

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 11

ANALYSONS ET DISCUTONS LES CAS DE CRYPTOCOCCOSE
NEUROMENINGEE DE L'HÔPITAL IBN SINA DE RABAT
(40 CAS EN 21 ANS)

LABORATOIRE CENTRAL DE PARASITOLOGIE
DE L'HÔPITAL IBN SINA DE RABAT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Fatima Zahra BANDADI

Née le 15 Octobre 1988 à Er-Rachidia

Pharmacienne Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Cryptococcose neuroméningée – Immunodépression – VIH
Cryptococcus neoformans

JURY

Mr. L. BALOUCH

Professeur de Biochimie

Mme. S. AOUI

Professeur de Parasitologie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie

Mr. M. ERRAMI

Professeur de Parasitologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leïla
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIKHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



Afin d'être reconnaissante envers ceux qui m'ont appuyée et encouragée à effectuer ce travail de recherche :

Je dédie cette thèse à

Dieu (ALLAH)

L'Unique, le Tout Puissant, le Clément et le Miséricordieux,

« Qu'il nous couvre de sa bénédiction ».

AMEN !

Au Prophète Mohamed

Notre guide et notre exemple bien-aimé.

Qu'il nous oriente dans le droit chemin.

A ma très chère mère ZINEB EL HACHIMI

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur

A mon très cher père MOHAMED BANDADI

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles
ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de
l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement
sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su
m'apporter.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et
je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te
décevoir.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé,
bonheur,*

Quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

Je t'aime papa...

A mon très cher frère Youssef

Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon très cher frère Adnane

Mon cher frère présent dans tous mes moments par son soutien moral et ses belles surprises sucrées.

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de

Réussite et de sérénité.

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A la mémoire de mes Grands - Parents

Moha Ben Moha Bandadi et Aicha lhou,

Ben Mbarak El Hachimi et Madahi Zahra

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur
ensemble et de vous exprimer tout mon respect.*

*Puisse dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa
miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.*

A tout les membres de ma famille, petits et grands

*Je ne saurais vous remercier pour tout le soutien que vous
m'avez accordé, vous avez toujours été présents pour moi.*

*Que ce travail soit un témoignage de ma profonde affection et
de ma reconnaissance pour votre soutien durant toutes ces années
d'études.*

Puisse Dieu vous accorder santé et prospérité.

A

Schéhérazade Bounjoua

Nous avons partagé beaucoup de rires et pleurs, sourires et souvenirs, douleur et bonheur, tristesse et tendresse. Et pourtant tu es toujours dans mon cœur.

On m'a pourtant dit "que rien ne dure dans la vie" mais je suis sûre d'une chose, notre amitié sera éternel.

Le temps a passé et passe chaque jour et tu fais partie de ces personnes qui n'ont pas changé et qui sont toujours là à mes côtés.

Tu ma soutenue quand rien n'allait.

Toi et moi c'est pour le meilleur et pour le pire.

Je t'aime comme une sœur...

A

Nassira Akrad

En souvenir des années dont nous avons partagé les meilleurs

Et les plus agréables moments.

Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,

*Ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon
amour.*

A

Sonia sellak

Le hasard m'a fait trouver une copine très sympa

*On s'est rencontré depuis quelques mois mais tu es devenue une
amie très chère*

*Même si nous sommes loin l'une de l'autre désormais, cela n'a
aucune importance.*

*Mon amie, nous allons trouver encore plein d'occasions de
parler et de rire, de tout et de rien.*

Je te le promets.

A

Mes très chers amis

*En souvenir de tous ces moments passés ensemble pendant
lesquels nous avons partagé joies et difficultés.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde estime et ma
sincère amitié.*

A

Toute la 24^{ème}

Promotion de Pharmacie

Et à tous ceux que ma réussite leur tient à cœur.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

Recevez mes sentiments les plus sincères.



Remerciements



A notre Maître et Président de thèse,

Mr. L.BALOUCH

Professeur de Biochimie

Votre sens de l'organisation, votre rigueur scientifique, votre simplicité et votre disponibilité constante nous ont fasciné et font de vous un maître admiré de tous.

C'est un insigne honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de nos remerciements les plus respectueux,

A notre Maître et Rapporteur de thèse,

Mme. S. AOUI

Professeur de Parasitologie

Permettez- nous de vous remercier, chère maître, de la confiance que vous avez placée en nous pour faire ce travail.

Nous avons beaucoup admiré vos immenses qualités humaines, sociales et scientifiques tout au long de ce travail.

Vous avez cultivé en nous, le sens du travail bien fait.

Votre simplicité, votre disponibilité constante, votre rigueur, votre dynamisme font de vous un maître apprécié de tous.

Veillez accepter le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A notre Maître et Juge de thèse,

Mme. N.MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, chère maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.

A notre Maître et Juge de thèse,

Mr. M.ERRAMI

Professeur de Parasitologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse, votre simplicité et
l'accueil que vous nous avez réservé.*

*Veillez accepter, cher maître le témoignage de notre
gratitude, notre haute considération et notre profond respect.*



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Levures de <i>Cryptococcus neoformans</i> à l'encre de chine vues au microscope optique. (Objectif 40). Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.....	8
Figure 2: Aspect de <i>Cryptococcus neoformans</i> en microscopie électronique à transmission	10
Figure 3: Cryptococcose cutanée du front aspect évocateur d'un molluscum contagiosum.	25
Figure 4: Coloration au bleu alcian -présence de levures Encapsulées.....	34
Figure 5: Levures de <i>Cryptococcus neoformans</i> à l'encre de Chine dans le LCR (Objectif 40). Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.....	43
Figure 6: Levures de <i>Cryptococcus neoformans</i> à l'encre de Chine dans le LCR (Objectif 40). Présence d'un bourgeon. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS	43
Figure 7: Test de détection des antigènes solubles de <i>Cryptococcus neoformans</i> PASTOREX™ CRYPTO PLUS de BIO-RAD® positif. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS ...	44
Figure 8: Culture de LCR sur milieux SS, SC et SA après 72 heures d'incubation à 37°C. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS	45
Figure 9: Repiquage sur milieu MALT après 72 heures d'incubation. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.....	46
Figure 10: La microplaque AUXACOLOR™ 2 de BIO-RAD® avec milieu de suspension. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.	47
Figure 11: La microplaque AUXACOLOR™ 2 de BIO-RAD® identifiant <i>Cryptococcus neoformans</i> . Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.....	47
Figure 12: Milieu urée-tryptophane ensemencé à T0. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS	48
Figure 13: Milieu urée-tryptophane après 3 heures d'incubation. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.....	48
Figure 14: Evolution du nombre de cas de la cryptococcose selon les années.....	50
Figure 15: Répartition des malades selon le service d'hospitalisation.....	51
Figure 16: Répartition des malades selon le sexe	52
Figure 17: Répartition des malades selon l'âge.....	53
Figure 18: Répartition des malades selon que la cryptococcose a révélé ou a compliqué le Sida.....	55
Figure 19: Evolution clinique des malades atteints de cryptococcose	61

Liste des tableaux

Tableau I: Taxonomie actuelle de <i>C. neoformans</i> et <i>C. gattii</i>	7
Tableau II: Répartition des cas de CNM selon les années	49
Tableau III: Répartition des malades selon le service d'hospitalisation	51
Tableau IV: Répartition des malades selon le sexe.....	52
Tableau V: Répartition des malades selon l'âge.....	53
Tableau VI: Répartition des malades selon le terrain d'immunodépression	54
Tableau VII: Répartition des malades selon que la cryptococcose a révélé ou a compliqué le sida	55
Tableau VIII: Répartition des malades selon les signes cliniques observés au cours d'hospitalisation	55
Tableau IX: Répartition des malades selon les infections opportunistes associés.....	56
Tableau X: Répartition des malades selon les atteintes extra méningées associées à la cryptococcose	56
Tableau XI: Répartition des cas de cryptococcose en fonction du taux de CD4 +.....	57
Tableau XII: Répartition des malades selon la macroscopie, la cytologie et la biochimie du LCR	58
Tableau XIII: Sensibilité du test à l'encre de Chine	59
Tableau XIV: Répartition des titres des antigènes solubles	60
Tableau XV: Protocole thérapeutique des malades atteints de cryptococcose	60
Tableau XVI: Evolution clinique des malades atteints de cryptococcose.....	61
Tableau XVII: Répartition de la cryptococcose selon le sexe dans les diverses séries.....	63
Tableau XVIII: Répartition de la cryptococcose en fonction de l'âge dans les diverses séries	64
Tableau XIX: Signes cliniques de la cryptococcose neuroméningée dans les diverses séries	65
Tableau XX: Répartition des cas de cryptococcoses selon la sérologie VIH dans les diverses séries.....	68
Tableau XXI: Répartition des cas de Cryptococcose neuroméningée dans les diverses séries selon qu'ils révèlent ou compliquent une infection par le VIH.....	69
Tableau XXII: Taux des CD4 des patients VIH positifs atteints de cryptococcose neuroméningée.....	71
Tableau XXIII: Caractères cytochimiques du LCR des patients dans les diverses séries.....	73
Tableau XXIV: Mycologie du LCR des patients dans les diverses séries	74
Tableau XXV: Evolution des patients dans les diverses séries	76

Liste des abréviations

ARV : Anti Rétroviraux

ATF : Antifongiques

AmB : Amphotéricine B

CN : *Cryptococcus Neoformans*

CNRMA : Centre National de Référence des Mycoses Invasives et Antifongiques

CDS : Center for Disease Control

CNM : Cryptococcose Neuroméningée

CMV : Cytomégalovirus

CGB : Canavanine –glycine- bleu de bromothymol

ELISA :Enzymes - Linked-Immunsorbent-Assay

FIV : Virus de l'immunodéficience féline

5 FC : Flucytosine

GXM : Glucuronoxylomannane

GaIXM :Galactoxylomannane

HTIC : Hypertension Intra Crânienne

HAART : Highly Active Anti Retroviral therapy

IDS : Société Américaine de Maladies Infectieuses

LCR : Liquide Céphalo -Rachidien

LBA : Liquide Broncho Alvéolaire

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

ME : Méningo-Encéphalite

MP : Mannoprotéines

MGG : May Grunwald Giemsa

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PCB : Pomme de Terre Carotte Bile

PNLS : Programme National de lutte contre le SIDA

PAS : Periodic Acid Schiff

SRG : Structure Reporter Group

SNC : Système Nerveux Central

SRI : Syndrome de Reconstitution Immune

SS : Sabouraud Simple

SA : Sabouraud actidione

SC : Sabouraud chloramphénicol

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TI : Transcriptase Inverse

VIH : Virus de l'Immunodéficience Acquise

YCB : Yeast Carbone Base

VN : Valeur normal

VE : Valeur extrême

VM : Valeur moyenne



Sommaire



Introduction	1
Partie théorique : Généralités sur La Cryptococcose	3
I. Historique	4
II. Epidémiologie	5
1. Agent pathogène.....	5
1.1 Position taxonomique	5
1.2 Morphologie.....	7
1.3 Ultra structure	8
1.4 Biotope.....	10
2. La répartition géographique	11
3. Prévalence et Incidence	12
3.1 Prévalence.....	12
3.2 Incidence.....	13
4. Facteurs favorisants.....	14
4.1. Le Sida principal facteur de risque.....	14
a. Rappel sur le Sida.....	14
b. Situation épidémiologique du VIH au Maroc.....	14
c. Cryptococcose et VIH	15
4.2. Autres terrains prédisposant à la cryptococcose	16
III. La physiopathologie	18
1. Mode de contamination et de dissémination.....	18
2. Facteurs de Virulence	19
3. Les mécanismes de défense de l'hôte.....	21
3.1 Immunité humorale	21
3.2 Immunité naturelle ou non spécifique	22
3.3 Immunité à médiation cellulaire	22
4. Particularités de la réponse de l'hôte dans le système nerveux central	23
IV. Tableaux cliniques.....	24
1. Méningo-encéphalite	24
2. Atteinte pulmonaire	24

3.	Atteinte cutanée.....	25
4.	Atteinte oculaire.....	25
5.	Atteinte urinaire et prostatique.....	26
6.	Atteinte osseuse et articulaire	26
7.	Atteinte cardiaque	26
8.	Fongémie à <i>C. Neoformans</i>	26
9.	Autres localisations	26
V.	Syndrome de reconstitution immune	27
1.	Définition	27
2.	SRI au cours des infections à <i>C. neoformans</i>	27
VI.	Diagnostic biologique.....	28
1.	Diagnostic mycologique	28
1.1.	Prélèvement	28
1.2.	Examen direct au microscope	28
1.3.	La culture.....	29
1.4.	Identification.....	30
2.	Diagnostic immunologique.....	31
2.1.	Recherche d'antigènes circulants.....	31
2.2.	Recherche d'anticorps	32
2.3.	Technique immuno-chromatographique.....	33
3.	Diagnostic Histologique	33
VII.	Traitement	34
1.	Traitement médical spécifique.....	34
2.	Traitement non spécifique chirurgical.....	39
3.	Prophylaxie	39
4.	La surveillance biologique du traitement	40
Partie Pratique		41
I.	Introduction	42
II.	Matériel et Méthode	42
1.	Matériel.....	42

2. Méthodes.....	43
III. Résultats.....	49
1. Caractéristiques Socio- Démographiques.....	49
1.1. Taille de l'échantillon :.....	49
1.2. Caractéristiques des malades atteints de cryptococcose neuroméningée.....	50
2. Caractéristiques cliniques	53
3. Les caractéristiques biologiques	57
4. Protocole thérapeutique initial et Evolution clinique.....	60
IV. Discussion.....	62
1. Prévalence Hospitalière de la CNM.....	62
2. Caractéristiques sociodémographiques des patients.....	63
3. Caractéristiques cliniques et biologiques.....	65
4. Evolution.....	76
Conclusion	78
Résumé	81
Références Bibliographies	84



La cryptococcose est une mycose systémique opportuniste fréquente et sévère causée par *Cryptococcus neoformans* : un champignon levuriforme encapsulé cosmopolite, et vivant dans plusieurs niches écologiques. Elle est fréquente chez l'immunodéprimé et rare chez l'immunocompétent.

Cette infection était rare avant l'ère du SIDA. Ce géant en sommeil s'est réveillé, il est actuellement un sujet de préoccupation pour tous les praticiens traitant les immunodéprimés et plus particulièrement les sidéens.

C'est une affection habituellement mortelle au cours du SIDA, même dans les pays où tous les moyens diagnostiques et thérapeutiques sont à la disposition du praticien.

A l'arrivée des traitements antirétroviraux, l'incidence de la cryptococcose a drastiquement diminué dans les pays où ces thérapeutiques sont disponibles. Cependant elle reste un enjeu majeur de santé publique dans la plupart des pays du sud n'ayant pas accès à ces thérapeutiques.

