

Pronostic évolutif de la cryptococcose neuroméningée au Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio (Togo)

Agba Léhleng^a, Guinhouya Kokou M.^b, Kumako Vincent^a, Anayo Komla N.^b, Belo Mofou^b, Balogou Agnon A.K.^c

^a Service de neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Kara, BP 18, Kara-Togo

^b Clinique neurologique, Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio, BP 57 Lomé-Togo.

^c Service de neurologie, Centre Hospitalier Universitaire du Campus, BP 30284, Lomé-Togo.

Summary

Evolutionary prognosis of neuromeningeal cryptococcosis at the university hospital Sylvanus Olympio (Togo)

Introduction: Neuromeningeal cryptococcosis (NMC) is the most common form of mycotic infectious meningitis occurring during human immunodeficiency virus (HIV) infection / acquired immunodeficiency syndrome. It is the second most common opportunistic central nervous system disease and the leading cause of clear-fluid meningitis in patients with HIV. Its prognosis remains unfavourable in the majority of cases for several reasons.

Objective: To describe the epidemiological and clinical aspects of NMC and its evolutionary profile in adults in the medical departments of the Sylvanus Olympio Teaching Hospital of Lomé. In this retrospective study data were extracted from hospital records in the medical and medical specialty departments of the Sylvanus Olympio University Hospital in Lomé from January 1, 2007 to December 31, 2016.

Results: The hospital prevalence of NMC was 1.2%, with a male predominance (M/F = 1.3). All our patients were HIV1 positive and 97.72% had a CD4 count of less than 100 cells/mm³. Direct examination of the cerebrospinal fluid after staining with Indian ink allowed the diagnosis to be made in 93.47% of patients, and culture (in the case of negative direct examination) in 6.53%. The treatment was essentially amphotericin B and flucytosine in 17.39% of cases and fluconazole in 82.60% of cases. All patients died, after an average of 17.34 days of hospitalisation.

Conclusion: Because of its high mortality, neuromeningeal cryptococcosis is a diagnosis to be considered on principle in HIV-positive patients with headache, fever or confusion-al syndrome.

Key words: *neuromeningeal cryptococcosis, clinical presentation, management, outcome, sub-Saharan Africa*

Introduction

La cryptococcose est une maladie causée par un agent fongique cosmopolite à évolution subaiguë ou chronique au comportement opportuniste très marqué. La maladie est connue, surtout pour sa localisation neuroméningée qui est la plus fréquente et entraînant une méningo-encéphalite mortelle en l'absence de traitement [1]. En effet, la cryptococcose neuroméningée (CNM) est la plus fréquente des infections mycosiques méningées survenant au cours du VIH/Sida. Elle constitue la deuxième affection opportuniste du système nerveux central et arrive en tête des étiologies des méningites à liquide clair chez les patients infectés par le virus de l'immuno déficience humaine (VIH) [2, 3]. Sa prévalence est élevée au cours de l'infection par le VIH en Afrique [4]. Peu d'études se sont intéressées à la cryptococcose neuroméningée en Afrique notamment dans ses aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, pronostics et évolutifs [1]. Pourtant, elle connaît une évolution souvent fatale au premier plan des infections neuroméningées [4]. Nous nous sommes proposé alors de mener une étude dans le but de décrire les aspects épidémiocliniques de la cryptococcose neuroméningée et son profil évolutif chez l'adulte dans les services de médecine du Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio (CHUSO).

Patients et Méthode

Notre étude a eu pour cadre le CHUSO. C'est un des centres de référence du Togo et représente le dernier recours en matière de soins de santé. De ce fait, il dessert non seulement la population de Lomé-commune mais aussi reçoit les cas référés de l'ensemble du territoire national. Il s'agissait d'une étude rétrospective allant du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2016 réalisée à partir de dossiers de malades hospitalisés dans les services de médecine et spécialités médicales. Ont été inclus, tous les patients âgés de plus de 16 ans ayant présenté une CNM confirmée par l'examen du liquide céphalo-rachidien lequel après coloration à l'encre de Chine et/ou une culture permettait d'isoler le *Cryptococcus neoformans*. Le sérotypage des souches n'a

