

Ministère de l'enseignement supérieur
et de la recherche scientifique



République du Mali
Un peuple - Un but - Une foi



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
FMOS

Année universitaire : 2022 – 2023

N°...../

THESE

Diagnostic de la cryptococcose neuroméningée par la détection de l'antigenémie chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA au service des maladies infectieuses et Tropicales au CHU du Point G : à propos de 30 cas.

Présentée et soutenue publiquement le 28/12/2023 devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Par

M. Mahamadou TOGOLA

Pour l'obtention du Doctorat de Médecine (Diplôme d'état)

JURY

Présidente : Mme Aminata MAIGA, Maitre de conférences
Membre : M. Djibril Mamadou COULIBALY, Maitre de conférences
Co-directeur : M. Dramane SOGOBA, Infectiologue
Directeur : M. Sounkalo DAO, Professeur

DEDICACES

Louanges à Allah

Toutes les louanges lui reviennent, je t'invoque et t'implore ton aide et ta protection contre les vices de mon âme et contre les méfaits de mes actes, car celui qu'Allah guide, nul ne peut l'égarer, et quand à celui qu'il égare, nul ne peut le guider. J'atteste qu'il n'y a de divinité digne d'être adoré qu'Allah seul, sans associer et que le Prophète Muhammad (sws) est son serviteur et son messenger. Ce travail est le vôtre, car je ne saurais et ne pourrais rien accomplir sans que vous me l'avez prédestiné et j'ai senti votre omniprésence à chaque moment de ma vie et plus particulièrement lors de l'élaboration de ce travail.

Au bien aimé Prophète Muhammad (SWS)

Que la paix et la miséricorde d'Allah soient sur Lui, sa famille, ses compagnons et tous ceux qui l'auraient suivi jusqu'au jour du jugement dernier, pourvue que nous soyons tous parmi ceux-là. Bien Aimé d'Allah, tu es mon exemple dans la vie, ton comportement exempté de toute erreur m'a permis de tenir jusqu'au bout même face aux épreuves de la vie.

A mon père BROULAYE TOGOLA

Papa ce travail est le tien. Je ne pensais pas avoir le niveau et le courage nécessaire pour faire la médecine mais tu as su me motiver. Tu as guidé mes premiers pas dans la vie ; tu m'as appris le sens du travail, de la responsabilité, de la morale, de la dignité et de l'humilité. Tu es un exemple pour toute la famille car tu es un travailleur acharné, rigoureux et exigeant envers toi-même et envers les autres. Merci pour tes prières, pour ton soutien inconditionnel aussi bien moral, affectif, matériel ou financier. A travers ce travail, j'espère te rendre aussi fière de moi que je le suis de toi. Tu es mon modèle d'homme. Que le Seigneur t'accorde longue vie et te garde en santé pour qu'un jour je puisse te faire bénéficier du fruit de tes efforts.

A ma mère SITAN MARIKO

Me donner la vie est le plus beau cadeau que tu m'ais fais. Femme affectueuse, femme généreuse, femme travailleuse, femme patiente, femme courageuse, femme vertueuse, telles sont les qualités qui font de toi une personne admirable. Tout ce que je suis aujourd'hui c'est à toi que je le dois. Les mots ne suffisent pas pour t'exprimer ma gratitude pour tous les sacrifices que tu fais chaque jour pour mes frères et moi afin que nous ne manquions de rien. Soit rassurée que tes leçons me suivront toujours.

J'espère pouvoir être au moins la moitié de la mère que tu es. Ce travail est également le fruit de ton labeur. Que l'Eternel le tout puissant te bénisse et te garde longuement auprès de nous.

A ma femme ASSAN SIDIBE,

Merci pour ta présence à mes côtés, pour ton affection et pour tous les efforts que tu fais pour me rendre heureux. Que le Seigneur veille sur nous, nous garde unis et nous aide à concrétiser nos projets.

A mes frères et sœurs : Alou, Oumar, Bakary, Fousseyne, Youssouf, Tahirou, Issa, Soumaila, Ramatou, Daouda Konaté

On ne choisit pas sa famille mais c'est un plaisir d'être votre frère. Vous m'avez toujours soutenu quel qu'en soit le problème. Merci pour votre soutien. Sachons toujours vivre selon les principes que papa et mamans nous ont inculqué. Que Dieu veille sur chacun de vous et garde notre famille soudée.

A la famille Coulibaly : Soumana Coulibaly, Ahmed Coulibaly, Alou Coulibaly, Hamsa Coulibaly, Ouassa Togola, Mariam Coulibaly, Aicha Togola, Kadidia Coulibaly, Awa Coulibaly, Yaya Coulibaly, Fatoumata Togola, Bintou Mariko, Setou Mariko, Afsatou Coulibaly. Vous m'avez toujours soutenu, j'ai passé de très beaux moments en famille merci à vous tous.

REMERCIEMENTS

A la clinique Paix : Chacun de vous m'a traité de la meilleure manière de sa meilleure façon de traiter une personne. Cela sera une trahison d'oublier les faits.

A mes amis et camarades : Djibril Maiga, Mamadou Samassekou, Korotimi Koné, Korotimi Diarra, Ousmane Traoré, Ousmane Koné, Ousmane Djiré, Soya Maguiraga, Komba Koné, Sagada Diallo, Aichétou Gnéré Dao, Madina Sissouma, Salif Diarra, Sekou Fofana, Maminè Tounkara, Bakary Togola, Mohamed Cissé, Mahamadou Diallo, Siaka Diarra, Fatoumata Sidibé, Fatoumata Bagayoko, Karim Koné, Mohamed Sinayoko, Adiarra Goita, Naténin Koumaré, Sala Maiga, Mahamoudou Konaté, Mamadou Diakité, Abdoulaye Sangaré. Mohamed Soumaré, Sediba keita, Mamadou Simpara

Aux membres de mon groupe d'exposé : Vous êtes ma deuxième famille

A tous les membres de la ligue islamique des élèves et étudiants du Mali

A mes collègues internes au Service de Maladies infectieuses et tropicales : Merci de m'avoir aidé dans les moments difficiles de la thèse

A tous les personnels du Laboratoire et du Service de maladies infectieuses et tropicales : Vous m'avez appris beaucoup

A tous mes enseignants de la première année fondamentale à l'université : merci beaucoup pour les enseignements donnés

A Dr Bagayoko Cheick Oumar : Les mots me manquent pour vous caractériser, mais Dieu est témoin des faits. Je vous remercie de m'avoir appris à connaître certains caractères de l'homme

A mon village natal Bolé : Merci pour tous vos soutiens de différentes manières, qui m'ont permis par la grâce Divine d'être là aujourd'hui où je suis.

A tous mes collègues de la treizième promotion du Numéris Clausius : J'ai tissé un bon lien avec vous et j'espère que nous continuerons cette sincère collaboration dans la vie professionnelle.

A tous ceux qui ont contribué d'une manière ou de l'autre à la réalisation de ce travail, recevez ici toute ma gratitude et ma reconnaissance éternelle

Je tiens également à remercier tous ceux qui me sont chers, et que j'ai involontairement omis de citer.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maitre et présidente du jury :

Professeur Aminata MAIGA

- Maître de conférences en Bactériologie-virologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ;
- Chef de service du Laboratoire de Biologie médicale et de l'hygiène hospitalière ;
- Membre du groupe de coordination multisectorielle pour la lutte contre la résistance antibactérienne (RAM) ;
- Praticienne hospitalière au CHU du Point « G » ;
- Membre du comité National de Certification (CNC) de l'éradication de la poliomyélite pour le Mali ;
- Chercheuse au Centre de recherche et de Formation des Pathologies Moléculaires ;

Cher maître,

Permettez-nous de vous remercier pour honneur que vous nous faites, en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous avons admiré vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines tout au long de notre formation. Votre modestie et votre caractère scientifique élevé font de vous un maitre exemplaire. Veuillez accepter cher maitre l'expression de notre profonde reconnaissance. Que dieu vous donne une longue vie !

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DE JURY

Professeur Djibril Mamadou COULIBALY

- Pharmacien biologiste.
- Chef de Service du Laboratoire au Centre Hospitalier mère-enfant le Luxembourg
- Titulaire d'un Master de Biochimie Génie-Génétique.
- Titulaire d'un Diplôme d'Etude Spécialisé (DES) en Biologie Clinique.
- Maître de conférences en Biochimie Clinique à la Faculté de Pharmacie.
- Praticien hospitalier au Centre Hospitalier mère- enfant le Luxembourg

Cher Maître,

Permettez-nous de vous remercier pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité. Votre simplicité et votre caractère scientifique élevé font de vous un Maître exemplaire. Veuillez croire cher Maître, en l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Docteur Dramane SOGOBA

- Médecin infectiologue
- Investigateur clinique à Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)
- Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G
- Chargé de recherche à la FMOS

Cher maître,

Votre amour du travail bien fait, votre disponibilité et votre rigueur scientifique, ont en tout temps suscité notre admiration. Soucieux de notre formation, vous êtes pour nous un modèle de réussite, de persévérance et de courage.

Recevez cher maître nos sincères remerciements et notre reconnaissance. Puisse Allah vous bénir d'avantage et faire prospérer vos souhaits. Amine !

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Soukalo DAO

- Professeur titulaire des Maladies Infectieuses et tropicales (MIT)
- Chef de service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du point G
- Responsable de l'enseignement des maladies infectieuses à la faculté de médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)
- Investigateur clinique au centre universitaire de recherche clinique (UCRC)
- Coordinateur du Diplôme d'Etude Spécialisé (DES) de MIT
- Coordinateur du Diplôme Universitaire (DU) de VIH/SIDA
- Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT)
- Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI)
- Membre du Collège Ouest Africaine des Médecins
- Directeur de publication de la Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie

Honorable Maître,

Nous tenons à vous témoigner de toute notre reconnaissance pour avoir accepté de diriger ce travail malgré vos multiples et importantes occupations. Professeur émérite, votre générosité, votre modestie, votre rigueur et votre désir permanent de perfectionnement dans tout travail scientifique font de vous un maître exemplaire et reconnu de tous.

Qu'Allah vous accorde santé et longévité afin que plusieurs générations d'apprenants puissent bénéficier de vos explications enrichissantes.

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

Ag	: Antigène
ARN	: Acide ribonucléotidique
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CMV	: Encéphalite à cytomégalovirus
CrAg	: Antigène cryptococcique
EDS-M	: Enquêtes démographiques et de santé au Mali
FCZ	: Fluconazole
GalXmM	: Galactoxylo-mannane
GXM	: Glucuronoxymannane
HTIC	: Hypertension intra crânienne
IBBS	: Enquête Bio-comportementale
ICZ	: Itraconazole
INNTIs	: Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTIs	: Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
IPs	: Inhibiteurs de la protéase
LCS	: Liquide céphalo-spinal
LEMP	: Leuco-encéphalite multifocale progressive
MC	: Méningite cryptococcique
NK	: Natural Killer
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ONU	: Organisation des Nations Unies
PN	: Polynucléaires neutrophiles
PVVIH	: Personnes vivant avec le VIH
SG	: Score de Glasgow
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SIV	: Immunodéficience simienne
SNC	: Système nerveux central
TAR	: Traitement antirétrovirale
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VIS	: Virus de l'Immunodéficience Simienne

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des patients selon les données sociodémographiques ...	29
Tableau II : Répartition des patients selon le taux de CD4	31
Tableau III : Association entre le taux de CD4 et le test d'antigenémie de la cryptococcose.	31
Tableau IV : Répartition des patients selon la charge virale	31
Tableau V : Association entre la charge virale et le test d'antigenémie de la cryptococcose.	32
Tableau VI : Répartition des patients selon les symptômes cliniques	32
Tableau VII : Répartition des patients selon le score d'IMC kg/m ²	33
Tableau VIII : Répartition des patients selon la présence de comorbidités	33
Tableau IX : Répartition des patients selon la durée du traitement	34
Tableau X : Répartition des patients selon l'échec thérapeutique	34
Tableau XI : Répartition des patients selon le traitement reçu	35

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Epidémie à VIH dans le monde en 2022 (ONUSIDA, 2023).	5
Figure 2 : Cycle du VIH	7
Figure 3 : Evolution dans le temps des marqueurs biologiques lors d'une infection VIH	8
Figure 4 : Ultra structure de la levure <i>Cryptococcus</i>	11
Figure 5 : Images de <i>Cryptococcus neoformans</i> (grossissement au microscope avec coloration à l'encre de Chine dans le liquide céphalo-spinale)	11
Figure 6 : Estimation globale de la cryptococcose neuroméningée liées au VIH	12
Figure 7 : Répartition des patients selon le test d'antigenemie	30
Figure 8 : Répartition des patients selon le type du VIH	30
Figure 9: Image du TDR de l'antigenémie du cas 1	36
Figure 10: Image du TDR de l'antigenémie du cas 2	37
Figure 11: Image du TDR de l'antigenémie du cas 3	38
Figure 12: Image du TDR de l'antigenémie du cas 4	39
Figure 13: Image du TDR de l'antigenémie du cas 5	40
Figure 14: Image du TDR de l'antigenémie du cas 6	41

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	4
3. GENERALITES	5
3.1. Virus de l'immunodéficience humaine	5
3.1.1. Définition	5
3.1.2. Epidémiologie	5
3.1.4. Mode de transmission.....	7
3.1.5. Histoire naturelle de la maladie	7
3.1.6. Diagnostic biologique.....	8
3.1.7. Diagnostic indirect ou sérologique.	8
3.1.8. Diagnostique direct.....	9
3.2. Cryptococcose neuro méningée	10
3.2.1. Définition de la cryptococcose.....	10
3.2.2. Epidémiologie	10
3.2.3. Physiopathologie	12
3.2.4. Aspects cliniques.....	14
3.2.5. Diagnostic positif :	15
3.2.6. Diagnostic différentiel	18
3.2.7. Traitement de la cryptococcose	18
3.2.8. Pronostic	22
4. METHODOLOGIE.....	23
4.1. Cadre d'étude	23
4.2. Type et période d'étude	25

4.3.	Population d'étude.....	26
4.3.1.	Critères d'inclusion	26
4.3.2.	Critères de non inclusion	26
4.3.3.	Echantillonnage	26
4.4.	Variabes étudiées.....	26
4.4.1.	Données sociodémographiques.....	26
4.4.2.	Données cliniques.....	26
4.4.3.	Données de laboratoire	26
4.5.	Matériel	27
4.5.1.	Matériel de prélèvement	27
4.5.2.	Matériel technique	27
4.5.3.	Réactifs	27
4.6.	Collecte des données	27
4.7.	Saisie et analyse des données.....	27
4.8.	Aspects éthiques	28
5.	RESULTATS.....	29
5.1.	Les données sociodémographiques	29
5.2.	Données biologiques.....	30
5.3.	Données cliniques.....	32
5.3.1.	Répartition des patients selon les symptômes cliniques	32
5.3.2.	Répartition des patients selon IMC :.....	33
5.3.3.	Répartition des patients selon la présence de comorbidités	33
5.4.	Données thérapeutiques	34
5.5.	Descriptions des cas de cryptococcose.....	35

6. DISCUSSION.....	42
6.1. Résultats du test d'antigénémie de la cryptococcose.....	42
6.2. Données sociodémographiques.....	43
6.2.1. Age.....	43
6.2.2. Sexe.....	44
6.2.3. Statut matrimonial.....	44
6.3. Aspects cliniques.....	44
6.4. Aspects paracliniques.....	45
6.4.1. VIH.....	45
6.4.2. CD4 et charge virale.....	45
CONCLUSION.....	47
RECOMMANDATIONS.....	48
RÉFÉRENCES.....	49
ANNEXES.....	55

1. INTRODUCTION

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une infection qui attaque le système immunitaire de l'organisme. Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est le stade le plus avancé de la maladie [1]. C'est un problème majeur de santé publique mondiale, avec environ 39,0 millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) à la fin de 2022, dont les deux tiers (25,6 millions) se trouvent dans la région Africaine de l'OMS ayant coûté la vie à 40,4 millions jusqu'à présent [1].