Dans l'esprit d'apporter une contribution aux connaissances déjà acquises grâce aux différents travaux menés sur le sujet, nous avons envisagé de faire à travers la présente étude une nouvelle mise au point autour de la CNM et de discuter les cas rapportés au CHU Ibn Sina de Rabat. Ainsi notre travail est divisé en deux parties :

- Une partie théorique : c'est une revue de la littérature médicale traitant les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutive de cette infection en précisant les actualités concernant cette mycose.
- Dans la seconde partie de ce travail, nous rapportons 40 cas de CNM diagnostiqués au service de parasitologie -mycologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat sur une période de 21 ans (1993- 2014). Les principaux objectifs de cette étude sont :
 - ✓ Evaluer la fréquence de la CNM au sein du CHU Ibn Sina.
 - ✓ Etudier ses aspects cliniques et biologiques et les comparer avec d'autres séries.
 - ✓ Souligner les particularités thérapeutiques et l'évolution cliniques des patients.



Partie théorique :

Généralités sur La Cryptococcose

I. Historique [1-13]

Anciennement dénommée blastomyose européenne, torulose ou maladie de « busse-bushke», la cryptococcose a été décrite pour la 1ère fois en 1894 : Otto Busse et Abraham Bushke, deux médecins allemands isolèrent un microorganisme à partir d'une lésion tibiale chez une jeune femme de 31 ans, qui ultérieurement décéda d'une infection disséminée.

La même année en Sardaigne, Francesco Sanfelice isola la levure qu'il découvrit capsulée dans une culture de jus fermenté de pêche. Puis en 1895, il a démontré sa pathogénicité, il s'est aperçu que la levure inoculée à l'animal provoquait des lésions ressemblant à des tumeurs. Pour cette raison, il l'appela *Saccharomyces neoformans*.

En 1896, le français Ferdinand Curtis décrivit un nouveau cas de cryptococcose. Il renomma cette souche isolée d'une lésion de la hanche *Saccharomyces subcutaneous tumefaciens*. Par la suite une cinquantaine de synonymes ont été utilisés.

Ainsi, dès la fin du XIXème siècle, ces trois descriptions ont suggéré, d'une part la nature saprophyte dans l'environnement et d'autre part le pouvoir pathogène de cette levure pour l'homme. La levure initialement nommé *Saccharomyces neoformans* fut baptisée *C. neoformans* en 1901. Au fur et à mesure de son étude, de nombreuses appellations furent attribuées à ce champignon :

- *Torula histolytica* par Frothingam en 1902 .
- *Torula plimmer* et *Torula sanfelice* par Weiss en 1912.
- *Torulopsis neoformans* par Hodder en 1937.

Le nom de *Cryptococcus neoformans* fut adopté par le Comité anglais de Mycologie en 1949.

Le premier cas de méningite à *Cryptococcus neoformans* fut diagnostiqué par Versé en 1914. En 1935, les variétés *neoformans* et *gatti* furent identifiées par Benham qui vont être sérotypés 9 ans plus tard par Evans en sérotypes A, B et C.

La levure fut isolée du sol en 1951 par Emmons en Virginie. Wilson Bennett et Bailley décrivent pour la 1ère fois le sérotype D.

A partir de 1970, les travaux génétiques biochimiques et épidémiologiques ont permis de subdiviser l'espèce de *Cryptococcus neoformans* en 2 variétés différentes et d'individualiser l'espèce *Cryptococcus gattii*.

A partir de 1975, les travaux majeurs de Kwon Chung et de son équipe ont permis de révéler l'existence d'une forme sexuée dans la nature, espèce *Filobasidiella neoformans*: En croisant deux souches de sérotypes D. Dès l'année suivante, l'espèce *Filobasidiella bacillispora* fut découverte: En croisant des souches de sérotypes B et C.

Le sérotype AD fut mis en évidence en 1982. En 1999, Franzot propose de créer une nouvelle variété pour le sérotype A qui devient *C. neoformans variété grubii*.

Enfin en 2002, Kwon –Chung et ses collaborateurs suggèrent finalement de séparer les deux espèces *neoformans* et *gattii* sur la base d'arguments écologiques épidémiologiques bio pathologiques biochimiques et génotypiques.

Le premier cas africain de cryptococcose fut décrit à Dakar par Camain en 1951. Au Maroc le premier cas fut décrit en 1978 chez un enfant de 7 ans à l'hôpital d'enfants de Rabat.

II. Epidémiologie

1. Agent pathogène

1.1 Position taxonomique [11,14-17]

Le cryptocoque est une levure dont la classification est la suivante :

- Règne : Champignons (*fungi*)
- Division : *Eumycota* (*basidiomycota*)
- Sous Division : *Basidiomycotina*
- Classe : *Hétérobasidiomycètes* (*tremellomycetes*)
- Ordre : *Filobasidiales* (*tremellales*)
- Famille : *Filobasidiaceae* (*tremellaceae*)
- Genre : *Filobasidiella* pour la forme sexuée , *Cryptococcus* pour la forme asexuée
- Espèce: *neoformans*, *bacillispora*

A l'heure actuelle, on référence 58 espèces différentes de *Cryptococcus*. Ces levures capsulées sont très répandues dans le monde mais très peu d'entre elles sont pathogènes pour l'homme.

Les travaux génétiques épidémiologiques biochimiques et pathogéniques de Kwon chung et Bennet avaient montré que l'espèce *C. neoformans* se subdivise en trois variétés ;

C. n. neoformans , *C. n. grubii* et *C. n. gattii* et 4 sérotypes :

- ✦ *C. neoformans var neoformans*, représentée par le sérotype D.
- ✦ *C. neoformans var grubii* représentée par le sérotype A.
- ✦ *C. neoformans var gattii*, représentée par le sérotype B et C.

Un cinquième sérotype AD, constituerait un hybride diploïde résultat de la fusion entre une souche de sérotype A et une souche de sérotype D.

La spécificité de sérotype est portée par le glucuronoxylomannane GXM, il existe des anticorps monoclonaux anti GXM qui permettent d'identifier ces sérotypes.

Il existe d'autres espèces de Cryptocoques cosmopolites saprophytes ne devenant pathogènes qu'exceptionnellement:

- ✦ *C. albidus* a été isolé des lésions méningitiques, pulmonaires et du sang. Il ne pousse pas à 37 °C et il n'est pas pathogène pour la souris.
- ✦ *C. laurentii* est saprophyte des fruits des grains de feuilles, du sol et d'eau de mer .Il pousse mal à 37 °C et son caractère pathogène est discutable.
- ✦ *C. terrans* a été isolé du sol en 1954.
- ✦ *C. uniguttulatus* a été isolé à partir d'un onyxis en 1934. Il a été retrouvé chez des patients atteints de bronchites en France.
- ✦ *C. curvatus* et *C. diffluens* ont été isolés du LCR et d'hémoculture des patients atteints de SIDA.

D'autres espèces ne sont à priori pas pathogènes chez l'homme ou l'animal mais rapportées chez quelques patients, on cite :

- *C. ater*
- *C. gastricus*

A ce jour, la nomenclature officielle reconnaît deux espèces. Et en résumé le sérotype A correspond à *C. neoformans variété grubii*, et le sérotype D à *C. neoformans variété neoformans*, et les sérotypes B et C sont regroupés sous l'espèce *C. gattii*.

Tableau I: Taxonomie actuelle de *C. neoformans* et *C. gattii* [17]

Espèces \ variétés	Sérotype	Types moléculaires	Génotypes
<i>Cryptococcus neoformans var grubii</i>	A	VNI	AFLP1
		VNII	AFLP1B
		VNB	AFLP1A
Hybride AD	AD	VNIII	AFLP3
<i>Cryptococcus neoformans var neoformans</i>	D	VNIV	AFLP2
<i>Cryptococcus gattii</i>	B\C	VGI	AFLP4
		VGIII	AFLP5
		VGIV	AFLP7
		VGII	AFPL7

1.2 Morphologie [4,18-22]

Les levures du genre *Cryptococcus* sont des organismes unicellulaires. Elles se présentent sous forme sphérique ou ovoïde de 5 à 20 µm en moyenne, avec une paroi épaisse doublée d'une capsule gélatineuse caractéristique. Cette capsule est plus ou moins épaisse selon les souches, leur environnement in vivo et la nature du milieu de culture (capsule importante sur milieu gélosé au malte à 37°C).

Ces levures sont capables de relarguer de l'amidon dans le milieu ambiant. Ce caractère métabolique constitue par ailleurs un des éléments du diagnostic différentiel avec des levures du genre *Rhodotorula*.

La capsule polysaccharidique composée de glucuronoxylomananes (GXM), de galactoxylomanane (GaIXM) et de mannoprotéines (MP) fait la particularité de *Cryptococcus neoformans*, car elle est le facteur majeur de sa virulence et permet aussi un diagnostic rapide lors de l'examen direct par l'encre de chine.

Ces levures se reproduisent soit par une :

- Reproduction asexuée : un bourgeonnement généralement unique mais parfois multipolaire. Les bourgeons sont reliés à la levure mère par un col étroit et peuvent former exceptionnellement des pseudo-filaments.
- Reproduction sexuée: de spores sexuées appelées basidiospores qui naissent dans des éléments allongées, les basides.

La variété *gattii* se distingue par la taille inférieure et une forme plus ovoïde voire allongée, alors que la variété *neoformans* est caractérisée par la forme ronde.

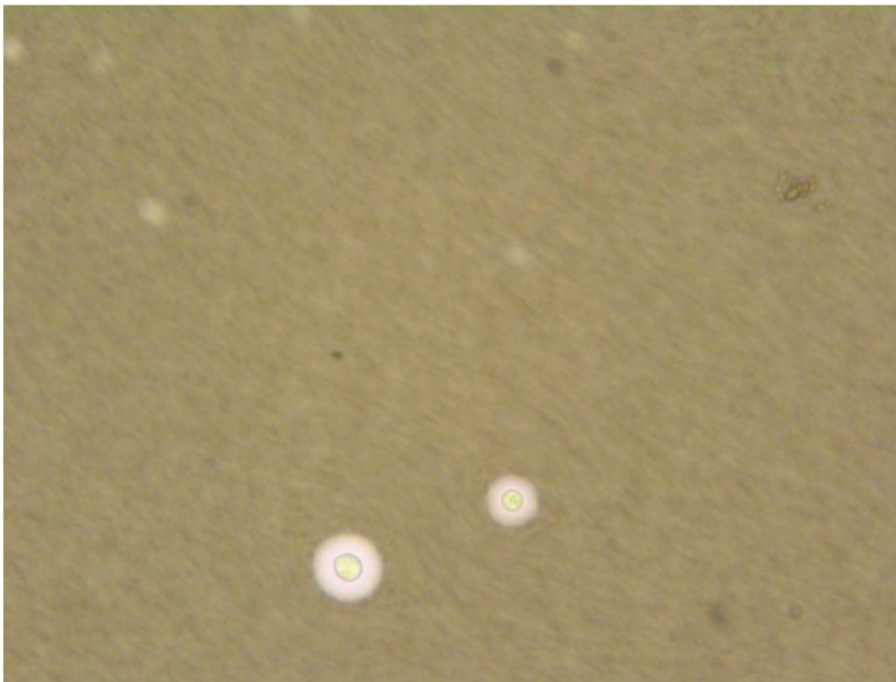


Figure 1: Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de chine vues au microscope optique. (Objectif 40). Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

1.3 Ultra structure [4 ,7,12, 15,21-25]

Les levures des deux espèces sont entourées d'une capsule polysaccharidique composée majoritairement de glucuronoxylomannane (GXM) qui représente environ 80 % du matériel polysaccharidique et 10 % de le galactoxylo-mannane (GalXmM), et de mannoprotéines (MP).

La capsule est reconnue comme un des facteurs majeurs de virulence depuis de nombreuses années.

Mais la démonstration de son pouvoir pathogène n'a été faite qu'en 1994 après clonage d'un gène nommé CAP59 nécessaire à la synthèse de la capsule. Lorsque la souche dont le gène CAP59 a été inactivé (délétion du gène) est injectée chez des souris, les animaux ne développent pas de cryptococcose. Lorsque le gène est réintroduit, les levures se réentourent d'une capsule et redeviennent virulentes.

La paroi est située sous la capsule et elle a une épaisseur d'environ 50nm, elle se constitue de trois strates :

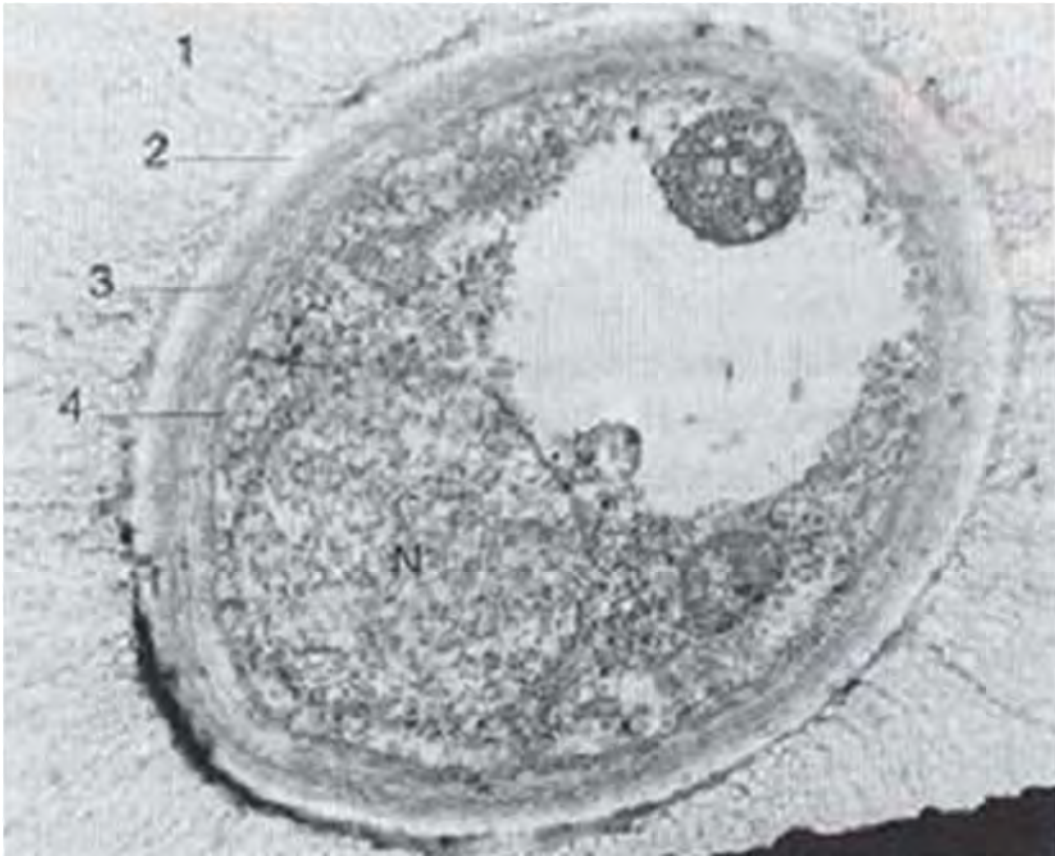
- Une couche externe dense aux électrons riche en complexes mannoprotéiques et renfermant de la chitine.
- Une couche moyenne claire constituée de glucanes.
- Une couche interne dense de nature protéique.

Une zone claire aux électrons de 25 à 40 nm d'épaisseur et de nature chitineuse sépare souvent la capsule de la paroi cellulaire.