Correspondence:

Dr méd. Léhleng Agba,
Service de neurologie, TG-
Centre Hospitalier Universitaire Kara, BP 18, Kara-Togo,
Thierryelle[at]gmail.com

pas été réalisé. Ne font pas partie de cette étude tous les patients chez qui la recherche de la levure dans le liquide céphalo-rachidien a été négative et tous ceux ayant débuté un traitement anti-fongique avant l'hospitalisation. Pour chaque malade inclus, les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête élaborée à partir du dossier médical où étaient consignées les données démographiques, des examens cliniques et biologiques, du traitement et de l'évolution. Les données ont été analysées par le logiciel epi info 7.1.3.3TM

Résultats

Les principaux services dans lesquels nous avons répertorié nos patients sont le service de neurologie, de médecine interne, de maladies infectieuses. Sur 10 ans, 32320 patients ont été hospitalisés dans les services de notre étude (dont 4090 vivant avec le VIH soit 12,65% et H/F=0,51). Les patients qui ont été hospitalisés dans ces services pour causes de méningites durant la période d'étude étaient au nombre de 3763. Parmi eux, on dénombrait 46 cas de CNM, soit une fréquence de 1,2% dans le groupe des méningites et de 1,12% dans le groupe des personnes infectées par le VIH. On notait une prédominance masculine avec un sex-ratio H/F de 1,3. L'âge moyen des patients était de 34,58 ans avec des extrêmes allant de 22 à 67 ans. Les tranches d'âge les plus représentées étaient celles de 30-39 ans (30,43%) et 20-29 ans (26,08%). Les principales professions étaient représentées par les fonctionnaires (11 cas, 23,91%), les étudiants (7 cas, 15,21%), les commerçants (7 cas, 15,21%), les enseignants (6 cas, 13,04%), les militaires (6 cas, 13,04%), les coiffeuses (3 cas, 6,52%) les ménagères (3 cas, 6,52%) et les retraités (3 cas, 6,52%). Concernant le statut matrimonial, les patients célibataires et vivant en union libre étaient les plus représentés avec respectivement 19 (41,30%) et 15 (32,60%) cas. En moyenne 4,6 patients étaient hospitalisés chaque année pour une CNM avec un plus grand effectif en 2010 et un plus faible effectif les deux dernières années (2015 et 2016). Les principaux motifs d'admission des patients étaient la fièvre (73,9%), les céphalées (69,5%), la comitialité (56,5%) et les vomissements (45,6%). La durée moyenne d'évolution des symptômes avant l'hospitalisation était de 21,33 jours (5 à 47 jours); 88,56% des patients faisaient une automédication et ou traités par un généraliste pour fièvre typhoïde ou paludisme. L'examen physique retrouvait un syndrome d'altération de l'état général (44 cas, 95,6%), un syndrome infectieux (42 cas, 91,3%) un syndrome méningé (39 cas, 84,7%) et un syndrome confusionnel (27 cas, 58,6%). Les affections extra neurologiques notées étaient les candidoses oropharyngées (31 cas, 67,4%), les diarrhées (19 cas, 41,3%), les lésions dermatologiques papulo-nodulaires (12 cas, 26%) et la tuberculose pulmonaire (3 cas, 6,5%). Les principaux symptômes et signes cliniques sont résumés dans le tableau 1. Concernant les données biologiques, la sérologie du VIH a été réalisée chez tous nos patients et était positive dans 100% des cas. Le VIH de type 1 était le seul rencontré. Deux patients n'ont pas pu réaliser le dosage du taux de CD4. La majorité des patients (n=35 soit 79,54%) avait un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³ et ceux ayant un taux de CD4 compris entre 50 et 100 cellules par mm³ étaient au nombre 8 personnes soit 18,18%. Un