La cryptococcose est une infection due au *Cryptococcus neoformans*, un agent pathogène opportuniste majeur et l'une des principales causes de mortalité chez les patients atteints du SIDA dans le monde dont la plupart se trouvant dans les pays en développement [2,3].

Elle se manifeste par des signes d'hypertension intra crânienne (HTIC) associée à un syndrome méningé, une fièvre, des crises convulsives ou des signes encéphaliques. Seul l'isolement du cryptocoque permet d'affirmer ce diagnostic avec certitude [4].

Le fardeau annuel mondial de la méningite cryptococcique (MC) est estimé à 957 900 cas entraînant environ 624 700 décès dans les 3 mois suivant l'infection cryptococcique dont 75% en Afrique [2,5,6]. L'Afrique subsaharienne a le fardeau le plus élevé avec une incidence médiane de 3,2 % parmi toutes les personnes infectées entraînant 720 000 cas de MC par an avec une mortalité élevée de 20 à 50 % [7,8]. Parmi les patients atteints de la méningite cryptococcique en Tanzanie et en Ouganda, 80 à 90 % avaient un nombre de lymphocytes T CD4 ≤ 100 cellules/ μ L [3,8] et la plupart de personnes n'ayant jamais reçu de TAR [9]. La létalité est à 100% en l'absence d'une prise en charge thérapeutique adéquate et 20 à 40% malgré le traitement [10].

La prévalence de la cryptococcose neuroméningée était de 3,9% portant sur 753 malades infectés par le VIH/SIDA en 2019 [11] et 4% de l'ensemble des patients hospitalisées dans le service des maladies infectieuses du CHU Point G en décembre 2021 au décembre 2022 [12]. Bedia et al [13] à Abidjan en 2012 soit 3,6% de cryptococcose neuroméningée portant sur 586 malades infectés par le VIH/SIDA.

L'antigène cryptococcique (CrAg) est détectable dans le sang avant l'apparition de la méningite cryptococcique symptomatique (CM) [2]. À l'échelle mondiale, la prévalence de l'antigénémie cryptococcique est estimée à 6 % chez les personnes infectées par le VIH avec un nombre de lymphocytes T CD4 < 100 cellules/ μ L [5].

Le dépistage sanguin du CrAg et le traitement précoce des personnes dont le test CrAg est positif avec du fluconazole sont désormais recommandés et largement mis en œuvre pour prévenir les décès liés à la cryptococcose chez les adultes et les adolescents séropositif dont le nombre de lymphocytes T CD4 (CD4) est inférieur à 200 cellules/ μ L [2,14]. Cette stratégie a été recommandée pour la première fois par les conseils rapides de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2011 [15] et a depuis été mise en œuvre dans de nombreux pays fortement touchés.

Il existe peu d'études dans le contexte africain en général et malien en particulier sur le dépistage de la cryptococcose neuroméningée à l'aide de l'antigène cryptococcique. C'est dans cette optique que nous avons initié la présente étude.

Question de recherche

Quel est l'apport de l'antigenémie cryptococcique dans le diagnostic de la cryptococcose neuroméningée ?

Hypothèse de recherche

L'antigenémie cryptococcique serait positive dans toutes les formes de cryptococcose neuroméningée.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Etudier la cryptococcose neuroméningé par la détection de l'antigenémie chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA au service des maladies infectieuses et Tropicales du CHU du Point G.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence de la positivité de l'antigène cryptococcique sérique au CHU du Point G.
- Comparer le niveau de dépression de taux de CD4 des cas positifs et des cas négatifs pour l'antigène cryptococcique au CHU du Point G.
- Décrire les aspects cliniques de la cryptococcose neuroméningée au CHU du Point

3. GENERALITES

3.1. Virus de l'immunodéficience humaine

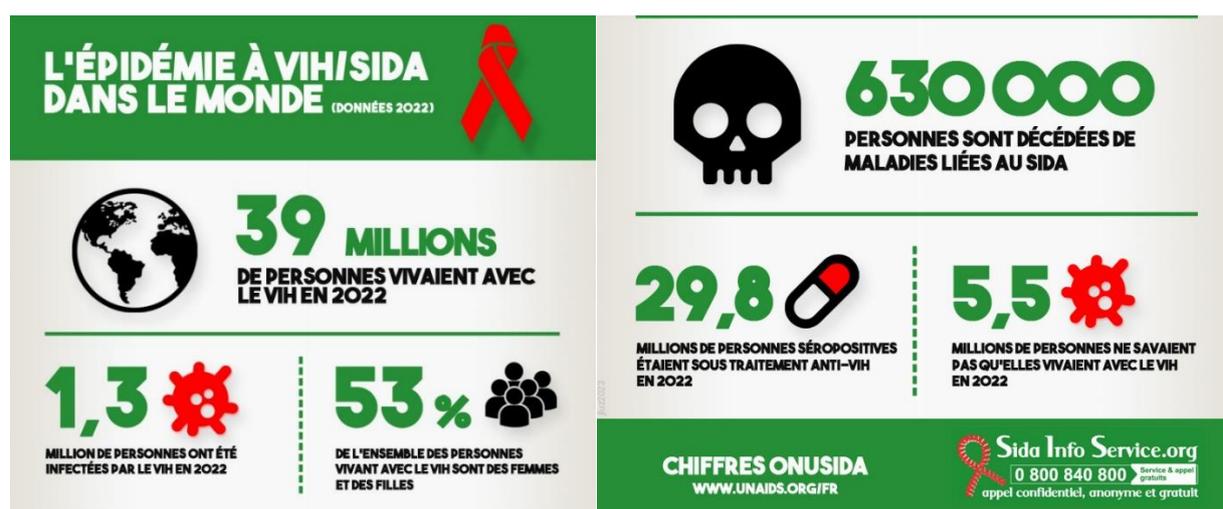
3.1.1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une infection qui attaque le système immunitaire de l'organisme. Le syndrome d'immunodéficience acquise (Sida) est le stade le plus avancé de la maladie (OMS, 2023) [16].

3.1.2. Epidémiologie

3.1.2.1. Statistiques du VIH

▪ Au monde



Sources : www.unaids.org/fr

Figure 1 : Epidémie à VIH dans le monde en 2022 (ONUSIDA, 2023) [17].

Selon les dernières statistiques mondiales sur le VIH de l'ONUSIDA, au total 85,6 millions de personnes ont été contaminées par le VIH depuis le début de l'épidémie par lesquelles environ 40,4 millions ont succombé à des maladies liées au Sida. Le nombre de personnes vivant avec le VIH est estimé à 39 millions en 2022 37,5 millions d'adultes et 1,5 million d'enfants (0-14 ans). Par rapport aux objectifs 3x95 en 2022 au niveau mondial, parmi toutes les personnes vivant avec le VIH, 86 % connaissaient leur état sérologique, 76% avaient accès à un traitement et 71% avaient une charge virale indétectable en 2022 [17].

▪ Au Mali

Le Mali est un pays à épidémie généralisée [18]. L'estimation à partir des enquêtes démographiques et de santé au Mali (EDS-M), a permis d'observer que dans la population générale, la prévalence est passée de : 1,7% en 2001 à 1,1% en 2012-2013 [19,20].

Selon l'Enquête Bio-comportementale (IBBS) de 2020, la prévalence au VIH chez les populations clés est de 12,6% chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, 8,7% chez les travailleurs de sexe, 5,1% chez les utilisateurs de drogues injectable et 11,7% chez les Transgenres [18].

3.1.3. Cycle de réplication du VIH

Les cellules cibles du VIH sont celles présentant des récepteurs CD4 à leur surface. Ainsi les lymphocytes T CD4+, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules micro gliales cérébrales peuvent être infectées par le VIH. La réplication virale a lieu dans plusieurs tissus. La réplication du virus se déroule en plusieurs étapes : Le virus entre en contact avec le récepteur CD4 via sa glycoprotéine gp120, qui va subir certaines modifications lui permettant de se fixer à un corécepteur (CCR5 ou CXCR4). Cette fixation dévoile la gp41, permettant ainsi la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Il y a peu de temps, il était acquis que la transcription inverse de l'ARN viral n'avait lieu qu'après la décapsidation. Or, de récentes études ont montré que cette étape pouvait avoir lieu également dans la capsid, présente dans le cytoplasme [21]. L'ARN génomique y est ainsi rétro-transcrit en ADN par la TI. L'ADN migre ensuite dans le noyau sous forme de complexe de pré-intégration pour être intégré dans le génome de la cellule hôte sous forme pro viral grâce à l'intégrase. L'ADN pro viral reste ensuite soit à l'état latent, soit est transcrit en ARN par la machinerie cellulaire. Les ARN produits sont destinés à plusieurs étapes : certains serviront de matériel génétique pour les nouveaux virions, d'autres seront traduits en poly protéines, en ayant subi une étape d'épissage au préalable ou non. Les poly protéines produites vont subir certaines modifications ; la gp160 est clivée par une protéase cellulaire en gp120 et gp41, protéines qui vont ensuite migrer vers la membrane cellulaire. Les précurseurs gags et gag-Pol vont ensuite être clivés par la protéase virale, qui se sera auto-clivée de gag-Pol au préalable.

Tous ces éléments vont ensuite se rapprocher de la membrane cellulaire pour être empaquetés. Le virion ainsi formé, après bourgeonnement, entre dans un processus de maturation grâce à la protéase pour aboutir à un virus mature dont la capsid est définitivement assemblée [22].

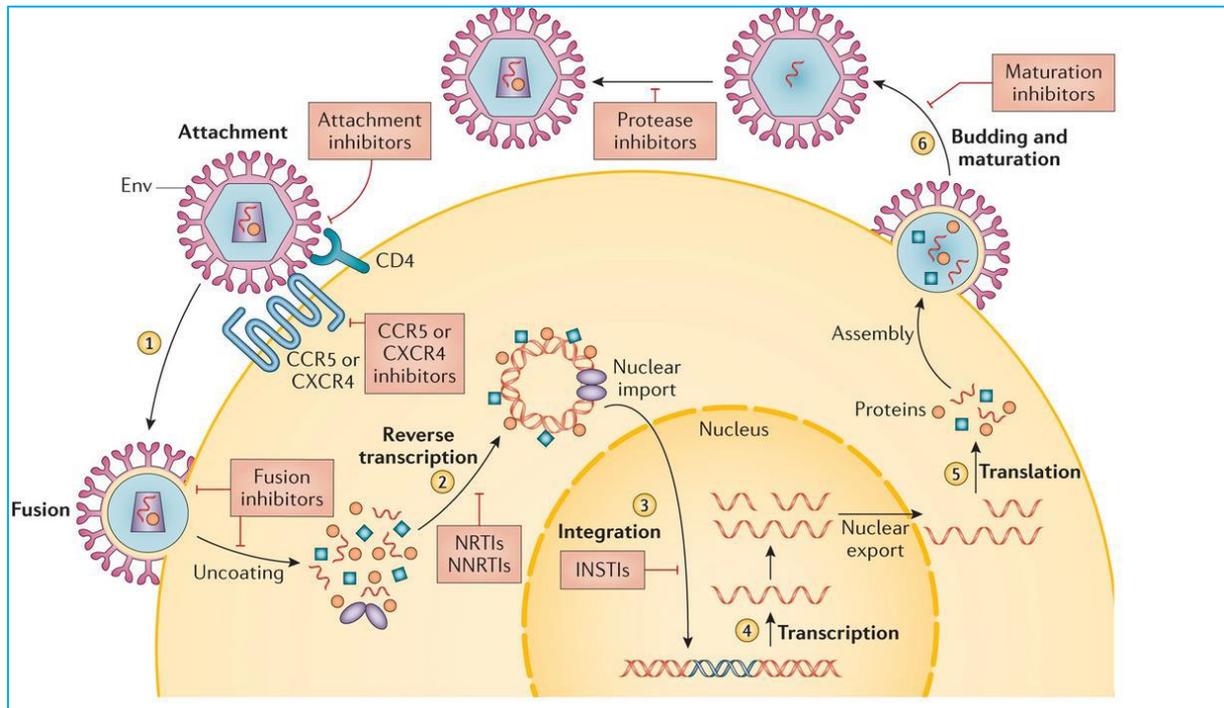


Figure 2 : Cycle du VIH [23].

3.1.4. Mode de transmission

Le virus est présent dans les liquides biologiques de l'organisme des personnes infectées. On le retrouve donc dans le sang, le sperme, le liquide séminal, les sécrétions anales, les sécrétions vaginales et le lait maternel. Les trois principaux modes de transmission sont donc sexuelles, sanguine et verticale (mère/enfant) [23].

3.1.5. Histoire naturelle de la maladie

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

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

La primo-infection est ensuite suivie par la mise en place de la réponse immunitaire spécifique, induisant ainsi une diminution de la charge virale. Pendant cette phase asymptomatique, dont le temps varie entre 8 et 12 ans, ont lieu simultanément la réplication virale et la destruction progressive du système immunitaire.

Pendant plusieurs années, les lymphocytes T CD4+ sont rapidement renouvelés jusqu'à ce que l'altération des organes lymphoïdes centraux ne permet plus leur régénération. S'ensuit ainsi une phase pré-sida où le système immunitaire affaibli ne peut plus combattre les infections opportunistes qui émergent, avant d'aboutir à la phase sida.

Les mesures de la charge virale (quantification de l'ARN VIH plasmatique) et du taux de CD4 sont des valeurs fortement corrélées à l'évolution de la maladie, et sont les outils de suivi d'un patient. Quant aux anticorps anti-VIH, dont la détection est encore utilisée pour le diagnostic d'une infection VIH, ils ne sont détectables qu'à partir du 21ème jour après l'infection, et l'Ag p24 dès le 14ème jour [23].

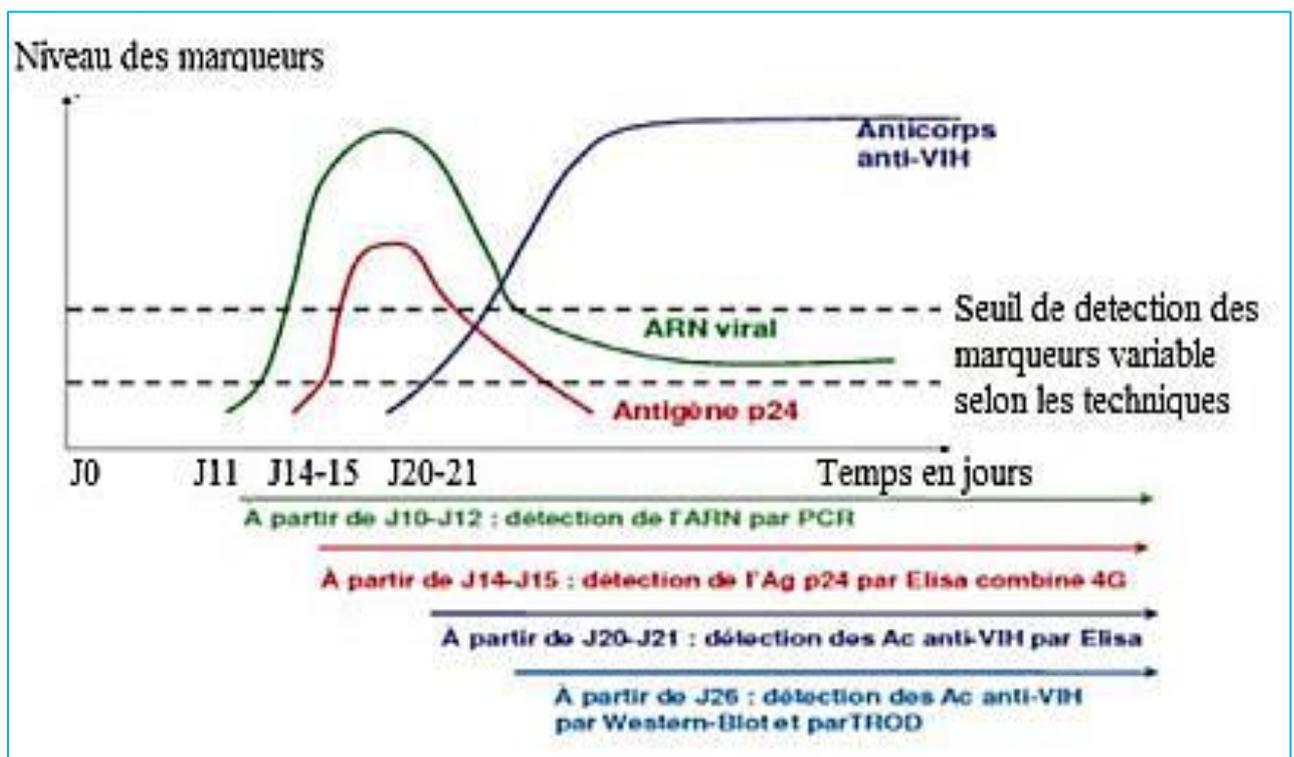


Figure 3 : Evolution dans le temps des marqueurs biologiques lors d'une infection VIH [23].

