

La cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection à VIH à Bangui, à l'ère du traitement antirétroviral

Cryptococcal neuromeningitis in HIV-infected patients in Bangui, in the era of antiretroviral treatment

E. Gbangba-Ngai · V. Fikouma · C.D. Mossoro-Kpinde · G. Tekpa · J.O. Ouavene · D.S.A. Yangba Mongba · P. Mbelesso

Reçu le 4 août 2012 ; accepté le 23 décembre 2013
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2014

Résumé La cryptococcose neuroméningée est la plus fréquente des infections mycosiques méningées au cours du VIH/sida. Elle constitue la deuxième affection opportuniste du système nerveux central. Les auteurs rapportent les résultats d'une étude rétrospective de 122 cas de cryptococcose neuroméningée observés en quatre ans, à Bangui en République centrafricaine à l'ère où le traitement antirétroviral est devenu accessible, correspondant à une prévalence de 6,5 %. Ces infections survenaient plus fréquemment chez les sujets de sexe féminin, et chez des patients dont l'âge moyen était de 35 ans avec des extrêmes allant de 18 à 69 ans. Les signes cliniques fréquemment rencontrés étaient les céphalées (98,3 %), la fièvre (95,0 %), l'altération de l'état général du patient (86,7 %) et la raideur méningée (85,9 %). Des cas de comorbidité avec la tuberculose, la candidose digestive, les pneumonies bactériennes et la maladie de Kaposi ont été notés. L'examen du liquide céphalorachidien montrait une cytorachie basse et même normale dans 12,2 % des cas. L'examen à l'encre de Chine a contribué au diagnostic dans 97,5 % des cas, et la culture réalisée chez 74 patients était dans tous les cas positive. Elle a permis de poser le diagnostic chez trois patients dont l'examen à l'encre de Chine était négatif. La numération des lymphocytes CD4 était inférieure à 100/mm³ dans 97,7 % des cas. La létalité était de 66,4 %, influencée négativement par une numération des CD4 < 50/mm³ et l'absence du traitement

antirétroviral. Malgré la mise en place d'un programme national d'accès au traitement antirétroviral devant faire infléchir la fréquence des infections opportunistes dont la cryptococcose neuroméningée, cette affection reste toujours présente. Le polymorphisme clinique de cette affection impose un diagnostic précoce afin d'éviter une prise en charge tardive corollaire d'une mortalité très élevée comme nous l'avons observée.

Mots clés *Cryptococcus neoformans* · Cryptococcose neuroméningée · Traitement antirétroviral · Amphotéricine B · Fluconazole · VIH · Hôpital · Bangui · République centrafricaine · Afrique intertropicale

Abstract The cryptococcal neuromeningitis is the most common fungal meningitis infections in the course of HIV/AIDS. This is the number two of opportunist infection of the central nervous system. The authors post the outcomes of a retrospective study conducted related to 122 cases of cryptococcal neuromeningitis observed over for four years ago, in Bangui in the Central African Republic, this at time when antiretroviral treatment has been available, corresponding to a prevalence of 6.5%. These infections very often occur more in female folk, and to patients whose average age is 35 years old, ranging from 18 to 69 years old. The clinical symptoms often found had been headache (98.3%), fever (95.0%), the impairing of the overall condition of the patient (86.7%) and neck stiffness (85.9%). It makes sense to notice that comorbidity case alongwith tuberculosis, intestinal candidiasis, bacterial pneumonia and Kaposi's diseases were found out. The screening of the cerebrospinal fluid showed a sound cell count and even low count in 12.2% of cases. Direct examination of cerebrospinal fluid with India ink helps in diagnosis of 97.5% of cases, and the culture carried out from 74 patients was in any case positive. This culture allowed the diagnosis of three patients whose examination along side

E. Gbangba-Ngai (✉) · J.O. Ouavene · D.S.A. Yangba Mongba
Service des maladies infectieuses du service de santé des armées,
BP 430 Bangui, République centrafricaine
e-mail : geudes.ngai@gmail.com

V. Fikouma · G. Tekpa · P. Mbelesso
Hôpital de l'Amitié, BP 2166 Bangui, République centrafricaine

C.D. Mossoro-Kpinde
Laboratoire national de biologie clinique et de santé publique,
BP 1426 Bangui République centrafricaine

with India ink has been negative. The CD4 cell count was less than $100/\text{mm}^3$ in 97.7% of cases. The rate of the fatality cases has been 66.4%, it has been badly impacted by a CD4 count $<50/\text{mm}^3$ and the lack of antiretroviral therapy. Despite the establishment of a national antiretroviral treatment program to do influence the frequency of opportunistic infections whose cryptococcal neuromeningitis, this condition is still present although it is declining. The clinical variability of this disease requires early diagnosis to avoid delayed treatment corollary of a very high mortality as we have observed.

