

Aspects épidémiologique, clinique et pronostique de la cryptococcose neuroméningée en milieu hospitalier de Bamako, Mali

Epidemiological, clinical and pronostic aspects of cryptococcal meningitis in hospital area of Bamako, Mali

A.A. Oumar¹, S. Dao², M. Ba¹, B. Poudiougou¹ et A. Diallo^{1,3}

¹Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie, Bamako (FMPOS), ²Service des Maladies Infectieuses, Hôpital du Point G, Bamako, ³Rectorat, Université de Bamako, Mali

RESUME

La cryptococcose est une mycose profonde de pronostic réservé au cours du SIDA. L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence de cette affection au cours du SIDA au Service des Maladies Infectieuses de l'hôpital du Point G. Au total, 55 patients atteints de SIDA ont été inclus dans cette étude. Ils présentaient tous des signes évocateurs d'atteinte méningée. L'analyse du liquide céphalorachidien nous a permis de déceler parmi cette population 17 cas de cryptococcose neuroméningée soit une fréquence de 30,9 %. L'âge moyen était de 34 ans avec des extrêmes allant de 18 à 60 ans. Les signes cliniques ont été les suivants : trouble de la conscience chez 4/17 cas (23,6 %), fièvre chez 2/17 cas (11,8 %), signes d'appel méningé chez 11/17 cas (64,7 %). Le liquide céphalorachidien était clair eau de roche et lymphocytaire à 100 % chez la totalité des patients. L'examen à l'encre de chine a noté des levures encapsulées identifiées comme des cryptococques. Le traitement a été à base d'amphotéricine B injectable. La létalité a été de 58,8 %, soit 10/17 cas. La cryptococcose constitue une étiologie fréquente des manifestations méningo-encéphaliques au cours du SIDA dans ce service. Nous recommandons la recherche de cryptococque devant tout signe d'appel méningé chez un malade atteint de SIDA au Mali.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 149-52

ABSTRACT

The cryptococcosis is a major mycosis of forecast holds during the AIDS. The objective of this study was to determine the frequency of this affection during the AIDS with the service of the infectious diseases of the teaching hospital of the Point G. On the whole 55 patients reached of AIDS were included in this study. They presented all of the evocative signs of meningitis attack. The analysis of the cerebral spinal fluid (CSF) allowed us to detect among this population 17 cases of cryptococcal meningitis means a frequency of 30.9 %. The average age was 34 years with the extreme ones going from 18 to 60 years old. The clinical signs were as follows : disorder of the conscious in 4/17 cases (23.6 %), fever in 2/17 cases (11.8 %), signs of meningitis in 11/17 cases (64.7 %). The CSF was clear as water of rock with a lymphocyte at 100 % to all the patients. The examination with the Indian ink noted yeasts in capsular identified like the Cryptococcus ones. The treatment was based on amphotericin B intravenous. Lethality rate was 58.8 % in 10/17 cas. The cryptococcus constitutes a frequent etiology of the meningo-encephalitis demonstrations during the AIDS in this service. We recommend the search for cryptococcus in front of any sign of meningitis occurring during AIDS in Mali.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 149-52

Key words : cryptococcal meningitis, AIDS, Mali

INTRODUCTION

La cryptococcose est une mycose profonde cosmopolite due à une levure opportuniste, *Cryptococcus neoformans*. Elle est responsable d'infections systémiques chez le sujet présentant une immunodépression à VIH, au cours de la corticothérapie au long cours ou au cours des hémopathies malignes¹. Aux USA, la cryptococcose est retrouvée dans 7 % des 2.087 cas de SIDA dans la série de Steven et est au 4^{ème} rang des affections opportunistes mortelles au cours du SIDA^{2,3}. En Afrique centrale, la fréquence de cette mycose au cours du SIDA a été évaluée entre 10 et 35 %^{4,5}. En Afrique de l'ouest, les données de la littérature sur cette mycose sont parcellaires⁶⁻⁸. Le but de cette étude était de déterminer les aspects épidémiologique, clinique et pronostique de la cryptococcose neuroméningée en milieu hospitalier de Bamako au Mali.

