

CAS CLINIQUE/CLINICAL CASE

Cryptococose neuroméningée chez un patient VIH négatif à Bamako, Mali

Neuromeningeal cryptococcosis in an HIV-negative patient in Bamako, Mali

Farimadiané COULIBALY*, Yama DOUMBIA, Hama Hamidou ISSA, Sounkalo DAO

RÉSUMÉ Introduction/Justification. La cryptococose neuroméningée (CNM) est une infection fongique très fréquente chez les patients immunodéprimés par une infection à VIH. Sa rareté en dehors du VIH/sida doit faire rechercher systématiquement d'autres facteurs favorisant une immunodépression et nécessite de réaliser un diagnostic différentiel. Nous rapportons un cas de CNM chez un patient immunocompétent, hospitalisé au CHU du Point G de Bamako au Mali.

Description du cas. Le patient présentait une fièvre (39,3 °C), une altération de l'état général, un score de Glasgow à 10/15 sans déficit moteur, une raideur de la nuque et des céphalées en casque rebelles aux antalgiques. Il avait un taux de CD4 à 932 cellules/mm³. Aucune autre pathologie immunodépressive n'a été retrouvée. Le diagnostic de CNM a été retenu devant des arguments cliniques et microbiologiques. Le patient a été traité avec succès à Bamako par un protocole alternatif à base de fluconazole, traitement plus accessible, moins coûteux avec moins d'effets secondaires que l'amphotéricine B.

Discussion/conclusion. La survenue d'une cryptococose sur un terrain immunocompétent est rare. Elle peut cependant survenir sans facteur favorisant. Le fluconazole est une alternative thérapeutique efficace.

Mot clés: Cryptococose neuroméningée, VIH négatif, Bamako, Mali, Afrique subsaharienne

ABSTRACT Introduction/Rationale. Neuromeningeal cryptococcosis (NMC) is a common fungal infection in immunocompromised patients with HIV infection. Its rarity outside HIV/AIDS requires a systematic search for other immunosuppressive factors and a differential diagnosis. We report a case of NMC in an immunocompetent patient admitted to the Point G University Hospital Center in Bamako, Mali.

Case description. The patient presented with fever (39.3°C), general deterioration, Glasgow Coma Scale score of 10/15 without motor deficits, neck stiffness, and helmet-like headache unresponsive to analgesics. The patient had a CD4 count of 932 cells/mm³. No other immunosuppressive conditions were noted. The diagnosis of NMC was confirmed based on clinical and microbiologic findings. The patient was successfully treated in Bamako using an alternative protocol with fluconazole, a more accessible, less expensive treatment with fewer side effects compared to amphotericin B.

Discussion/Conclusion. The occurrence of cryptococcosis in an immunocompetent host is rare. However, it can occur in the absence of predisposing factors. Fluconazole is an effective alternative therapy.

Key words: Neuromeningeal cryptococcosis, HIV-negative, Bamako, Mali, Sub-Saharan Africa

Introduction

La cryptococose neuroméningée (CNM) est une infection opportuniste fongique due à *Cryptococcus* spp. Elle constitue la première cause de méningite fongique et la troisième cause de méningite chronique [2]. Rare chez sujet VIH négatif, elle survient souvent au cours du VIH/sida lorsque le taux de T CD4 est inférieur à 100 cellules/mm³ [3,5].

Nous rapportons un cas de CNM chez un patient immunocompétent dont le taux des lymphocytes T CD4 était normal.

Cas clinique

Il s'agit d'un patient de 31 ans, commerçant de tissus, originaire de Bamako, admis dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G (Bamako, Mali) le 16 août 2023 pour une altération de la conscience, des céphalées en casque et une fièvre. La symptomatologie s'est installée assez rapidement en trois semaines et le patient a été initialement traité dans une clinique privée pour un paludisme simple, confirmé par une goutte épaisse, à base d'artéméthér-luméfantine et de paracétamol par voie orale, entraînant une légère amélioration. Le patient n'a aucun antécédent médico-chirurgical connu, il n'est pas alcoolique-tabagique, il n'utilise pas de corticostéroïdes ni de thérapie immunosuppressive et n'a aucune notion de voyage. Cependant, il signale pratiquer l'élevage de pigeons à son domicile.

L'examen physique retrouve une fièvre (39,3°C), une altération de l'état général, un trouble de la conscience avec un score de Glasgow à 10/15 sans déficit moteur, une raideur de la nuque et des céphalées en casque résistant aux antalgiques de palier I. L'examen pleuropulmonaire, de la peau et ophtalmologique est sans particularités.