Keywords *Cryptococcus neoformans* · Cryptococcal neuromeningitis · Antiretroviral treatment · Amphotericine B · Fluconazole · HIV · Hospital · Bangui · Central African Republic · Sub-Saharan Africa

Introduction

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'immunodéficience humaine (VIH) [5,16]. Sa prévalence est élevée au cours de l'infection par le VIH en Afrique [3,8,9]. Peu d'études se sont intéressées à la cryptococcose neuroméningée en Centrafrique (RCA) [3,18] notamment dans ses aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, pronostics et évolutifs. Pourtant, elle connaît une évolution souvent fatale au premier plan des infections neuroméningées. C'est dans cette optique que nous avons mené cette étude dont le but est de décrire les aspects épidémio-cliniques de la cryptococcose neuroméningée et le profil évolutif chez l'adulte dans les services de médecine à Bangui.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir des dossiers de malades hospitalisés dans les services médicaux des deux principaux hôpitaux de Bangui du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2009. Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 16 ans ayant présenté une CNM chez qui l'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) après coloration à l'encre de Chine et/ou une culture a permis d'isoler *Cryptococcus neoformans*. Le sérotypage des souches n'a pas été réalisé. Ne font pas partie de cette étude tous les patients chez qui la recherche de la levure dans le LCR a été négative et tous ceux ayant débuté un traitement antifongique avant l'hospitalisation. Pour chaque malade inclus, les données

ont été recueillies sur une fiche d'enquête établie à cet effet à partir du dossier médical où étaient consignées les données des examens cliniques et biologiques.

L'analyse des données a été faite avec le logiciel Epi Info version 2000. Des comparaisons statistiques ont fait appel à des tests de Chi2 entre les différents items. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

Résultats

Au total, 14 875 patients ont été hospitalisés pour causes de méningites dans les différents services médicaux de Bangui durant la période d'étude, parmi lesquels on dénombrait 122 cas de CNM, soit une prévalence hospitalière de 0,8 %. Sur l'ensemble des sujets hospitalisés pour infections méningées, 1 850 étaient dépistés positifs au VIH, soit un taux de séropositivité au VIH de 12,4 % au cours des méningites. Parmi les 122 cas de CNM, un patient était séronégatif au VIH. La prévalence de la CNM chez les sujets VIH+ de notre d'étude était de 6,5 %. Le sex-ratio (homme/femme) était de 0,7. La moyenne d'âge des patients était de 35 ans avec des extrêmes allant de 18 à 69 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle des 26-35 ans (52 % des cas). Les patients vivant en union libre avec des partenaires multiples étaient au premier plan (44 %). Les sans emploi, les retraités et les ouvriers étaient les plus représentés (67 % des cas). Le délai moyen entre le début des signes et le diagnostic était de 14 jours avec des extrêmes de 3 et 42 jours. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont présentés dans le tableau 1. La CNM était associée à 16 cas de tuberculose,

Tableau 1 Principaux signes cliniques de la CNM chez les sujet VIH+ à l'entrée/ Main clinical signs of CNM at the entrance in patients VIH+.

| Signes | Effectifs (n=121/122) | % |
|-------------------------------|--------------------------|------|
| Signes fonctionnels | | |
| Céphalées | 119 | 98,3 |
| Fièvre | 115 | 95,0 |
| Vomissements | 61 | 50,4 |
| Cervicalgies | 61 | 50,4 |
| Nausées | 56 | 46,2 |
| Altération de l'état général | 105 | 86,7 |
| Signes méningés | | |
| Raideur de la nuque | 104 | 85,9 |
| Signe de Kernig | 86 | 71,0 |
| Signe de Brudzinski | 85 | 70,2 |
| Troubles neurologiques | | |
| Altération de la conscience | 54 | 44,6 |
| Convulsions | 28 | 23,1 |
| Agitation | 20 | 16,5 |