3.1.6. Diagnostic biologique

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

3.1.7. Diagnostic indirect ou sérologique.

3.1.7.1. Dépistage

Les tests de dépistage de l'infection par les VIH reposent, d'une part, sur la mise en évidence des anticorps anti-VIH-1 et -2 par méthode immuno-enzymatique de type ELISA ou par test rapide (pour la plupart), et, d'autre part, sur la mise en évidence couplée des anticorps anti-VIH-1 et -2 et l'antigène p24 du VIH-1 grâce aux trousse ELISA dites « combinées ». Si le sérum et le plasma restent les liquides biologiques utilisés en priorité pour des questions de qualité, d'autres matrices biologiques telles que le sang total capillaire, les urines ou la salive ont été proposées [24].

Au Mali, la dernière recommandation du ministère en charge de la santé au travers de la cellule du comité sectoriel de lutte contre le sida préconise l'utilisation du Détermine HIV® puis le SD Bioline HIV® en cas de positivité du premier et le First Response HIV® en cas de discordance entre les deux premiers [24].

3.1.7.2. Confirmation

La technique de référence utilisée des tests sérologiques de confirmation est le Western-blot, où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. La présence d'anticorps contre une protéine donnée est révélée par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la position de la protéine sous la forme d'une bande colorée.

Des tests comparables au Western-blot, fabriqués à partir de protéines recombinantes et de peptides de synthèse déposés en bandes séparées sur un support, sont agréés comme réactifs de confirmation. Leur sensibilité est un peu supérieure à celle des Western-blot mais des informations qu'ils apportent sont moins fines [24].

3.1.8. Diagnostique direct.

Il repose sur plusieurs techniques toutes réalisées à partir d'un simple prélèvement sanguin qu'il convient de répéter.

La PCR-RNA plasmatique met en évidence le génome du virus dans le plasma par RT-PCR. C'est la « charge virale », réalisée également dans le suivi des adultes infectés. Le DNA Pro viral recherche le provirus intégré dans les cellules mononuclées réceptives (CD4 essentiellement). A Nice, le laboratoire de virologie effectue, sur le même prélèvement, une PCR-RNA plasmatique et une recherche quantitative de DNA pro viral (par PCR quantitative ; en temps réel). La conjugaison des deux techniques augmente la sensibilité [24].

3.2. Cryptococcose neuro méningée

3.2.1. Définition de la cryptococcose

La cryptococcose est une infection opportuniste, cosmopolite à évolution subaiguë ou chronique causant environ 1 million de cas et 625 000 décès chaque année dans le monde [25]. C'est une infection due au *Cryptococcus neoformans* affectant les malades atteints du SIDA et d'autres déficits de l'immunité cellulaires, plus rarement elle peut toucher les patients sans facteur de risque sous-jacent.

3.2.2. Epidémiologie

3.2.2.1. Agent pathogène : biotope, classification et structure

Les levures du genre *Cryptococcus* sont des organismes unicellulaires. Elles se présentent sous forme sphérique ou ovoïde de 3 à 7 µm en moyenne avec une paroi épaisse doublée d'une capsule gélatineuse caractéristique. Cette capsule est plus ou moins épaisse selon les souches, leur environnement in vivo, la nature du milieu de culture (capsule importante sur milieu gélosé mallosé à 37°C). Ces levures sont capables de relarguer de l'amidon dans le milieu ambiant ; ce caractère métabolique constitue par ailleurs un des éléments du diagnostic différentiel avec les levures du genre *Rhodotorula* [26,27].

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 pseudos filaments. Leur ultrastructure a beaucoup été étudiée [26].

En Afrique, il a été retrouvé dans la poussière domestique récoltée au domicile des patients atteints de cryptococcose associée au SIDA [28].

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 [4] mais il survit dans le jabot où la température est nettement plus basse.

C. neoformans gattii n'a à ce jour pas été isolé du sol [4]. Sa niche écologique est constituée par des forêts d'*Eucalyptus camaldulensis* [29]. Cette sous-espèce a été décrite dans les fèces des animaux se nourrissant de cette plante.

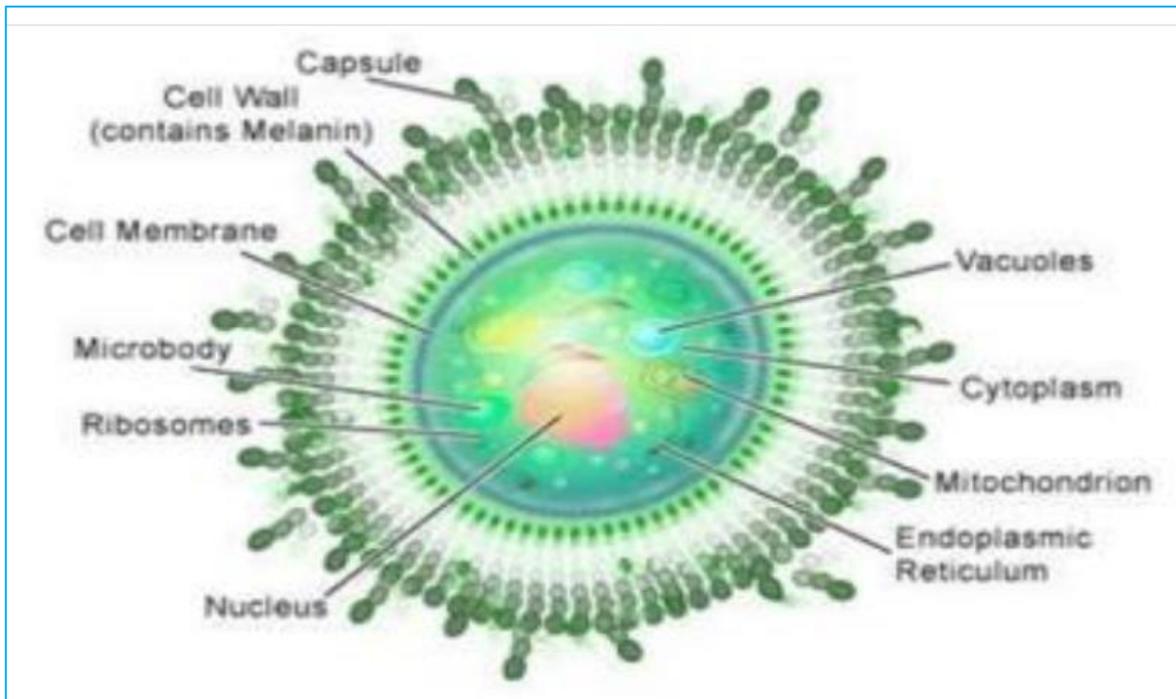


Figure 4 : Ultra structure de la levure *Cryptococcus* [30].

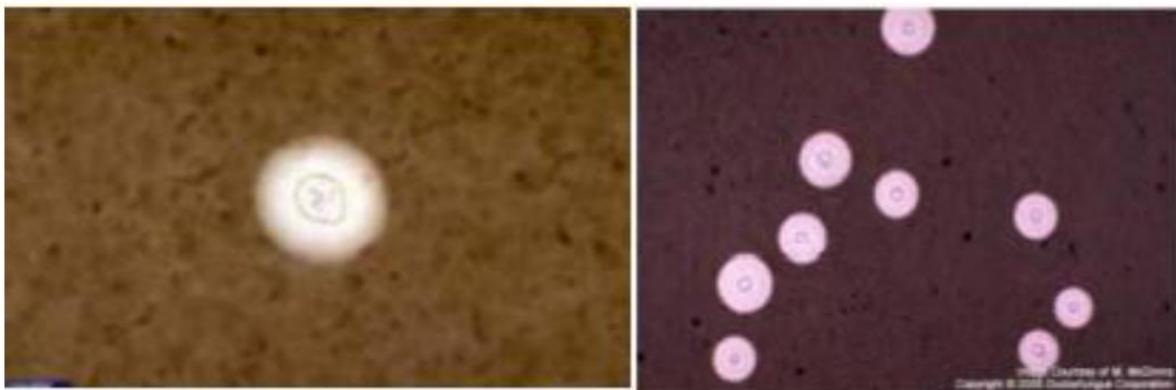


Figure 5 : Images de *Cryptococcus neoformans* (grossissement au microscope avec coloration à l'encre de Chine dans le liquide céphalo-spinal) [31].

3.2.2.2. Situation épidémiologique de la cryptococcose neuroméningée dans le monde

La cryptococcose neuroméningée est la mycose systémique la plus mortelle au cours de l'infection à VIH. La *C. neoformans* est l'espèce majeure responsable de la cryptococcose chez les personnes vivant avec le VIH / SIDA, avec environ 220 000 cas de méningite à cryptocoque qui se déclarent chaque année entraînant près de 181 000 décès [32].

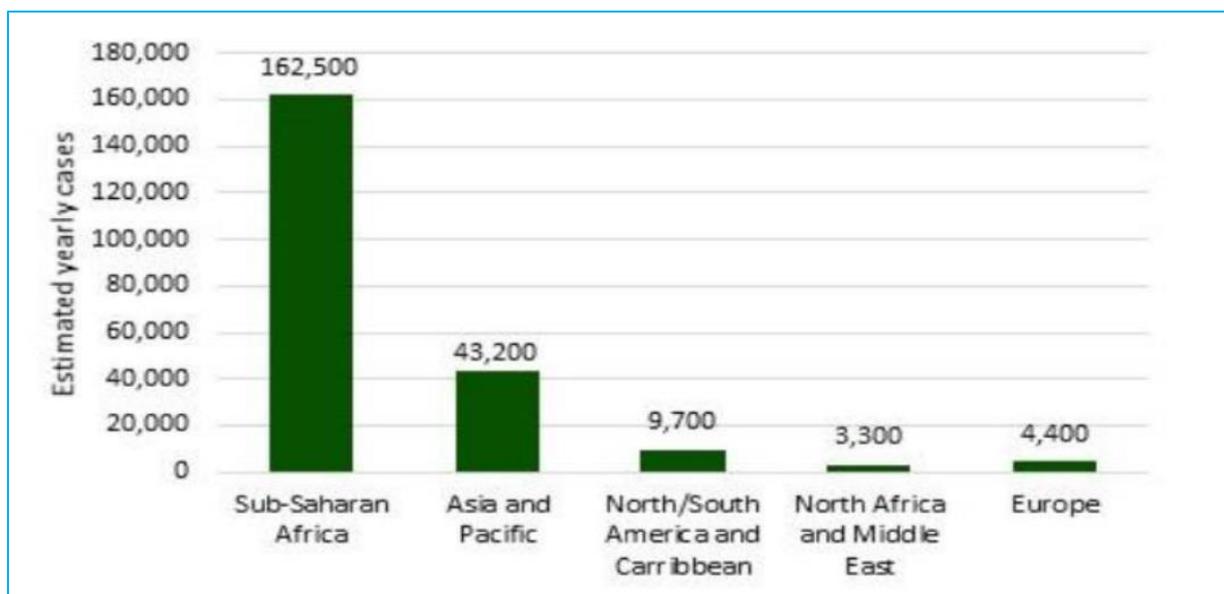


Figure 6 : Estimation globale de la cryptococcose neuroméningée liées au VIH [32].

3.2.3. Physiopathologie

3.2.3.1. Pathogénicité

L'homme s'infecte essentiellement par inhalation. Plus rarement la contamination peut se faire par voie digestive ou transcutanée. Le cryptocoque a une prédilection pour le tissu nerveux. Cette élection peut être due à la faible teneur de ce tissu en immunoglobulines [4].

3.2.3.2. Mécanisme de défense

L'immunité cellulaire est responsable de l'importante résistance naturelle à la maladie. Ces mécanismes ont été établis grâce aux études expérimentales sur un modèle d'infection pulmonaire chez la souris, on a pu mettre en évidence que les polynucléaires neutrophiles (PN) détruisent dans un premier temps la plupart des cryptocoques secondairement, l'infiltration monocytaire devient prédominante [4]. Les PN et les monocytes peuvent ingérer et tuer les cryptocoques *in vitro*. Les macrophages, les Natural Killer (NK) et les lymphocytes T peuvent également tuer, ou au moins inhiber la croissance de cryptocoques *in vitro*. Le principal facteur de résistance du cryptocoque à la phagocytose est sa capsule [33].

La protéine d'enveloppe gp 120 du VIH, inhibe la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires humains envers le cryptocoque [4]. De même, dans des cultures cellulaires infectées par le VIH, une très forte accentuation de polysaccharide capsulaire cryptococcique augmente la production d'antigène (Ag) P24, suggérant la possibilité d'une stimulation de l'infection virale. Il existe également des mécanismes de défense humoraux.

Les anticorps anti-cryptococciques et le complément ne sont pas directement lytiques pour le champignon mais sont des éléments majeurs de certains mécanismes de défense cellulaire, notamment en stimulant l'action anti-cryptococcique des macrocytes et des lymphocytes [4].

La levure est éliminée par le système immunitaire ou persiste dans l'organisme, probablement dans le macrophage alvéolaire, pendant une phase dite de «dormance» qui peut persister toute la vie faisant des infections à *Cryptococcus*, le plus souvent, une réactivation d'une infection latente [34].

3.2.3.3. Facteurs prédisposants

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

Le sexe : la cryptococcose est plus observée chez l'homme que chez la femme (sexe.ratio 3,5), probablement dû à l'influence génétique et hormonale ou le résultat d'une exposition environnementale différente au cours d'activités professionnelles.

L'âge : la cryptococcose est plus rare chez l'enfant que l'adulte. Dans une étude menée à New York, la plupart des enfants avaient acquis des anticorps anti- *C. neoformans* avant l'âge de 5 ans [35]. L'âge avancé peut également constituer un facteur de risque, étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des pathologies chroniques ou que leur fonction immunitaire se détériore avec l'âge.

Il existe une résistance naturelle importante à cette infection car les observations cliniques rapportées étaient relativement rares avant l'épidémie de SIDA (80 à 90 % des cas de cryptococcose). La cryptococcose atteint également les patients porteurs d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire. L'infection survient lorsque le taux de CD4 est inférieur à 100/mm³ [36].

Après le SIDA, la transplantation est le principal facteur de risque en raison de l'emploi de doses importantes de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. La cyclosporine A ne semble pas prédisposer à l'infection car, bien que responsable d'une immunosuppression cellulaire, elle inhibe la multiplication de *C. neoformans in vivo et in vitro* [4].

La cryptococcose est également fréquente au cours des lymphomes et de la sarcoïdose. Certains patients n'ont pas de facteur de risque apparent. Dans ce groupe, les hommes sont plus nombreux que les femmes et l'existence d'une susceptibilité d'origine génétique a été rapportée [4].

