

## Aspects épidémiologiques et thérapeutiques de la cryptococcose neuroméningée au Department de Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

### Epidemiological and therapeutic aspects of neuromeningeal cryptococcosis at the Department of Infectious and Tropical Diseases of the Point G Teaching Hospital Center.

Konaté I<sup>1,2</sup>, Sissoko A S<sup>2,3</sup>, Soumaré M<sup>1</sup>, Dembélé JP<sup>2,4</sup>, Cissoko Y<sup>1,2</sup>, Tchana M F<sup>5</sup>, Coulibaly B<sup>1</sup>, Fofana A<sup>1</sup>, Dramane S<sup>1</sup>, Magassouba O<sup>1</sup>, Maïga I<sup>6</sup>, Dao S<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Service de maladies infectieuses, CHU du Point G, Bamako (Mali)

<sup>2</sup>Faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS), USTTB, Bamako (Mali)

<sup>3</sup>Service de Neurologie, CHU du POINT G, Bamako, Mali

<sup>4</sup>Cellule Sectorielle de lutte contre le VIH et le SIDA, la Tuberculose et les Hépatites virales B et C

<sup>5</sup>Service d'oto-rhino-laryngologie et cervico-facial (ORL-CCF) du CHU de COCODY à Abidjan

<sup>6</sup>Service de laboratoire de biologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire du Point G

**Auteur correspondant :** Dr Issa KONATE, Maître de conférences à la faculté de médecine et d'odontostomatologie de l'Université des sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako. E-mail : [izos\\_k@yahoo.fr](mailto:izos_k@yahoo.fr)

#### Résumé

**Introduction :** la cryptococcose neuro méningée (CNM) est la deuxième affection opportuniste du système nerveux liée à l'infection par le VIH. L'objectif de ce travail était de déterminer les aspects épidémiologiques et le pronostic de la CNM. **Matériel et méthodes :** Nous avons mené une étude rétrospective analytique et prospective des patients hospitalisés pour cryptococcose neuro méningée dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du point G, du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2016. Le critère diagnostique de la CNM était la mise en évidence de cryptozoïtes à la coloration à l'encre de chine, et/ou à la culture dans le liquide céphalorachidien (LCR). **Résultats :** Sur 4169 patients hospitalisés dans le service durant la période d'étude 32 patients soit 0,8% des hospitalisations avaient une CNM. Le sexe masculin était le plus représenté avec un sexe ratio de 2,2. À l'admission 34,4% de notre effectif avait une altération de la conscience et 81,3% était immunodéprimé au VIH. Sur un effectif de 25 le taux de CD4 était inférieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup> dans 96% des cas. Nous avons trouvé un lien statistiquement significatif entre la molécule utilisée en phase initiale du traitement et l'évolution. Le taux de mortalité était élevé dans l'étude soit 62,5%. **Conclusion :** La CNM est une maladie opportuniste rare mais le taux de létalité reste encore très élevé, surtout dans les pays en développement. L'adéquation du plateau technique et la disponibilité des molécules anti fongiques de première intention sont le gage de l'amélioreront le pronostic de ces patients.

**Mots clés :** cryptococcose neuro-méningée, épidémiologie.

#### Abstract

**Introduction:** Neuro-meningeal cryptococcosis (CNM) is the second opportunistic disorder of the nervous system associated with HIV infection. The objective of this work was to determine the epidemiological clinical aspects and the prognosis of CNM. **Material and methods:** We conducted a retrospective analytical and prospective study of patients hospitalized for neuro-meningeal cryptococcosis in the infectious and tropical diseases department of the G-spot CHU, from January 1, 2006 to December 31, 2016. The diagnostic criterion for CNM was detected for Cryptococci by staining with Indian ink, and or by culture in cerebrospinal fluid (CSF). **Results:** Out of 4,169 patients hospitalized in the department during the study period 32 patients or 0.8% of hospitalizations had CNM. The male sex was the most represented with a sex ratio of 2.2. On admission 34.4% of our workforce had impaired consciousness and 81.3% were immunosuppressed to HIV. On a total of 25, the CD4 count was less than 100 cells / mm<sup>3</sup> in 96% of cases. We found a statistically significant link between the molecule used in the initial phase of treatment and the course. The mortality rate was high in the study, at 62.5%. **Conclusion:** CNM is a rare opportunistic disease but the case fatality rate is still very high, especially in developing countries. The suitability of the technical platform and the availability of first-line anti-fungal molecules are the key to improving the prognosis of these patients.