21 cas de candidose digestive, 13 cas de pneumopathie bactérienne non tuberculeuse et trois cas de maladie de Kaposi cutanée. La sérologie VIH réalisée chez tous les patients était positive au VIH dans 121 cas et négative dans un cas chez qui aucune autre cause d'immunodépression n'a pu être décelée. La numération des lymphocytes CD4 effectuée chez 86 patients a montré un taux médian de CD4 de 30 avec des extrêmes de 2 et 363/mm³. Dans 97,7 % des cas, les lymphocytes CD4 étaient inférieurs à 100/mm³. L'étude du LCR, avec un aspect macroscopique clair, montrait une cytorachie variant de 0 à 7 600 éléments/μl. Cette cytorachie était normale chez 15 patients et la formule leucocytaire était lymphocytaire dans 92,5 % des cas. La protéinorachie était élevée chez 91,8 % des patients avec une moyenne de 1,0 g/l (extrêmes de 0,2 et 4.0 g/l). Une glycorachie basse était présente dans 98,4 % des cas. L'examen à l'encre de Chine était positif chez 97,5 % des patients. La culture réalisée chez 74 patients (60,7 %) était positive dans tous les cas. Elle a permis de poser à elle seule le diagnostic chez trois patients chez qui l'examen microscopique à l'encre de Chine était négatif. Le traitement antifongique le plus usuel était l'amphotéricine B (83,5 % des cas). Il a été relayé par le fluconazole en traitement d'entretien dans 15 cas (13,8 %). Le fluconazole seul n'a été utilisé que chez trois patients. Neuf malades n'ont pas reçu de traitement antifongique, car le diagnostic de CNM avait été posé après leur décès. Dix-sept patients étaient déjà sous traitement antirétroviral (TAR) avant le diagnostic avec une durée d'utilisation variant entre un mois et sept ans. La durée moyenne de l'hospitalisation était de 30,8 jours avec des extrêmes de 1 à 83 jours. La létalité était de 66,4 %. Les facteurs influençant la létalité sont présentés dans le tableau 2. Après hospitalisation, quinze malades étaient suivis sous fluconazole en traitement d'entretien, onze étaient perdus de vue tandis que dix étaient décédés.

Discussion

La cryptococcose neuroméningée est fréquente en Afrique au sud du Sahara [6-8]. Au cours de notre étude nous avons colligé 122 cas de CNM dont 121 chez les patients séropositifs au VIH sur une période de quatre ans, soit une prévalence de 6,5 %. Cette prévalence est en baisse par rapport aux données des études à Bangui de Beckondi et al et Yassibanda et al qui avaient trouvé des prévalences de 39,1 % et 24,9 % respectivement [3,18]. Deux raisons peuvent expliquer cette baisse : d'une part la période de notre étude fait suite à la mise en place d'un programme national d'accès aux TAR débuté en 2004 avec comme corollaire la réduction de la survenue des infections opportunistes dont la CNM fait partie et d'autre part l'exclusion des patients mis sous traitement antifongique sans preuve mycologique. Cependant, cette prévalence reste élevée comparativement à l'étude africaine menée à Abidjan par Kadjo et al au CHU de Treichville [9]. Nous avons constaté que la CNM survenait surtout chez les adultes jeunes avec une moyenne d'âge de 35 ans. Notre constat corrobore les données de la littérature aussi bien en Afrique centrale qu'en Afrique de l'Ouest [1,4,9,11,15] et confirme l'importance de l'infection à VIH chez les sujets jeunes. Le sex-ratio dans notre étude est en faveur des femmes, ce qui contraste avec les données de la plupart des études africaines où l'homme est préférentiellement touché [1,9,15]. Cette féminisation pourrait s'expliquer par la vulnérabilité biologique et socioéconomique de la femme aux VIH. D'ailleurs, selon l'enquête à indicateurs multiples couplée à la sérologie VIH (MICS2006), l'infection à VIH en Centrafrique est de type généralisée et à prédominance féminine [12]. Dans notre étude, les céphalées, la fièvre et l'altération de l'état général étaient souvent présentes. Ce fait a été rapporté par d'autres auteurs en Afrique [1,4,7-9, 15]. Néanmoins, ces manifestations cliniques ne sont pas spécifiques de la CNM chez l'immunodéprimé. L'altération de l'état général, témoin d'une immunodépression sévère, concorde avec une numération de lymphocyte CD4 basse, une faible réaction cellulaire du LCR, mais aussi avec le faible pouvoir d'achat des patients de notre série. Nous avons retrouvé des cas de comorbidité de la CNM chez nos patients avec la tuberculose et la candidose. Cette situation a été rapportée par Kadjo et al à Abidjan et par Osazuva et al au Nigéria [4,15]. Dans notre série, cette comorbidité survenait au cours d'une immunodépression sévère avec un effondrement de lymphocytes CD4 à 30/mm³. Cette sévérité immunodépressive a été notée par certains auteurs [1,9,13]. Au cours de notre étude, l'examen du LCR montrait une faible réaction cellulaire avec une formule leucocytaire à prédominance lymphocytaire, une hyperprotéinorachie. Ceci a été rapporté dans d'autres études [9,11,15]. Cette faible cellularité serait le fait d'une immunodépression sévère comme en témoigne la numération très basse des lymphocytes CD4 chez