3.2.4. Aspects cliniques

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

- **Au début**

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

Elle est également différente selon le statut immunitaire de l'hôte : évolution plutôt aigue chez l'immunodéprimé, avec une maladie souvent d'emblée disséminée ; évolution plus chronique chez l'immunocompétent, localisée, parfois fluctuante (le « *Waxing and waning* » des anglosaxons), entrecoupée de périodes asymptomatiques [4].

- **Phase d'invasion**

La porte d'entrée est pulmonaire dans la très grande majorité des cas. Cependant des cas de transmission suite à une greffe d'organe ont été décrits [36]. Actuellement aucun cas de transmission interhumaine directe par voie respiratoire n'a été décrit [4].

Elle peut se manifester par :

- **Les céphalées** : frontales, temporales ou rétro orbitaires résistantes aux antalgiques. C'est le symptôme le plus fréquent car présent à 75 % des cas [37].
- **Le syndrome méningé avec raideur de la nuque** n'est retrouvé qu'à environ 30 % des cas [38].
- La fièvre rarement supérieure à 39° C est présente dans 60 à 80 % des cas.
- Les vomissements, les vertiges.

- **Phase d'état** [38].

Elle se manifeste le plus souvent par :

- Les Signes HTIC : céphalées intenses, vomissements ;
- Des signes encéphalitiques (trouble de la vigilance, confusion mentale) sont retrouvés dans 10 à 30 % des cas.
- Des crises convulsives dans 4 à 8 % des cas.
- Un déficit localisé dans 6 à 11 % des cas.
- Les patients porteurs d'une forme chronique peuvent présenter des manifestations atypiques (fatigue, amaigrissement, perte de mémoire) pendant plusieurs semaines ou mois, entrecoupées de périodes totalement asymptomatiques.

- **Évolution**

Le délai moyen de la symptomatologie est de 15 jours pour les auteurs africains [39] et moins d'une semaine pour les séries européennes. Cela s'explique par des raisons socio-économiques.

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

3.2.5. Diagnostic positif :

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

3.2.5.1. Signes cliniques

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

3.2.5.2. Diagnostic biologique

• Prélèvement

Le sang veineux a été prélevé à l'aide d'une aiguille avant de le mettre dans un tube. Avant le prélèvement les patients ont été informé de la nature du prélèvement ensuite les patients étant assis ou couchés, le garrot est attaché sur le bras. Le site de prélèvement est désinfecté avec un coton imbibé de l'alcool. La veine est repérée et prélevée à l'aide de la seringue. Le sang est conditionné dans les tubes (sec pour le VIH et Antigénémie et EDTA pour la charge virale et le taux de CD4).

Les prélèvements ont lieu au lit du patient et ont été acheminés au laboratoire. Les analyses de la charge virale, du taux de CD4, du test de confirmation du VIH et du typage ont été faits par les personnels du laboratoire. Toutes les analyses ont été faites au laboratoire d'analyse du CHU du Point G

• Diagnostic direct

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

➤ Procédure de recherche de l'antigène cryptococcique :

- Centrifuger le sang veineux prélevé d'une vitesse de trois milles tours par cinq minutes.
- Sortir les réactifs dans le réfrigérateur et attendre au moins cinq mun tes avant de les utiliser
- Sortir la cassette BIO-Rad RDT CryptoPS de son sachet et la placer sur la paillasse

- N'utiliser pas la cassette si le sachet ne contient pas de dessicant
- Etiqueter la cassette avec le numéro d'identification du patient
- A l'aide d'une pipette de laboratoire, distribuer 20 µl de sérum au centre du puits sample (S) de la cassette
- Immédiatement après la distribution de l'échantillon, ajouter 3 gouttes de DIL 1 au centre du puits sample (S) à l'aide du compte-goutte.
- Éviter d'ajouter des bulles d'air dans le puits (S) de la cassette et de renverser le liquide dans la fenêtre de lecture du résultat.
- Lire le résultat après 10 minutes de migration
- Ne pas lire les résultats au-delà de 15 minutes après le dépôt de l'échantillon
- Eliminer les embouts de pipette, la cassette et tout autre matériel utilisé dans un container pour déchets biologiques dangereux
- **Lecture et interprétation du résultat**
- **Négatif** : Absence de bande au niveau des lignes de Test T1 et T2, présence d'une bande de couleur au niveau de la ligne de Contrôle (C).
- **Positif** : Présence d'une bande de couleur au niveau de la ligne de Test T1 et présence d'une bande colorée au niveau de la ligne de Contrôle (C)
- **Positif Fort** : Présence d'une bande de couleur au niveau des lignes de Test T1 et T2 et présence d'une bande colorée au niveau de la ligne de Contrôle (C)
- **Invalide** : Absence de bande de couleur au niveau de la ligne Contrôle (C)
- **Détection des antigènes solubles polysaccharidiques de Cryptococcus**
- **Examen direct du LCS** après coloration à l'encre de chine. Il met en évidence des levures encapsulées (70 à 80 % de cas) [4]. Cet examen a une spécificité de 100 % et une très grande sensibilité 90 %. La cytochimie peut être normale ou anormale.
- **Culture du LCS sur milieu de Sabouraud** : le critère formel du diagnostic de cryptococcose est apporté par la culture du LCS qui permet l'identification définitive et la détermination du sérotype de la levure. La culture positive après 48 heures d'incubation. Les cultures négatives au bout de 48 heures doivent être gardées pendant 4 à 6 semaines. Au cours du SIDA la culture est positive dans près de 100 % des cas. Sa négativité peut être due à une très faible quantité de levure [4]. Il est à noter que *C. neoformans* pousse bien à 30 et 37° C alors que la variété *gattii* pousse à 30° C [4].
- Les colonies sont crémeuses, à bords réguliers, brillantes, blanchâtres devenant ocrées en une semaine. Il existe 2 types : lisse si la capsule est peu abondante et muqueuse dans le

cas contraire. Le cryptocoque peut être isolé dans d'autres liquides biologiques et tissus : hémoculture, lavage broncho alvéolaire, foie, moelle, urine, lésions cutanées.

3.2.5.3. Immunodiagnostic

- **Antigènes**

La fraction antigénique capsulaire majeure est constituée par un GXM et un GalXM en plus faible quantité. Ces antigènes polysaccharidiques solubles ont un grand intérêt diagnostique. Ils sont recherchés habituellement dans le sérum et le LCS, mais également dans le LBA, les urines. La technique la plus courante utilise des particules de latex sensibilisé par des anticorps polyclonaux anti-cryptococciques 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 LCS positifs). Elle est exceptionnellement négative [40]. 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 [4].

Le traitement du prélèvement par une protéase (pronase) permet d'éliminer ces fausses réactions positives et de libérer les Ag cryptococciques intégrés à des complexes immuns.

Il faut enfin signaler la présence de réactions croisées dues à des communautés antigéniques avec certaines bactéries (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella spp*) [4].

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 [41].

- **Diagnostic indirect**

- ✓ **Anticorps**

L'étude de l'immunité humorale s'est toujours heurtée à l'absence ou au très faible taux d'anticorps spécifiques sériques : dépression immunitaire des malades ou faible antigénicité du parasite, ou faible diffusion des antigènes en raison de l'épaisseur de la capsule [42].

3.2.5.4. Anatomopathologie

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

Il s'agit de lésions de dégénérescence gélatineuse. Les levures se répartissent essentiellement dans l'espace sous arachnoïdien, les méninges sont épaisses, opaques, congestives.

L'atteinte cérébrale se situe préférentiellement dans la substance grise. Rarement on peut observer des collectes évoquant un processus tumoral expansif [4].

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

3.2.6. Diagnostic différentiel

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

3.2.7. Traitement de la cryptococcose

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

3.2.7.1. But

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

3.2.7.2. Moyens

✓ Moyens médicamenteux

– **Amphotéricine B (Am B) injectable 50 mg classique** : cet antifongique appartient à la famille des polyènes, utilisé depuis les années 1950, il a révolutionné le pronostic des méningites à cryptocoque, autrefois constamment mortelles, en permettant alors une guérison de 50 % des cas [2]. 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 [2]. Seule la voie intraveineuse permet d'obtenir des concentrations sériques efficaces, l'Am B ne traversant pas la barrière intestinale.

L'association de la molécule à un composé lipidique (inclusion dans les liposomes, sur des rubans lipidiques, passage avec de l'intralipide) permet de diminuer la toxicité [4]. Des

posologies élevées d'Am B peuvent ainsi être administrées (3 à 7 mg/kg/j) avec une tolérance correcte.

Cependant, en termes d'efficacité, les résultats ne sont pas aussi spectaculaires que pouvaient le laisser espérer les posologies [4].

- **Flucytosine (5FC) comprimé de 500 mg et en solution pour perfusion à 1 % (flacons en verre de 250 ml) :**

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

- **Les dérivés azolés :**

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

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

Il est disponible par voie intraveineuse et orale. Il est hydrosoluble, sa biodisponibilité est de 90 %. Il est éliminé principalement par voie urinaire sous forme active. Sa demi-vie est de 26 heures. Il diffuse très bien dans le LCS (concentration de 60 à 80 % des taux sériques) en cas de pathologie méningée ou non [44], la tolérance est bonne. Les tests de sensibilité in vitro sont encore difficiles à maîtriser et à interpréter.

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

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

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

Le produit est concentré dans le compartiment intracellulaire et notamment dans les phagocytoses [4]. En dépit de sa faible pénétration dans le LCS et en raison de sa lipophilie, l'ICZ est efficace dans les méningites cryptococciques [4]. Sa tolérance est bonne. Les taux sériques peuvent être abaissés, voir effondrés en cas d'association à certains inducteurs enzymatiques : Rifampicine, Phénitoïne, Carbamazépine.

En ce qui concerne l'association des triazolés à l'Am B, les résultats sont contradictoires. L'antagonisme classique de l'Am B avec les imidazolés semble être remis en cause avec les triazolés et dépendre au moins in vitro, de la lipophilie de l'azolé et des conditions d'expérimentation [4].

3.2.7.3. Moyens adjuvants

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

3.2.7.4. Indications

Avant le SIDA, les cryptococcoses étaient peu fréquentes et aucune étude thérapeutique comparative d'envergure n'était possible ; le traitement était basé sur certaines recommandations simples. Aujourd'hui, de nombreuses études ont permis l'établissement d'un traitement beaucoup mieux codifié surtout pour les patients immunodéprimés par le VIH [45]. Ainsi le choix du traitement dépendra essentiellement du site anatomique de l'infection, l'état clinique et du statut immunitaire du patient.

🚑 Chez le sujet immunocompétent

- Les localisations pulmonaires, osseuses, cutanées, viscérales ou urinaires : dans les cas de cryptococcose pulmonaire isolée et asymptomatique : une surveillance clinique et biologique pendant 2 à 3 mois suffira. Dans les cas symptomatiques, un traitement à base de Fluconazole 200-400 mg/jour pendant 3 à 6 semaines est indiqué.

Chez les sujets atteints de cryptococcose asymptomatique, une antigénémie positive dans le sérum avec un titre $> 1/8$, ou ceux ayant une localisation urinaire ou cutanée, le traitement recommandé est le Fluconazole (FCZ) 200/400 mg/j pendant 3 à 6 mois [4]. Dans le cas contraire, chez les porteurs sains de *Cryptococcus neoformans*, un traitement standard est recommandé à base d'Am B 0,7-1 mg/kg/j plus Flucytosine (100 mg/kg/j) pendant 2 semaines,

suivit d'un traitement à base de FCZ (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines. Le traitement d'entretien avec le Fluconazole peut être continué pendant 6 à 12 mois et dépend de l'état clinique du patient.

Les sujets immunodéprimés par autres causes que l'infection par le VIH peuvent être traités par le même schéma en tenant compte du site de l'infection [36].

Chez les sujets immunodéprimés par le VIH

Chez le sujet séropositif au VIH, le traitement de la cryptococcose est toujours obligatoire quelle que soit la localisation [27].

- **Chez les patients présentant une localisation pulmonaire isolée ou urinaire**, le Fluconazole (FCZ) à 200- 400 mg/j est indiqué. L'impact d'un traitement antirétroviral puissant évoqué auparavant est de plus en plus discuté. Il est donc recommandé chez les sujets de VIH+ de maintenir le traitement jusqu'à amélioration de l'état clinique et une augmentation du taux de CD4 ≥ 200 cellules /mm³ [46]. Les patients qui ne tolèrent pas le FCZ peuvent prendre comme alternative l'Itraconazole (ICZ) 200-400 mg/j.
- **Chez les patients immunodéprimés sévères**, une combinaison de Fluconazole 400mg/j plus Flucytosine 100-150 mg/j peuvent être utilisée pendant 10 semaines.
- **La localisation neuroméningée** : C'est ici que l'approche thérapeutique est la mieux codifiée.

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

Après 10 semaines de traitement, la dose de FCZ peut être réduite à 200 mg/j et dépend de l'état clinique du patient et un taux de CD4 ≥ 500 cellules/mm³ et un bon état clinique puis continuer pendant 6 mois. Le second schéma consiste à donner de l'Am B (0,7-1 mg/kg/j) plus 5FC (100 mg/kg/jr pendant 10 semaines, suivis par le FCZ (200-400 mg/j). La forme lipidique de l'Am B peut être une alternative chez les patients ayant une mauvaise fonction rénale [79].

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

patients dont la maladie est assez grave avec ou sans atteinte neuroméningée, le traitement de choix est l'Am B (0,5-1 mg/kg/j) pendant 6-10 semaines. Dans le cas contraire chez les porteurs sains de cryptocoque, un traitement standard peut être recommandé à base d'Am B (0,7-1 mg/kg/j) puis la Flucytosine (5FC) 100 mg/kg/j pendant 2 semaines, suivis d'un traitement à base de FCZ (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines.

Le traitement d'entretien avec le FCZ doit être continué pendant 6 à 12 mois et dépend de l'état clinique du patient [2]. Les sujets immunodéprimés par autre cause que le VIH peuvent être traités par le même schéma en tenant compte du site de l'infection.

Le traitement d'entretien doit être d'une part en fonction des critères de gravité initiaux de la cryptococcose, et d'autre part en fonction des autres paramètres du patient (qualité de vie, interférences médicamenteuses...). Enfin devant tous cas de cryptococcose neuroméningée une attention particulière sur la prise en charge de la pression intracrânienne est impérative pour assurer un bon résultat clinique [47].

3.2.8. Pronostic

Le pronostic de cette affection est péjoratif, nécessitant un diagnostic et un traitement précoce. L'évolution sous traitement peut être suivie par le dosage régulier de l'antigène cryptococcique dans le LCS à J15, M2 et M12 et la régression des lésions cérébrales (TDM/IRM) dès M1[48].

4. METHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude

L'étude a été menée dans les services de laboratoire et des maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire du Point G (CHU du Point-G).

➤ Présentation hôpital du Point G :

L'hôpital du Point G a été construit de 1906 à 1913 sur une superficie de 25 hectares et était administré par les médecins militaires français jusqu'à 1958. Aujourd'hui l'hôpital du Point G est la plus grande formation sanitaire du Mali et est la dernière référence. Géographiquement l'hôpital du Point G est situé sur la colline au nord de la ville de Bamako à 9,1 km du centre-ville, face de Koulouba et il reçoit beaucoup de patients référés.

Il comprend :

- L'unité des urgences et de réanimation
- Les services de médecine et de spécialités médicales : maladies infectieuses, cardiologie, hémato-oncologie, médecine interne, néphrologie, neurologie, pneumologie, psychiatrie, rhumatologie.
- Les services de chirurgie et de spécialités chirurgicales : anesthésie réanimation, chirurgies A et B, gynéco-obstétrique.
- Les services médicaux techniques et le laboratoire : imagerie médicale, la médecine nucléaire, le laboratoire de biologie médicale et de l'hygiène hospitalière, anatomie pathologique et la pharmacie hospitalière.
- Deux centres pour la prise en charge de la COVID 19.