MALADE ET METHODE

Il s'agissait d'une étude prospective exhaustive réalisée du 1^{er} février 2001 au 31 mars 2002. Elle a porté sur les dossiers cliniques des patients hospitalisés dans le Service des Maladies Infectieuses de l'hôpital du Point G pour une symptomatologie en rapport avec la cryptococcose neuroméningée. Ont été inclus tous les patients présentant une cryptococcose neuroméningée diagnostiquée sur la présence de la levure à l'examen microscopique du liquide céphaloradidien (LCR) après coloration à l'encre de chine. La culture sur milieu de Sabouraud, la recherche d'antigène cryptococcique par le test au latex et le sérotypage des souches isolées n'ont pas été effectués pour des raisons techniques. Les prélèvements du LCR ont été analysés au Laboratoire de Mycologie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS) par la technique de coloration à l'encre de chine et la lecture au microscope optique par deux lecteurs. La sérologie du VIH, la numération des lymphocytes, et les autres examens ont été faits au Laboratoire de Biologie Médicale de l'hôpital du Point G. Chaque patient a fait l'objet d'un recueil d'informations sur un formulaire conçu à cet effet. La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Epi info 6.04. L'analyse statistique a utilisé le test du Chi². Les patients ont été inclus après l'obtention d'un consentement éclairé.

RESULTATS

Au plan épidémiologique : durant la période d'étude, 204 patients ont été hospitalisés dans le Service des Maladies Infectieuses de l'hôpital du point G. Parmi ces 204 patients, 17 ont respecté à la fois les critères cliniques et biologiques de la cryptococcose neuroméningée soit une fréquence de 8,3 %.

Au plan clinique : la ponction lombaire a ramené un liquide clair eau de roche chez tous les cas. Sur les 17 cas de cryptococcose neuroméningée, 15 avaient les signes d'appel méningé (88,2 %), 2 cas avaient

Tableau 1 : Patients selon les signes cliniques.

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
Fièvre	2	11,8
Signe d'appel méningé	15	88,2
Total	17	100

une fièvre isolée (11,8 %) (Tableau 1).

Au plan biologique :

- **microbiologie** : l'examen à l'encre de Chine a révélé des levures encapsulées chez les 17 patients.
- **biochimie** : 10 patients sur 17 ont pu payer les examens : une hyperprotéinorachie chez 9 patients sur 10, avec une moyenne de 2,03 g/l et des extrêmes de 0,20 et 9,5 g/l ; 6 cas d'hypoglycorachie sur 10 avec une moyenne de 0,39 g/dl et des extrêmes de 0,05 et 0,73 g/dl ; 9 patients sur 10 avaient une cytologie normale.

Le statut VIH se répartissait comme suit : 13 cas positifs au VIH 1 ; 1 cas de VIH 1 + VIH 2 ; 3 cas de VIH négatif. La moyenne des lymphocytes CD4 était de 49 cellules/mm³ (extrêmes allant de 1 à 237 cellules/mm³) chez les 14 patients VIH+.

Au plan thérapeutique : l'amphotéricine B injectable intraveineuse a été la molécule de choix pendant une période de 2 semaines relayée par le fluconazole oral pendant 6 à 8 semaines, puis à demi dose pour la phase d'entretien.

Au plan pronostique : au total 10 cas sont décédés dont 7 avant la 3^{ème} semaine et 3 après la 3^{ème} semaine de traitement d'où une létalité de 58,8 % (Tableau 2).

Tableau 2 : Patients selon l'évolution.

Evolution	Effectif	Pourcentage
Décès	10	58,8
Sortie contre avis médical	4	23,6
Améliorée	3	17,6

DISCUSSION

Au plan méthodologique : la sensibilité du diagnostic direct à l'encre de Chine peut atteindre 74 %^{2,6}. La culture sur milieu de Sabouraud ou la recherche des antigènes cryptococciques circulant dans le liquide céphalo-rachidien et le sang n'ont pas été faites pour des raisons techniques, ce qui nous aurait permis d'estimer davantage la fréquence de cette maladie au cours de notre étude. Malgré cette insuffisance, ce travail premier du genre au Mali, nous a permis de faire un aperçu de la fréquence de la

cryptococcose neuroméningée au Mali et d'en décrire le profil épidémiologique et clinique.

Au plan épidémiologique : dans notre étude, la fréquence de la cryptococcose neuroméningée était de 8,3 % de l'ensemble des patients hospitalisés pendant la période de l'étude. Cette fréquence semblerait être plus élevée chez les patients présentant des signes d'appel neuroméningés ou une fièvre, soit 30,9 %. La fréquence de la cryptococcose au cours du SIDA en Afrique est très variable de 1,7 à 95 % selon les régions (en Afrique centrale : elle a été au Gabon, en République démocratique du Congo et au Cameroun respectivement de 1,7 %, 5 %, 9 %^{4,9,10} ; en Afrique australe : elle a été de 40,4 % en Ouganda¹¹, 91 % en Zambie¹² ; en Afrique orientale : 7 % en Ethiopie¹³ ; en Afrique de l'ouest dans des pays limitrophes : elle a été au Burkina et au Sénégal respectivement de 3,25 %, 7,8 %^{6,8}, en Côte d'Ivoire 94,6 % et 89 %^{14,15}). Ces différences de fréquence seraient en rapport avec la région d'étude et la prévalence du VIH/SIDA. D'autres techniques d'analyse du LCR supplémentaires à l'encre de chine ne semblaient pas influencer la fréquence de la cryptococcose neuroméningée. En effet, l'étude de Eholie *et al.* à Abidjan utilisant à la fois l'encre de Chine et la recherche d'antigène a révélé une fréquence inférieure de cryptococcose neuroméningée par rapport à celle de Bissagnene *et al.* dans le même service^{14,15}.