La membrane plasmique semblable à celles des autres levures, adhère à la paroi. Elle est lisse, son épaisseur est de 8 à 10 nm. Elle peut présenter des invaginations cytoplasmiques et elle est constituée d'une double couche lipidique.

Le cytoplasme contient :

- Un noyau de 1 à 2 μm de diamètre qui possède une membrane claire et son matériel chromatique est généralement désintégré au lieu de former un nucléole défini.
- Des mitochondries.
- Des ribosomes.
- Du réticulum endoplasmique.
- Des vacuoles et des granules lipidiques.



**Figure 2: Aspect de *Cryptococcus neoformans* en microscopie électronique à transmission
1 : Capsule, 2 : Halo, 3 : Paroi, 4 : Membrane cytoplasmique, N : Noyau [15]**

1.4 Biotope [4,6,11,26- 30]

C. neoformans est un saprophyte de l'environnement, répandu dans le monde entier notamment dans le sol, les fruits, les débris végétaux, les excréments d'oiseaux en particulier du pigeon.

La prolifération du champignon dans le milieu extérieur est favorisée par un sol enrichi en matières organiques et surtout en azote fourni par les fientes d'oiseaux. Les excréments de pigeon sont très riches en acide urique, xanthine, créatinine et guanine nécessaires au bon développement des levures et à leur multiplication, ainsi que la genèse des formes sexuée. On les trouve parfois dans les fientes de moineaux perdrix, serin, canari, poules et aigles.

La levure pourrait survivre 16 mois dans le sable et plus de 2 ans dans la terre ombragée, en particulier dans une atmosphère confinée à forte hygrométrie, de préférence de pH entre 6,8 à 7,2.

Son développement s'arrête à partir de 39°C, c'est pourquoi il ne peut pas se multiplier dans le tractus digestif du pigeon mais il survit dans le jabot où la température est nettement plus basse. Sa survie peut alors dépasser 10 ans.

C. neoformans a été également retrouvé dans les poussières récoltées au domicile des patients avec cryptococcose associée au SIDA.

C. gatii serait principalement retrouvé dans le sol. Il a également pour niche écologique l'écorce des arbres et en particulier les eucalyptus. Les travaux d'Ellis et Pfeiffer au début des années 1990 ont démontré cette association spécifique entre la levure et les arbres hôtes à savoir *Eucalyptus camaldulensis* et *Eucalyptus tereticornis*. Callejas a aussi démontré la présence de cryptocoques de sérotype C dans les amandiers de l'espèce *Terminalia catappa* en Colombie. Enfin cette variété a été décrite dans les excréments des animaux se nourrissant de ces plantes notamment les koalas.

Les variétés *grubii* et *neoformans* sont cosmopolites et responsables de la majorité de cas de cryptococcose en particulier chez les immunodéprimés.

2. La répartition géographique [2, 4,7,11, 31-32]

Il existe deux variétés de *C. neoformans* : la variété *grubii* (sérotype A) ubiquitaire de distribution cosmopolite responsable de la majorité des cas de cryptococcose, et la variété *neoformans* (sérotype D) est plus rare et identifiée principalement en Europe, en particulier en Italie et en France où elle est impliquée dans 20% des infections.

Les souches de la variété *grubii* provoquent des maladies plus graves chez l'homme que les souches de la variété *neoformans*.

D'après des études épidémiologiques effectuées en France, *C. neoformans* variété *grubii* représenterait 79.5% et il est largement dominant aux Etats Unis, aussi bien dans l'environnement qu'en pathologie humaine avec des proportions de 95% en Amérique du Nord et 89% en Amérique latine.

C. gattii (sérotypage B) serait limité aux zones tropicales et subtropicales d'Afrique, d'Asie du Sud-Est. Cette levure est même endémique en Australie et en Papouasie. Nouvelle Guinée, mais des études récentes relatent à présent une distribution plutôt mondiale. En effet en 1999, *C. gattii* a été retrouvé en zone tempérée. Il est ainsi devenu émergent sur l'île de Vancouver et en Colombie Britannique (Canada) avec une des incidences les plus élevées à travers le monde, créant ainsi un nouveau foyer endémique. De plus, il a été observé une propagation du champignon depuis l'île de Vancouver vers d'une part, les basses terres continentales de la Colombie Britannique et d'autre part, vers les états de Washington, et de l'Oregon aux Etats-Unis.

En pathologie humaine, chez les malades atteints de cryptococcose sur terrain SIDA, seuls les sérotypes A et D ont été identifiés jusqu'à présent malgré l'origine tropicale de certains malades atteints du Sida. Le sérotypage B vient d'être identifié dans une cryptococcose chez un africain de Bangui atteint de SIDA. Ainsi les variétés *grubii* et *neoformans* sont cosmopolites et responsables de la majorité des cas de cryptococcose en particulier chez les immunodéprimés.

Au Maroc les cas décrits de cryptococcose auraient probablement pour agent responsable *Cryptococcus neoformans*.

3. Prévalence et Incidence [13,32-34]

3.1 Prévalence

La prévalence de l'exposition à la cryptococcose est élevée puisque 80% de la population adulte présentent des anticorps anti *Cryptococcus neoformans*, en l'absence de cryptococcose. Mais la maladie est relativement rare et survient, le plus souvent sur un terrain de déficit profond de l'immunité cellulaire. Actuellement 80 à 90 % des infections à cryptocoques surviennent chez les VIH positifs.

En Afrique sub-saharienne, en général 15 à 35% des patients VIH vont développer une cryptococcose.

3.2 Incidence

L'incidence de la maladie est restée faible jusqu'aux années 1980, se cantonnant aux alentours de 25 cas déclarés par an en France et de 300 cas par an au Etat Unis. C'est avec l'émergence de l'infection par le VIH, principal terrain favorisant la maladie que la cryptococcose est devenue une infection opportuniste fréquente dans les années 1990 où plus de 80 % des cas étaient associés à l'infection par le VIH. L'infection atteignait alors selon les séries jusqu'à 10 % des malades infectés par le VIH.

A l'arrivée des traitements ARV, l'incidence de la cryptococcose a drastiquement diminué dans les pays où ces thérapeutiques étaient disponibles. Ainsi en France l'incidence a baissé de 47 % depuis 1997.

La cryptococcose reste cependant un enjeu majeur de santé publique dans les pays du sud n'ayant pas accès à ces thérapeutiques. Les données récentes de l'OMS soulignent la gravité de la situation actuelle dans les pays émergents où l'accès aux (ARV) reste limité.

Ainsi des études récentes en Afrique et en Asie du Sud Est ont montré que la prévalence de l'infection atteignait jusqu'à 18 % des patients infectés par le VIH sévèrement immunodéprimés.

La cryptococcose reste une des infections opportunistes les plus fréquentes et contribue de façon majeure à la mortalité précoce responsable de 13 à 44 % des décès dans les cohortes des patients infectés par le VIH dans ces pays.

On comptabilise presque un million de nouveaux cas de cryptococcose tous les ans dans le monde, et 700 000 décès parmi des cas. Par comparaison l'OMS cite le chiffre de 213 000 nouveaux cas de lèpre dans le monde en 2010 soit cinq fois moins.

Au Maroc la prévalence et l'incidence de la cryptococcose neuroméningée ne sont pas connues, il n'existe que des données parcellaires publiées sur des cas sporadiques hospitaliers.

4. Facteurs favorisants

4.1. Le Sida principal facteur de risque

a. Rappel sur le Sida [35]

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) appartient à la famille des rétrovirus. Il s'agit d'une vaste famille de virus à ARN, dotée d'une enzyme spécifique dénommée Transcriptase Inverse (TI). Cette enzyme va permettre de synthétiser à partir de l'ARN viral un ADN bi caténaire dit « proviral » qui va s'intégrer dans le génome de la cellule infectée.

L'infection à VIH est un phénomène dynamique caractérisé par l'altération progressive des défenses immunitaires. Il en résulte des affections opportunistes dont la survenue est largement facilitée par l'immunodépression qui caractérise le SIDA qui est donc une poly pathologie.

Le VIH infecte les cellules du système immunitaire, en particulier les lymphocytes T CD4+ et les cellules présentatrices d'antigènes (monocytes, macrophages, cellules dendritiques, etc.). Ce qui conduit à une fragilisation des défenses de l'organisme qui fait du SIDA une "porte ouverte" à de multiples affections bactériennes, virales, parasitaires et tumorales et à la reviviscence d'infections quiescentes antérieures à l'immunodépression.

b. Situation épidémiologique du VIH au Maroc [36-37]

Depuis le premier cas en 1986, le nombre de cas de VIH/sida notifiés a atteint 8705 en fin décembre 2013 dont 5243 (soit 60%) au stade sida maladie et 3416 porteurs asymptomatiques du VIH. Cette proportion a évolué de 32% en 2009 à plus de 50% en 2012-2013.

Selon la surveillance sentinelle, la prévalence du VIH au Maroc reste faible et relativement stable chez la population générale (autour de 0,14%) et chez les femmes enceintes (0,1%). Elle est cependant beaucoup plus élevée chez les populations clés les plus exposées aux risques d'infection au VIH, telles que les professionnelles du sexe (2,0%), les homosexuels (4,5%), les usagers de drogues injectables (14%) et les migrants (4,5%). Des prévalences élevées ont aussi été enregistrées parmi certaines populations vulnérables telles que les détenus (0,3-1%) et les ouvrières saisonnières (0,4-1%).

c. Cryptococcose et VIH [4, 21, 32, 34,38-40]

La majorité des cas de cryptococcoses dans le monde survient donc chez des patients infectés par le VIH (50 à 75 % des cas selon les séries). Cette mycose apparaît à un stade avancé d'immunodépression (médiane des lymphocytes CD4+ < 50 mm³), et c'est un événement classant syndrome d'immunodéficience acquise (sida) en cas d'atteinte extra pulmonaire.

Le principal facteur de résistance du *Cryptococcus* à la phagocytose est sa capsule, et il a été montré que la protéine d'enveloppe gp 120 du VIH inhibe la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires humains envers le cryptocoque. De même dans les cultures cellulaires infectées par le VIH, une très forte concentration de polysaccharide capsulaire cryptococcique augmente la production d'antigène (Ag p) 24, suggérant la possibilité d'une stimulation de l'infection virale.

Le taux de mortalité associé à la méningite cryptococcale, causée par la levure *C. neoformans*, peut s'élever à 30 % chez les patients atteints du sida dans les régions où les ressources font défaut. Lors de son dernier sommet, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a approuvé selon les statistiques que la cryptococcose venait en deuxième position des infections opportunistes fatales après la toxoplasmose chez les personnes infectées par le VIH.

Dans les années 1990, *C. neoformans* est devenu la première cause de méningite positive par culture dans de nombreuses régions, y compris la ville de New York. La méningite cryptococcale fait à elle seule environ 624 000 victimes chaque année.

La surveillance de la cryptococcose a débuté en 1985 au CNRMA en France. Jusqu'au 23/02/2014, 3063 cas de cryptococcoses ont été enregistrés. Le nombre de cas diagnostiqués et notifiés est stable depuis plusieurs années, aux alentours de 70cas/an avec une proportion désormais égale de sujets séropositifs pour le VIH et séronégatifs.

En effet, le nombre de cryptococcoses diagnostiquées chez les sujets séronégatifs pour le VIH a tendance à augmenter depuis 2004 sans qu'on n'ait encore trouvé une explication, avec une augmentation concomitante de la proportion de femmes.

En 2002 selon L'OMS, 10 à 30% des personnes vivantes avec le virus d'immunodéficience humaine présentant une cryptococcose neuroméningée et vivant en zone tropicale sont décédés de cette pathologie opportuniste. La fréquence de cette maladie a été évaluée à 35% en Afrique centrale et elle reste la première cause de méningite aiguë en Afrique subsaharienne.

4.2. Autres terrains prédisposant à la cryptococcose [4, 32,41- 51]

Certaines populations de patients séronégatifs pour le VIH se révèlent particulièrement sensibles à *C.neoformans* par le biais d'une immunodépression également cellulaire. L'infection est majoritairement opportuniste chez ces patients.

➤ Transplantés d'organes :

Son incidence dans cette population tend à augmenter variant de 0.3 à 5% selon les études, contre 0.2 à 0.9 pour 100000 habitants séronégatifs pour le VIH en 1994.

Selon un travail récent, la cryptococcose est la troisième infection opportuniste fongique chez les transplantés d'organes aux Etats –Unis survenant en moyenne plus de un an après la greffe chez 68.5 % des patients, le plus souvent après l'arrêt de toute prophylaxie antifongique. Il s'agit probablement de réactivations plus que d'infections de novo. Chez les transplantés hépatiques, le risque de dissémination semble supérieur à celui noté chez les transplantés rénaux, cardiaques et pulmonaires.

➤ Néoplasie et hémopathie lymphoïde maligne :

Plusieurs cancers et hémopathies malignes sont associés à la survenue de cryptococcose, en particulier les patients atteints de lymphome non hodgkinien, de leucémie lymphoïde chronique(LLC) ou de maladie de Waldenstrom. Le risque est majoré par certains anticorps monoclonaux comme l'alemtuzumab (anti CD52) ou par des analogues de purines comme la fludarabine responsable d'une immunodépression cellulaire majeure.

➤ La corticothérapie :

Elle constitue un facteur de risque majeur, car elle entrave l'immunité cellulaire. Elle est associée à une mortalité accrue, et survient le plus souvent chez les patients VIH négatifs.

➤ **Sarcoïdose :**

Cette pathologie est responsable d'un déficit immunitaire cellulaire et donc constitue un facteur favorisant la maladie.

➤ **Le lupus érythémateux disséminé :**

Cause une immunodépression cellulaire ainsi que sa prise en charge nécessite un traitement immunosuppresseur, ce qui favorise la survenue de la cryptococcose comme complication.

➤ **Les nouveaux immunosuppresseurs :**

Les autres facteurs de risque émergents sont les nouvelles chimiothérapies par anticorps monoclonaux responsables d'une immunodépression cellulaire TCD4 prolongée comme l'infliximab, l'éfalizumab (anti CD11), l'adalimumab (anti-tumor necrosis factor alpha), qui sont utilisés dans certains cas de transplantation d'organe, maladies inflammatoire chronique, cancers solides ou hémopathie malignes.

➤ **Autres facteurs favorisants :**

◆ **La grossesse :**

Est une situation physiologique classiquement à risque accru de cryptococcose notamment pulmonaire. Cette période est caractérisée par un déséquilibre entre les lymphocytes T helper et T suppresseurs avec une réponse accrue des TH2 et une suppression de l'action des cytokines th1, ce déséquilibre augmente le risque d'infection.

Des cas de cryptococcose neuroméningée survenues chez des femmes enceintes sans aucun autre facteur d'immunodépression ont été décrits.

◆ **Le sexe :**

Il existe une large prédominance masculine chez les patients atteints de cryptococcose. Des facteurs génétiques et hormonaux ont été évoqués mais non encore identifiés. Il semble résulter aussi d'une production plus forte de cytokines à action pro inflammatoire permettant l'élimination du champignon chez la femme.