➤ Présentation du service des maladies infectieuses et tropicales du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du point G :

C'est le service national de référence en matière de prise en charge de toutes les pathologies infectieuses et tropicales au Mali. Il participe à la formation pratique des étudiants en médecine et des médecins inscrits pour le diplôme d'Etudes Spécialisées en Maladies Infectieuses et Tropicales. Il est abrité par un bâtiment à deux niveaux :

-Au rez-de-chaussée, se trouvent :

- Douze salles d'hospitalisations,
- Deux salles de consultations,

- Une salle d'accueil,
- Le bureau du major,
- Le bureau des infirmières,
- Le bureau des médecins en spécialisation,
- Le bureau des thésards,
- Le bureau des techniciens de surface,
- Un hall pour les patients et accompagnants,
- Une pharmacie
- Dix toilettes pour les accompagnants et les personnels

Le service a une capacité d'hospitalisation de 29 lits, répartis entre deux unités (AB et C) :

- L'unité C comporte quatre salles de quatre lits
- L'unité AB comporte cinq salles à deux lits et trois salles d'un lit chacun.

- A l'étage, se trouvent :

- Un bureau pour chaque Professeur
- Les bureaux des médecins,
- Une salle des archives,
- Une salle d'unité de recherche,
- Une salle de cours,
- Deux toilettes pour les personnels.

Le personnel du service se répartit comme suit :

- Deux Professeurs titulaires des Maladies Infectieuses,
- Trois Maitres de conférences,
- Quatre Médecins Chargés de recherches,
- Un Médecin praticien hospitalier,
- Un Psychologue,
- Dix-huit Docteurs pour le DES (Diplôme d'étude spécialisée),
- Deux Infirmiers techniciens supérieurs de santé,
- Trois Infirmiers techniciens de santé,
- Un Aide-soignant,
- Quatre Techniciens de surface.

➤ **Présentation du laboratoire :**

Le laboratoire du CHU du Point G comprend :

- Un secrétariat ;
- Une salle d'attente ;
- Deux salles de prélèvements (une pour les prélèvements sanguins et l'autre pour les prélèvements génitaux)
- Deux magasins,
- Une chambre froide,
- Une salle de stérilisation,
- Une salle de laverie,
- Deux toilettes,
- Une salle de garde

Quatre (4) bureaux répartis comme suit :

- Un pour le Chef de service,
- Deux pour les biologistes,
- Un pour le major,

Des unités qui sont :

- La biochimie,
- La microbiologie,
- L'hématologie,
- Sérologie,
- La biologie moléculaire,
- La Banque de sang,

4.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et analytique à collecte prospective. Elle s'est déroulée sur une période de 3 mois allant du 1er juillet au 30 septembre 2023.

4.3. Population d'étude

L'étude concernait l'ensemble des patients vivant avec le VIH/SIDA qui ont bénéficié d'un test d'antigénémie de la cryptococcose neuroméningée.

4.3.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude

- Tout patient atteint du VIH/SIDA consentant de participer à l'étude, ayant réalisé un test d'antigénémie pour la détection de la cryptococcose pendant la période d'étude.
- Tout patient âgé de 18 ans et plus ayant accepté de participer à l'étude,

4.3.2. Critères de non inclusion

N'ont pas été incluses dans l'étude les personnes vivant avec le VIH non consentant de participer à l'étude.

Les patients non séropositifs au VIH

4.3.3. Echantillonnage

Nous avons procédé à un échantillonnage non probabiliste avec inclusion exhaustive des patients en prenant tous les cas de personnes vivant avec le VIH/SIDA qui répondent aux critères d'inclusions pendant la période de l'étude.

4.4. Variables étudiées

4.4.1. Données sociodémographiques

- Sexe
- Âge
- Profession
- Statut marital
- Niveau d'instruction

4.4.2. Données cliniques

- Symptômes cliniques
- IMC
- Comorbidité
- Thérapeutiques

4.4.3. Données de laboratoire

- Nature du prélèvement : Sérum
- Test utilisé : Test d'antigène

4.5. Matériel

4.5.1. Matériel de prélèvement

- Seringue
- Aiguille
- Coton
- Alcool
- Garrot
- Tube sec pour le test de VIH et Antigénémie
- Gants
- Tube EDTA pour la charge virale et le taux de CD4.

4.5.2. Matériel technique

- Boite de Bio-RDT CryptoPS
- Pipette 100-1000ul de type CYAN
- Embout
- Gants
- Centrifugeuse de type Jouan CT.2

4.5.3. Réactifs

-BIO-RDT CryptoPS

4.6. Collecte des données

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients au niveau du service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G.

Les étudiants en exercice de thèse ou les médecins chargés du lit des patients nous informaient sur les cas suspects de la cryptococcose et établissaient au moins deux fiches de demande d'examen pour chaque patient :

- Une fiche pour le taux de CD4 et la charge virale
- Une fiche pour le test d'antigénémie.
- Une troisième fiche d'analyse était également donnée aux patients dont leurs statuts du VIH étaient encore non confirmés pour la confirmation et le typage.

4.7. Saisie et analyse des données

Les données ont été enregistrées sur une fiche d'enquête préétablie. La saisie et l'analyse des données ont été fait à l'aide du logiciel SPSS 25. Les statistiques ont été décrites ; les proportions ont été calculées pour les variables qualitatives et les moyenne \pm (écart type) pour les variables quantitatives. Les résultats ont été présentés sous forme de figure et des tableaux en fonction de la positivité ou de la négativité du test d'antigénémie. Le test statistique χ^2 ou Test de Fischer a été utilisé pour comparer les fréquences des variables catégorielles. La valeur seuil de significativité fixé à 5%.

4.8. Aspects éthiques

L'éthique faisait partie intégrante dans la présente étude, les principes d'éthiques ont été respectés : le consentement libre et éclairé des participants a été obtenu avant leur inclusion. Ce consentement a été fondé sur une information complète et précise et comprise. Un numéro anonyme a été attribué à chaque participant. Aucune information permettant de reconnaître les sujets n'a été collectée L'enquête a commencé après l'obtention de l'autorisation du chef de service de laboratoire et celui des maladies infectieuse et tropicale du centre hospitalier universitaire du Point G (CHU du Point-G).

5. RESULTATS

Les données sociodémographiques Au cours de la période d'étude, nous avons enregistré 30 patients vivant avec le VIH/Sida ayant réalisé le test d'antigénémie de la cryptococcose dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point-G.

5.1. Les données sociodémographiques

Tableau I : Répartition des patients selon les données sociodémographiques

	Effectifs	Pourcentage
Sexe		
Masculin	13	43,3
Féminin	17	56,7
Total	30	100,0
Tranche d'âge		
18 à 25	4	13,3
25 à 32 ans	7	23,3
32 à 45 ans	12	40,0
Sup à 45 ans	7	23,3
Total	30	100,0
Statut matrimonial		
Marié	23	76,7
Veuf (ve)	3	10,0
Célibataire	2	6,7
Divorcé(e)	2	6,7
Total	30	100,0
Niveau d'instruction		
Non scolarisé	15	50,0
Primaire	9	30,0
Secondaire	4	13,3
Supérieur	2	6,7
Total	30	100,0

Dans cette étude les 32 à 45 ans représentaient 40% des patients dont âge moyen était de 37,13 ans et avec des extrêmes de 18 et 61 ans.

Le sexe féminin a été le plus fréquent dans 56,7% des cas chez les patients. Les patients étaient mariés dans 76,7% des cas. La plupart des patients n'étaient pas instruits soit 50% des cas.

5.2. Données biologiques

5.2.1. Prévalence du test d'antigénémie :

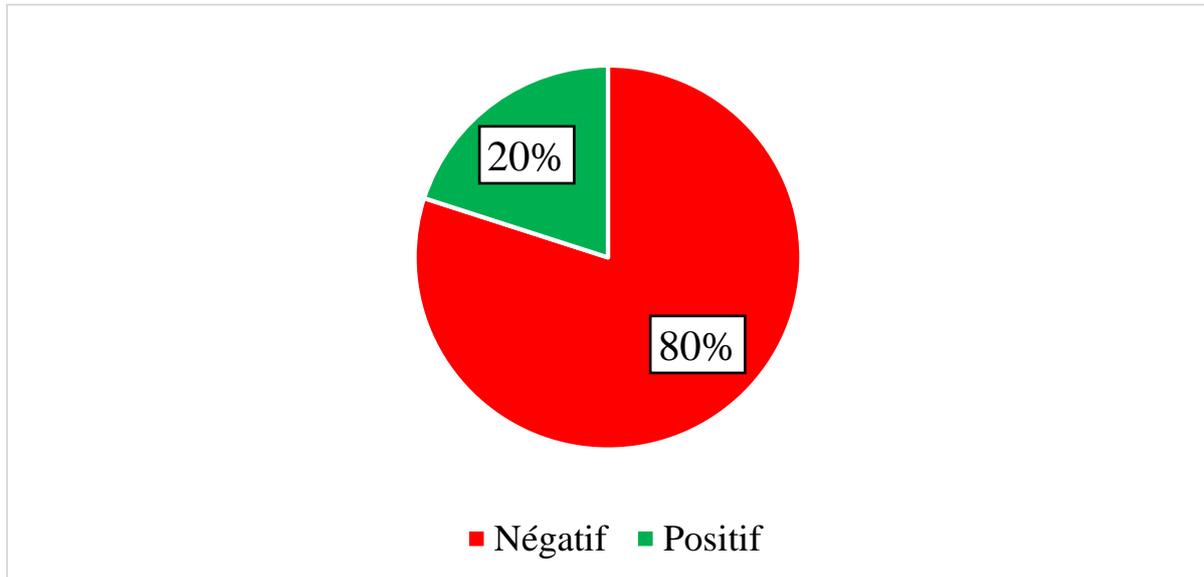


Figure 7 : Répartition des patients selon le test d'antigénémie

Le test d'antigénémie de la cryptococcose était positif chez 20% des patients.

5.2.2. Répartition des patients selon le type du VIH :

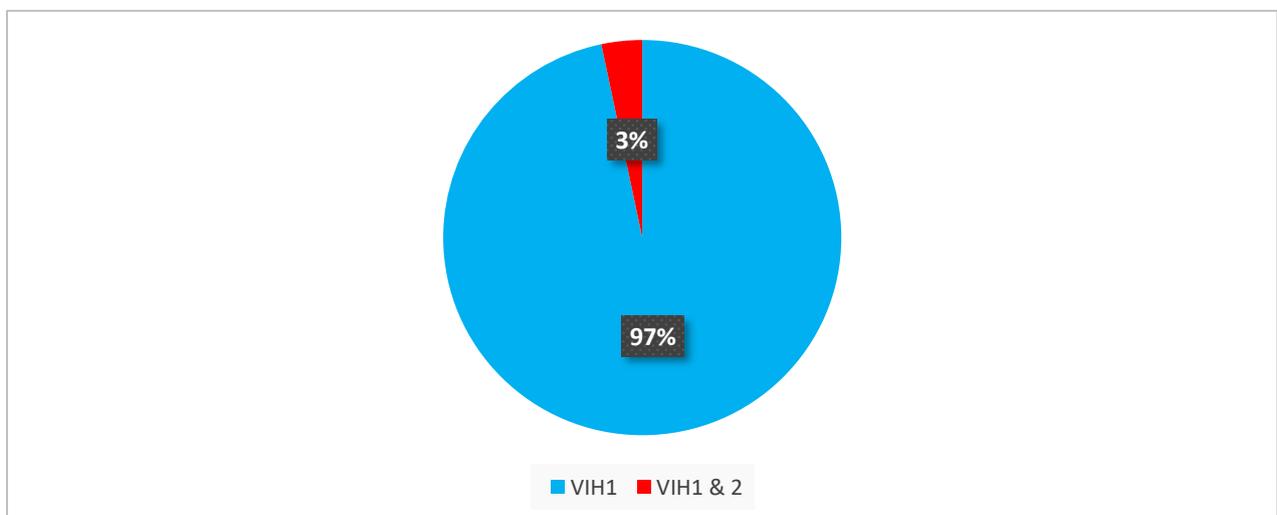


Figure 8 : Répartition des patients selon le type du VIH

La quasi-totalité des patients avaient le VIH de type 1 soit 96,7% des cas

5.2.3. Répartition des patients selon le taux de CD4

Tableau II : Répartition des patients selon le taux de CD4

Taux de CD4	Effectifs	Pourcentage
< 100 cellules/mm ³	22	73,3
≥ 100 cellules/mm ³	8	26,7
Total	30	100,0

Le taux de CD4 était inférieur à 100 cellules/mm³ chez 73,3% des patients. Le nombre moyen de CD4 était de 141± 46 cellules/mm³ avec des extrêmes de 5 et 1083 cellules/mm³.

5.2.4. Association entre le taux de CD4 et le test d'antigénémie

Tableau III : Association entre le taux de CD4 et le test d'antigénémie de la cryptococcose.

Taux de CD4	Test d'antigénémie		Total
	Négatif	Positif	
< 100 cellules/mm ³	16	6	22
≥ 100 cellules/mm ³	8	0	8
Total	24	6	30

Test exact de Fisher, p = 0,155

Parmi les patients ayant un taux de CD4 supérieur à ≥ 100 cellules/mm³, aucun n'avait un test d'antigénémie de cryptococcose positif. Cependant, cette association n'était pas statistiquement significative.

5.2.5. Répartition des patients selon la charge virale

Tableau IV : Répartition des patients selon la charge virale

Charge virale	Effectifs	Pourcentage
< 1 000 copies/ml	10	33,3
≥ 1 000 copies /ml	20	66,7
Total	30	100,0

La charge virale était supérieure à 1 000 copies/ml chez 66,7% des patients. Le nombre moyen de charge virale était de 275726± 137553 copies/ml avec des extrêmes de 0 et 3040357 copies/ml.

5.2.6. Association entre la charge virale et le test d'antigénémie

Tableau V : Association entre la charge virale et le test d'antigénémie de la cryptococcose.

Charge virale	Test d'antigénémie		Total
	Négatif	Positif	
< 1 000 copies/ml	9	1	10
≥ 1 000 copies /ml	15	5	20
Total	24	6	30

Test exact de Fisher, $p = 0,633$

Parmi les patients ayant une charge virale supérieur à ≥ 1000 copies /ml, 5/6 soit 83,3% était ceux ayant un test d'antigénémie de cryptococcose positif. Cependant, cette association n'était pas statistiquement significative.

5.3. Données cliniques

5.3.1. Répartition des patients selon les symptômes cliniques

Tableau VI : Répartition des patients selon les symptômes cliniques

Symptôme	Effectifs	Pourcentage
Céphalée	28	93,3
Fièvre	26	86,7
Vertige	24	80,0
Coma	5	16,7
Agitation	15	50,0
Convulsion	4	13,3
Déficit moteur	4	13,3
Œdèmes des MI	3	10,0
Raideur de la nuque	2	6,7
Kernig positif	2	6,7
Autres	4	13,3

Les céphalées, la fièvre et le vertige étaient les symptômes cliniques retrouvés chez respectivement 93,3%, 86,7% et 80% des patients.

5.3.2. Répartition des patients selon IMC :

Tableau VII : Répartition des patients selon le score d'IMC kg/m²

Score IMC	Effectifs	Pourcentage
Inf à 18,5	28	93,4
18,5 à 25	1	3,3
Sup à 25	1	3,3
Total	30	100,0

L'indice de masse corporel était inférieur à 18,5 kg/m² chez 93,3% les patients

5.3.3. Répartition des patients selon la présence de comorbidités

Tableau VIII : Répartition des patients selon la présence de comorbidités

Comorbidités	Effectifs	Pourcentage
Paludisme	21	70,0
Candidose buccale et ou œsophagienne	16	53,3
Toxoplasmose cérébrale	13	43,3
Tuberculose	11	36,7
Infection (sepsis)	9	30,0
Ulcère gastroduodéal	8	26,7
Méningite	8	26,7
Pneumopathies bactériennes non TB	7	23,3
Consommation d'alcool	6	20,0
Diabète	4	13,3
Ag Hbs positif	2	6,7
Abcès cérébral	1	3,3
Grossesse	1	3,3
Usage de drogues illicites	1	3,3
Stigmatisation par la société	1	3,3

Dans l'étude 93,3% des patients présentaient d'autres maladies dominées par le paludisme (70%) et les candidoses buccales ou œsophagiennes (53,3%).

