nous avons réalisé une étude rétro-prospective de 1996 à 2008 (13 ans), dans le but d'effectuer une étude analytique de la prévalence de la cryptococcose neuroméningée en Afrique de l'ouest. Elle a porté sur toutes les publications retrouvées durant la période de travail.

De nos recherches, nous avons retrouvé 20 publications de 6 pays que sont le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, le Mali, le Sénégal, le Niger et le Ghana. La prévalence de la cryptococcose oscillait entre 1,16% et 32,58%.

Dans ces pays, les hommes étaient plus atteints que les femmes. La moyenne d'âge variait entre 32ans et 57,7ans. La prévalence du VIH variait entre 73% et 100%. Le VIH type2 était retrouvé en Côte d'Ivoire (2%) et au Sénégal (4,35%).

Dans la majorité des études, le typage du VIH n'était pas effectué.

Dans 6 études, l'immunocompétence au VIH variait entre 10,52% et 100%.

L'expression clinique la plus fréquente était l'association céphalées, fièvre et raideur méningée.

Les techniques diagnostiques utilisées étaient l'examen direct après coloration à l'encre de Chine du LCR et la culture du LCR sur milieu de Sabouraud ainsi que la recherche d'antigènes cryptococciques dans le sérum ou le LCR.

Le traitement était à base de fluconazole ou d'amphotéricine B en monothérapie la plupart du temps. La létalité était assez élevée, d'où il faudrait un diagnostic précoce de l'affection pour une prise en charge adéquate.

L'immunodépression au VIH est le principal facteur favorisant de la cryptococcose neuroméningée en Afrique de l'ouest. Son diagnostic est simple et à la portée de tous.

Un dépistage précoce du VIH permettrait une prévention adéquate de la cryptococcose neuroméningée dans la sous région ouest-africaine.

La commission santé de l'organisation sous régionale ouest africaine gagnerait à coordonner des échanges entre les différents prestataires de la santé pour une synergie des actions contre le VIH et l'infection opportuniste qu'est la Cryptococcose neuroméningée.

Mots clés : Cryptococcose neuroméningée, publication, Afrique de l'ouest, LCR, VIH/SIDA.

Summary:

We accomplished a retro-prospective study from 1996 till 2008 (13 years), in purpose to perform an analytical study of the prevalency of the cryptococcosis neuromeningeae in West Africa. It concerned all publications found during working period. In our researches, we found 20 publications of 6 countries: Burkina Faso, Ivory Coast, Mali, Senegal, Niger and Ghana.

Frequency wobbled between 1,16 % and 32,58 %. In these countries, the men were more attained than the women. The average age varied between 32 and 57,7 year old. The prevalence of the HIV varied between 73 % and 100 %. The HIV type2 was found in Ivory Coast (2 %) and in Senegal (4,35 %). In the majority of studies, typage of the HIV wasn't performed. In 6 studies, immunocompetent patients varies between 10,52 % and 100 %. The most frequent clinical expression was the association of headaches, fever and meningeal inflexibility.

Used diagnostic techniques were the direct examination after colouring LCR with India ink, culture of LCR on the Sabouraud place and antigenes cryptococciques research. The most treatment was based on fluconazole other amphotericin B. The fatality was rather well brought high; a precocious diagnosis of the affection would be needed for an appropriate take care. Immunocompromise in the HIV is the main factor favouring the cryptococcal meningitis in Mali. His diagnosis is simple and within the reach of all.

An early detection of the HIV would allow an appropriate prevention of the cryptococcosis neuromeningeae in the West African region. The health commission of the under regional west African organisation would win to coordinate exchanges between the differents contractors of health for a synergy of actions against the HIV and the opportunist infection of the Cryptococcal meningitis.

Key words: Cryptococcal meningitis, medical publication, West Africa, CSF, HIV / AIDS.

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

Que je sois couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je Le Jure