**Keys words:** Neuromeningeal cryptococcosis, epidemiology.

**Introduction :** La cryptococcose est une mycose systémique due à une levure encapsulée du genre, *Cryptococcus neoformans* à évolution subaiguë ou chronique. Les localisations les plus fréquentes sont neuro méningée, pulmonaire et cutanée au cours de l'infection au virus de l'immuno déficience humaine acquise (VIH) [1]. Cette mycose s'est répandue de façon exponentielle ces dernières années avec l'avènement de la pandémie du Sida ; représentant ainsi la deuxième cause d'infections opportunistes du système nerveux central après la toxoplasmose cérébrale en France [2,3]. Pierre-Marie et al ont estimé son incidence entre 5 à 10% en Europe et aux Etats-Unis et entre 15-35% en Afrique centrale [4]. Togola a rapporté une prévalence de 4,19 % au cours de l'infection VIH/SIDA en milieu hospitalier à Bamako [5]. Une étude rétrospective des cas de CNM chez les patients infectés par le VIH menée à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann de Dakar, a permis de recenser 7 cas sur 980 chez les patients atteints de Sida [3]. Mbuagbaw et al ont rapporté une mortalité élevée de la CNM, entre 64,3 et 100% [6]. Nous avons donc mené cette étude afin de déterminer la prévalence actuelle et de faire un état des lieux sur la prise en charge et le pronostic de cette affection.

**Matériels et méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective de type analytique et descriptive allant du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2016 et prospective du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2017. Nous avons inclus les patients hospitalisés des 2 sexes dans le service des maladies infectieuses du CHU point G chez qui le diagnostic de cryptococcose neuro méningée a été retenu suite la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* dans le LCR après la coloration à l'encre de chine ou une culture positive. Les données ont fait l'objet d'une stricte confidentialité et ont été portées sur une fiche d'enquête individuelle et l'analyse a été faite par le logiciel SPSS version 22.0. Pour la comparaison des variables, nous avons utilisé les tests exacts de Fisher et de Khi deux de Pearson. Les résultats ont été significatifs pour une probabilité p inférieure ou égale à 0,05.

**Résultats :** Sur une période de 11 années nous avons coligé 32 cas de CNM confirmée sur 4169 patients hospitalisés dans le service des maladies infectieuses du CHU du Point G soit une fréquence de 0,8%. Le sexe masculin était le plus représenté avec un sex ratio de 2,2. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 33 à 43 ans (47%). Les ouvriers étaient la catégorie professionnelle les plus touchée (25%). À l'admission 34,4% de nos patients avaient une altération de la conscience dont

6,3% de comateux. Nous avons trouvé une raideur de la nuque chez 53,1% de notre effectif. L'aspect macroscopique du LCR était clair dans 56,2% des cas de notre étude. Le diagnostic de la CNM était posé dans les 48 heures qui suivaient l'admission pour 43,8 % des patients. Dans 84,4 % des cas, les patients étaient immunodéprimés au VIH de type 1 et dans 6,2 % des cas on notait une co-infection par le VIH 1+2 (Tableau IV). Nous avons noté que 9,4 % avait une sérologie HIV négative. Nos patients dans 96% des cas avaient un taux de CD4+ inférieur à 100 cellules / $\mu$ l de sang sur un effectif de 25 (dont 72% avait des CD4+ <5 0)(Tableau III). La durée moyenne d'hospitalisation était de 22 jours, avec des extrêmes de 2 et 59 jours. Nous avons trouvé un lien statistiquement significatif entre l'antifongique utilisé en traitement initial et l'évolution. Les patients ayant utilisé l'Amphotéricine B étaient guéris dans 61,5% des cas (Tableau II). Le taux de mortalité dans notre étude était de 62,5% (Tableau I).

**Tableau I:** répartition des patients selon l'évolution

Evolution	Fréquences absolues	Fréquences relatives (%)
Favorable	12	37,5
Décès	20	62,5
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>

Le taux de décès était de 62,5%.