✦ **L'âge :**

La cryptococcose est plus rare dans l'enfance, plus fréquente à l'âge adulte. Des études ont démontré qu'il existe une diminution de l'immunité à médiation cellulaire avec l'âge, et dans 20% des cas, il n'est retrouvé aucun terrain prédisposant et notamment aucune immunodépression.

✦ **Tabagisme :**

Le risque de la cryptococcose est accru chez les sujets fumeurs.

✦ **Diabète :**

Une relation étroite existe entre la cryptococcose et le diabète dans 8 à 23% des cas.

III. La physiopathologie

1. Mode de contamination et de dissémination [4,11, 41,52-58]

La contamination se ferait essentiellement par voie respiratoire, par inhalation des levures présentes dans l'environnement. La contamination cutanée est possible après une inoculation directe mais elle est minoritaire. Il existe de rares cas de contamination par voie digestive.

Après pénétration dans les alvéoles pulmonaires, les levures entreraient en dormance probablement dans les macrophages alvéolaires et ce pendant de nombreuses années.

Lors de l'apparition d'un déficit immunitaire, elles pourraient se « réveiller » et se multiplier dans les poumons provoquant une pneumopathie.

Dans la majorité des cas, le pathogène passe alors dans la circulation sanguine et dissémine dans l'organisme provoquant une méningo-encéphalite et l'infection d'autres tissus (peau, foie, rein ...).

Une méningite cryptococcique non traitée est fatale dans 100% des cas et même après traitement, le taux de mortalité reste de 10 à 15%.

L'infection ne se transmet pas d'homme à homme, sauf dans de rares cas de greffe d'organes contaminés.

C. neoformans serait aussi responsable de méningites ou de pneumopathies chez le cheval, ainsi que de graves mammites chez les bovins, les moutons et les chèvres. Le passage de levures dans le lait pourrait constituer un risque pour la santé publique mais la pasteurisation permet la destruction des levures.

C. gattii quant à lui, provoque des infections disséminées chez les koalas. Dans tous les cas (infections par *C. neoformans* ou *C. gattii*), il n'y a pas de transmission de l'animal à l'homme.

2. Facteurs de Virulence [4,21, 59-64]

Le facteur de virulence caractéristique de *C. neoformans* puisqu'il est le seul champignon pathogène à en posséder une, est certainement la capsule polysaccharidique. Le principal composant de la capsule est un polysaccharide, le glucuronoxylomannane (GXM).

Il est sécrété au cours de la croissance est donc de l'infection et sa présence est utilisée pour le diagnostic de la cryptococcose.

Le rôle de la capsule dans la virulence de *C. neoformans* a été établi in vitro et in vivo. Le polysaccharide induit de nombreux effets délétères pour l'hôte allant de l'œdème cérébral, entraînant une hypertension intracrânienne à laquelle est lié le pronostic vital, à des effets immunomodulateurs nombreux : inhibition de la phagocytose, inhibition du chimiotactisme, déplétion en complément, dérégulation de la sécrétion de cytokines, paralysie humorale, induction de cascades de suppresseurs, stimulation de la réplication du VIH in vitro, inhibition de la prolifération des lymphocytes T, interférence avec la présentation de l'antigène.

•Le Glucuronoxylomannane GXM :

Le GXM représente 80% du matériel polysaccharidique, c'est un polymère dont la taille n'est pas encore définitivement établie. Le motif général de sa structure pour tous les sérotypes de cryptocoques est un squelette d' α -1,3-mannose portant des résidus β -D-xylopyranosyl, acide β -D-glycopyranosyluronic et des branchements 6-O-acétyl.

En 1998, Cherniak et son équipe ont défini 6 structures élémentaires qu'ils ont nommées SRG (structure reporter group) allant de M1 à M6. Ces structures constituent les

éléments de base du GXM. L'agencement et la proportion des différents résidus varient selon les espèces, les variétés et les isolats.

Ainsi la structure du GXM de chaque souche peut être définie comme un mélange de plusieurs SRG. Il existe toutefois un SRG majoritaire spécifique de chaque sérotype et un ou plusieurs SRG minoritaires.

• **Le Galactoxylomannane (GalXM) :**

Les structures complètes du GalXM et des mannoprotéines MP qui occupent 20 % du matériel polysidique, ont pu être déterminées par purification du polyside et des protéines à partir d'une souche de sérotype D ne produisant plus de GXM (souche Cap67).

Le GalXM est un polymère $\alpha(1,6)$ -galactose possédant des branchements $\beta(1-3)$ galactose, $\alpha(1,2)$ mannose et des branchements $\alpha(1,2)$ mannose plus ou moins $\beta(1-3)$ xylosylés.

• **Les Mannoprotéines (MP) :**

Les Mannoprotéines capsulaires quant à elles sont immunogéniques et à l'origine d'une immunité protectrice. Par exemple, la protéine MP-98, présentant des homologies de séquences avec des chitine-désacétylases, a été décrite comme fortement immunogène vis-à-vis des cellules T.

La structure de la capsule change même en fonction de l'environnement in vitro (milieux de culture, temps et températures de culture). Ainsi certaines conditions de culture (milieux riches en acides aminés, sulfate d'ammonium, incubation en présence de CO₂), permettent d'induire une capsule plus large.

La structure et la taille de la capsule changent aussi très rapidement au cours de l'infection.

Toutefois, il existe d'autres facteurs de virulence comme :

- ✓ la capacité de croître à température physiologique de 37°C.
- ✓ la production de mélanine : son importance dans la virulence de *C. neoformans* a été démontrée dans les années 1980 : le cerveau est un tissu riche en catécholamines et

composés di-phénoliques comme le DOPA, donc *C.neoformans* utilise des catécholamines dans le cerveau pour produire la mélanine, ce qui protège cette levure contre les dommages oxydatifs en piégeant les radicaux libres.

- ✓ la production de certaines enzymes
 - Superoxyde dismutase : compense les baisses éventuelles de la production de la mélanine.
 - La phospholipase : perturbe les membranes des cellules des mammifères et permet aux cellules de levures de pénétrer dans les tissus de l'hôte.
 - Protéase : nombre limité de preuves indiquant la production in vivo de protéases a été présenté par Salkowski et Balish. Ces chercheurs ont observé des lésions cutanées après des infections par voie intraveineuse avec souche de *Cryptococcus neoformans*.

- ✓ Le mannitol: le D-mannitol hexitol joue un rôle important dans la survie de *C. neoformans* chez l'hôte selon deux moyens :
 - Tout d'abord de forte concentration de D- mannitol dans le SNC cause un œdème cérébral.
 - Deuxièmement, le mannitol est un charognard puissant des radicaux hydroxyles. Il protège l'agent fongique contre les dommages oxydatifs.

3. Les mécanismes de défense de l'hôte [4, 16, 32, 42,59, 61,65-66]

3.1 Immunité humorale

Elle a probablement un rôle accessoire mais indéniable

Les anticorps anti cryptococciques et le complément ne sont pas directement lytiques pour le champignon, mais sont des éléments majeurs de certains mécanismes de défense cellulaire, notamment en stimulant l'action anti-cryptococcique des macrophages et des lymphocytes.

3.2 Immunité naturelle ou non spécifique

La première ligne de défense est celle de l'immunité innée, où les macrophages notamment alvéolaires jouent un rôle majeur, leurs fonctions au cours de la cryptococcose sont nombreuses :

- Phagocytose de levures,
- Destruction dans le phagolysosome,
- Activation immunologique via la production de cytokines pro inflammatoires,
- Présentation d'antigènes fongiques aux cellules effectrices de l'immunité adaptatrice.

Le statut immunitaire, le fond génétique de l'hôte, l'importance de l'inoculum et les facteurs de virulences de la souche modulent l'efficacité de ces phénomènes et ainsi la présentation et la gravité de l'infection : infection asymptomatique, ou patente, infection localisée, ou disséminée, clairance fongique complète ou persistance de levures sous forme latente.

L'efficacité de cette défense est limitée par la capsule qui gêne la phagocytose. Toutes ces interactions phagocytes- levures sont limitées par la capsule qui inhibe la phagocytose et permet à la levure de résister à l'activité fongicide phagocytaire.

C. neoformans est capable de survivre et de se multiplier à l'intérieur du phagolysosome dans certaines conditions expérimentales. Il peut même s'échapper vivant hors du macrophage par un phénomène d'extrusion active dépendant de l'actine et infecter d'autres macrophages.

3.3 Immunité à médiation cellulaire

Les travaux expérimentaux utilisant des souris Nude et des sérums anti lymphocytaires avaient depuis longtemps démontré que l'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant dans les moyens de défense contre *C. neoformans* en limitant sa multiplication intra pulmonaire, et sa dissémination en particulier au cerveau dans les modèles de dissémination intra trachéales. Les polynucléaires détruisent dans un premier temps la plupart des cryptococques. Secondairement, l'infiltration monocytaire devient prédominante.

Les lymphocytes CD4 + et CD8 + possèdent une activité cytotoxique directe, ils augmentent aussi celle des phagocytes par le biais de l'interféron gamma et l'efficacité des anticorps monoclonaux anti GXM.

Au cours d'une cryptococcose, il existe des phases où la levure est extracellulaire et d'autres où elle est intracellulaire. Les levures extracellulaires sont phagocytées par les monocytes -macrophages après opsonisation par des anticorps anticapsulaires ou par le complément (particulièrement C 3b).L'efficacité de cette phagocytose est optimale seulement si les monocytes- macrophages sont stimulés par les lymphocytes T4 de type THI.

Les levures intracellulaires sont éliminées par cytotoxicité des lymphocytes T8 sur les cellules infectées.

4. Particularités de la réponse de l'hôte dans le système nerveux central [67]

L'apparente prédilection de *C. neoformans* pour le système nerveux central n'est pas nécessairement liée à un « tropisme » particulier qu'aucun auteur n'a d'ailleurs mis en évidence pour l'instant, mais plutôt à l'incapacité du système immunitaire de l'hôte à développer localement une réponse adaptée empêchant la multiplication des levures. En effet, les travaux expérimentaux chez l'animal démontrent clairement la dissociation entre la vitesse de multiplication fongique dans les tissus périphériques et dans le cerveau, et la faiblesse de la réponse inflammatoire locale dans le cerveau comparée à celles mesurées dans les autres tissus ou le sang. De plus, il a récemment été démontré que la réponse cytokinique locale dans le liquide céphalo-rachidien était diminuée chez les patients atteints de SIDA et de cryptococcose méningée par rapport aux patients n'ayant pas ce facteur favorisant le développement d'une infection cryptococcique. Ce déficit local de la réponse inflammatoire explique au moins partiellement les difficultés rencontrées pour stériliser le liquide céphalo-rachidien, même avec un traitement antifongique optimal.

IV. Tableaux cliniques

Les présentations cliniques varient en fonction de l'espèce en cause et du terrain sous jacent. L'atteinte cérébrale est la localisation la plus fréquente de l'infection identifiée chez 90% des patients séropositifs, et 69 % des séronégatifs.

Ce champignon peut atteindre tous les organes lors d'infections disséminées chez des patients sévèrement immunodéprimés avec des atteintes cutanées, prostatiques, oculaires, ostéoarticulaires, ganglionnaires et sanguines. L'existence de localisations extra méningées et une dissémination sont associées à un pronostic péjoratif. [32]

1. Méningo-encéphalite [2,68]

La symptomatologie est le plus souvent subaiguë mais peut être brutale, ce qui est un élément de mauvais pronostic. Les signes cliniques sont le plus souvent une fièvre et des céphalées. Le syndrome méningé n'est pas constant. Les autres signes sont les signes encéphalitiques comme les vertiges, l'irritabilité, les troubles de conscience allant de l'obnubilation au coma. La baisse de l'acuité visuelle et le plus souvent le reflet de l'hypertension intracrânienne (HTIC).

La présence d'une atteinte méningée signe en général l'existence d'une infection disséminée et donc la recherche d'une localisation extra méningée est mise en évidence dans plus de 50% des cas chez les patients immunodéprimés.

2. Atteinte pulmonaire [4, 69-71]

Cette atteinte est la deuxième par ordre de fréquence puisqu'elle est la principale porte d'entrée de *C. neoformans* dans l'organisme. Cependant les présentations cliniques sont très variables : découverte radiologique fortuite asymptomatique jusqu'à une détresse respiratoire sévère.

La symptomatologie reste dans la plupart des cas modérée et non spécifique avec une toux plus ou moins productive, plus rarement des douleurs thoraciques et un amaigrissement.

Les aspects radiologiques ne sont pas spécifiques souvent l'aspect est compatible avec une tuberculose ou un cancer.

3. Atteinte cutanée [13,72]

Elle peut être primaire par inoculation directe, mais résulte le plus souvent d'une dissémination hématogène métastasiques et peut pendre chez les patients immunodéprimés des aspects acnéiformes, pustuleux, papuleux nodulaires, ou ulcéronécrotiques. Un aspect de molluscum contagiosum est parfois observé. Ces lésions se situent principalement au visage et aux extrémités des membres, sans adénopathies satellites.

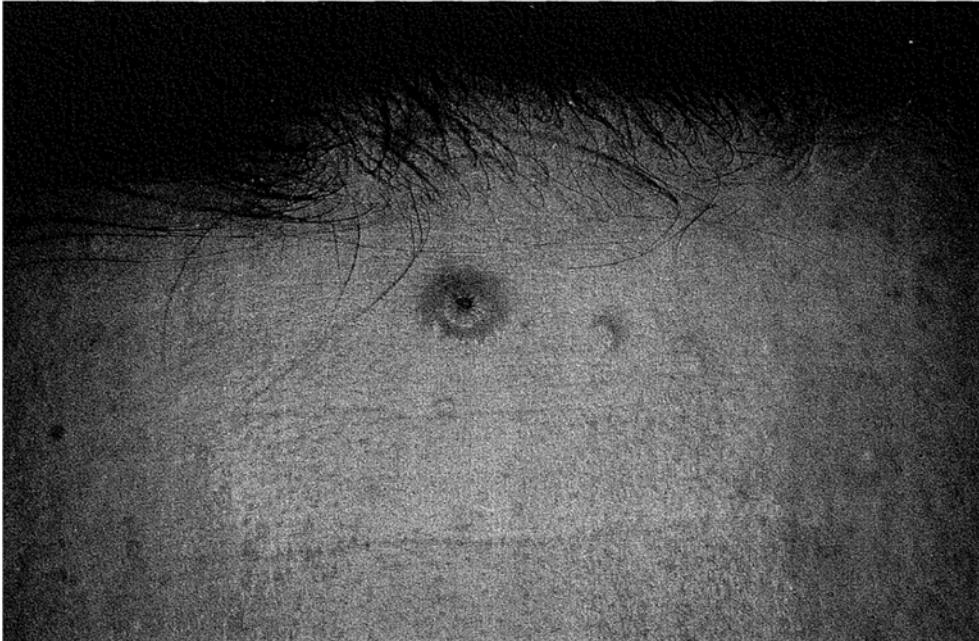


Figure 3: Cryptococcose cutanée du front aspect évocateur d'un molluscum contagiosum. [72]

4. Atteinte oculaire [16,73]

Des troubles visuels divers allant jusqu'à la cécité, peuvent être en rapport avec une atteinte fongique directe des voies optiques, une arachnoidite, une chorioretinite, ou une hypertension intracrânienne. L'œdème papillaire existe dans 30 % des cas. Des cas de conjonctivites et d'endophtalmie ont été décrits.