5.4. Données thérapeutiques

5.4.1. Répartition des patients selon la durée du traitement :

Tableau IX : Répartition des patients selon la durée du traitement

Durée du traitement ARV	Effectifs	Pourcentage
Inf à 5 mois	19	63,3
5 à 12 mois	5	16,7
13 à 36 mois	2	6,7
Sup à 36 mois	4	13,3
Total	30	100,0

Dans notre étude beaucoup de nos patients avaient une durée du traitement inférieure à 5 mois soit 63,3% des cas.

5.4.2. Répartition des patients selon l'échec thérapeutique :

Tableau X : Répartition des patients selon l'échec thérapeutique

	Effectifs	Pourcentage
Echec thérapeutique	(n=30)	
Non	14	46,7
Oui	16	53,3
Type d'échec	(n=16)	
Clinique	8	50,0
Immunologie	6	37,5
Virologique	2	12,5

Les patients avaient fait un échec thérapeutique dans 53,3% dont l'échec clinique (50%), immunologique (37,5%) et virologique (12,5%).

5.4.3. Répartition des patients selon le traitement reçu :

Tableau XI : Répartition des patients selon le traitement reçu

Traitement reçu	Effectifs (n=30)	Pourcentage
Chimio prophylaxie ou cotrimoxazole	25	83,3
Traitement antifongique	12	40,0
TARV	24	80,0

La majorité des enquêtés avait reçus le Chimio prophylaxie ou cotrimoxazole comme traitement dans 83,3% des cas.

5.5. Descriptions des cas de cryptococcose

Cas 1 :

Il s'agit d'un patient de 37ans chauffeur, marié, père de 3 enfants ayant tous moins de 15ans, sans antécédent chirurgical connu, sous antituberculeux depuis 4mois, immunodéprimé su VIH type1, non informé et non initié au TARV admis au service pour agitation plus toux

Anamnèse : Notre anamnèse retrouve. **Symptômes :** toux, fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement, vomissement, céphalée.

Début : 3semaines

Examen physique : Notre examen physique retrouve

Score de Glasgow à 11/15, râles dans les deux champs pulmonaires, agitation, raideur de la nuque, pâleur conjonctivale, altération de l'état général, fièvre à 39,8°C, fréquence respiratoire à 29cycles/min, fréquence cardiaque à 140batments/min, IMC à 13,33KG /m2, pression artérielle à 110/60mmHg

Diagnostics positifs : Cryptococcose neuroméningée, tuberculose multifocale (pulmonaire et neuroméningée), malnutrition aigüe sévère forme marasme, Sepsis secondaire à une infection pulmonaire

Examens complémentaires réalisés : Antigenémie cryptococcique positive, Coloration à l'encre de chine du liquide céphalo-spinal positive, présence de *Mycobacterium tuberculosis* dans le liquide céphalo-spinal et au GenExpert, goutte épaisse négative, taux de CD4=83cellules/ul, Charge virale=5788copies/ml, taux d'hémoglobine=8,3g/dl, créatinémie=65umol/l clairance= 136,93ml/min, transaminases : ASAT=72UI/l, ALAT=25UI/l

Scanner cranio-encéphalique en faveur d'une encéphalite bi-frontale, pariétale droite et sous corticale.

Radiographie thoracique de face : Accentuation de la trame pulmonaire basithoracique droite en faveur d'un syndrome bronchique. A noter une pleurésie de faible abondance.

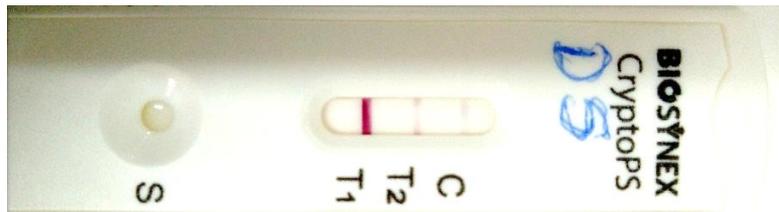


Figure 9: Image du TDR de l'antigenémie du cas 1

Cas 2 :

Il s'agit d'un patient de 33ans, chauffeur, père de 4 enfants ayant tous moins de 15ans sans antécédent médico-chirurgical connu, immunodéprimé du VIH type1 non informé et non initié au TARV admis au service pour toux productive, désaturation et altération de l'état général

Anamnèse : Notre anamnèse retrouve. **Symptômes :** Asthénie, anorexie, toux productive, douleur thoracique, vomissement, céphalée, fièvre

Début= 1semaine

Examen physique : Notre examen physique retrouve. Altération de l'état général, enduits blanchâtres sur la langue, râles crépitants dans les deux champs pulmonaires, température à 38°C, pression artérielle à 125/82mmHg, fréquence respiratoire à 39cycles/min, fréquence cardiaque à 125batments/min, saturation en oxygène à 89% AA

Diagnostics positifs : Cryptococcose neuroméningée, tuberculose pulmonaire, paludisme simple.

Examens complémentaires réalisées : Antigenémie cryptococcique positive, recherche de *BARR* dans les expectorations positives, gouttes épaisse positive, taux de CD4=7cellules/ul, charge virale= 3040357copies/ml, taux d'hémoglobine=11,3g/dl, Transaminases : ASAT=46UI/l, ALAT=39UI/l, créatinémie=107umol/l, clairance=90,584ml/min

Radiographie thoracique en faveur d'une bronchite basale bilatérale plus marquée au côté droit

Scanner thoracique : Adénopathies médiastinales associées à des micronodules branchées dans les 2 champs pulmonaires : Pneumopathie spécifique (*Bacille de koch*).



Figure 10: Image du TDR de l'antigénémie du cas 2

Cas 3 :

Il s'agit d'une patiente de 27ans, infirmière, mariée (mari positif au VIH1), mère d'un enfant de 4ans également positif au VIH1, sans antécédent médico-chirurgical connu, immunodéprimé au VIH type1 sous TLD depuis 8mois admise au service pour convulsion tonique

Anamnèse : Notre anamnèse retrouve. **Symptômes :** convulsion, céphalée, vomissement, trouble visuel, anorexie, asthénie, fièvre, vertige

Début : 2semines

Examen physique : Notre examen physique retrouve. Raideur de la nuque, signe de Kerning et Brudzinski positifs, altération de l'état général, pression artérielle à 105/67mmHg, fréquence respiratoire à 26cycles/min, fréquence cardiaque à 124battements/min, température à 38,3°C,

Diagnostics positifs : Cryptococcose neuroméningée, paludisme grave forme neurologique, toxoplasmose cérébrale probable, méningite bactérienne

Examens complémentaires réalisés : Antigénémie cryptococcique positive, coloration à l'encre de chine du liquide céphalo-spinal positive, goutte épaisse positive, taux de CD4= 15cellules/ul, charge virale=176000copies/ml, taux d'hémoglobine=11g/dl, créatinémie=72umol/L, Transaminases : ASAT=19UI/l, ALAT= 21UI/l, clairance= 108,7ml/min,

ECBC du liquide céphalo-spinal : glucorachie= 2,27mmol/l, protéinorachie=0,89g/l, présence de coloration de Gram négatif

Scanner cérébral d'aspect normal.



Figure 11: Image du TDR de l'antigenémie du cas 3

Cas 4 :

Il s'agit d'une patiente de 37ans, couturière, mariée et mère de 2ans dont 1 a moins de 15ans, sans antécédent chirurgical connu, sous antituberculeux depuis 3mois, immunodéprimée au VIH type 1 sous TLD depuis 7mois admise au service pour altération de l'état générale

Anamnèse : Notre anamnèse retrouve. **Symptômes :** céphalée, fièvre, convulsion, altération de la conscience, asthénie

Début : 4jours

Examen physique : Notre examen physique retrouve. Altération de l'état général, propos incohérents, raideur rachi-cervical, obnubilation, enduits blanchâtres sur la langue, score de Glasgow à 13/15, pression artérielle à 157/101mmHg, fréquence cardiaque à 150batments/min, fréquence respiratoire à 30cycles/min, température à 40°C, IMC à 16,30kg/m²

Diagnostics positifs : Cryptococcose neuroméningée, candidose buccale, malnutrition aigüe sévère, méningo-encéphalite d'origine bactérienne, paludisme grave forme neurologique

Examens complémentaires réalisés : Antigenémie cryptococcique positive, goutte épaisse positive, coloration à l'encre de chine du liquide céphalo-spinal négative, taux de CD4=95cellules/ul, Charge virale indétectable, taux d'hémoglobine=8,8g/dl, créatinémie=83,39umol/l, clairance=85,83ml/min, transaminases : ASAT=17,14UI/l, ALAT=27,13UI/l

Scanner en faveur d'une méningo-encéphalite compliquée d'un petit foyer d'abcès frontal gauche.

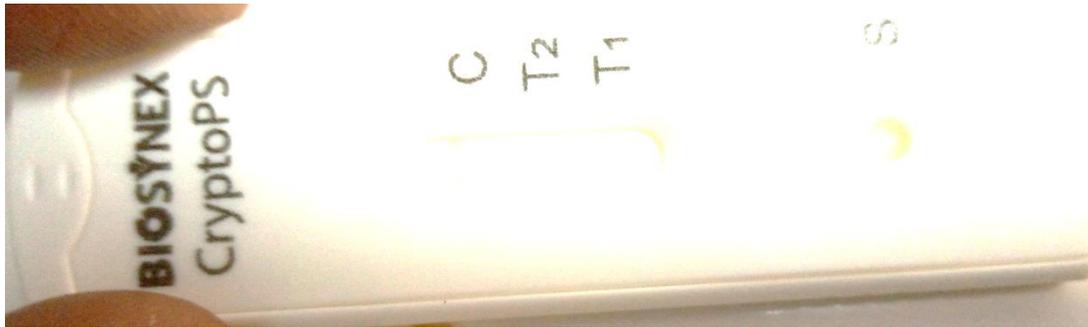


Figure 12: Image du TDR de l'antigénémie du cas 4

Cas 5 :

Il s'agit d'une patiente de 46ans, ménagère, divorcée, mère de 4 enfants dont 1 moins de 15ans, sans antécédent chirurgical connu avec un antécédent d'ulcère gastroduodénale non documenté et de tuberculose depuis 7ans, immunodéprimée au VIH type 1 sous traitement depuis 10ans admise au service pour altération de l'état général plus propos incohérents

Anamnèse : Notre anamnèse retrouve. **Symptômes :** Agitation, propos incohérents, anorexie, amaigrissement, asthénie, toux productive, douleur abdominale, céphalée, vertige

Début : 4semaines

Examen physique : Notre examen physique retrouve. Altération de l'état général, raideur de la nuque, signe de brudzinski positif, subictère, ascite de grande abondance, enduits blanchâtres sur la langue, œdème des membres inférieurs prenant du godet, pression artérielle à 109/67mmHg, fréquence cardiaque à 134batments/min, fréquence respiratoire à 32cycles/min, température=38,9°C

Diagnostics positifs :

Cryptococcose neuroméningée, tuberculose multifocale (pulmonaire, péritonéale et neuroméningée), coïnfection VIH/ hépatite B, malnutrition aigüe sévère forme mixte, candidose buccale

Examens complémentaire réalisés : Antigénémie cryptococcique positive, coloration à l'encre de chine du liquide céphalo-spinal négative, *Mycobacterium tuberculosis* détecté dans le liquide céphalo-spinal, dans le liquide d'ascite et au GenXpert, Ag Hbs positive, taux de CD4=5cellules/ul, charge virale= 134435copies/ml, taux d'hémoglobine=10,2g/dl, tansaminases : ASAT= 163UI/l, ALAT= 70UI/l, glycémie=2,6mmol/l

Radiographie thoracique : Micro opacités nodulaires disséminés sur tout le thorax en faveur de miliaire tuberculeuse.



Figure 13: Image du TDR de l'antigénémie du cas 5
Cas 6 :

Il s'agit d'une patiente de 18ans, élève, sans antécédent médico-chirurgical connu, célibataire sans enfant, immunodéprimée au VIH type 1, sous TLD depuis 3mois admise au service pour syndrome infectieux

Anamnèse : Notre anamnèse retrouve : **Symptômes :** toux productive, diarrhée glaireuse non sanguinolente, amaigrissement, asthénie, anorexie, odynophagie, yeux rouges, fièvre, vertige, céphalée

Début : 4semaines

Examen physique : Notre examen physique retrouve

Agitation, altération de l'état général, râles crépitants dans les champs pulmonaires, pâleur conjonctivale, enduits blanchâtres sur la langue à fond érythémateux, sécrétion purulente des yeux, multiples ulcérations douloureuses à fond propre sur les organes génitaux externes, pression artérielle à 93/43mmHg, fréquence cardiaque à 121batments/min, fréquence respiratoire à 36cycles/min, saturation en oxygène à 95%, IMC à 19,07kg/m², température à 37,8°C

Diagnostics positifs : Cryptococcose neuroméningée, sepsis secondaire à une infection pulmonaire et/ou digestive, candidose bucco-œsophagienne, herpès génitale, conjonctivite purulente

Examen complémentaire réalisés : Antigénémie cryptococcique positive, coloration à l'encre de chine du liquide céphalo-spinal négative, recherche de *BAAR* et GenXpert négatives, goutte épaisse négative, taux de CD4=65cellule/ul, charge virale= 179100 copies/ml, taux d'hémoglobine=8,1g/dl, créatinémie=86,35umol/ml, clairance=69,86ml/min, transaminases : ASAT=17,2UI/l, ALAT=45,69UI/l

Radiographie thoracique de face : Accentuation de la trame bronchique en faveur d'un syndrome bronchique

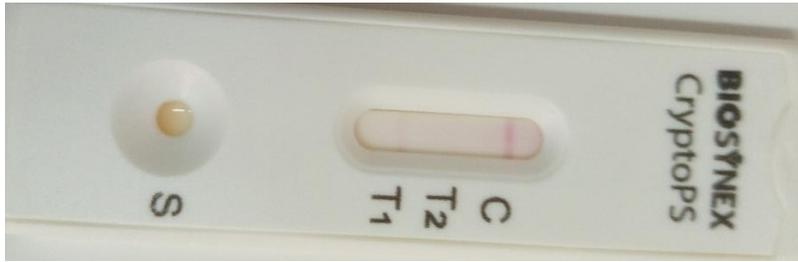


Figure 14: Image du TDR de l'antigenémie du cas 6

6. DISCUSSION

Au cours de notre étude, nous avons enregistré 30 patients vivant avec le VIH hospitalisé dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G qui ont réalisé un test d'antigénémie de la cryptococcose. Cette étude présente quelques limites notamment la petite taille de l'échantillon du fait de manque de test au niveau du laboratoire du CHU du Point-G et le manque de données du taux de CD4 et de charge virale chez certains patients qui ont été finalement exclus de l'étude.

Malgré ces limites, l'étude nous permet non seulement de décrire le résultat du test d'antigénémie et de connaître la prévalence de la cryptococcose diagnostiquée à partir de ce test mais aussi elle nous permet de faire une description des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients vivant avec le VIH présentant la cryptococcose neuroméningée.