**Tableau II** répartition selon l'évolution et la molécule utilisée en traitement initial

Antifongique	Evolution		Total
	Favorable (%)	Décès (%)	
Amphotéricine B	8 (61,5)	5 (38,5)	13
Fluconazole inj	2 (40,0)	3 (60,0)	5
Fluconazole gel	2 (23,1)	12(76,9)	14
<b>Total</b>	<b>12(37,5)</b>	<b>20(62,5)</b>	<b>32 (100)</b>

Khi<sup>2</sup>=4,702 ; ddl=3 ; p=0,015

Les patients ayant reçu de l'Amphotéricine B étaient guéris dans 61,5% des cas.

**Tableau III :** répartition selon le taux de CD4 et l'évolution

Taux de CD4	Evolution		Total
	Favorable (%)	Décès (%)	
[1-49]	5 (27,8)	13 (72,2)	18
[50-99]	4 (66,7)	2 (33,3)	6
350 et plus	1 (100,0)	0 (0,0)	1
<b>Total</b>	<b>10 (40,0)</b>	<b>15 (60,0)</b>	<b>25 (100,0)</b>

Fisher =4,530 ; ddl=3 ; p=0,036

Il existait de lien statistiquement significatif entre le taux de CD4 et l'évolution.

**Tableau IV :** répartition selon le statut sérologique et l'évolution

Sérologie VIH	Evolution		Total
	Favorable (%)	Décès (%)	
Négative	3 (100,0)	0 (0,0)	3
VIH 1	8 (33,3)	16 (66,7)	24
VIH1+2	1 (50,0)	1 (50,0)	2
Non réalisée	0 (0,0)	3 (100,0)	3
<b>Total</b>	<b>12 (37,5)</b>	<b>20 (62,5)</b>	<b>32 (100,0)</b>

K<sub>hi</sub><sup>2</sup>=7,111 ; ddl=3 ; p=0,04

Il existait un lien statistiquement significatif entre la sérologie VIH et l'évolution.

Tous les patients séronégatifs aux VIH avaient eu une évolution favorable.

**Discussion :** La littérature retrouve une prévalence de l'exposition à *C. neoformans* élevée puisque 80% des sujets ont des anticorps en l'absence de signes de cryptococcose [7,8]. La fréquence de 0,8% en hospitalisation que nous avons trouvé corrobore celle de Dzoyem et al qui ont évoqué la rareté soit 6% des PVVIH développait cette mycose [9]. Nous avons trouvé une prédominance masculine de la CNM avec un sexe ratio de 2,2. Ce résultat concorde avec les données de la littérature, Bissagnéné et Bandadi [10,11] avaient trouvé un sexe ratio à prédominance masculine. Cette prévalence masculine pourrait être liée à la profession qui met plus les hommes en contact avec

les sources de contamination [13,14]. La tranche d'âge la plus atteinte était celle de 33 à 43 ans dans notre série. Une incidence élevée de cryptococcose chez les patients de groupe d'âge similaire a également été documenté dans de nombreuses régions du monde [9,15,16]. Les professions les plus représentées étaient les ouvriers chez les hommes et les ménagères chez les femmes. Ce résultat corrobore celui de Soumaré qui a rapporté que les ménagères et les ouvriers étaient les plus atteints [17]. La fièvre et les céphalées étaient les signes fonctionnels les plus retrouvés chez nos patients à l'admission respectivement à 50% et 34,4%. Perez a aussi trouvé la fièvre et les céphalées chez plus de 70% des cas [18]. Nous avons trouvé une raideur de la nuque chez 53,1% de notre effectif. Kallel dans son étude avait trouvé moins de 40% [19] raideur cervicale. Bissagnéné et Clark ont rapporté respectivement une raideur cervicale dans 30% et 17,4% [10,20]. Cette différence dans les séries peut s'expliquer par la différence de taille des effectifs. Selon Soumaré et Mapouré la CMN était la première cause de méningite chez les patients VIH positifs, avant la tuberculose et les germes banals [17,21]. L'immunodépression au VIH type 1 représentait 82,7%. Ces résultats corroborent ceux de Ki-Zerbo [22], Bissagnéné, Coulibaly et al ont rapporté une prédominance du VIH 1 respectivement chez 85,7%, 94%, 78,6% [10,12]. Les manifestations cliniques de la CNM ont permis la découverte du terrain d'infection aux VIH pour 31% (n=8) de nos patients contre 13 cas sur un effectif de 35 patients séropositifs pour Badandi [11]. Nous avons 3 patients non infecté par le VIH soit 9,4% de notre série. Selon Vermersch la CNM peut rester longtemps asymptomatique, ou au contraire évoluer de façon foudroyante [23]. Les autres facteurs d'immunodépression n'avaient été retrouvés chez ces derniers (corticothérapie et immunosuppresseurs au long cours, lymphopénies CD4 idiopathiques, hémopathies malignes...) [8]. Bissagnéné et Bretaudeau ont rapporté quelques cas sur des terrains immunocompétents au VIH [10,24]. Nous avons 18 patients soient 72% avec un taux de CD4 inférieur à 50 cellules comme rapporté par Maslin et al [25]. Sangaré a rapporté dans son étude que 21 patients avaient un taux de CD4 inférieur à 50 cellules, soit 80,77% [26]. L'aspect macroscopique du LCR était clair dans 56,2% des cas de notre étude. Nos résultats sont superposables à ceux de Mbuagbaw avec 57,6% [6]. La culture sur milieu Sabouraud a été réalisée chez 34,4% de nos patients. La culture était positive dans environ 46% des cas.