seul patient (2,27%) avait un taux de CD4 supérieur à 100 cellules/mm³. Ces deux classes précédentes représentaient 97,72%. Le LCR était majoritairement hypertendu (78,56%) et clair. La cytorachie était normale chez 32 patients (69,56%) et a retrouvé des éléments allant de 2 à 1200 éléments/mm³ dans le reste des cas. La formule leucocytaire était à prédominance lymphocytaire (86,20%). La protéinorachie était élevée dans 41 (89,13%) cas avec une moyenne de 0,94 g/l (extrêmes de 0,45 à 2,7 g/l). La glycorachie était basse chez 39 (84,78%) patients. La coloration à l'encre de Chine était positive chez 43 (93,47%) patients et la culture a permis de confirmer le diagnostic pour les 3 (6,53%) autres patients permettant de poser le diagnostic chez ceux dont l'examen direct était négatif. L'association Amphotéricine B-Flucitosine n'a pu être utilisée que chez 8 (17,39%) patients et le Fluconazole chez 38 (82,60%) patients. Vingt-deux patients étaient sous traitement anti-rétroviral leur avant admission mais avec une mauvaise observance. L'évolution sous traitement a été marquée par un décès chez tous nos patients survenant après une moyenne de 17,34 jours d'hospitalisation.

Discussion

Nous avons mené une étude rétrospective sur le pronostic évolutif de la CNM sur 10 ans au CHUSO en utilisant les dossiers de patient. Cette étude comporte quelques insuffisances liées au manque de certaines informations. Aussi pour les patients non observants, aucune action n'aurait pu être menée durant l'étude vu qu'ils étaient déjà tous décédés. Toutefois la présente étude nous permet de dégager des conclusions épidémiologiques, cliniques et évolutives de cette affection. La fréquence de la CNM dans notre étude était de 1,2% et la totalité de nos patients étaient infectés au VIH. Cette prévalence est faible par rapport aux études faites dans les années antérieures dans d'autres pays où elle était de 39,1% à Bangui en 2006 [5] et de 12,7% à Bujumbura en 1990 [6]. Par contre notre prévalence est semblable à celle observée au Mali en 2011 et au Togo en 2014 où elle était respectivement de 2,5% et 2,34% [1, 7]. La diminution de la prévalence de cette affection avec le temps serait due à une meilleure prise en charge des sujets infectés au VIH et surtout par la lutte contre la stigmatisation, la gratuité des médicaments anti-rétroviral permettant un meilleur accès et une meilleure adhésion au traitement. En effet la prévalence du VIH en population générale et sur la tranche sexuellement active (15-49 ans) au Togo est passée de 3,3% en 2005 à 2,5% en 2015. Aussi, les nouvelles infections sont passées de 6925 à 4201 entre 2006 et 2015 [8]. Nous avons rapporté une prédominance masculine de la CNM dans notre étude avec un sex-ratio H/F à 1,39. Plusieurs études ont retrouvé cette prédominance masculine à des degrés différents notamment au Mali [1], au Burkina Faso [9] et en Côte d'Ivoire [10]. Par contre, pour l'infection au VIH, la prédominance est féminine (H/F = 0,51). Aucune explication physiopathologique n'a été trouvée dans la revue de la littérature permettant d'expliquer la forte prévalence de la CNM chez le sujet de sexe masculin. La maladie survenant à un stade avancé de l'immunodépression, la prédominance masculine traduirait alors une négligence des hommes vis-à-vis de leur état de santé, ces derniers ne consultant que tardivement et donc à un