6.1. Résultats du test d'antigénémie de la cryptococcose

Dans cette étude, le test d'antigénémie de la cryptococcose était positif chez 20% des patients. Par contre l'examen direct à la coloration à l'encre de chine a été effectué par 46,7% des patients parmi lesquels il était positif dans 14% des cas. Fait intéressant dans notre étude est que parmi les quatorze (14) patients qui ont effectué les deux examens (test d'antigénémie de la cryptococcose et l'examen direct à la coloration à l'encre de chine), le test d'antigénémie était positif chez 3 patients ayant un examen direct à la coloration à l'encre de chine négatif, le coefficient de concordance de Kappa était de 0,462 soit 46%. Ces résultats traduisent la plus grande sensibilité du test d'antigénémie dans le diagnostic de la cryptococcose.

Dans l'étude de Zono B et al [49], la détection de l'antigène cryptococcique (CrAg) était le principal outil de diagnostic du cryptococcose neuroméningée (taux de positivité de 95 % sur 66 échantillons confirmés).

Comparé à d'autres études, le taux de positivité de la culture et l'identification des taches d'encre de *Cryptococcus* India étaient très faibles dans l'étude de Ngouana TK et al [50] au Cameroun. Pour Kabanda T et al [51], la détection du CrAg a montré plus de sensibilité dans les situations cliniques (100 %) que la culture (95,7 %) et la coloration à l'encre de Chine (93,6%).

Le faible taux de positivité de la microscopie directe et de la culture trouvé dans cette étude pourrait être causé par les conditions de stockage sous-optimales des échantillons avant analyses et/ou par une faible charge fongique probable dans le LCR dans certains échantillons [52]. Selon la littérature le Cr-Ag peut diagnostiquer une infection en moyenne trois semaines plus tôt que les symptômes ou les frottis de cryptococcose neuroméningée [53].

La cryptococcose neuroméningée touche les jeunes d'Afrique subsaharienne avec une incidence médiane de 3,2%, contrairement à l'Europe occidentale et centrale et à l'Océanie où l'incidence médiane est la plus faible, autour de 0,1% [54]. Le premier cas de cryptococcose neuroméningée diagnostiqué au Royaume-Uni en 2004 a été importé d'Afrique du Sud par un patient séropositif [55]. Le nombre de cas par an est très variable en Afrique d'une année à l'autre et au sein d'une même région. Ceci est remarqué dans plusieurs études, où le nombre de cas variait de 0,75 cas par an au Maroc à 230 cas en Zambie [56–59]. Dans notre étude d'une durée de trois mois et sur trente échantillons, nous avons diagnostiqué six cas de cryptococcose soit 20%

6.2. Données sociodémographiques

6.2.1. Age

Dans notre étude les patients âgés de 32 à 45 ans représentaient 40% des cas. L'âge moyen était de $37,13 \pm 11$ ans avec des extrêmes allant de 18 à 61 ans. Ce résultat était comparable à celui de Houinsou SA [60] qui avait trouvé dans son étude, une tranche d'âge comprise entre 30 et 40 ans dans 55,6% des cas avec un âge moyen de $33,44 \pm 4,53$ ans et des extrêmes de 27 à 40 ans.

Dans l'étude de Oulachger Y [61], l'âge moyen était de 38 ans avec des extrêmes comprises entre 19 et 64 ans. Zohra H [62] dans son étude, a rapporté une tranche d'âge de 20 à 40 ans dans 55,7%. En République Démocratique du Congo, Zono B et al [49] ont trouvé un âge moyen de $42,83 \pm 9,5$ ans avec une tranche d'âge de 31 à 62 ans. La tranche d'âge de 35 à 44 ans a été la plus touchée, à 34,8%. Ces résultats sont liés à la vulnérabilité au VIH de la population jeune, qui est la plus sexuellement active, facteur de risque majeur de la cryptococcose neuroméningée [49,63].

6.2.2. Sexe

Dans notre étude le sexe féminin a été le plus fréquent soit dans 56,7% des cas avec un sex ratio (H/F) de 0,76. Ce résultat est différent de ceux de Houinsou SA [60] et Oulachger Y [61] qui dans leurs études ont rapporté une prédominance masculine soit dans respectivement 55,56% et 72,7% des cas avec des sex ratio de 1,25 et 2,4.

Dans l'étude de Bandadi et al [64], le sexe masculin était prédominant, 30 hommes contre seulement 10 femmes avec un sex ratio de 3.

6.2.3. Statut matrimonial

Dans notre étude, les mariés représentaient 76,7% des cas. Ce résultat était supérieur à ceux de Houinsou SA [60] et Oulachger Y [61] qui ont trouvés les mariés dans respectivement 58,5% et 51,5% des cas. Notre résultat était proche de celui de Dziéwouo R [65] qui dans son étude a trouvé les mariés dans 65,5% des cas.

6.3. Aspects cliniques

Les céphalées, la fièvre et le vertige étaient les symptômes cliniques retrouvés chez respectivement 93,3%, 86,7% et 80% des patients et l'indice de masse corporel était inférieur à 18,5 kg/m² chez 93,3% les patients. Zono et al [49] dans leur étude ont rapporté, les maux de tête, la fièvre et la perte de conscience étaient les plaintes les plus courantes. De même Assogba et al [54] ont trouvé les maux de tête, la fièvre, l'altération de la conscience et nausées et vomissements sont les symptômes les plus fréquemment rencontrés. L'implication des nerfs crâniens, en particulier des nerfs faciaux et oculomoteurs, a également été retrouvée [66]. Le *Cryptococcus neoformans* est l'un des agents pathogènes opportunistes conditionnels, survenant principalement chez les patients immunodéprimés présentant des symptômes multiples et graves, pouvant se présenter comme une forte fièvre, un essoufflement et d'autres manifestations, avec des lésions facilement disséminées et un taux de mortalité élevé [5,67].

Dans l'étude 93,3% des patients présentaient d'autres maladies dominées par le paludisme (70%) et les candidoses buccales ou œsophagiennes (53,3%). Résultat supérieur à celui de Koua K R [68] qui en ce qui concerne les affections opportunistes, nous rapporte dans son étude un taux de 75%. Dans celle d'Assogba et al [54] la candidose oropharyngée et la pneumonie tuberculeuse étaient les pathologies les plus courantes associées aux NMC. Dans l'étude de Liu S et al [53], 51,7% avaient d'autres infections fongiques, 14 patients (23,3%) avaient la tuberculose et 3 patients (5%) avaient le sarcome de Kaposi.

Ces affections sont des infections opportunistes présentant des signes cliniques classant les stades III ou IV du VIH/SIDA selon l'OMS. Ceci explique leur concomitant aux NMC pour lesquels un stade avancé d'immunosuppression cellulaire est un facteur clé [58,69]. La NMC est la méningite la plus aseptique caractérisée par des signes généraux non spécifiques et des symptômes méningés rugueux [3,54,70].

6.4. Aspects paracliniques

6.4.1. VIH

Dans notre étude, la sérologie VIH a été réalisée chez tous les patients et 29 sur 30 échantillons étaient porteurs de VIH de type 1 soit dans 96,7% des cas. Ce résultat est proche à celui de Houinsou SA [60] qui a rapporté 100% des cas de VIH de type 1. Dans l'étude de Derep V [71], le VIH1 était le plus représenté soit dans 92,3% des cas.

Ceci s'explique par le fait de la fréquence du VIH de type 1 dans le monde.

Dans notre étude beaucoup de nos patients avaient une durée du traitement inférieure à 5 mois soit 63,3% des cas. Ces résultats pourraient s'expliquer du fait que les patients nouvellement initiés au traitement antirétroviral ont d'abord un état clinique affaibli (avec un taux de CD4 bas) mais aussi ils ont du mal à suivre correctement le traitement ARV. La preuve est que dans l'étude les patients avaient fait un échec thérapeutique dans 53,3% des cas dominée par l'échec clinique (50%) suivi de l'échec immunologique (37,5%) et virologique (12,5%). Ces conditions peuvent favoriser la survenue des maladies opportunistes telles que la cryptococcose.

6.4.2. CD4 et charge virale

La cryptococcose neuroméningée est survenue à un stade d'immunodépression très avancé avec un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³ chez 73,3% des patients. Parmi les patients ayant un taux de CD4 supérieur à ≥ 100 cellules/mm³, aucun n'avait un test d'antigénémie de cryptococcose positif. Dans l'étude de Zono et al le taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ dans 81,9% des cas. Dans l'étude de Liu S et al, 86,7% avaient un nombre de lymphocytes CD4 + inférieur à 100 cellules/ μ l, ce qui est cohérent avec les rapports cliniques [5,72]. Le caractère opportuniste de la cryptococcose était déjà connu avant l'ère du VIH/SIDA.

Un déficit sévère de l'immunité à médiation cellulaire (nombre de CD4 < 100 cellules/mm³) est très souvent le principal facteur de NMC selon la littérature [73,74].

La charge virale est l'un des meilleurs paramètres du suivi des PVVIH, cette charge virale était supérieure à 1 000 copies/ml chez 66,7% des patients et parmi les patients ayant une charge virale supérieur à ≥ 1000 copies/ml, 5/6 soit 83,3% était ceux ayant un test d'antigénémie de cryptococcose positif.

CONCLUSION

Parmi les infections opportunistes survenant lors d'une infection par le VIH, la cryptococcose neuroméningée reste une préoccupation en raison de sa prévalence et de ses conséquences au Mali. Elle concerne principalement le jeune adulte féminin présentant une immunodépression avancée dans notre étude. La cryptococcose neuroméningée est une maladie sous-diagnostiquée en Afrique subsaharienne. Ce diagnostic est presque une condamnation à mort pour les patients vivant avec le VIH. Notre étude rapporte une efficacité de détection de la cryptococcose à l'aide du test d'antigénémie.

RECOMMANDATIONS

A la fin de l'étude nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités politiques et administratives

- 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 ;
- Promouvoir le diagnostic de la cryptococcose par le test d'antigénémie tout en assurant sa disponibilité ;
- Assurer l'accessibilité et la disponibilité des médicaments antifongiques pour une meilleure prise en charge thérapeutique des malades.

Au personnel médical

- Faire le dépistage de la cryptococcose chez tout patient vivant avec le VIH symptomatique.
- Promouvoir la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de cryptococcose

Aux populations

- Suivre régulièrement le traitement antirétroviral afin d'éviter la survenue des maladies opportunistes.

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. HIV and AIDS [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Wake RM, Molloy SF, Jarvis JN, Harrison TS, Govender NP. Cryptococcal Antigenemia in Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease: Pathophysiology, Epidemiology, and Clinical Implications. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2023;76(4):764-70.
3. French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS Lond Engl*. 3 mai 2002;16(7):1031-8.
4. Gari- Toussain M, Mondain-Miton V. Cryptococcose. In *Encycl. Med Chirurg : maladies infectieuses*. 1996 ; (8 – 613 – A -10).
5. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. août 2017;17(8):873-81.
6. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS Lond Engl*. 20 févr 2009;23(4):525-30.
7. Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, Cook BA, Elbireer AM, Kambugu A, et al. Serum Cryptococcal Antigen (CRAG) Screening is a Cost-Effective Method to Prevent Death in HIV- infected persons with CD4 $\leq 100/\mu\text{L}$ starting HIV therapy in Resource-Limited Settings. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 août 2010;51(4):448-55.
8. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR, et al. OUTCOMES OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN UGANDA BEFORE AND AFTER THE AVAILABILITY OF HAART. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juin 2008;46(11):1694-701.
9. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juin 2009;51(2):130-4.
10. Mbuagbaw JM, Biholong, Njamnshi AK. La Cryptococcose Neuro-Meningee Et L'infection Au Vih Dans Le Service De Medecine Du Centre Hospitalier Et Universitaire De Yaounde, Cameroun. *Afr J Neurol Sci [Internet]*. 2006 [cité 9 août 2023];25(2). Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/ajns/article/view/7583>
11. Dzierżęcki S, Ząbek M, Zaczyński A, Tomasiuk R. Prognostic properties of the association between the S-100B protein levels and the mean cerebral blood flow velocity in patients diagnosed with severe traumatic brain injury. *Biomed Rep*. juill 2022;17(1):58.
12. Houinsou SA. La cryptococcose chez les personnes vivant avec le virus d'immunodéficience humaine (VIH) au service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G [Thesis]. USTTB; 2023; N°86, 68p;

13. Bedia-Tanoh AV, Kassi KF, Barro-Kiki PC M, Angora KE, Bosson-Vanga AH, Konate A et al. cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Rev int sc méd -RISM-2018*;20,4:301-5.
14. WHO. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cité 8 août 2023]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572729/>
15. who. Rapid Advice: Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cité 8 août 2023]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299520/>
16. Organisation Mondiale de la Santé. Principaux repères sur le VIH/sida [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
17. ONUSIDA. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
18. CSLS-TBH. Plan Stratégique National Intégré 2021-2025 de lutte contre le VIH sida, la tuberculose et les hépatites virales. *Jui 2020*:126p [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: https://files.aho.afro.who.int/afahobckpcontainer/production/files/Plan_Strat%C3%A9gique_National_Int%C3%A9gr%C3%A9_2021-2025_de_lutte_contre_le_VIH_sida_la_Tube.pdf
19. Cellule de Planification et de Statistique (CPS/SSDSPF), Institut National de la Statistique (INSTAT/MPATP), INFO-STAT et ICF International, 2014. Enquête Démographique et de Santé au Mali 2012-2013. Rockville, Maryland, USA : CPS, INSTAT, INFO-STAT et ICF International [Internet]. [cité 30 nov 2022]. Disponible sur: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/fr286/fr286.pdf>
20. CSLS-TBH. Cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA la tuberculose et les hépatites virales. Rapport 2021. 2021.
21. Arhel NJ, Souquere-Besse S, Munier S, Souque P, Guadagnini S, Rutherford S, et al. HIV-1 DNA Flap formation promotes uncoating of the pre-integration complex at the nuclear pore. *EMBO J*.2007; 26(12) :3025-37.
22. Bukrinskaya A G. HIV-1 assembly and maturation. *Arch Virol* 2004; 149(6):1067-82.
23. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol* 2008; 214(2):231-41.
24. Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2011. Doin 2011. 839 p.
25. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *2009*; 23:525–530. doi:10.1097/QAD.0b013e328322ffac.

26. Bourée P, Thulliez P. Cryptococcose. In *Encycl Med Chir, Maladies infectieuses* ,1985.
27. Gargni G, Pini G. caractères mycologiques et sensibilité aux antifongiques des souches de *Cryptococcus neoformans* isolées de patients atteints du SIDA ou d'autres provenances. *J Mycol Med.*1992 : 140-3.
28. Okome-Nkoumou M, Mbounja-Lo clo M E, Kombila M. Panorama des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH à Libreville, Gabon. *Cahiers Santé* .2000 ;3 : 329-37.
29. Girard I P M, Katlama C, Pialoux G. La cryptococcose neuroméningée caractérise le stade avancé de l'immunodépression. In. *SIDA.*1998 ; 510 : 231-4.
30. Islam A, Ashraf I. Cryptococcal Meningitis: A Deadly Fungal Disease of Peoples Living with HIV/AIDS: Improving Access to Essential Antifungal Medicines: A Review Study. *J Prev Infect Control.*2018 ; 4 (1):1.
31. Swinne D, Taelman H, Batungwanayo J, Bigirankana A, Bogaerts J. Contribution à l'étude de l'écologie de *Cryptococcus neoformans* en Afrique centrale. *Med Trop.*1994 ; 54 : 53-5.
32. Rajasingham R, Smith R, Park B, Jarvis J, Govender NP, Chiller T, et al. Global Burden of Disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* (2017) 17(8):873– 81.10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
33. Teresa B, Jose P M, Torres R, Yolanda M, Conception A, Lopez O et al. Serotyping of *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Spain. *J Clin Microbiol.*1999 ; 37 : 1170-2.
34. Dromer F., Lortholary O. Physiopathologie de la cryptococcose. *Annales de l'Institut Pasteur/ Actualités. Mycoses.* (2003) 17 : 147.
35. Ying-Ying Lin, Stephanie Shiau, and Chi-Tai Fang. Risk Factors for Invasive *Cryptococcus neoformans* Diseases: A Case-Control Study. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119090.
36. Tattewin P, Vittecoq D. La crypto neuroméningée : Mise au point. *Lettre infectiol.*1998 ; 13 : 16 – 2.
37. Berlin L, Pincus JN. Cryptococcal meningitis: false negative antigen, test results and cultures in immune suppressed patients. *Arch Neur.*1989 ; 46 : 1312-6.
38. Rappelli P, Are R, Casu G, Luigifiori P, Cappuccinelli P, Aceti A. Development of a nested PCR for detection of *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid. *J Clin Mic.*1998 ; 36 : 3438- 40.
39. Gari-Toussain M, Mondain –Miton V. Cryptococcose. In *Encycl Med Chir, Maladies infectieuses*, 1998.
40. 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.