La radiographie thoracique de face montre un aspect normal (Fig. 1). La tomographie cranio-encéphalique (TDM) réalisée en urgence avec (Fig. 2) et sans (Fig. 3) injection de produit de contraste révèle un aspect normal. La ponction lombaire (PL) montre un liquide d'aspect clair, eau de roche.

Introduction

Neuromeningeal cryptococcosis (NMC) is an opportunistic fungal infection caused by *Cryptococcus* spp. It is the most common cause of fungal meningitis and the third most common cause of chronic meningitis [2]. Rare in HIV-negative subjects, it often occurs during the course of HIV/AIDS when the CD4 T-cell count is below 100 cells/mm³ [3,5].

We report a case of NMC in an immunocompetent patient with a normal CD4 T-cell count.

Clinical case

A 31-year-old fabric merchant from Bamako was admitted to the Infectious and Tropical Diseases Department of CHU du Point G (Bamako, Mali) on August 16, 2023, with altered consciousness, headache, and fever. The symptoms developed rather rapidly over three weeks, and the patient was initially treated in a private clinic for uncomplicated malaria, confirmed by a thick droplet, with artemether-lumefantrine and oral paracetamol, with slight improvement. The patient has no known medical or surgical history, is not an alcoholic or a smoker, is not using corticosteroids or immunosuppressive therapy, and has no plans to travel. However, he reports raising pigeons at home.

Physical examination reveals fever (39.3°C), altered general condition, altered consciousness with Glasgow score of 10/15 and no motor deficit, stiff neck, and headache refractory to grade I analgesics. Pleuropulmonary, skin, and ophthalmologic examinations were unremarkable.

The frontal chest x-ray was normal (Fig. 1). Emergency cranioencephalic computed tomography (CT) scan with (Fig. 2) and without (Fig. 3) contrast showed a normal appearance. Lumbar puncture (LP) revealed a clear, rock-water fluid.

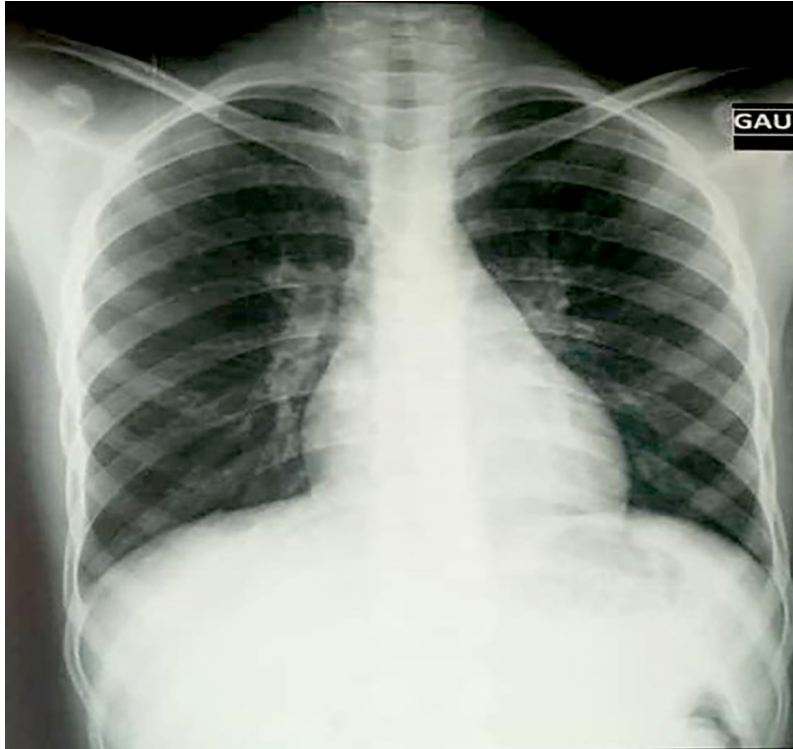


Figure 1 : Radiographie du thorax de face: normale
Figure 1: Chest X-ray from the front: normal