stade de dépression profonde c'est-à-dire à haut risque de la maladie. L'âge moyen dans notre étude était de 34,58 ans avec une forte représentation des patients de 20 à 39 ans (56,52%). Cette moyenne d'âge est semblable à celle trouvée dans les études similaires menées en Afrique [1, 7, 10]. Dans notre étude la fièvre (73,9%) suivie des céphalées (69,5%) étaient les principaux motifs de consultation avec à l'examen une altération de l'état général (95,6%) un syndrome infectieux (91,3%) et un syndrome méningé (84,7%). Les mêmes troubles cliniques ont été rapportés par Millogo au Burkina Faso [11] et Minta au Mali [1]. Ceci amène certains auteurs à dire que devant des céphalées tenaces, un syndrome méningé, une atteinte basilaire et encéphalitique chez le sujet VIH séropositif, il faut évoquer prioritairement une CNM [9]. Cette approche est cependant nuancée par d'autres auteurs qui soutiennent qu'aucune manifestation clinique n'est spécifique d'une CNM [4], d'autant plus que des cas de cryptococcose chez des sidéens complètement asymptomatiques ont été décrits par Kovacs aux Etats-Unis [12]. Tous nos patients étaient séropositifs au VIH-1 avec un taux de CD4 essentiellement inférieur à 100 dans 97,72% des cas. Nos résultats confirment que la CNM apparaît à un stade avancé de l'immuno-dépression [1]. Les données de l'étude du LCR dans les CNM sont extrêmement variables. Le LCR était clair avec une cytorachie majoritairement normale (69,56%) dans notre étude. Lorsqu'elle n'était pas normale, la formule cytologique était à prédominance lymphocytaire (86,20%). Cet aspect subnormal du LCR dans la méningite à cryptocoque au cours du SIDA a été rapporté par Diamond [13] et serait selon Dupont un signe d'immunodépression avancée [14]. L'hyperprotéinorachie permettant d'évoquer la dissociation albumino cytologique a été retrouvée dans notre étude et confirmée par les données de la littérature [1, 9]. La variabilité de l'examen cyto chimique du LCR au cours de la CNM pose donc un problème de diagnostic différentiel avec certaines affections qu'il faudra éliminer: il s'agit de la méningite tuberculeuse, de la syphilis, la listériose et d'une méningite carcinomateuse [14]. La confirmation diagnostique passe alors par la mise en évidence du cryptocoque dans le LCR soit par l'examen direct ou la culture. L'examen à l'encre de Chine a été contributif dans 93,47% dans notre étude

et la culture a permis de confirmer les 6,53% des cas négatifs à l'examen direct. Sur le plan thérapeutique l'Amphotericine B a été utilisé dans 17,39% des cas et le Fluconazole dans 82,60% des cas mais tous nos patients sont décédés avec une durée moyenne de 17,34 jours d'hospitalisation. Cette létalité de 100% est supérieure à celle retrouvée dans la littérature où elle était tout de même élevée. En effet cette forte mortalité a été rapportée en 2014 par Gbangba-Ngai à Bangui [4] qui a trouvé 80% de décès à 15 jours. Plusieurs raisons expliquent cette mortalité élevée de la CNM. Millogo [11] évoque non seulement l'immunodépression profonde à l'origine de l'altération de l'état général mais aussi et tout comme dans notre étude, l'errance diagnostique (88,56% de nos patients): la plupart des patients étaient traités pour d'autres infections tropicales notamment le neuro paludisme et la fièvre typhoïde. Selon Ki-Zerbo [9], c'est l'accessibilité du traitement qui serait à l'origine du fort taux de décès, soit par la non disponibilité sur place des médicaments ou soit par leur coût élevé d'autant plus que dans nos régions le traitement est laissé à la charge du patient et de son entourage. La comorbidité est un facteur non négligeable de la mortalité comme l'explique Gbangba-Ngai [4] et la plus redoutable est la tuberculose pulmonaire qui a été retrouvée dans 6,5% des cas de notre étude.

Conclusion

La cryptococcose neuroméningée est en baisse en Afrique sub Saharienne du fait d'une meilleure prise en charge du VIH/SIDA. Cependant elle reste une affection redoutable en raison du fort taux de mortalité dont elle est responsable. Les signes cliniques n'étant pas spécifiques, c'est un diagnostic à prioritairement évoquer chez tout patient VIH présentant des céphalées dans un contexte fébrile en vue de réaliser les examens complémentaires pour initier le plus tôt possible le traitement spécifique.