Nos patients ont bénéficié de l'Amphotéricine B dans 40,6% contre 59,4% ayant reçu du Fluconazole. Un seul patient de Soumaré avait reçu de l'Amphotéricine B, les 44 autres étaient sous fluconazole [17]. Selon Saag les molécules de choix à la phase d'attaque au cours de la CNM sont l'Amphotéricine B et la 5-fluorocytosine (5FC) [27]. Le traitement par les molécules (Amphotéricine B, Fluconazole et 5-fluorocytosine) est entravé par un problème d'accessibilité surtout financière dans notre contexte. La durée d'hospitalisation moyenne était de 22 jours dans notre étude. Douze des patients avaient eu une évolution favorable soient 37,5% avec une stérilisation du LCR. Bandadi a rapporté une évolution favorable pour 13 patients (32,5%) [11]. La mortalité était de 62,5 % en hospitalisation. Ce taux est supérieur à celui de Bissagnéné 54,5% à Abidjan [10] et inférieur au 100% de Ki-Zerbo [22]. Speed a estimé la mortalité en Afrique chez les PVVIH à 40% [28]. Oumar a rapporté une mortalité de 58,8% [29]. Il existait une corrélation entre le statut sérologique et l'évolution ( $p=0,04$ ). En effet tous les patients HIV négatifs avaient eu une évolution favorable.

**Conclusion :** La cryptococcose neuro méningée est une affection opportuniste survenant le plus souvent à un stade très avancé de l'immunodépression au VIH. Son incidence baisse de façon conséquente dans les centres spécialisés du fait de traitements antirétroviral de plus en plus efficace. Elle peut néanmoins survenir chez les patients immunocompétents en contact permanent avec les spores ou le réservoir de celui-ci. Les recherches poussées doivent être menées sur ces aspects non élucidés de la pathogénie de cette mycose au pronostic souvent redoutable en cas de retard diagnostique et de traitement approprié.