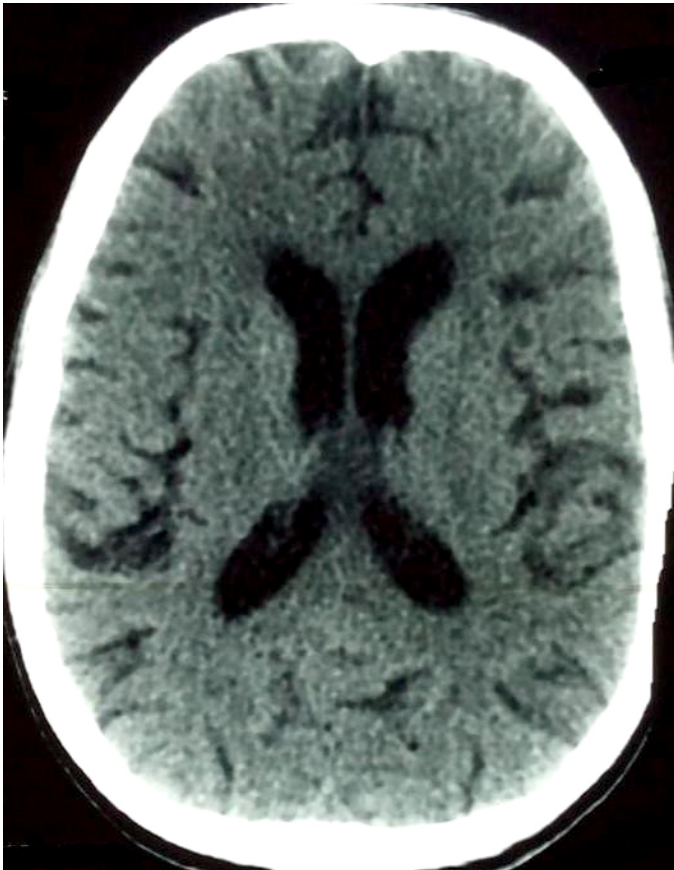


Figure 2 : Tomodensitométrie cranio-encéphalique en coupe axiale avant injection de produit de contraste: normale
Figure 2: Axial cross-sectional cranioencephalic computed tomography before contrast injection: normal



Figure 3 : Tomodensitométrie cranio-encéphalique en coupe axiale après injection de produit de contraste: normale
Figure 3: Axial cross-sectional cranioencephalic computed tomography after contrast injection: normal

L'hémogramme retrouve une hyperleucocytose (14 700 GB/ μ l), à prédominance neutrophiles (10 237 PNN/ μ l). Le taux de lymphocytes T CD4 est de 932 cellules/ mm^3 . La protidémie est normale (70,61 g/l). À la recherche d'autres maladies immunodépressives sont réalisées deux sérologies VIH qui sont négatives (en ELISA pour le dépistage et au Western blot pour la confirmation), deux glycémies à jeun qui sont normales (5,94 et 5,72 mmol/l) et une électrophorèse de l'hémoglobine qui est aussi normale (Hb-A à 96,8 %, Hb-A2 à 3,2 %). Les sérologies des hépatites virales (AgHBs, Ac anti-HBc, VHC) sont négatives. Le bilan rénal est normal (clairance de la créatinémie à 114,1 ml/min, protéinurie de 24 h à 0,04 g/l). Les marqueurs tumoraux sont normaux (alpha-fœtoprotéine à 4,5 ng/ml, antigène tumoral CA-125 à 30 U/ml, antigène tumoral CA-15-3 à 15 U/ml et antigène carcino-embryonnaire à 2,6 ng/ml). Ces résultats permettent d'écarter une infection à VIH, un diabète, une drépanocytose, les hépatites virales B et C, une insuffisance rénale et un cancer.

L'examen microbiologique du liquide cébrospinal (LCS) objective une leucocytose à 55 éléments/ mm^3 (20 % de polynucléaires neutrophiles et 80 % de lymphocytes), une hyperprotéinorachie (0,95 g/l), une hypoglycorachie (0,50 g/l avec un rapport glycorachie/glycémie à 0,62). La chlorurorachie est de 120 mmol/l et la lactatorachie de 3,1 mmol/l. L'examen direct du LCS après coloration à l'encre de Chine relève la présence de corps ovalaires entourés d'une auréole blanche, très nette, régulière, de taille variable évoquant des levures encapsulées (Fig. 4). La culture sur milieu de Sabouraud après 48 heures d'incubation, révèle des colonies crémeuses, à bords réguliers, brillantes, blanchâtres, puis ocre (Fig. 5). Le test à l'uréase positif sur le milieu urée-indole, l'assimilation de l'inositol, la phénol-oxydase attestée par la coloration marron des colonies sur le milieu de Pal modifié, l'inositol assimilé et le glucose non fermenté sont en faveur de *Cryptococcus neoformans* réalisé au laboratoire *Malaria and Training Center* (MRTC) de Bamako (Mali). L'analyse bactériologique du LCS est normale, à l'examen direct comme à la culture. La détection d'antigènes circulants du cryptocoque dans le sang par la technique d'agglutination au latex est positive au 1/10 000.