Funding / potential competing interests:

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Tableau 1: Principales manifestations cliniques de la CNM de nos patients

Signes	Effectif (n)	Pourcentage(%)
Signes fonctionnels		
Fièvre	34	73,9
Céphalées	32	69,5
Comitialité	29	56,5
Vomissement	21	45,6
Signes généraux		
Altération de l'état général	44	95,60
Syndrome infectieux	42	91,3
Signes physiques		
Neurologiques		
Syndrome méningé	39	84,7
Syndrome confusionnel	27	58,6
Extra neurologiques		
Candidoses oropharyngées	31	67,4
Diarrhées	19	41,3
Lésions dermatologiques	12	26
Tuberculose pulmonaire	3	6,5

Références

- 1 Minta DK, Dolo A, Dembele M, Kaya AS, Sidibe AT, Coulibaly I, et al. La cryptococcose neuro-méningée au Mali. *Med Trop (Mars)*. 2011;71(6):591–5. [PubMed](#).
- 2 Eholie SP, Adou-Brynh D, Domoua K, Kakou A, Ehui E, Gouamene A, et al. Méningites lymphocytaires non virales de l'adulte à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot*. 2000;93(1):50–4. [PubMed](#).
- 3 Soumaré M, Seydi M, Ndour CT, Dieng Y, Ngom-Faye NF, Fall N, et al. Les méningites à liquide clair chez les patients infectés par le VIH à Dakar. *Bull Soc Pathol Exot*. 2005;98(2):104–7. [PubMed](#).
- 4 Gbangba-Ngai E, Fikouma V, Mossoro-Kpinde C.D, Tekpa G, Ouavene J.O, Yangba Mongba D.S. A, et Mbelesso P. La cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection à VIH à Bangui, à l'ère du traitement anti rétroviral. *Bull Soc Pathol Exot*. 2014;107:106–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13149-014-0337-x>. [PubMed](#).
- 5 Békondi C, Bernede C, Passone N, Minssart P, Kamalo C, Mbolidi D, et al. Primary and opportunistic pathogens associated with meningitis in adults in Bangui, Central African Republic, in relation to human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Infect Dis*. 2006;10(5):387–95. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2005.07.004>. [PubMed](#).
- 6 Laroche R, Deppener M, Ndabaneze E, Kadende P, Floch JJ. La cryptococcose à Bujumbura (Burundi). A propos de 80 cas observés en 42 mois. *Med Afr Noire*. 1990;37(10):588–91.
- 7 Assogba K, Belo M, Ihou Wateba M, Berenger B, Tsanga C, Kombaté D, Balogou. AAK Neuromeningeal Cryptococcosis: A Fatal Disease in Tropical Practice. *Global Journal of Medical Research: A Neurology and Nervous System*. 2014; 14 (2): 1-6
- 8 Conseil National de Lutte Contre Le Sida et les Infections Sexuellement Transmissibles au Togo (CNLS-IST-Togo). Rapport annuel des activités de la réponse nationale contre le VIH/SIDA. 2015. pp 71
- 9 Ki-Zerbo G, Sawadogo A, Millogo A, Andonaba JB, Yameogo A, Ouedraogo I, et al. La Cryptococcose Neuro-Meningee au cours du Sida: étude préliminaire à l'hôpital de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Med Afr Noire*. 1996;43:13–8.
- 10 Bissagnene E, Ouon J, Kra O, Kadio A. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Med Mal Infect*. 1994;24:580–5. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0399-077X\(05\)81272-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0399-077X(05)81272-7).
- 11 Millogo A, Ki-Zerbo GA, Andonaba JB, Lankoandé D, Sawadogo A, Yaméogo I, et al. La cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection par le VIH au Centre hospitalier de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Bull Soc Pathol Exot*. 2004;97(2):119–21. [PubMed](#).
- 12 Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, Wright WC, Gill VJ, Tuazon CU, et al. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1985;103(4):533–8. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-103-4-533>. [PubMed](#).
- 13 Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Douglas RG and Bennett JE (Ed) Principles and practice of infectious diseases. 4th ed Churchill Livingstone, New York 1995, pp. 2331–40.
- 14 Dupond B. La cryptococcose. *Rev Prat*. 1984;39:1663–8.