5. Atteinte urinaire et prostatique [32]

L'atteinte prostatique est le plus souvent asymptomatique. Elle a pourtant une importance notable, puisqu'elle est incriminée dans les rechutes de cryptococcose, formant peut être un réservoir pour le champignon notamment lorsque l'infection est insuffisamment traitée. Son diagnostic repose sur une culture d'urines positive chez 30.5 % des patients infectés par le VIH et 25 % des patients non infectés.

6. Atteinte osseuse et articulaire [4,42]

Elle prend l'aspect froid pseudo tuberculeux siégeant préférentiellement au niveau des os plats (côtes, crâne), et des vertèbres. Elle survient chez les sujets séropositifs et séronégatifs pour le VIH. Ces lésions osseuses n'ont pas d'aspect radiologique caractéristique.

7. Atteinte cardiaque [7,21]

Elle réalise de véritables myocardites, endocardite, péricardite. Cette atteinte a été rapportée pour la première fois en 1965.

8. Fongémie à *C. Neoformans* [32,74 -75]

Elle est fréquente au cours de l'infection par *C.neoformans*, malgré l'absence de choc septique associé. La fongémie est citée dans de nombreuses études, comme facteur de pronostic défavorable au cours de la cryptococcose méningée.

9. Autres localisations [2,4]

Il existe également des atteintes ganglionnaires, hépatiques, musculaires et péritonéales. Ainsi que des localisations ORL. Les levures peuvent également être isolées de selles sans que les localisations tissulaires intestinales soient identifiées.

V. Syndrome de reconstitution immune

1. Définition [76-77]

Le syndrome de reconstitution immunologique SRI regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques qui sont attribuées à la reconstitution de la réponse immunitaire vis-à-vis d'agents infectieux ou non infectieux après introduction d'un traitement antirétroviral ART.

Le SRI entraîne une réaction inflammatoire importante dans les tissus renfermant les levures actives, quiescentes ou inactivées par les traitements antifongiques observés avec la plupart des agents infectieux responsables d'infections opportunistes.

2. SRI au cours des infections à *C. neoformans* [4, 32,77- 79]

Le SRI concerne 49 % des patients infectés par le VIH atteints de cryptococcose et seulement 5 % des patients transplantés d'organes. Il survient le plus souvent dans les deux mois suivant l'instauration du traitement mais peut être beaucoup plus tardif. Les principales manifestations cliniques sont: L'apparition de fièvre, de méningites aseptiques (64%) et d'adénopathies nécrotiques souvent médiastinales ou superficielles (22%).

Compte tenu du tropisme neurologique de la cryptococcose, des manifestations graves sont rapportées : état de mal épileptique, hémiplégie, paraplégie, trouble de conscience, mais d'autres manifestations rares telles que détresse respiratoire ou adénopathie compressive ont été rapportées. La mortalité attribuable au SRI est estimée à plus de 20%.

Le SRI est un événement relativement fréquent chez les patients infectés par le VIH, après l'introduction du traitement antirétroviral et donc doit être pris en compte dans la stratégie thérapeutique au cours de la cryptococcose.

VI. Diagnostic biologique

1. Diagnostic mycologique

1.1. Prélèvement [4, 7, 11,43]

La recherche de *C. neoformans* s'effectue généralement sur le LCR mais également dans le sang, les urines, le liquide broncho alvéolaire (LBA) et les crachats, les biopsies cutanées et tissulaires (os, ganglion...). D'autre part, tout point d'appel clinique ou radiologique nécessite une biopsie.

Le LCR est hypertendu dans près d'un tiers des cas, chez les patients séropositifs pour le VIH, ce qui est un élément de pronostic défavorable. Ce dernier est le plus souvent clair lymphocytaire ou à formule panachée mais pauci cellulaire, avec hyperalbuminorachie et hypoglycorachie, il peut être normal sur le plan cellulaire et chimique chez le sidéen.

1.2. Examen direct au microscope [7, 21,32]

L'examen au microscope est réalisé après centrifugation du prélèvement.

Une goutte de culot est mélangée à une goutte d'encre de Chine diluée au 1\3, elle est ensuite examinée au microscope à l'objectif 10, puis à l'objectif 40. Cela permet la visualisation de la capsule polysaccharidique. Celle-ci apparaît alors comme un halot blanc bien visible sur un fond noir en particulier dans le LCR.

L'examen direct à l'encre de chine est simple, immédiat, peu coûteux et rentable puisqu'il est positif chez plus de 70% des patients infectés par le VIH et de 50% des patients séronégatifs.

Les crachats purulents et le pus ou tout autre prélèvement dense doivent être traités au préalable par une solution d'hydroxyde de potassium KOH à 20- 30 %, avant le mélange à l'encre de chine pour fluidifier le prélèvement et éliminer les artefacts pouvant prêter à confusion.

C. neoformans et *C. gattii* ont pour particularité majeure de posséder une capsule. Elle peut être parfois beaucoup plus grande que la cellule elle-même. Mais certaines levures

possèdent une capsule de petit diamètre la rendant difficile à voir, ce qui peut être à l'origine des faux négatifs et induit des erreurs diagnostiques (Histoplasma).

La taille de la levure et de sa capsule varient en fonction du tissu hôte généralement large dans le tissu cérébral, et au contraire plus petite dans le tissu pulmonaire ou la peau. Il faut noter aussi que l'observation d'une capsule à l'encre de chine ne permet pas l'identification de *C. neoformans* ou de *C. gattii* car d'autres espèces de Cryptocoques rarement isolés en clinique en possèdent également une, ainsi que l'imparfaite spécificité de l'encre de chine implique la nécessité de confirmer le résultat par la culture.

1.3. La culture [32]

L'isolement de *C. neoformans* est toujours pathogène sauf quelques cas de colonisations pulmonaires rares chez des patients ayant des affections respiratoires chroniques. La culture est une référence diagnostique avec une excellente spécificité et sensibilité.

Les Milieux d'isolement [4, 32, 74,80-81]

Le rendement des cultures est amélioré par la mise en culture de grands volumes de liquide biologique, car les concentrations de levures peuvent être faibles.

Les biopsies tissulaires sont ensemencées après broyage dans du sérum physiologique stérile.

La croissance est possible sur tout type de milieu sauf ceux contenant de cycloheximide (Actidione).

Les milieux de culture couramment utilisés sont : le milieu de Sabouraud gélosé simple et le milieu de Sabouraud contenant des antibiotiques (chloramphénicol, gentamicine). Il est recommandé d'ensemencer plusieurs tubes au moins deux tubes par prélèvement.

Le rendement des hémocultures peut être amélioré par ensemencement de la couche leucocytaire, par repiquage systématique des flacons contenant du Sabouraud ou par la technique de lyse centrifugation.

1.4. Identification

1.4.1. Caractères morphologiques et culturels [4, 32,81-82]

a. Température et délai de pousse

La culture se positive généralement après 48 – 72 heures sur gélose de Sabouraud à une température de 30 à 35°C. Elle peut être plus lente jusqu'à sept jours chez les patients en cours de traitement antifongique et elle est possible à 37 °C.

b. Aspect macroscopique

Les colonies ont un aspect muqueux et polymorphe caractéristique sur gélose de Sabouraud. Elles sont de couleur d'abord blanche puis crémeuse puis ocre.

L'orientation se fera en fonction de la couleur, ou de la présence ou l'absence d'une pousse sur les milieux sélectifs.

c. Aspect microscopique de la colonie

Les levures sont plus ou moins bourgeonnantes globuleuses, et la capsule est peu visible voire absente. Celle-ci est mieux mise en évidence après culture sur milieux PCB (Pomme de terre-Carotte -Bile) ou à l'extrait de malt.

1.4.2. Caractéristiques biochimiques [2,11,81,83-88]

Les cryptococoques sont capables de dégrader l'urée-indole et ce test à l'uréase se positiviera rapidement en 1 à 4h à 25°C. C'est un caractère insuffisant puisque certains cryptococoques sont déficients, et d'autres espèces comme *Trichosporon* pouvant hydrolyser l'urée en moins de 4h.

L'identification de *C.neoformans* se fait aussi grâce à des profils d'assimilation de sucres (Auxanogramme).

Le glucose, l'inositol, le galactose, le sucrose, le maltose sont toujours assimilés, par contre le résultat est négatif avec le lactose, le glycérol, xylitol et la mélibiose et variable avec l'arabinose, la cellobiose, le ribose, l'érythritol et le rhamnose.

L'activité phénoloxidasique positive est spécifique de *C. neoformans*. Ce dernier est en outre sensible au cycloheximide et donc ne pousse pas sur un milieu qui contient cette molécule.

Cultivées sur milieu pauvre en nutriments comme le milieu YCB (Yeast Carbone Base) avec présence d'un disque contenant de la D-Proline, seules les souches de *C. gattii* seront capables de pousser. Elles peuvent utiliser la D-Proline comme seule source azotée et on verra donc apparaître en 3-5 jours un halo de culture autour du disque contrairement à *C. neoformans* qui ne s'y développera pas.

Cultivées sur un milieu CGB (L-canavanine-glycine –bleu de bromothymol), les souches de *C. gattii* le font virer au bleu en 2 à 5 jours. En effet *C. gattii* est résistant à la canavanine et hydrolyse la glycine provoquant une augmentation de PH et ainsi le passage du milieu du vert au bleu. Par contre, les souches de *C. neoformans* n'hydrolysent pas la glycine et sont systématiquement sensibles à la canavanine, elles laisseront donc le milieu inchangé soit de couleur verte.

Pour la vérification de la pureté des souches de *C. neoformans* et *C. gattii*, il est nécessaire d'utiliser un milieu bien particulier : le milieu gélosé à base de graines de Niger. Sur ce milieu les souches de *C. neoformans* et *C. gattii* produisent de la mélanine après 3-7 jours grâce à la présence d'une laccase et deviennent brunes contrairement aux autres espèces qui resteront blanches.

2. Diagnostic immunologique

2.1. Recherche d'antigènes circulants [4, 32,89-90]

C'est l'un des tests immunologiques les plus utiles en mycologie. Les kits disponibles sur le marché reposent sur des techniques Enzymes -Linked-Immunosorbentassay (ELISA), (sensibilité et spécificité > 95 %) ou sur des particules de latex recouvertes d'anticorps anti *Cryptococcus*.

La fraction antigénique capsulaire majeure est constituée par un GXM et un GalMX en plus faible quantité. Ces polyholosides solubles sont recherchés habituellement dans le sérum et le LCR, mais également dans le LBA et les urines.

La technique la plus courante utilise des particules de latex sensibilisées par des anticorps polyclonaux anti cryptococciques produits par le lapin. Ces anticorps réagissent avec l'antigène polysaccharidique capsulaire présent dans l'échantillon à tester et provoquent une agglutination visible à l'œil nu. Cette réaction est très sensible et très spécifique dans les méningo-encéphalites (ME) (99% de LCR positifs).

Les faux négatifs restent exceptionnels entre 0 et 0.4% et sont essentiellement liés à l'absence d'utilisation d'une enzyme protéolytique (pronase).

Les stades précoces d'infection à *C.neoformans* peuvent également être à l'origine de faux négatifs. Les faux positifs sont majoritairement liés à l'existence d'un facteur rhumatoïde surtout sur des échantillons sanguins nécessitant alors un chauffage des échantillons. Les autres causes sont : une perfusion de macromolécules de type hydroxy éthyl amidon ou une infection due à un champignon ayant des antigènes croisés avec *C. neoformans* (*Trichosporon spp*, et d'autre espèce de *Cryptococcus*).

Le suivi des taux d'antigènes dans le LCR est utile pour juger de l'efficacité du traitement mais ils se négatives tardivement. Par contre une ré ascension des taux signe une rechute.

2.2. Recherche d'anticorps [4,91]

L'étude de l'immunité humorale s'est toujours heurtée à l'absence ou au très faible taux d'anticorps spécifiques sériques : dépression immunitaire des malades, faible antigénicité du parasite, ou faible diffusion des antigènes en raison de l'épaisseur de la capsule.

Seuls les motifs épidémiologiques ou les enquêtes immunologiques peuvent justifier sa réalisation par les techniques classiques :

- Agglutination
- Immunofluorescence
- Immun -précipitation sur gel
- Immuno–enzymatiques

2.3. Technique immuno-chromatographique [92]

Le test Cr Ag Lateral Flow Assay est un test immuno-chromatographique sur bandelette. Il est réalisé à partir de 40µl d'échantillon après 10 min d'incubation. La présence de deux bandes dont une du témoin interne signe la positivité du test. Ce test présente une bonne sensibilité et spécificité. Son utilisation est facile, rapide moins de 15 min avec une lecture objective et adapté pour un diagnostic d'urgence.

3. Diagnostic Histologique [15, 32,93]

L'examen histologique des prélèvements tissulaires dans un contexte évocateur permet aussi une identification rapide de *C. neoformans* grâce à des colorations non spécifiques mais plus sensibles que la coloration à l'encre de chine, comme le periodic acid Schiff (PAS) et le May -Grunwald -Giemsa (MGG). Dans les tissus, le halo vide correspondant à la capsule est visualisé après coloration à l'hématoxyline –éosine.

La capsule peut également être visualisée par coloration spécifique par le bleu alcian ou la mucicarmin.

Enfin la mélanine de la paroi peut être visualisée par la coloration de Gomori-Grocott. Les données autopsiques obtenues chez les malades infectés par le VIH avec méningo-encéphalites mettent en évidence une réaction inflammatoire très modérée en regard des levures, contrairement à ce qui est été observé dans les méningites bactériennes, il s'agit majoritairement de macrophages et de quelques lymphocytes.

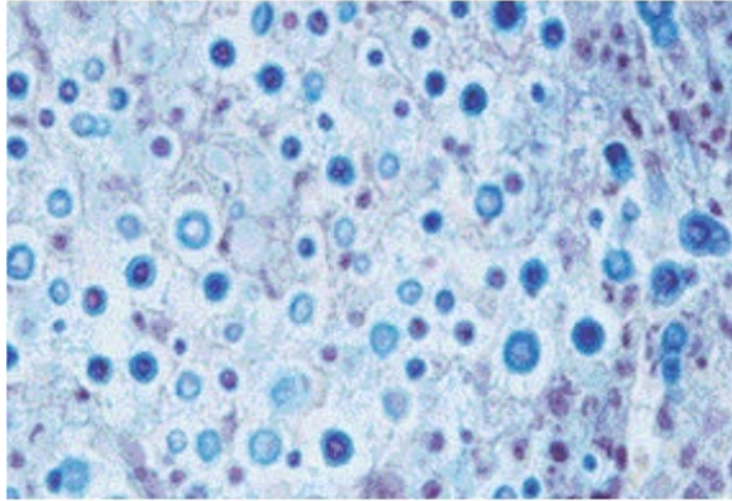


Figure 4: Coloration au bleu alcian -présence de levures Encapsulées [15]

VII. Traitement [11,94]

Non traitée, la cryptococcose est toujours mortelle. En moins d'un an, le taux de décès est de 100 % et l'infection reste mortelle dans 20 % des cas malgré un traitement optimal.