Devant ces résultats, le diagnostic de méningite fongique à *Cryptococcus neoformans* est retenu. Le patient est traité par fluconazole à 1 200 mg/jour en trois perfusions pendant deux semaines (phase d'induction) puis 800 mg/jour *per os*

The blood count showed hyperleukocytosis (14,700 GB/ μ L), predominantly neutrophilic (10,237 PNN/ μ L). The CD4 T-lymphocyte count was 932 cells/ mm^3 . Protidemia was normal (70.61 g/L). Two negative HIV serologies (ELISA for screening and Western blot for confirmation), two normal fasting blood sugars (5.94 and 5.72 mmol/l) and a normal hemoglobin electrophoresis (Hb-A 96.8%, Hb-A2 3.2%) were performed to check for other immunosuppressive diseases. Viral hepatitis serologies (HBsAg, anti-HBc, HCV) were negative. Renal function tests were normal (creatinine clearance 114.1 mL/min, 24-hour proteinuria 0.04 g/L). Tumor markers were normal (alpha-fetoprotein 4.5 ng/mL, tumor antigen CA-125 30 U/mL, tumor antigen CA-15-3 15 U/ml and carcinoembryonic antigen 2.6 ng/mL). These results excluded HIV infection, diabetes, sickle cell disease, viral hepatitis B and C, renal failure and cancer.

Microbiological examination of the cerebrospinal fluid (CSF) revealed a leukocytosis of 55 elements/ mm^3 (20% neutrophils and 80% lymphocytes), hyperproteinorachia (0.95 g/L), hypoglycorachia (0.50 g/L with a glycorachia/glycemia ratio of 0.62). Chlororachia was 120 mmol/L and lactatorachia 3.1 mmol/L. Direct examination of the CSF after staining with India ink revealed oval bodies surrounded by a sharp, regular white aureole of variable size, suggestive of encapsulated yeasts (Fig. 4). Culture on Sabouraud medium after 48 hours' incubation revealed creamy colonies with regular edges, shiny, whitish then ochre (Fig. 5). The positive urease test on urea-indole medium, the assimilation of inositol, the phenol-oxidase attested by the brown coloration of colonies on modified Pal medium, the assimilated inositol and unfermented glucose are in favor of *Cryptococcus neoformans* carried out at the *Malaria and Training Center* (MRTC) laboratory in Bamako (Mali). Bacteriological analysis of the CSF was normal, both on direct examination and culture. Detection of circulating cryptococcal antigens in blood by the latex agglutination technique is positive at 1/10,000.

These results led to the diagnosis of *Cryptococcus neoformans* fungal meningitis.

The patient was treated with fluconazole 1,200 mg/day in three infusions for two weeks (induction phase), then 800 mg/day *per os* for 10 weeks (consolidation phase), then 200 mg/day *per os* (maintenance phase) for 12 months, initially in combination with tramadol 100 mg second step analgesics (one ampoule intravenously every 8 hours).

pendant 10 semaines (phase de consolidation), puis 200 mg/jour *per os* (phase d'entretien) pour une durée de 12 mois, associé initialement aux antalgiques de palier II à base de tramadol 100 mg (une ampoule toutes les 8 heures en intraveineuse). Deux ponctions lombaires soustractives (100 ml/PL), à intervalle de 48h, sont réalisées.

L'évolution est favorable à 14 jours de traitement, marquée par l'apyrexie, la reprise de la conscience (score de Glasgow 15/15), l'amendement des céphalées, la disparition de la raideur de la nuque. Le contrôle du LCS avec coloration à l'encre de Chine est normal. À la fin de la phase de consolidation, le patient a une bonne tolérance et observance thérapeutique, et la culture du LCS sur milieu de Sabouraud est stérile. Il sort de l'hôpital 34 jours plus tard.

Two subtractive lumbar punctures (100 ml/PL) were performed at 48-hour intervals.

Progression was favorable after 14 days of treatment, with apyrexia, recovery of consciousness (Glasgow score 15/15), improvement of headache, and resolution of neck stiffness. Cerebrospinal fluid monitoring with India ink staining was normal. At the end of the consolidation phase, the patient had good tolerance and compliance, and the CSF culture on Sabouraud's medium was sterile. He was discharged 34 days later.