41. 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.
42. Clarka R A, Greer D, Atkinson W et al. Septum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1990; 12 : 768-77.
43. Saag M S, Graybill R J, Larsen R A, Pappas P G, Perfect J, Powderly W B et al. Practice guideline for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*.2000; 30: 710-8.
44. Valero G, Gmaybil J. Successful treatment of cryptococcal meningitis with amphotéricin B colloidal dispersion: report of four cases. *Antimicrobial Agents Chemother*.1995 ; 39 : 2588-90.
45. Behrman R E, Masci J R, Niholas P. Cryptococcal skeletal infections: case report and review. *Rev Infect Dis*.1990 ; 12 : 181-90.
46. Clarka R A, Greer D, Atkinson W et al. Septum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1990; 12 : 768-77.
47. Fattorusso V, Ritter O. *Vademecum clinique du diagnostic au traitement*, 17 Edition. : Masson. 2004 ; 1181,356-7.
48. Mbuagbaw J, Biholong, Njamnshi AK. La cryptococcose neuro méningée et l'infection VIH à Yaoundé, Cameroun. *Afr J Neurol SC*.2006 ; 25:13–9.
49. Zono B, Kamangu E, Situakibanza H, Amaela E, Bepouka B, Mbula M, et al. Epidemiological, clinical and biological profile of neuromeningeal cryptococcosis among people living with HIV in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Pan Afr Med J*. 2 déc 2020;37:302.
50. Kammalac Ngouana T, Dongtsa J, Kouanfack C, Tonfack C, Fomena S, Mallié M, et al. Cryptococcal meningitis in Yaoundé (Cameroon) HIV infected patients: Diagnosis, frequency and *Cryptococcus neoformans* isolates susceptibility study to fluconazole. *J Mycol Médicale*. 1 mars 2015;25(1):11-6.
51. Kabanda T, Siedner MJ, Klausner JD, Muzoora C, Boulware DR. Point-of-Care Diagnosis and Prognostication of Cryptococcal Meningitis With the Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay on Cerebrospinal Fluid. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 janv 2014;58(1):113-6.
52. Saha DC, Xess I, Biswas A, Bhowmik DM, Padma MV. Detection of *Cryptococcus* by conventional, serological and molecular methods. *J Med Microbiol*. août 2009;58(Pt 8):1098-105.
53. Liu S, Chen W, Cheng F, Ye X, Pan N, Lu H. Clinical characteristics and prognostic factors of 60 patients with acquired immune deficiency syndrome combined with *Cryptococcus neoformans*. *BMC Infect Dis*. 6 avr 2023;23(1):204.

54. Assogba K, Belo M, Wateba MI, Gnonlonfoun DD, Ossou-Nguet PM, Tsanga BBC, et al. Neuromeningeal cryptococcosis in sub-Saharan Africa: Killer disease with sparse data. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(2):221-4.
55. Bodasing N, Seaton RA, Shankland GS, Kennedy D. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis in an HIV-positive patient: first observation in the United Kingdom. *J Infect.* oct 2004;49(3):253-5.
56. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobee J, Scarborough M, Portsmouth S, et al. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J.* déc 2001;77(914):769-73.
57. Aoufi S, Agoumi A, Seqat M. [Cryptococcal neuromeningitis in immunosuppressed subjects at Rabat University Hospital (Morocco)]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2008;66(1):79-81.
58. Soumaré M, Seydi M, Ndour CT, Dieng Y, Diouf AM, Diop BM. [Update on neuromeningeal cryptococcosis in Dakar]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon.* nov 2005;65(6):559-62.
59. Bogaerts J, Rouvroy D, Taelman H, Kagame A, Aziz MA, Swinne D, et al. AIDS-associated cryptococcal meningitis in Rwanda (1983-1992): epidemiologic and diagnostic features. *J Infect.* juill 1999;39(1):32-7.
60. HOUINSOU SA. La cryptococcose chez les personnes vivants avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2023. 92p.
61. Oulachger Y. La cryptococcose chez les patients vivant avec le VIH- Expérience du service des maladies infectieuses au CHU Mohamed VI de Marrakech [Thèse]. Marrakech : Université CADI AYYAD ; 2022. 162p.
62. Zohra H. Epidémiologie de la cryptococcose en Algérie [Thèse]. Alger : Université d'Alger1 Benyoucef Benkhada ; 2020. 210p.
63. Lau C, Muula AS. HIV/AIDS in Sub-Saharan Africa. *Croat Med J.* août 2004;45(4):402-14.
64. Bandadi FZ, Raiss C, Moustachi A, Lyagoubi M, Aoufi S. Quarante cas de cryptococcose neuroméningée diagnostiqués en 21 ans au laboratoire de parasitologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. *Pan Afr Med J.* 23 juill 2019;33:249.
65. Dziéwouo R. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et évolutifs de la cryptococcose chez les PvVIH hospitalisées au SMIT du CHU Point G Bamako/Mali [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2020. 102p.
66. Millogo A, Ki-Zerbo GA, Andonaba JB, Lankoandé D, Sawadogo A, Yaméogo I, et al. [Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients at Bobo-Dioulasso hospital (Burkina Faso)]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. mai 2004;97(2):119-21.

67. Orsini J, Blaak C, Tam E, Rajayer S, Morante J. Disseminated Cryptococcal Infection Resulting in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) as the Initial Clinical Presentation of AIDS. *Intern Med.* 2016;55(8):995-8.
68. Koua RK. Intérêt de la ponction lombaire de décharge dans le pronostic de la cryptococcose neuro-méningée [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2021. 117p.
69. Mbuagbaw JN, Biholong NP, Njamnshi AK. Neuromeningeal cryptococcosis and HIV infection in the medicine service of the university hospital of Yaoundé-Cameroon. *AJNS.* 2006;25:13-20.
70. Oumar AA, Dao S, Ba M, Poudiougou B, Diallo A. [Epidemiological, clinical and prognostic aspects of cryptococcal meningitis in hospital area of Bamako, Mali]. *Rev Med Brux.* 2008;29(3):149-52.
71. DEREV V. Evaluation de l'état nutritionnel des PvVIH hospitalisées dans les services des maladies infectieuses et tropicales du CHU POINT-G [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2021. 91p.
72. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V, et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 30 mai 2015;385(9983):2173-82.
73. Dunne Jr WM, Bhandarkar G, Nafziger D. Isolation of a nutritionally aberrant strain of *Cryptococcus neoformans* from a patient with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1995;21(6):1512-3.
74. Kisenge PR, Hawkins AT, Maro VP, Mchele JP, Swai NS, Mueller A, et al. Low CD4 count plus coma predicts cryptococcal meningitis in Tanzania. *BMC Infect Dis.* 10 mai 2007;7:39.

ANNEXES

Nom : TOGOLA

Prenom : Mahamadou

ANNEE ACADEMIQUE : 2022-2023

Titre : Diagnostic de la cryptococcose neuroméningée par la détection de l'antigenemie chez les personnes

vivant avec le VIH/SIDA au service des maladies infectieuses et Tropicales au CHU du Point G : à propos de 30 cas

NATIONALITE : MALIENNE

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la Faculté de Médecine

Résumé :

Introduction : La cryptococcose est une infection opportuniste majeure et l'une des principales causes de mortalité chez les patients atteints du SIDA. Le but de cette étude était d'évaluer le diagnostic de la cryptococcose neuroméningée par la détection de l'antigenemie chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA au service des maladies infectieuses et Tropicales du CHU Point G : A propos de 30 cas. **Méthode :** Il s'agissait d'une étude transversale allant du 1er juillet au 31 septembre 2023. L'échantillonnage était exhaustif. Nous avons inclus tout patient atteint du VIH/SIDA, ayant réalisé un test d'antigenemie pour la détection de la cryptococcose pendant la période d'étude. Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 25. Le consentement libre et éclairé des participants a été obtenu avant leur inclusion. **Résultats :** Au total nous avons colligé 30 patients vivant avec le VIH/Sida ayant réalisé le test d'antigenemie de la cryptococcose dont 56,7% étaient des femmes avec un âge moyen de 37,13 ans. Les céphalées, la fièvre et le vertige étaient les symptômes cliniques retrouvés chez respectivement 93,3%, 86,7%. La quasi-totalité des patients avaient le VIH de type 1 soit 96,7% des cas. La cryptococcose neuroméningée est survenue à un stade d'immunodépression très avancé avec un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³ chez 73,3% des patients. Parmi les patients ayant un taux de CD4 supérieur à ≥ 100 cellules/mm³, aucun n'avait un test d'antigenemie de cryptococcose positif. Le test d'antigenemie de la cryptococcose était positif chez 20% des patients. Par contre l'examen direct à la coloration à l'encre de chine a été effectué par 46,7% des patients parmi lesquels il était positif dans 14% des cas. Le test d'antigenemie était positif chez 3 patients ayant un examen direct à la coloration à l'encre de chine négatif, le coefficient de concordance de Kappa était de 0,462 soit 46%. **Conclusion :** la cryptococcose neuroméningée reste une préoccupation en raison de sa prévalence et de ses conséquences au Mali.

Mots clés : cryptococcose neuroméningée, Antigenémie, VIH/SIDA, Maladies infectieuses et Tropicales, CHU Point G, Mali.

Summary:

Introduction: Cryptococcosis is a major opportunistic infection and one of the main causes of mortality in patients with AIDS. The aim of this study was to evaluate the diagnosis of neuromeningeal cryptococcosis by detection of the antigenemia in people living with HIV/AIDS in the Department of Infectious and Tropical Diseases of the Point G University Hospital: About 30 cases. **Method:** This was a cross-sectional study from 1 July to 31 September 2023. Sampling was exhaustive. We included any patient with HIV/AIDS who had an antigenemia test for cryptococcosis during the study period. Data were entered and analysed using SPSS 25 software. Free and informed consent was obtained from participants prior to inclusion. **Results:** A total of 30 patients living with HIV/AIDS who had undergone cryptococcal antigenemia testing were enrolled, 56.7% of whom were women with an average age of 37.13 years. Headache, fever and dizziness were the clinical symptoms found in 93.3% and 86.7% of patients respectively. Almost all patients were HIV type 1 (96.7% of cases). Neuromeningeal cryptococcosis occurred at a very advanced stage of immunosuppression with a CD4 count of less than 100 cells/mm³ in 73.3% of patients. Of the patients with a CD4 count of ≥ 100 cells/mm³, none had a positive cryptococcal antigenemia test.

The cryptococcal antigenemia test was positive in 20% of patients. In contrast, direct examination using Indian ink staining was performed in 46.7% of patients. Of these, it was positive in 14% of cases. The antigenemia test was positive in 3 patients with a negative direct examination with Indian ink staining, and the Kappa concordance coefficient was 0.462, i.e. 46%. **Conclusion:** Neuromeningeal cryptococcosis remains a concern due to its prevalence and consequences in Mali.

Key words: Neuromeningeal cryptococcosis, Antigenemia, HIV/AIDS, Infectious and tropical diseases, CHU Point G, Mali.

Fiche d'enquête

Identifiant : /_____/

I. Caractéristiques sociodémographiques et économiques

1. Âge (en année) : /_____/
2. Sexe : /_____/ 1. Masculin 2. Féminin
3. Etat civil : /_____/ 1. Marié 2. Célibataire 3. Divorcé(e) 4. Veuf(ve)
4. Religion : /_____/ 1. Musulman 2. Chrétienne
5. Niveau d'instruction : /_____/ 1. Aucun 2. Primaire 3. Secondaire 4. Supérieur
6. Statut d'emploi : /_____/ 1. Employé 2. Non employé
7. Score IMC (en kg/m²) : /_____/

II. Caractéristiques cliniques

8. Temps écoulé depuis le diagnostic du VIH (années) : /_____/
9. Symptomatique : /_____/ 1. Oui 2. Non
10. Si oui :
 - a) Vertige : /_____/ 1. Oui 2. Non
 - b) Céphalée : /_____/ 1. Oui 2. Non
 - c) Agitation : /_____/ 1. Oui 2. Non
 - d) Coma : /_____/ 1. Oui 2. Non
 - e) Déficit moteur : /_____/ 1. Oui 2. Non
 - f) Paralysie d'un pair crânien : /_____/ 1. Oui 2. Non
 - g) Convulsion : /_____/ 1. Oui 2. Non
 - h) Autre symptôme : _____
11. Œdèmes des MI : Oui ; Non ;
12. Présence de comorbidités : /_____/
 - a. HTA
 - b. Diabète
 - c. Ulcère gastroduodéal
 - d. Antécédents de cryptococcose
 - e. Autres (préciser) /_____
13. Présence d'opportunistes : /_____/ 1. Oui 2. Non
14. Tuberculose : /_____/ 1. Oui 2. Non
15. Candidose buccale et/ou œsophagienne : /_____/ 1. Oui 2. Non
16. Pneumopathies bactériennes non TB : /_____/ 1. Oui 2. Non
17. Infection (Sepsis) : /_____/ 1. Oui 2. Non

- 18.Méningite : /____/ 1. Oui 2. Non
- 19.Paludisme : /____/ 1. Oui 2. Non
- 20.Cryptococcose : /____/ 1. Oui 2. Non
- 21.Coccidioses digestives : /____/ 1. Oui 2. Non
- 22.Toxoplasmose cérébrale : /____/ 1. Oui 2. Non
- 23.Pneumocystose pulmonaire : /____/ 1. Oui 2. Non
24. Usage de drogues illicites : /____/ 1. Oui 2. Non
- 25.Consommation d'alcool : /____/ 1. Oui 2. Non
- 26.Stigmatisation par la société : /____/ 1. Oui 2. Non

III. Caractéristiques immunologiques et virologiques

- 27.Type du VIH : /____/ 1. VIH1 2. VIH2 3. VIH1 et 2.
- 28.Numération CD4 récente (en cellules/mL) : /____/
- 29.Numération charge virale récente (en copies/ml) : /____/
- 30.Taux d'hémoglobine en g/dl : /____/
- 31.ASAT : /____/
- 32.ALAT : /____/
- 33.Créatinémie : /____/

IV. Données thérapeutiques

- 34.Durée du traitement (en mois) : /____/
- 35.Chimioprophylaxie au cotrimoxazole /____/ 1. Oui 2. Non
- 36.Traitement antifongique /____/ 1. Oui 2. Non
- 37.TARV : Oui Non ; Si oui date de mise sous TA traitement antirétroviral RV: .../.../.... ;
- 38.Ligne ARV : /____/ 1. TLD 2. TEL; 3. Autres lignes : _____
- 39.Notion de rupture thérapeutique (même 1 jour) : /____/ 1. Oui 2. Non
Si oui, durée de rupture /_____/
- 40.Notion d'effets indésirables liés aux médicaments : /____/ 1. Oui 2. Non
- 41.Echec thérapeutique : /____/ 1. Oui 2. Non
Si oui, type d'échec /____/ 1. Clinique 2. Immunologie 3. Virologique

V. Test d'antigenémie /____/ 1. Positif 2. Négatif

VI. Examen direct à la coloration à l'encre de chine /____/ 1. Positif 2. Négatif 3. Non fait

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer de la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ces éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque

Je le jure !!!