**Conflits d'intérêts :** aucun

#### Références

- Gari-Toussain M, Mondain-Miton V.** Cryptococcose. In *Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses*, 1996.
- Eholie SP, Ngbocho L, Bissagnene E, Coulibaly M et al.** Mycoses profondes au cours du Sida à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Path Exot* 1997; **90**: 307-11.
- Tattevin P, Vittecoq D.** La cryptococcose: mise au point. *Lettre Infectiol* 1998; **13** :16-26
- Pierre- Marie G, Christine K, Gilles P.** VIH édition 2007 ; 309-12.
- Togola M.** Epidémiologie de la cryptococcose neuroméningée en milieu hospitalier à Bamako, Mali. Thèse Med, Bamako, 2007.
- Mbuagbaw JN, Biholong, Njamnshi AK.** La cryptococcose neuroméningée et l'infection au VIH dans le service de médecine du centre hospitalier et universitaire de Yaoundé, Cameroun. *African Journal Neurological Sciences*. 2006; 25(2):13-20.
- Kwon-Chung KJ, Sorrell TC, Dromer F, et al.** Cryptococcosis: clinical and biological aspects. *Med Mycol* 2000; 38(suppl 1):205-13.
- Dromer F, Lathoulin S, Dupond B, Letenneur L, et al.** The French Cryptococcus Study Group. Individual and environmental factors associated with infection due to *Cryptococcus neoformans* serotype D. *Clin Infect Dis* 1996;23:91-6.
- Dzoyem JP, Kechia FA, Ngaba GP, et al.** Prevalence of cryptococcosis among HIV-infected patients in Yaounde, Cameroon. *African Health Sciences* 2012; 12(2): 129-33.
- Bissagnéné E, Ouhon J, Kra O, Kadio A.** Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Med Mal Infect*. 1994 ; **24**. (spécial) : 580-5.
- Bandadi FZ, Raiss C, Moustachi A, Lyagoubi M et al.** Quarante cas de cryptococcose neuroméningée diagnostiqués en 21 ans au laboratoire de parasitologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. *The Pan African Medical Journal*. 2019;33:249-54.
- Coulibaly D.** Cryptococcose neuro méningée à l'Hôpital du Point G, Bamako, Mali. Thèse Méd, Bamako, 2005.
- Bamba S, Barro-Traoré F, Sawadogo E, Millogo A et al.** Etude rétrospective des cas de cryptococcose neuro-méningée au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso depuis l'accessibilité aux antirétroviraux au Burkina Faso. *J Mycol Med*. 2012; 22(1):30-3.
- Zait H, Arrache D, Madani K, Bentaiba K, et al.** Vingt-quatre cas de cryptococcose diagnostiqués au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU Mustapha d'Alger (2002-2015). *J Mycol Med*. 2015;25(3):237.
- Mbanya DN, Zebaze R, Minkoulou EM, Binam F et al.** Clinical and epidemiologic trends in HIV/AIDS Patients in a hospital setting of Yaounde, Cameroon: a 6- year perspective. *Int J Infect Dis* 2002, 6: 134-38.
- Tintelnot K, Lemmer K, Losert H, Schar G et al.** Follow-up of epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany and Switzerland with special focus on the characterization of clinical isolates. *Mycoses* 2004, 47: 455-64.
- Soumare M, Seydi M, Ndour C T, Diengy et al.** Aspects actuels de la cryptococcose neuro-méningée à Dakar. *Med Trop*. 2005 ; 665 :559-62.

18. **Perez RS, Mira-Dutierrez J.** Isolement et identification d'espèces de cryptocoques de fientes d'oiseaux. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1983 ; **6** :1215-2918
19. **Kallel K, Mejrhi Belhadji S, Boussem N, Kilani B,** et al. La Cryptococcose neuro-méningée: Méningite du sujet immunodéprimé. *Tunisie Med* 1999;**77** :45-9.
20. **Clark 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.
21. **MAPOURE YN.** Manifestations neurologiques au cours de l'infection à VIH à Yaoundé. Thèse Méd, 2000, n° 18.
22. **Ki-Zerbo G, Sawadogo A, Millogo A, Adonaba J B** et al. La cryptococcose neuro-méningée au cours du SIDA : étude préliminaire à l'hôpital de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Med Afr Noire* 1996; **43** :13-8.
23. **Vermersch P, Leys D, Lorthioir M, Pasquier F** et al. Cryptococcose neuroméningée foudroyante. Un cas anatomoclinique. *Rev Neurol* 1990;**146**:372-4.
24. **Bretauudeau K , Eloy O, Richer A, Bruneel F** et al. Cryptococcal meningo-encephalitis in an apparently immunocompetent patient. *Rev Neurol (Paris)*. 2006; **162**(2):233-7.
25. **Maslin J, Morannd JJ, Menard G, Camparo P.** Les cryptococcoses. *Med Trop*. 2002;**62**:480-84.
26. **Sangaré AK.** Diagnostic de la cryptococcose neuroméningée chez les patients VIH/SIDA à Bamako, Mali. Thèse Med, Bamako, 2010. N°228/P
27. **Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Papas PG** et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:710-8.
28. **Speed B, Dunt D.** Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 1995, **21**(1): 28-36.
29. **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 May-Jun;**29**(3):149-52.