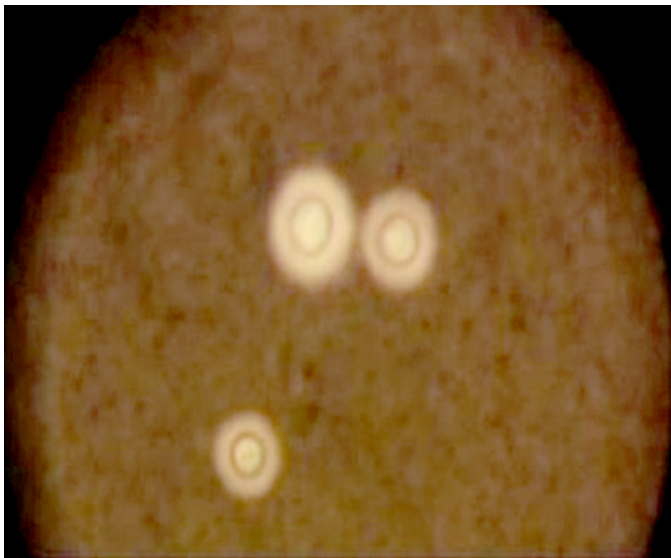


Figure 4 : L'examen direct du LCS relève la présence de corps ovales entourés d'une auréole blanche après coloration à l'encre de Chine

Figure 4: Direct examination of the LCS reveals oval bodies surrounded by a white halo after tinting with China ink

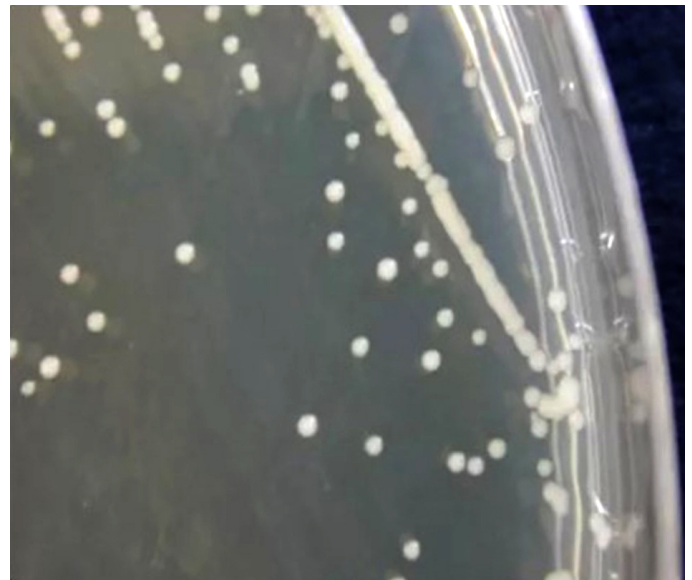


Figure 5 : La culture du LCS sur milieu de Sabouraud après 48 heures d'incubation, relève des colonies crémeuses, à bords réguliers, brillantes, blanchâtres puis ocres

Figure 5: LCS culture on Sabouraud medium after 48 hours of incubation shows creamy colonies, with regular edges, glossy, whitish and ochre

Discussion

Cryptococcus spp. est une levure cosmopolite dont le tropisme pour le système nerveux central est marqué [6]. Dans la littérature, la prévalence de la CNM chez les PvVIH et les sujets VIH-négatifs est respectivement de 5,1 et 0,6 %, et *C. neoformans* est la principale espèce responsable [10]. La cryptococose est relativement rare et survient le plus souvent sur un terrain de déficit profond de l'immunité cellulaire. Les spores sont présentes dans les sols, les débris végétaux et organiques (fientes de pigeons ou de chauve-souris).

La transmission par inhalation des spores peut être liée à certaines activités à risque dont celles entraînant un contact avec des oiseaux [4]. En l'absence d'antécédent de pathologies pouvant être des facteurs d'immunodépression, l'élevage de pigeons de notre patient pourrait être le facteur environnemental de risque. Ce mode de contamination lié aux oiseaux différencie *C. neoformans* de *C. gattii*, champignon aussi présent en milieu tropical, en particulier en Afrique subsaharienne, infectant des patients souvent immunocompétents et dont le facteur environnemental de risque serait l'exposition aux plantes comme l'eucalyptus.