La stratégie thérapeutique dépend de l'existence ou non d'une immunodépression et du caractère disséminé ou non de la mycose.

1. Traitement médical spécifique [2,94]

Le traitement de la cryptococcose est avant tout médical et repose sur la prescription d'antifongiques qui sont prescrites en association dans les formes neuro méningées. Une monothérapie est indiquée pour les patients immunocompétents non VIH.

1.1 Molécules

❖ Les molécules de choix utilisables en bithérapie sont l'amphotéricine B et la flucytosine :

a. L'amphotéricine B [4,15, 95]

Est un antibiotique antifongique de la famille des macrolides polyènes, extrait de *Streptomyces nodosus*. Elle se fixe sur des stérols de la membrane cellulaire des champignons sensibles, la rendant perméable et provoquant la lyse membranaire.

L'amphotéricine B agit par contact direct (fongistatique et fongicide si la concentration est élevée). Son spectre d'activité in vitro s'étend à de nombreux champignons pathogènes, agents des mycoses profondes ou superficielles. L'AmB ne franchissant pas la barrière intestinale, seule la voie intraveineuse permet d'obtenir des concentrations sériques efficaces. Elle diffuse dans le LCR.

Le principal effet indésirable est celui de la toxicité rénale. L'administration en perfusions alternes 1 jour sur 2 diminue ce risque toxique dû à l'accumulation sanguine du produit, c'est pourquoi des formes liposomales ont été mises sur le marché : AmBisome® (forme liposomal), Abelcet ® (complexe lipidique), Amphocil® (dispersion colloïdale) et Intralipid ® à 20% (émulsion extemporanée de nutrition parentérale). Les formulations lipidiques permettent une excellente diffusion tissulaire de l'AmB, sans que celle-ci puisse interagir avec le cholestérol membranaire des cellules humaines.

Ces nouvelles molécules ont prouvé leur efficacité et leur innocuité et pourraient être administrées aux patients présentant un risque plus important de toxicité rénale.

b. La flucytosine: (Ancotil®) ou S-fluorocytosine (S-FC) [96]

Est une pyrimidine fluorée peu liée aux protéines sériques, qui agit en perturbant les synthèses protéiques par substitution d'un S-fluoro-uracyle à l'uracyle fongique et en altérant la biosynthèse de l'ADN fongique par inhibition de la thymidylate-synthétase. Elle a une activité sur 90 % des souches de Cryptocoques isolées. Cependant elle ne peut être utilisée en monothérapie en raison du risque important d'apparition de mutants résistants.

Son hématotoxicité (leucopénie, thrombopénie) fréquente au cours de la cryptococcose associée au SIDA impose l'arrêt du traitement dans 30 à 50 % des cas. Il est également décrit une toxicité digestive (nausées, diarrhée, colite ulcéreuse) et hépatique. Sa diffusion systémique est très bonne y compris dans le LCR. L'association à l'AmB réduit l'élimination rénale de la 5-FC qui est en partie responsable de la majoration de cette toxicité.

- ❖ Les dérivés azolés sont utilisés en monothérapie. Ils sont divisés en deux groupes : les imidazolés qui sont peu utilisés et les triazolés.

a. les imidazolés [4]

- Le Kétoconazole (Nizoral®)

Actuellement abandonné. Il était utilisé avant l'apparition des triazolés. En effet, il ne diffuse pas dans le LCR et donc ne pouvait être utilisé que dans les formes extraméningées.

b. les triazolés [96-98]

- Le Fluconazole

Disponible sous forme de gélules ou d'ampoules injectables, est un triazolé faiblement lié aux protéines hydrosolubles. Sa tolérance est excellente, ainsi que sa diffusion tissulaire y compris dans le LCR. Il a été utilisé avec succès dans la forme cutanée.

Dans 20% des cas, il entraîne des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements, ballonnements), une élévation des transaminases (20%), ou un rash cutané (15%). Il faut aussi noter que ce produit est tératogène chez l'homme, il induit des malformations osseuses (surtout cranio-faciales) et cardiaques.

La rifampicine entraîne une diminution de sa demi-vie de 20 %. Il s'administre à la posologie de 400 mg / jour en traitement d'attaque et 200 mg / jour en traitement d'entretien. C'est le médicament de choix pour le relais de la bithérapie et le traitement d'entretien à vie chez les immunodéprimés VIH +.

c. Les molécules alternatives [4,16]

Sont : l'itraconazole (Sporanox ®) disponible per os avec une bonne liposolubilité favorisant sa diffusion. Malgré sa faible pénétration dans le LCR, il reste efficace contre les méningites à cryptocoques.

Le voriconazole (Vfend®) constitue une bonne alternative au fluconazole en ayant une bonne tolérance et un spectre antifongique plus large.

1.2 Stratégie thérapeutique pour la cryptococcose [15,32]

Les recommandations thérapeutiques ont été récemment actualisées par la Société américaine de maladies infectieuses (IDSA) en 2010. Le schéma thérapeutique dépend essentiellement du site anatomique de l'infection, de l'état clinique et du statut immunitaire du patient, et ceci dans le but d'établir un traitement bien codifié.

1.2.1. Traitement de la cryptococcose isolée chez les patients séropositifs au VIH :

❖ Méningo-encéphalite ME [32, 99- 102]

Le traitement comprend trois phases :

Phase d'induction :

Elle comporte une bithérapie associant l'AmB à raison de 0,7 mg à 1 mg / kg/ jour par voie intraveineuse et la 5-FC à 100 mg/kg/ jour per os en quatre prises. C'est le traitement de référence pour la forme neuro - méningée chez les patients infectés ou non par le VIH. En l'absence de contre indication chez les VIH positif, il a été démontré que cette combinaison est très efficace pour l'éradication du *C.neoformans* dans le LCR à deux semaines de traitement, versus l'AmB seule ou l'association d'AmB et FLC ou une trithérapie AmB, 5 FC, FLC. Cette stratégie diminue significativement la mortalité en comparaison à une monothérapie par AmB.

La durée minimale requise de traitement d'induction est estimée à 14 jours. En effet une durée de traitement par 5-FC inférieure à 14 jours a été associée de façon indépendante à un taux d'échec plus important à trois mois de traitement. Si contre indication à la 5 -FC l'association d'AmB 0,7 mg/ kg/jour et de FLC per os 800 mg/ jour est possible en traitement d'attaque avec une mortalité à six mois supérieure à celle notée en cas de bithérapie de référence.

La phase de consolidation :

Un traitement de consolidation de 8 à 10 semaines par le fluconazole (400mg) est préconisé.

La phase d'entretien :

Une phase d'entretien par le fluconazole 200 mg/j est indispensable pour prévenir les rechutes jusqu'à restauration d'une immunité efficace. Elle dure en général 6 à 12 mois minimum. Deux alternatives au FLC en cas de toxicité ou mauvaise tolérance sont envisageables bien que leur efficacité soit moindre : l'itraconazole ou l'AmB trois fois par semaines.

Cette phase peut être interrompue un an après l'instauration du traitement par ARV, dès que le taux de CD 4 est supérieur à $100/\text{mm}^3$, que la charge virale est indétectable depuis au moins trois mois et que l'antigène sérique est inférieur à 1/ 512.

❖ **Forme extra méningée [4,32]**

Le risque majeur est la dissémination chez ces patients, ce qui implique un traitement systématique de toute localisation extra pulmonaire.

Une atteinte pulmonaire ou d'un autre organe isolé tout comme une antigénémie positive avec $\text{CD 4} < 200$ par mm^3 , sans signe de gravité clinico-biologique peuvent être traitées par FLC seul per os à la posologie de 400 mg\j pour une durée de 12 mois.

L'association fluconazole 400mg/j + 5FC (100mg/kg/j) pendant 10 semaines a été proposée comme alternative. En cas de symptomatologie sévère l'AMB doit être utilisée jusqu'à résolution des symptômes.

1.2.2. Traitement de la cryptococcose isolée chez les patients séronégatifs au VIH

❖ **Forme neuro méningée [2,4]**

Le but est de stériliser le LCR et de prévenir les séquelles. Le traitement optimal comprend donc en traitement d'induction, l'association d'amphotéricine B 0,7 à 1 mg / kg /j et de 5-FC (100 mg/kg /j) pendant au moins 2 semaines puis un traitement de consolidation par le fluconazole 400 mg/j pendant 10 semaines. En cas d'insuffisance rénale, la formulation liposomale d'Amphotéricine B peut être utilisée pendant la phase d'induction.

La longueur du traitement étant en fonction de l'existence d'une immunodépression sous-jacente et de facteurs de gravité.

❖ **Forme extra méningée [2]**

Le but du traitement est de guérir l'infection et de prévenir la dissémination et en particulier l'atteinte méningée chez les patients immunodéprimés. Chez l'immunocompétent, le fluconazole 200 à 400 mg/j est le traitement de choix pour une durée de 3 à 6 mois si

l'atteinte est asymptomatique, pour 6 à 12 mois si elle est symptomatique et peu grave. Chez l'immunodéprimé, le traitement est celui préconisé en cas d'atteinte méningée.

1.2.3. Traitement de la cryptococcose chez le transplanté d'organe [32,80, 103]

❖ Méningo encéphalite

Le traitement comporte les mêmes trois phases que chez le patient séropositif pour le VIH. La phase d'induction comporte une bithérapie associant l'AmB de 0,7 à 1 mg / kg / jour et le 5F-C à 100 mg/ kg/ jour en quatre prises pour 14j au minimum, à prolonger en l'absence de stérilisation du LCR. Chez les transplantés rénaux l'AmB liposomale à 3mg/ kg/ jour doit être employée en première intention du fait d'une toxicité rénale moindre et d'une efficacité accrue.

❖ Forme extra méningée

Un traitement par FLC seul à 400 mg/jour est suffisant chez des patients ne présentant pas de détresse respiratoire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 12 mois selon les recommandations de L'IDSA. En cas de signe de gravité, même sur une atteinte pulmonaire isolée, le traitement de référence est calqué sur celui de la méningo-encéphalite cryptococcique.

2. Traitement non spécifique chirurgical [20,32]

Ce traitement est exceptionnel car les cryptocoques répondent aux antifongiques. Il est réservé aux lésions de grande taille pulmonaire et cérébrale, les atteintes cutanées type de cellulites extensives ou de phlegmons évoluant malgré un traitement anti fongique bien conduit.

3. Prophylaxie [4,96, 104]

La prévention de la cryptococcose passe par différentes mesures :

3.1 Prophylaxie primaire

La première mesure pour tout immunodéprimé, est d'éviter le contact avec les sources de contamination mais reste difficile sur le plan pratique.

Dans les régions où la prévalence de la maladie est élevée et où les antifongiques efficaces sont disponibles, les sidéens ayant < 200 lymphocyte T4/mm³ pourraient bénéficier d'une prophylaxie primaire au fluconazole à raison de 200 mg / j.

3.2 Prophylaxie secondaire :

C'est une obligation chez les patients immunodéprimés. La molécule de choix est le fluconazole à des posologies comprises entre 200- 400 mg, à moduler en fonction du taux des CD4.

4. La surveillance biologique du traitement [32 ,96]

Malgré l'accès aux ARV de plus en plus important et les progrès en termes de traitements antifongiques, la mortalité liée à l'infection cryptococciques reste élevée dans les pays du nord, de l'ordre de 20 %. Elle est surtout liée à L'HTIC ou au non contrôle de l'infection.

Cette surveillance passe par :

- la surveillance clinique
- l'évaluation de l'efficacité des molécules utilisées, par des cultures régulières des liquides pathologiques (LCR, urines, crachats) et par le dosage régulier des antigènes cryptococciques. Il est recommandé de faire un contrôle du LCR à la fin du traitement d'induction deux semaines après le début et lors du passage au traitement d'entretien (généralement 10 – 12 semaines). Un échec thérapeutique ou une rechute se traduisent par une culture positive et par une augmentation des titres d'antigènes circulants.
- Le dépistage de la toxicité des produits utilisés, en évaluant de manière régulière les fonctions rénale et hépatique, et la numération formule sanguine.



Partie Pratique

I. Introduction

La cryptococcose représente après la toxoplasmose la deuxième infection opportuniste du SNC chez les sidéens. Son incidence dans les pays occidentaux a significativement diminué depuis la généralisation des thérapies anti-rétrovirales. Malgré la bonne prise en charge des malades atteints du VIH, des cas sporadiques de CNM ont néanmoins été repérés chez les sidéens.

Très peu d'études portant sur les aspects épidémiologiques, clinique et biologique de la CNM sur une période étendue ont été conduites au Maroc, ainsi nous avons pensé à réaliser ce travail afin d'enrichir nos connaissances sur la cryptococcose dans notre pays.

La présente étude rapporte 40 cas de cryptococcose neuro-méningée diagnostiqués au service de Parasitologie Mycologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat sur une période de 21 ans (1993- 2014) :35 patients étaient VIH positifs, alors que les 5 autres étaient séronégatifs au VIH.

II. Matériel et Méthode

1. Matériel

Il s'agit d'un travail rétrospectif étalé sur une période de 21 ans de janvier 1993 à décembre 2014 portant sur 40 cas confirmés de CNM diagnostiqués au service de parasitologie mycologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. Tous les renseignements ont été tirés des registres du laboratoire de parasitologie et des dossiers médicaux des patients hospitalisés dans les services.

Les paramètres étudiés dans notre travail sont :

Le sexe, l'âge, les signes cliniques, les atteintes extra méningées associées, les infections opportunistes associées, le terrain d'immunodépression, la révélation ou la complication du stade SIDA, le taux de CD4, l'examen cytochimiques du LCR, l'examen mycologique du LCR, le traitement et l'évolution clinique des malades.

2. Méthodes

Dans le laboratoire de parasitologie mycologie de l'hôpital Ibn Sina, le diagnostic de la CNM repose sur la mise en évidence des levures dans le LCR par :

❖ L'examen direct à l'encre de chine :

Technique : les prélèvements de LCR sont centrifugés à 4000 tours /min pendant 10min. En pratique, une goutte du culot de centrifugation est mélangée à une goutte d'encre de chine puis examinée entre lame et lamelle au microscope optique aux objectifs 10 et 40. Les capsules des *Cryptococcus* apparaissent distinctement comme une auréole blanche, très nette, régulière de taille variable autour de la levure, le tout sur un fond noir. (**Fig. 5 et 6**)

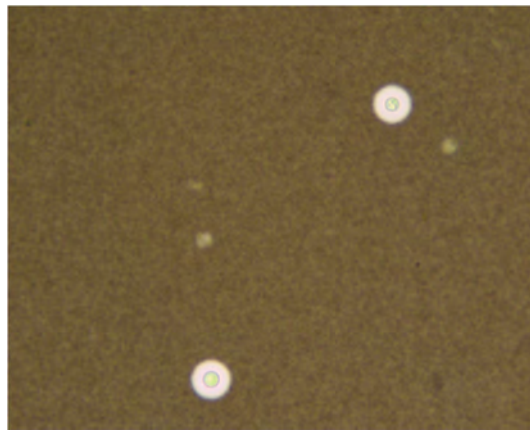


Figure 5: Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans le LCR (Objectif 40).