Tableau 2 Facteurs influençant le pronostic/Factors influencing the prognosis.

| Paramètres | Guérison | Décès | p |
|---------------------------------------|----------|-------|-------|
| Cytorachie (élément/mm ³) | | | 0,003 |
| < 20 | 5 | 27 | |
| ≥ 20 | 31 | 54 | |
| Coma (score de Glasgow) | | | 0,008 |
| >8 | 11 | 21 | |
| ≤8 | 1 | 21 | |
| Taux de CD4 (/mm ³) | | | 0,001 |
| <50 | 17 | 45 | |
| ≥50 | 15 | 7 | |
| Traitement ARV | | | 0,001 |
| Non | 8 | 63 | |
| Oui | 28 | 18 | |

la plupart de nos patients. L'examen à l'encre de Chine a permis le diagnostic de la CNM au cours de notre étude dans 97,5 % des cas. Cet examen souvent positif comme décrit dans la littérature [2], n'est pas aussi sensible que la culture [10]. La culture, avec une sensibilité de 100 % dans notre série, a pu pallier l'insuffisance de l'examen microscopique à l'encre de Chine chez 3 de nos patients. Elle est cependant coûteuse, longue et n'est réalisée que dans les deux laboratoires de références du pays. Par ailleurs, elle contribue au retard de diagnostic et donc de traitement précoce, particulièrement lorsque l'examen direct est négatif. Or, l'on sait que le retard de diagnostic est un facteur de mauvais pronostic [11]. La recherche d'antigènes cryptococciques, test rapide souvent très sensible en cas d'immunodépression sévère [6], devrait être introduite en routine en Centrafrique. La plupart de nos patients ont reçu de l'amphotéricine B en traitement d'attaque, suivi dans certains cas du fluconazole en traitement d'entretien. Or, dans d'autres pays en Afrique, le fluconazole est l'antifongique le plus utilisé [1,11,15]. Les raisons de cette utilisation préférentielle de l'amphotéricine B étaient la disponibilité du produit et le coût excessif du fluconazole. Ce d'autant que c'est la famille qui prenait en charge les patients, car il n'existe pas en Centrafrique de système d'assurance maladie.

Par ailleurs, certains auteurs préconisent comme traitement de choix de la CNM l'amphotéricine B (AmB) déoxycholate (AmB ; 0,7-1 mg/kg/j en intraveineuse) associée à la flucytosine (100 mg/kg/j en 4 prises) pendant 2 semaines, puis relayée par le fluconazole 400 mg/jour pendant 8 semaines [14]. Dans notre série, la CNM était grevée d'une mortalité élevée comme rapporté dans beaucoup d'autres études [1,6,9,11,17]. Cette mortalité était corrélée à un coma, une cytorachie inférieure à 20 éléments/mm³, une numération de lymphocytes CD4 inférieure à 50/mm³ et l'absence de traitement antirétroviral. Ce constat complète ce qui a été rapporté par d'autres auteurs [9,11,17], comme le retard de diagnostic, l'existence d'une infection à *Mycobacterium tuberculosis*, la mauvaise observance au traitement antirétroviral et la pauvreté.