Après avoir éliminé une éventuelle immunosuppression ou une méningo-encéphalite tuberculeuse, le diagnostic positif repose sur l'analyse du LCS. L'aspect cytochimique du LCS peut ne pas être franc, mais il montre typiquement une hyperlymphocytose associée à une hypoglycorachie souvent modérée et inconstante. La recherche du cryptocoque se fait dans le LCS à l'aide de techniques directes à l'état frais, après coloration à l'encre de Chine ou sur la mise en culture en milieu de Sabouraud qui, outre l'identification de la levure, permet de réaliser un antifongogramme. La détection d'antigènes capsulaires spécifiques est l'un des meilleurs tests diagnostiques rapides existants en mycologie, utilisé sur des liquides de prélèvements et peut être réalisée par différentes méthodes (agglutination au latex, ELISA, test immunochromatographique) [4].

L'identification moléculaire du sérotypage et du génotypage des souches est appliquée pour l'identification des levures dans un but épidémiologique. L'identification repose sur la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF qui peut permettre l'identification précise au sein des deux complexes d'espèces [9]. Dans notre cas, la réalisation de ces tests était impossible pour manque de réactifs.

Dans la CNM, le scanner est le plus souvent d'aspect normal, mais peut donner des anomalies spécifiques telles que des micro-abcès, un aspect

Discussion

Cryptococcus spp. is a cosmopolitan yeast with marked tropism for the central nervous system [6]. In the literature, the prevalence of NMC in PHAs and HIV-negative individuals is 5.1% and 0.6%, respectively, with *C. neoformans* being the predominant species responsible [10]. Cryptococcosis is relatively rare and most commonly occurs in individuals with profound cellular immune deficiencies. Spores are found in soil, plants and organic debris (pigeon or bat droppings).

Transmission by inhalation of spores may be associated with certain high-risk activities, including contact with birds [4]. In the absence of a history of pathologies that could be factors in immunodepression, the pigeon farm of our patient could be the environmental risk factor. This bird-related mode of contamination distinguishes *C. neoformans* from *C. gattii*, a fungus that also occurs in tropical environments, particularly in sub-Saharan Africa, infecting patients who are often immunocompetent and whose environmental risk factor would be exposure to plants such as eucalyptus.

After exclusion of immunosuppression or tuberculous meningoencephalitis, a positive diagnosis is based on CSF analysis. The cytochemical appearance of the CSF may be ambiguous, but typically shows hyperlymphocytosis associated with hypoglycorachia, which is often moderate and inconsistent. *Cryptococcus* is detected in CSF by direct techniques in the fresh state, after staining with Indian ink, or by culture in Sabouraud's medium, which, in addition to identifying the yeast, allows an antifungigram to be performed. Detection of specific capsular antigens is one of the best existing rapid diagnostic tests in mycology, used on sample fluids and can be performed by a variety of methods (latex agglutination, ELISA, immunochromatographic test) [4].

Molecular identification by serotyping and genotyping of strains is used to identify yeasts for epidemiologic purposes. Identification is based on MALDI-TOF mass spectrometry, which can provide accurate identification within both species' complexes [9]. In our case, we were unable to perform these tests due to a lack of reagents.

In NMC, the CT scan is usually normal in appearance, but may show aspecific abnormalities such as microabscesses, inflammatory granulomas, or meningeal inflammation, which are solid referral elements in the context of subacute or chronic central nervous system infection [12].

In endemic countries such as ours, the differential

de granulome inflammatoire, une inflammation des méninges qui, dans le contexte d'une infection subaiguë ou chronique du système nerveux central, constituent des éléments d'orientations solides [12].

En pays endémique comme le nôtre, le diagnostic différentiel de la CNM se fait avec les autres causes de méningites à liquide clair, notamment la méningite tuberculeuse. Le tableau clinique peut parfois évoquer les autres méningites bactériennes (à liquide clair, syphilitique), les méningites virales (ourlienne, herpétique, cytomégalovirus), etc. [5]. Dans la littérature, le traitement de la cryptococose est une urgence. L'amphotéricine B (0,7-1,0 mg/kg/j) associée au 5-fluocytosine (100 mg/kg/j) représentent le traitement de référence des CNM à la phase d'induction [11]. En raison du coût élevé de l'amphotéricine B et de la non-disponibilité de la 5-fluocytosine au Mali, notre patient a bénéficié du fluconazole à forte dose, traitement proposé par plusieurs auteurs, en particulier en l'absence d'immunodépression [1,7,8].

L'évolution de la CNM est fatale en absence de traitement et la létalité reste élevée, y compris en cas de traitement bien conduit.