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

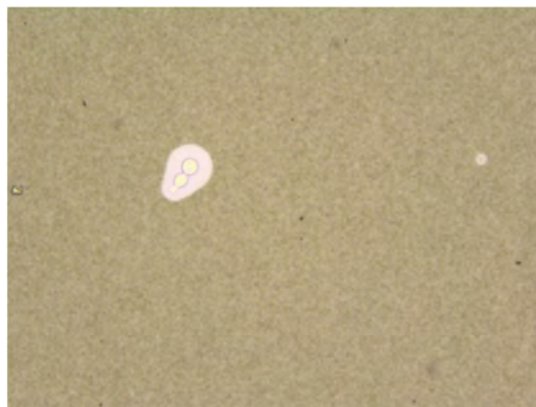


Figure 6: Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans le LCR (Objectif 40).

Présence d'un bourgeon. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

❖ **La recherche d'antigènes circulants de *C. neoformans*** : réalisée sur le surnageant par :

Une technique d'agglutination : qui met en œuvre des particules de latex recouvertes d'un anticorps monoclonal anti-glycuroxylomannane (GXM), composant majeur de la capsule de *Cryptococcus*. Une réaction entre les particules et le GXM se traduit par une agglutination visible à l'œil nu. La trousse utilisée est **PASTOREX™ CRYPTO PLUS de BIO-RAD®**.

La technique est utilisée pour la détection des antigènes dans les Liquides biologiques : LCR, LBA, sang et urines.

Le test est effectué sur des prélèvements inactivés 30 minutes à 56°C, dans le but d'éliminer le risque de contamination par le virus HIV. Un traitement enzymatique par pronase de tous les échantillons, excepté les urines, est nécessaire afin d'éliminer les interférences et d'augmenter la sensibilité de la détection. (**Fig. 7**)

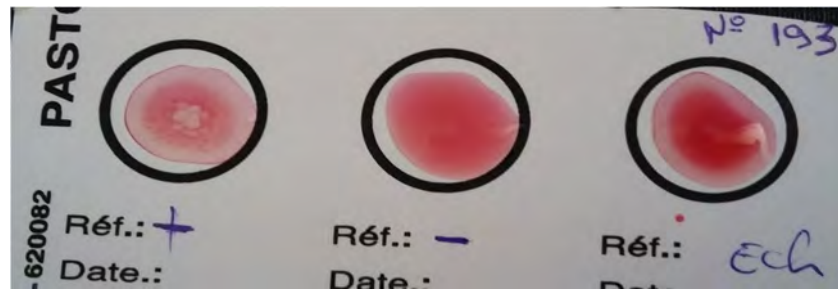


Figure 7: Test de détection des antigènes solubles de *Cryptococcus neoformans* PASTOREX™ CRYPTO PLUS de BIO-RAD® positif. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

❖ **La culture** : La mise en culture à partir du liquide biologique pour tous les échantillons est indispensable sur trois milieux :

- Le milieu Sabouraud simple (SS).
- Le milieu Sabouraud additionné de chloramphénicol (SC).
- Le milieu Sabouraud additionné de chloramphénicol et d'actidione (SA).

Technique : Pour chaque prélèvement, on ensemence trois tubes (SS, SC et SA), dans des conditions stériles et en quantité suffisante. Les tubes sont ensuite gardés dans une étuve à une température de 37°C. Si après 3 jours on ne note aucune pousse, les cultures sont gardées un mois avant de rendre un résultat négatif.

Résultats : Après 72h d'incubation, on observe des colonies crémeuses, à bords réguliers brillantes blanchâtres devenant ocrées en une semaine. Le champignon ne pousse pas sur le milieu SA puisqu'il est sensible à l'actidione. **(Fig. 8)**



Figure 8: Culture de LCR sur milieux SS, SC et SA après 72 heures d'incubation à 37°C.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

L'examen microscopique des colonies montre des levures globuleuses, de 2 à 12 μm de diamètre.

A l'encre de Chine, la capsule est plus mince ou absente, la mise en culture sur milieu à l'extrait de Malt lui permet de se reformer. **(Fig. 9)**



Figure 9: Repiquage sur milieu MALT après 72 heures d'incubation. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.

❖ **Identification de *Cryptococcus neoformans* par Auxanogramme à partir des cultures :** La galerie **AUXACOLOR™ 2 de BIO-RAD®** est un système d'identification dont le principe repose sur l'assimilation des sucres. La croissance des levures est visualisée par le virage d'un indicateur de pH le pourpre de bromocrésol, qui vire du bleu au jaune si la levure assimile le sucre. Le test comprend également trois tests enzymatiques : le premier pour la détection de l'activité hexosaminidase (HEX), le deuxième pour détecter l'activité phénoloxidasique (POX) de *Cryptococcus neoformans* associée à un test de détection de l'activité proline-arylamidase (PRO). **(Fig. 10)**



Figure 10: La microplaque AUXACOLOR™ 2 de BIO-RAD® avec milieu de suspension. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.

L'inoculum est préparé à partir de la culture dans des conditions stériles. Le milieu de suspension est ensemencé avec des colonies de souche pure en quantité suffisante (1 à 5 colonies identiques). La solution est homogénéisée à l'aide d'un vortex puis distribuée dans chacune des cupules de la microplaque qu'on recouvre parfaitement et on incube à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. La lecture se fait après 72 heures suivant un guide d'interprétation des réactions colorées qui permettra de déterminer un code spécifique afin de pouvoir identifier la levure dans le tableau d'identification du manuel du kit. (Fig. 11)



Figure 11: La microplaque AUXACOLOR™ 2 de BIO-RAD® identifiant *Cryptococcus neoformans*. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

❖ **Test de l'uréase** : les colonies sont ensemencées dans des milieux liquides contenant 1ml de l'urée-tryptophane avec un indicateur coloré de pH, le rouge de phénol à 1% incubés pendant 3h à 25°C. (**Fig. 12**)



Figure 12: Milieu urée-tryptophane ensemencé à T0. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

Le cryptocoque est une levure possédant une uréase, l'indicateur du PH vire au rouge après 3h d'incubation. (**Fig. 13**)



Figure 13: Milieu urée-tryptophane après 3 heures d'incubation. Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.

III. Résultats

1. Caractéristiques Socio- Démographiques

1.1. Taille de l'échantillon :

Tableau II: Répartition des cas de CNM selon les années

Année	Nombre de cas
1993	1
1994	0
1995	0
1996	0
1997	0
1998	1
1999	0
2000	0
2001	0
2002	1
2003	2
2004	2
2005	2
2006	4
2007	0
2008	6
2009	2
2010	5
2011	0
2012	2
2013	6
2014	6
Total	40

Notre travail est étalé sur une période de 21 ans de 1993-2014, 40 cas de cryptococcose ont été colligés au sein de laboratoire de parasitologie mycologie de l'Hôpital Ibn Sina :

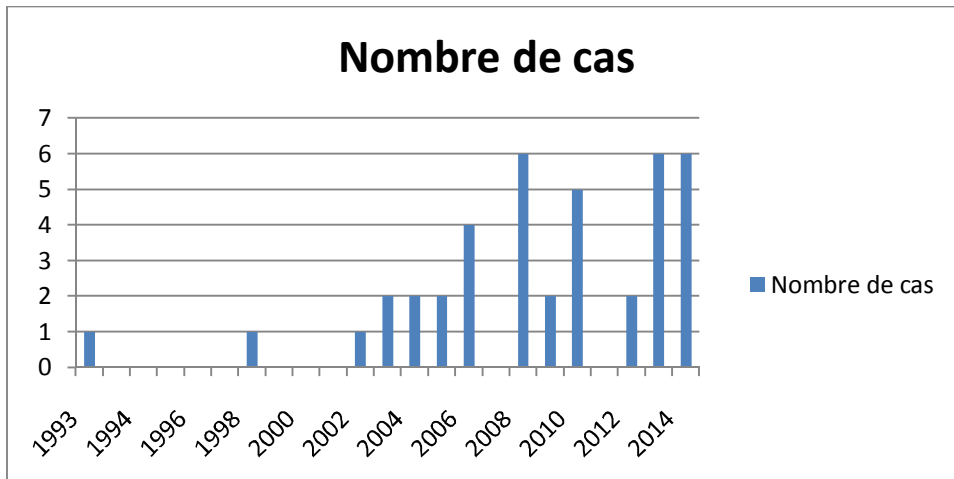


Figure 14: Evolution du nombre de cas de la cryptococcose selon les années

Cette étude est étalée sur une période de 21 ans du janvier 1993 à décembre 2014. D'après les résultats du tableau II et la figure 14, nous constatons que pendant les dix premières années (1993 -2002), un faible nombre de cas est enregistré (3 cas), soit en moyenne un cas tous les 3 -4 ans. La deuxième décennie à partir de 2003 est caractérisée par une évolution très importante des cas (37 cas) soit en moyenne 3 cas par an. En passant de 2 cas en 2003 à 4 cas en 2006 pour atteindre un maximum de cas en 2008, 2013 et 2014 avec six cas.

1.2. Caractéristiques des malades atteints de cryptococcose neuroméningée

1.2.1. Répartition des malades selon le service d'hospitalisation:

Selon le tableau III et la figure 15, le service de médecine interne a reçu la majorité des patients atteints de CNM (30 cas) soit 75 %, et c'est le même service où sont hospitalisées les patients séropositifs au VIH.

Huit patients ont été hospitalisés aux services de réanimations (4 cas) et au service des urgences médicales hospitalières (4 cas). Un patient séronégatif au VIH traité par corticothérapie au long cours pour hyalinose segmentaire et focale a été hospitalisé dans le service de néphrologie.

Un autre patient séronégatif au VIH qui présentait une cryptococcose disséminée avec une localisation neuro méningée, cutanée et pulmonaire, a été hospitalisé au service de dermatologie.

Tableau III: Répartition des malades selon le service d'hospitalisation

Service	Cas de CNM	Pourcentage %
Médecine Interne	30	75
Réanimation Médicale	4	10
Urgences Médicales Hospitalières	4	10
Néphrologie	1	2,5
Dermatologie	1	2,5
Total	40	100

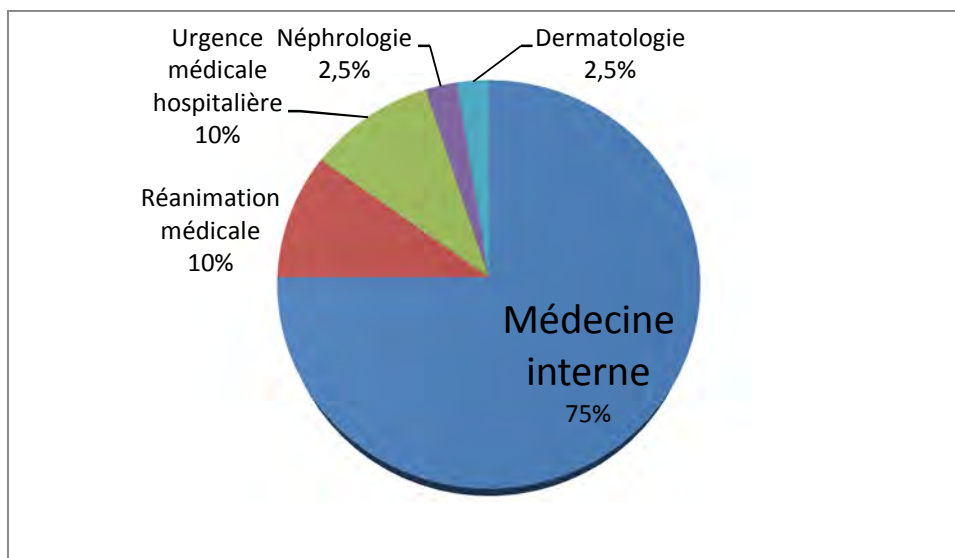


Figure 15: Répartition des malades selon le service d'hospitalisation

1.2.2. Répartition des malades selon le sexe :

Le tableau IV et la figure 16 montrent que le sexe masculin prédomine (n= 30), il est trois fois plus touché que le sexe féminin n= 10, avec un sex ratio de 3.

Tableau IV: Répartition des malades selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage %
Masculin	30	75
Féminin	10	25
Total	40	100

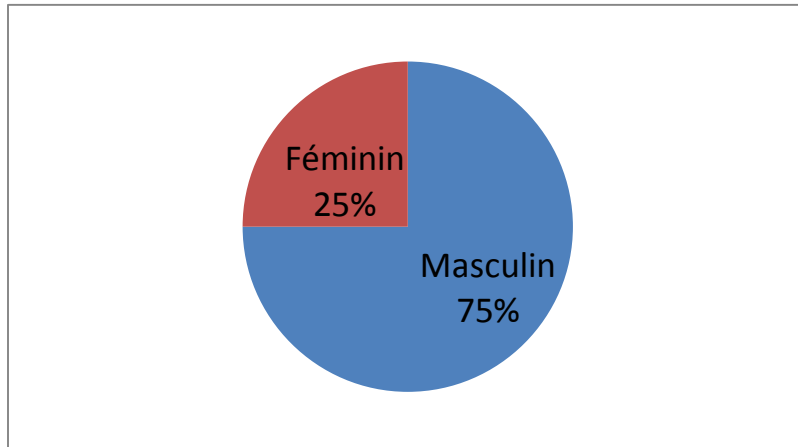


Figure 16: Répartition des malades selon le sexe

1.2.3. Répartition des malades selon la tranche d'âge :

L'âge moyen de la survenue de la cryptococcose était de 38 ans avec des extrêmes de 24 ans et de 65 ans. D'après le tableau V et la figure 17, on constate que c'est la population jeune qui est la plus touchée entre 20 -39 ans (22 cas) soit 55 %, vient en deuxième position la tranche d'âge 40 – 59 ans avec (11 cas) soit 27,5%.

Dans notre série aucun cas de cryptococcose chez l'enfant n'a été enregistré.

Tableau V: Répartition des malades selon l'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage %
0-20 ans	0	0
20-39 ans	22	55
40-59 ans	11	27.5
>60 ans	2	5
Dossiers perdus	5	12.5
Total	40	100

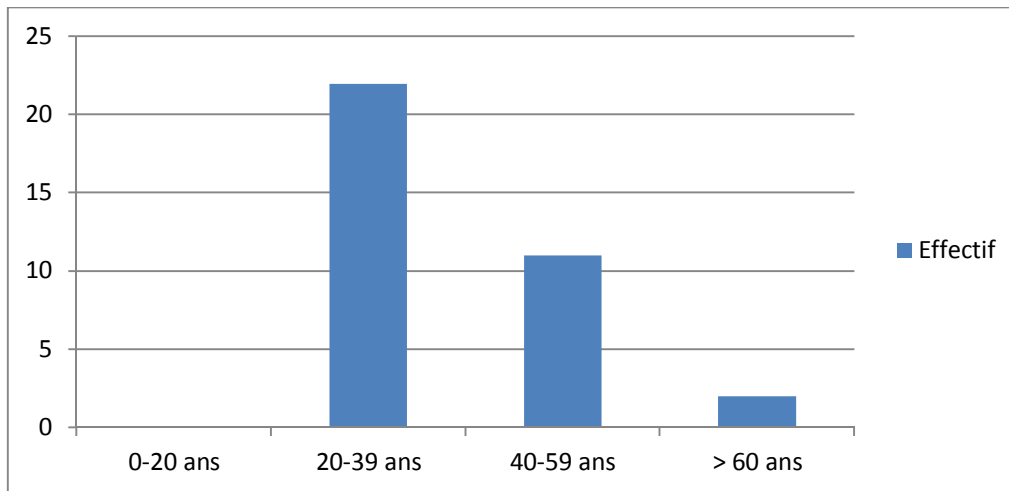


Figure 17: Répartition des malades selon l'âge

2. Caractéristiques cliniques

2.1. Répartition des malades selon le terrain d'Immunodépression

Dans notre série, 35 patients étaient séropositifs pour le VIH soit 87,5%, cinq patients (12.5 %) étaient séronégatifs au VIH dont :

- ✓ Un patient était suivi au service de néphrologie pour hyalinose segmentaire et focal et traité par corticothérapie au long cours.