Au plan clinique : l'aspect du LCR a été classique, clair eau de roche. Ceci devrait évoquer d'autres étiologies de méningite à liquide clair au cours du SIDA (notamment la tuberculose et la syphilis) afin d'améliorer la prise en charge et le pronostic. Si, dans 88,2 % des cas, les signes évoquaient le diagnostic, dans 11,8 % la fièvre pouvait conduire à des égarements diagnostiques. D'autres études sur le continent ont révélé des présentations cliniques atypiques : fièvre isolée, asymptomatique^{13,14,16}.

Au plan biologique :

- **microbiologie** : la mise en évidence du cryptocoque dans le LCR après coloration à l'encre de chine a été la seule technique utilisée chez nos malades. Si cette méthode a pour avantage d'être simple, rapide et peu coûteuse, elle ne permet d'identifier les levures que dans moins de 80 % des cas^{17,18}. Quand le plateau technique le permet, il doit être complété par la recherche d'antigènes solubles par le test d'agglutination de particules de latex dans le LCR qui a une sensibilité et une spécificité d'environ 90 à 95 % et par la culture du liquide céphalorachidien sur milieu de Sabouraud qui est d'une sensibilité et d'une spécificité proche de 100 %².
- **biochimie** : l'étude cytochimique du LCR a montré une hypoglycorachie dans 60 % des cas et une hyperprotéinorachie dans 90 % des cas. Nos résultats sont semblables à ceux rapportés par la plupart des auteurs en Afrique^{1,16,19}.

Au plan thérapeutique : l'amphotéricine B et le fluconazole étaient les médicaments utilisés dans le traitement de la cryptococcose neuroméningée comme dans la plupart de la littérature africaine^{6-8,14,16}. Le traitement était à base d'amphotéricine B injectable et du fluconazole : 13/17, soit 76,5 % patients ont reçu le traitement. Les 4 autres patients n'ont pas reçu à cause des problèmes financiers. Ce résultat est similaire à ceux des autres auteurs africains^{6-8,14}. Le traitement optimal est l'amphotéricine B plus du flucytosine relayé 2 semaines après par le fluconazole pendant 8 semaines^{20,21}. Mais la néphrotoxicité, la maniabilité, le coût, la non-disponibilité des médicaments anti-cryptococciques ont imposé l'utilisation seulement l'amphotéricine B associée au fluconazole. Selon les données de la littérature, l'amphotéricine B en perfusion associée ou non au 5 flucytosine serait le produit de première intention suivie du fluconazole en relais. Les perfusions d'amphotéricine B étaient précédées d'une injection de chlorpromazine, 1 heure avant et d'acide acétylsalicylique (Aspégic®) 30 min avant et une perfusion de sérum salée 0,9 % (1,5 à 2 litres) après les perfusions d'amphotéricine B. Ce protocole a pour but de réduire les effets indésirables liés à l'usage de l'amphotéricine B^{21,22}.

Au plan pronostique : nous avons trouvé une létalité de 58,8 %, une amélioration de 17,6 %. Des résultats similaires ont été décrits dans la littérature^{6-8,14,16,22}. Cette forte mortalité observée dans notre étude est nettement moins de 100 % de Mwaba *et al.*¹². Par contre Mbuagbaw *et al.*, ont utilisé uniquement le fluconazole avec 42,2 % de décès¹⁶. Par contre Fernandez *et al.*²³ avec un traitement à base d'amphotéricine B en I.V. associant flucytosine et fluconazole, ont observé une évolution favorable pour les 5 patients de leur série liée surtout à l'observance du traitement. Dans notre série, il était très difficile de faire une bonne approche thérapeutique car aucun patient n'a suivi le protocole tantôt pour rupture intempestive des molécules sur le marché malien (la non-observance du traitement) ou pour des raisons financières qui pourraient expliquer cette forte létalité.

CONCLUSION

La cryptococcose neuroméningée décrite longtemps dans plusieurs pays en Afrique est une réalité au Mali notamment à Bamako. Le diagnostic de cette mycose doit être systématiquement évoqué devant tout signe d'appel méningé ou méningo-encéphalitique au cours du SIDA. Une attention particulière doit être portée aux formes cliniques trompeuses devant une fièvre d'apparence isolée.