Les séquelles neurologiques les plus décrites sont les troubles cognitifs, l'hypoacousie, l'hydrocéphalie obstructive et la cécité qui peuvent être secondaire, soit à l'hypertension intracrânienne, soit à une invasion directe du nerf optique par les cryptococques [11].

Conclusion

La CNM est très fréquente chez les immunodéprimés au cours du sida. Elle peut cependant survenir chez des sujets sans facteur apparent d'immunodépression. Bien que rare chez les immunocompétents, la CNM doit être recherchée systématiquement en cas de suspicion de méningite lymphocytaire ou de méningo-encéphalite. Le fluconazole peut suppléer au manque d'amphotéricine B dans les pays où l'indisponibilité et le coût élevé de cet antimycosique de référence ne permettent pas de l'utiliser pour le traitement des méningo-encéphalites à cryptococques.

Consentement éclairé

Notre patient a donné son consentement éclairé pour la publication de son dossier médical sous anonymat.

diagnosis of NMC is made with other causes of clear-fluid meningitis, in particular tuberculous meningitis. The clinical picture may also suggest other bacterial meningitis (clear-fluid, syphilitic meningitis), viral meningitis (mumps, herpetic, cytomegalovirus meningitis), etc. [5].

In the literature, treatment of cryptococcosis is considered an emergency. Amphotericin B (0.7-1.0 mg/kg/d) combined with 5-fluocytosine (100 mg/kg/d) is the standard treatment for NMC in the induction phase [11]. Due to the high cost of amphotericin B and the unavailability of 5-fluocytosine in Mali, our patient benefited from high-dose fluconazole, a treatment suggested by several authors, especially in the absence of immunosuppression [1,7,8].

The course of NMC is fatal without treatment, and the lethality rate remains high even with well-managed therapy.

The most described neurological sequelae are cognitive impairment, hypoacusis, obstructive hydrocephalus, and blindness, which may be secondary to either intracranial hypertension or direct cryptococcal invasion of the optic nerve [11].

Conclusion

NMC is very common in immunocompromised patients with AIDS. However, it can also occur in subjects with no apparent immunosuppressive factors. Although rare in immunocompetent patients, NMC should be systematically investigated in cases of suspected lymphocytic meningitis or meningoencephalitis. Fluconazole can compensate for the lack of amphotericin B in countries where the unavailability and high cost of this reference antimycotic prevent its use in the treatment of NMC.

Informed consent

Our patient gave his informed consent for the publication of his medical records anonymously.

Remerciements

Nos remerciements s'adressent aux docteurs Mariame Soumaré, Dramane Sogoba, et Oumar Magassouba, ainsi qu'au professeur Yacouba Cissoko et Issa Konaté pour leurs contributions dans la prise en charge du patient et pour leurs apports critiques à cet article. Nous remercions également le professeur Safiatou Niaré Doumbo et à toute son équipe pour leurs apports dans le diagnostic mycologique chez ce patient.

Contributions des auteurs

Farimadiané COULIBALY : Conception du cas clinique, prise en charge du patient, revue de la littérature, rédaction du manuscrit.

Hama Hamidou ISSA : Prise en charge du patient, revue de la littérature, apport critique, approbation de la version finale à publier.

Yama DOUMBIA, Sounkalo DAO : Prise en charge du patient, apport critique, correction du manuscrit et approbation de la version finale à publier.

Conflicts d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêts lié à ce travail.

Acknowledgements

Our thanks go to Drs Mariame Soumaré, Dramane Sogoba, and Oumar Magassouba, as well as to Prof Yacouba Cissoko and Issa Konaté for their contributions in the care of the patient and for their critical contributions to this article. We would also like to thank Professor Safiatou Niaré Doumbo and her team for their contributions to the mycological diagnosis of this patient.

Authors' contributions

Farimadiané Coulibaly: Design of the clinical case, patient management, literature review, drafting of the manuscript.

Hama Hamidou ISSA: Patient management, literature review, critical input, approval of final version for publication.

Yama DOUMBIA, Sounkalo Dao: Patient management, critical input, correction of manuscript and approval of final version for publication.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no competing interests related to this work.