Conclusion

La cryptococcose neuroméningée est en baisse à l'ère du traitement antirétroviral à Bangui. Son polymorphisme clinique, sa mortalité élevée et sa prise en charge difficile imposent un diagnostic précoce, notamment par l'introduction de la recherche d'antigène soluble.

La lutte contre la cryptococcose neuroméningée en Centrafrique impose une quadruple action : la recherche systématique de cette affection chez les sujets VIH+ présentant des céphalées, la mise à disposition et la prescription d'antifongiques systémiques efficaces, une prévention primaire reposant sur un dépistage précoce de l'infection à VIH et un accroissement de l'accès aux antirétroviraux.

Références

1. Aoussi EF, Ehui E, Dembélé JP, et al (2012) Cryptococcal meningitis and HIV in the era of HAART in Côte d'Ivoire. *Méd Mal Infect* 42(8):349-54
2. Bava AJ, Negroni R, Arechavala A, et al (1997) Cryptococcosis associated with AIDS in the Muñiz Hospital of Buenos Aires. *Mycopathologia* 140(1):13-7
3. Békondi C, Bernede C, Passone N, et al (2006) 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* 10(5):387-95
4. Bissagnene E, Ouhon J, Kra O, Kadio A (1994) Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Méd Mal Infect* 24(S):580-5
5. Eholie SP, Adou-Brynh D, Domoua K, et al (2000) Méningites lymphocytaires non virales de l'adulte à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot* 93(1):50-4 [<http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T93-1-2028.pdf>]
6. French N, Gray K, Watara C, et al (2002) Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 16(7):1031-8
7. Gomerep SS, Idoko JA, Ladep NG, et al (2010) Frequency of cryptococcal meningitis in HIV-1 infected patients in north central Nigeria. *Niger J Med* 19(4):395-9
8. Heyderman RS, Gangaidzo IT, Hakim JG, et al (1998) Cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients in Harare, Zimbabwe. *Clin Infect Dis* 26(2):284-9
9. Kadjo K, Ouattara B, Adoubryn KD, et al (2011) Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée chez des sujets adultes infectés par le VIH dans le service de médecine interne du CHU de Treichville d'Abidjan (Côte d'Ivoire) *J Mycol Med* 21(1):6-9
10. Khanna N, Chandramuki A, Desai A, Ravi V (1996) Cryptococcal infections of the central nervous system: an analysis of predisposing factors, laboratory findings and outcome in patients from South India with special reference to HIV infection. *J Med Microbiol* 45(5):376-9
11. Mbuagbaw JN, Biholong, Njamnshi AK (2006) La cryptococcose neuroméningée et l'infection au VIH dans le service de médecine du centre hospitalier et universitaire de Yaoundé, Cameroun. *AJNS*, 25(2):134-20
12. Ministère de l'Economie, du Plan et de la Coopération Internationale de la République Centrafricaine (2006). Rapport de l'enquête à indicateurs multiples couplée avec la sérologie VIH et anémie en RCA 2006. Bangui
13. Osazuwa F, Dirisu JO, Okuonghae PE, Ugbebor O (2012) Screening for cryptococcal antigenemia in anti-retroviral naïve AIDS patients in benin city, Nigeria. *Oman Med J* 27(3):228-31
14. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al (2010) Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 50(3):291-322
15. Soumare M, Seydi M, Ndour C T, et al (2005) Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Dakar. *Méd Trop* 65:559-62
16. Soumaré M, Seydi M, Ndour CT, et al (2005) Les méningites à liquide clair chez les patients infectés par le VIH à Dakar. *Bull Soc Pathol Exot* 98(2):119-21 [<http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T98-2-2728-4p.pdf>]
17. Woldemmanuel Y, Haile T (2001) Cryptococcosis in patients from Tikur Anbessa Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J* 39(3):185-92
18. Yassibanda S, Kamalo CG, Mbolidi CD, et al (2002) Les infections neuroméningées de l'adulte en milieu hospitalier à Bangui. Aspects étiologiques, cliniques et évolutifs. *Méd Afr Noire* 49(5):299-303