Remerciements

Nous remercions le Dr A. Fofana du Service des Maladies Infectieuses et le Pr I. Maiga du Laboratoire de Biologie Médicale de l'hôpital du Point G, pour le concours précieux durant cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Diamond R : *Cryptococcus neoformans*. In : Mandell, Douglas, Bennett, eds. Principles and practice of Infectious Diseases. Third Edition. New York, Churchill Livingstone Inc, 1990 : 1984-9
2. Steven L, Chuck D, Merle A, Sande MD : Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 794-9
3. Kovacs JA, Kovacs AA, Plois M *et al.* : *Cryptococcus* in the immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987 ; 103 : 533-8
4. Lamey B, Melaneka N : Aspects cliniques et épidémiologiques de la cryptococcose à Kinshasa, Zaïre. *Med Trop* 1982 ; 42 : 507-11
5. Mann JM, Francis H, Quinn T *et al.* : Sureveillance for AIDS in Central African city, Kinshasa, Zaire. *JAMA* 1986 ; 255 : 3252-5
6. Ki-Zerbo G, Sawadogo A, Millogo A *et al.* : La cryptococcose neuroméningée au cours du SIDA. Etude préliminaire à l'Hôpital de Bobo Dioulasso. *Médecine d'Afrique Noire* 1996 ; 1 : 13-7
7. Millogo A, Ki-Zerbo G, Andonaba JB *et al.* : La cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection par le VIH au centre hospitalier de Bobo Dioulasso. *Bull Soc Pathol Exot* 2004 ; 97 : 119-21
8. Soumare M, Seydi M, Ndour CT *et al.* : Profil épidémiologique, clinique et étiologique des affections cérébroméningées observées à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar. *Med Mal Inf* 2005 ; 35 : 383-9
9. Okome-Nkoumou M, Mbounja-Lo clo ME, Kombila M : Panorama des affections opportunistes au cours de l'infection par le VIH à Libreville, Gabon. *Cahiers Santé* 2000 ; 10 : 329-37
10. Lohoue Petmy J, Same Rkobo A, Nomo Ongolo SA : Cryptococcose et syndrome de l'immunodéficience acquise à Yaoundé. *Med Mal Infect* 1992 ; 22 : 30-1
11. French N, Gray K, Watera C *et al.* : Cryptococcal infection in cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 2002 ; 16 : 1031-8
12. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C *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* 2001 ; 77 : 769-73
13. Woldemmanuel Y, Haile T : Cryptococcosis in patients from Tikur Anbessa Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiopian Medicine Journal* 2001 ; 39 : 185-92
14. Bissagnene E, Kra O, Ouhon J, Kadio A : Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Méd Mal Inf* 1994 ; 24 spécial : 580-5
15. Eholie SP, Ngocho L, Bissagnene E *et al.* : Mycoses profondes au cours du SIDA à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exo* 1997 ; 5 : 307-11
16. Mbuagbaw JN, Biholong, Njamshi 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 : 13-20
17. Laroche R, Deppener M, Ndabaneze E *et al.* : La cryptococcose à Bujumbura (Burundi) à propos de 80 cas observés en 42 mois. *Médecine d'Afrique Noire* 1990 ; 37 : 588-91
18. Yassibanda S, Kamalo CG, Mbolidi GD *et al.* : Les infections neuroméningées de l'adulte en milieu hospitalier à Bangui aspects étiologiques, cliniques et évolutifs. *Médecine d'Afrique Noire* 2002 ; 49 : 299-303
19. Tattevin P, Vittecoq D : La cryptococcose : la mise au point. La lettre de l'infectiologue, 1998 ; 13 : 16-24
20. Bicanic T, Harrison TS : Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull* 2005 ; 18 : 99-118
21. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA *et al.* : Practice guideline for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 710-8
22. Kadjo K, Ouattara B, Kra O *et al.* : La cryptococcose neuroméningée dans les services de Médecine interne et de maladies infectieuses du CHU de Treichville (Côte d'Ivoire). *Médecine d'Afrique Noire* 2007 ; 54 : 65-8
23. Fernandez Ode F, Costa TR, Costa MR *et al.* : *Cryptococcus neoformans* isolated from patient with AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000 ; 33 : 75-8

Correspondance et tirés à part :

A.A. OUMAR
Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odontostomatologie de Bamako
Centre National des Œuvres Universitaires
03 BP 207 Bamako
Mali
E-mail : alabmai@yahoo.fr

Travail reçu le 16 avril 2007 ; accepté dans sa version définitive le 15 février 2008.