Auteurs / Authors

Farimadiané COULIBALY* (1), Yama DOUMBIA (1, yamadoum@gmail.com), Hama Hamidou ISSA (1, hmaiga007@yahoo.fr), Sounkalo DAO (1,2,3, sounkalod@icermali.org)

1. Service des maladies infectieuses et tropicales du Centre hospitalier universitaire du Point G, Bamako, Mali

2. Faculté de médecine et d'odontostomatologie de l'Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, Mali

3. Centre universitaire clinique et de recherche (UCRC), Bamako, Mali

Auteur correspondant : farimadianecoul93@gmail.com

Références / References

1. Ahniba S, Bouchal S, Chtaou N, Mdaoui A, Souiriti Z, Belahsen F. Cryptococose neuroméningée chez l'immunocompétent à propos d'un cas. *Jaccr Africa*. 2023;7(1):117-21.

2. Anderson NE, Willoughby EW. Chronic meningitis without predisposing illness--a review of 83 cases. *Q J Med*. 1987 Apr;63(240):283-95. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068100.

3. Bandadi FZ, Raiss C, Moustachi A, Lyagoubi M, Aoufi S. Quarante cas de cryptococose neuroméningée diagnostiqués en 21 ans au laboratoire de parasitologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. *Pan Afr Med J*. 2019 Jul 23; 33:249. doi: 10.11604/pamj.2019.33.249.18011

4. Doumbia A, Togo P, Coulibaly O, Dembele A, Kane B, Diakite A. Neuromeningeal cryptococcosis complicated by hydrocephalus in an HIV negative child. *Rev Mali Infectiol Microbiol*. 2021 Jun 2;16(2):6-8. doi: 10.53597/remim.v16i2.1862

5. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Letenneur L, Ronin O. Individual and environmental factors associated with infection due to *Cryptococcus neoformans* serotype D. *French Cryptococcosis Study Group*. *Clin Infect Dis*. 1996 Jul;23(1):91-6. doi: 10.1093/clinids/23.1.91

6. Fontana MH, Coutinho MF, Camargo ES, Soviero B, Lima SSF, Matusiak R, Dias CG. Central nervous system cryptococcosis in children: report of three cases in the first decade of life. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1987;45(4):403-11. doi: 10.1590/S0004-282X1987000400007.

7. Konaté I, Sissoko AS, Soumaré M, Dembélé JP, Cissoko Y, Tchana MF, Coulibaly B, Fofana A, Dramane S, Magassouba O, Maïga I, Dao S. Aspects épidémiocliniques et thérapeutiques de la cryptococose neuroméningée au département de maladies infectieuses et tropicales du Centre hospitalier universitaire du Point G de Bamako, Mali. *Rev Mali Infect Microbiol*. 2021;16(3):54-8. doi: 10.53597/remim.v16i3.2031

8. Loua OO, Alle Akakpo AE, Ouedraogo D, Cissoko Y, Soumaré M, Konaté I, Dao S. Cryptococose neuroméningée chez une patiente séronégative pour le VIH atteinte de tuberculose pulmonaire au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G de Bamako, Mali. *Med Trop Sante Int*. 2022 Oct 19;2(4):mtsi.v2i4.2022.282. doi: 10.48327/mtsi.v2i4.2022.282

9. Maslin J, Morand JJ, Menard G, Camparo P. Les cryptococcoses. *Med Trop*. 2002 Mar ; 62(5):480-84.

10. Minta DK, Dolo A, Dembele M, Kaya AS, Sidibe AT, Coulibaly I, Maïga II, Diallo M, Traore AM, Maïga MY, Doumbo OK, Traore HA, Pichard E, Chabasse D. La cryptococose neuro-méningée au Mali. *Médecine et santé tropicales*, 2011, 71 (6), pp.591-595.

11. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, Mfinanga S, Temfack E, Lakhi S, Lesikari S, Chan AK, Stone N, Kalata N, Karunaharan N, Gaskell K, Peirse M, Ellis J, Chawinga C, Lontsi S, Ndong JG, Bright P, Lupiya D, Chen T, Bradley J, Adams J, van der Horst C, van Oosterhout JJ, Sini V, Mapoure YN, Mwaba P, Bicanic T, Lalloo DG, Wang D, Hosseinipour MC, Lortholary O, Jaffar S, Harrison TS; ACTA Trial Study Team. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15;378(11):1004-1017. doi: 10.1056/NEJMoa1710922.

12. Revest M, Decaux O, Frouget T, Cazalets C, Albert JD, Chevrier S, Guiguen C, Jegou P, Grosbois B. Infections à cryptococque chez des patients non VIH. A propos de quatre cas et revue de la littérature. *Rev Med Interne*. 2006 Mar;27(3):203-8. doi: 10.1016/j.revmed.2005.11.011.