- ✓ Une patiente enceinte qui a développé une méningo- encéphalite à cryptocoques compliquée d'hypertension intracrânienne avec troubles oculaires ayant imposé une dérivation ventriculo- péritonéale.
- ✓ Un patient a présenté une cryptococcose disséminée avec localisation neuroméningée, cutanée et pulmonaire.
- ✓ un autre patient était hospitalisé pour une maladie de Bechet, avec une thrombophlébite aggravant son état, il était traité par corticothérapie en association avec les immunosuppresseurs.
- ✓ Le dernier patient était hospitalisé pour une suspicion de tuberculose pulmonaire résistante au traitement anti bacillaire.

Tableau VI: Répartition des malades selon le terrain d'immunodépression

Type d'immunodépression	Effectif
Patients VIH +	35
Patients non VIH	
➤ Corticothérapie	1
➤ Grossesse	1
➤ Cryptococcose cutanée	1
➤ Maladie de Bechet	1
➤ Tuberculose pulmonaire	1
Total	40

2.2. Répartition des malades selon que la cryptococcose a révélé ou a compliqué le SIDA

Durant la période d'étude, sur 35 cas de patients séropositifs au VIH, la cryptococcose a compliqué le SIDA dans 22 cas soit (62,85%), tandis qu'elle a révélé ce stade dans 13 cas (37,14 %).

Tableau VII: Répartition des malades selon que la cryptococcose a révélé ou a compliqué le sida

Effectif VIH +	35	Pourcentage %
CNM révélant VIH	13	37.14 %
CNM compliquant VIH	22	62.85 %

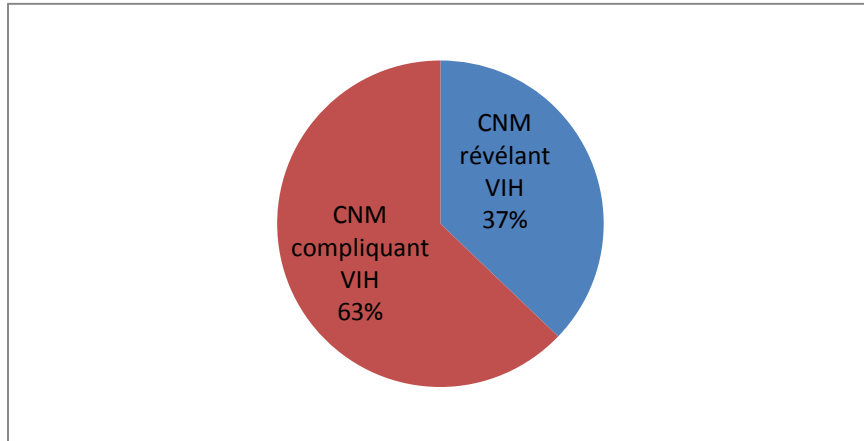


Figure 18: Répartition des malades selon que la cryptococcose a révélé ou a compliqué le Sida

2.3. Répartition selon les signes cliniques observés au cours de l'hospitalisation.

Tableau VIII: Répartition des malades selon les signes cliniques observés au cours d'hospitalisation

Les signes cliniques	Effectif	Pourcentage %
Fièvre	30	75
Céphalées	30	75
Raideur de la nuque	22	55
Vomissements	18	45
Troubles oculaires	13	32.5
Crises convulsives	11	27.5

Le tableau VIII montre que les signes cliniques de la cryptococcose étaient dominés essentiellement par la fièvre, les céphalées, et la raideur de la nuque.

2.4. Répartition des malades selon les infections opportunistes associées

Tableau IX: Répartition des malades selon les infections opportunistes associés

Infections Opportunistes	Effectif	Pourcentage %
Toxoplasmose	3	7.5
Pneumocystose	2	5
Candidose œsophagienne	2	5
Total	7	17.5

Sept patients avaient une infection opportuniste associée (17.5 %). La toxoplasmose était la plus observée avec 3 cas, suivie de la candidose et de la pneumocystose (2cas).

2.5. Répartition des malades selon les atteintes extra méningées associées à la cryptococcose.

Tableau X: Répartition des malades selon les atteintes extra méningées associées à la cryptococcose

Autres localisations	Effectifs
Fongémie	7
Pulmonaire	5
Urinaire	2
Digestive	3
Total	17

Sur 40 cas de CNM, 17 patients ont développé une cryptococcose extra méningée, sept avaient une fongémie, cinq avaient une atteinte pulmonaire et deux seulement avaient une localisation urinaire. Le cryptocoque a aussi colonisé le tube digestif dans trois cas.

3. Les caractéristiques biologiques

3.1. Répartition des cas de cryptococcose en fonction du taux de CD4 +

Tableau XI: Répartition des cas de cryptococcose en fonction du taux de CD4 +

Taux de lymphocytes T CD4+/ mm³ (VN 500 -1600 éléments/ mm³)	Effectifs	Pourcentage %
1- 49	10	25
50- 100	7	17.5
>100	9	22.5
Non réalisé	14	35
Total	40	100

Pendant la période d'étude, 26 patients ont bénéficié d'une numération des CD4. 17 patients avait un taux de CD4<100 éléments/ mm³, montrant que leur immunodépression étaient très détériorée voire avancée au moment du diagnostic.

3.2. Caractéristiques cytochimiques du LCR :

Tableau XII: Répartition des malades selon la macroscopie, la cytologie et la biochimie du LCR

Patients	Aspect du LCR	Chimie du LCR		Cytologie VN < 5 cellules par mm ³
		Glycorachie VN : 0.5 g/l	Albuminorachie VN : 0.2 - 0.4 g / l	
1	Clair	0.52	0.70	40
2	Clair	0.40	0.54	308
3	Clair	0.66	0.40	20
4	Clair	0.64	0.23	3
5	Clair	0.43	0.90	123
6	Clair	0.51	0.21	3
7	Clair	0.24	0.32	3
8	Clair	0.34	0.47	140
9	Clair	0.23	1.52	3
10	Clair	1.01	2.9	6
11	Clair	0.21	0.65	24
12	Clair	0.62	0.27	2
13	Clair	0.76	0.35	2
14	Clair	0.37	2.14	NR
15	Clair	0.33	0.30	NR
16	Clair	0.31	2.02	NR
17	Clair	0.37	0.52	NR
18	Clair	0.54	0.47	NR
19	Clair	0.00	0.48	NR
20	Clair	0.21	1.24	NR
21	Clair	0.62	0.69	NR
22	Clair	0.50	0.39	NR
23	Clair	0.18	0.76	NR
24	Clair	0.60	0.18	NR

Le liquide de ponction lombaire avait un aspect clair dans les 40 cas de CNN. Seulement 24 patients de notre série ont bénéficié d'une analyse cytochimique du LCR. Une hypercytorachie à prédominance lymphocytaire a été observé chez six patients.

La chimie du LCR a montré une hyperalbuminorachie chez 15 patients et 13 patients ont présenté une hypoglycorachie.

3.3. Etude mycologique du LCR

- ❖ Tous les patients ont bénéficié d'un examen direct du LCR à l'encre de chine, d'une culture sur milieux (SS, SC, SA), d'un auxanogramme et d'un test à l'uréase.
- ❖ L'examen direct à l'encre de chine était positif à 100% pour toute la série, et a montré la présence de levures encapsulées.

Tableau XIII: Sensibilité du test à l'encre de Chine

Coloration de l'encre de chine	Effectifs	Pourcentage %
Positive	40	100
Négative	0	0
Total	40	100

- ❖ La culture du liquide céphalorachidien sur milieux (SS, SC) était positive dans tous les cas, et a permis l'isolement et l'identification de *Cryptococcus neoformans*. La culture sur milieux de Sabouraud –actidione est restée négative dans les 40 cas de notre série.
- ❖ D'autre part, le test à l'uréase était positif pour toutes les cultures.
- ❖ L'identification de *Cryptococcus neoformans* par Auxanogramme (Auxacolor®) à partir des cultures a été réalisée pour les 40 cas.
- ❖ La recherche d'antigènes solubles cryptococcique dans le LCR a été réalisée chez 36 patients et elle était positive dans tous les cas. Le titrage a été réalisé chez 16 patients, les titres des antigènes solubles étaient compris entre 10 et 1000 pour 15 patients. Un seul patient avait un titre supérieur à 10.000.

Tableau XIV: Répartition des titres des antigènes solubles

Intervalle des titres	Effectifs
10-100	10
+100-1000	5
+1000-10000	0
>10000	1
Total	16

4. Protocole thérapeutique initial et Evolution clinique

➤ Protocole thérapeutique

Tableau XV: Protocole thérapeutique des malades atteints de cryptococcose

Type de protocole thérapeutique	Effectif	Pourcentage %
Monothérapie à base de L'AMB (1mg/kg/j)	9	22.5
Monothérapie à base de Fluconazole (400mg /j)	27	67.5
L'AMB avec un relais par FLC	4	10
Bithérapie : AmB + 5 FC	0	0
Total	40	100

27 patients de notre série ont été traités par monothérapie à base de fluconazole 400mg /j (soit 67.5%). L'AMB a été utilisée chez 13 patients dont 4 ont bénéficié d'un relais par le fluconazole. Par contre la bithérapie à base de (AmB +5FC) n'a pas été adoptée dans notre série.

➤ Evolution clinique

18 patients de notre série sont décédés, alors que trois cas ont connu une rechute et une complication de leur état. Et l'évolution a été favorable pour 13 patients de notre effectif. Six perdus de vue ont été enregistrés.

Tableau XVI: Evolution clinique des malades atteints de cryptococcose

Evolution	Effectifs	Pourcentage %
Favorable	13	32.5
Complication	3	7.5
Décès	18	45
Perdu de vue	6	15
Total	40	100

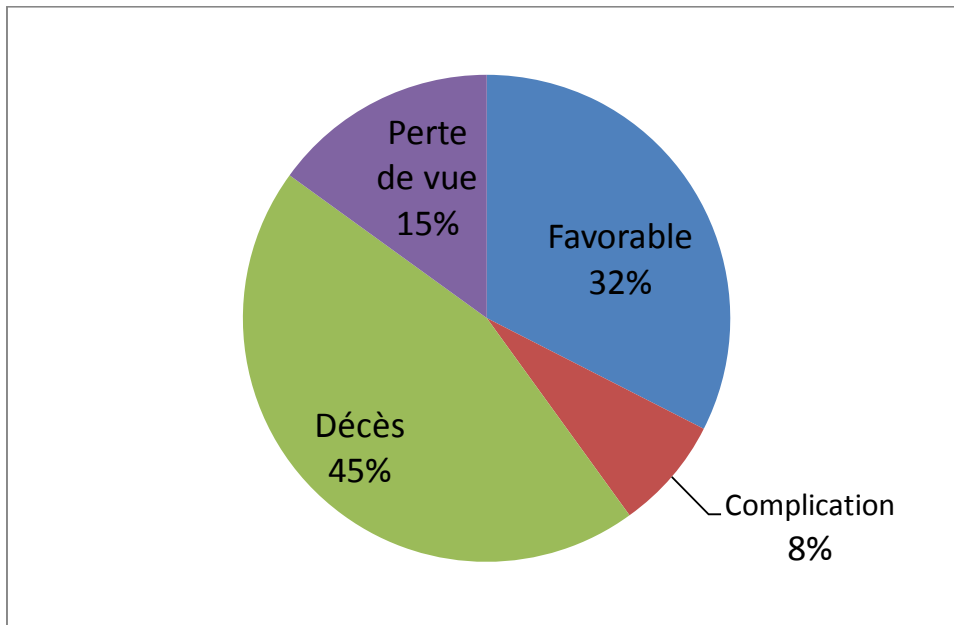


Figure 19: Evolution clinique des malades atteints de cryptococcose

IV. Discussion

1. Prévalence Hospitalière de la CNM

La cryptococcose est devenue une infection opportuniste fréquente depuis les années 1990 où plus de 80% des cas étaient associés à l'infection par le VIH. Elle atteignait jusqu'à 10% des malades infectés par le VIH, mais avec l'avènement des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART), l'incidence de la cryptococcose a diminué dans les pays où l'accès à cette thérapeutique est possible. Des études récentes en Afrique et en Asie du Sud Est, ont montré que la prévalence de l'infection atteint jusqu'à 18% des patients infectés par le VIH sévèrement immunodéprimés. [32]

Au Maroc peu d'études ont été menées sur la prévalence et l'incidence de la CNM, seulement des cas sporadiques qui sont rapportés : premier cas décrit en 1978 chez un enfant à Rabat [4], 14 cas colligés de 1987 à 1998 au CHU Ibn Rochd de Casablanca [33], et 27 cas diagnostiqués au même centre sur une période de 4 ans de 2008 à 2011. [105]

Notre étude rapporte 40 cas sur une période de 21 ans allant de 1993 à 2014 avec une nette différence, dans l'évolution des cas entre la première et la deuxième décennie.

La première décennie de notre étude de (1993 – fin 2002) est caractérisée par un faible nombre des cas enregistrés (3 cas), avec en moyenne un cas tous les 3 à 4 ans.

La deuxième décennie débutant en 2003, est marquée par une évolution importante des cas (37cas) enregistrés, soit en moyenne 3 cas/an. Ceci pourrait probablement s'expliquer par : une meilleure connaissance de l'évolution de l'incidence et de la prévalence réelles de la maladie, par l'apparition de plus en plus des facteurs favorisant le développement de la cryptococcose, et par un avancement progressif dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH. La centralisation et l'enregistrement des données sur des cas confirmés ont contribué à la surveillance de l'infection.

2. Caractéristiques sociodémographiques des patients

2.1. Selon le sexe

Tableau XVII: Répartition de la cryptococcose selon le sexe dans les diverses séries

	Notre Série	CHU Ibn Rochd de Casablanca [105]	CHU Habib Bourgiba Tunisie [106]	CHU Oran Alger [107]	Hôpital saint Luc de kisantu Congo [108]	CHU de Treichville D'Abidjan Côte d'Ivoire [109]	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire Infection fongiques invasives en France [110]
Effectif Total	40	27	27	61	11	22	1859
Hommes	30	15	22	37	6	15	1344
Femmes	10	12	5	24	5	7	515
Sexe Ratio	3	1.25	4.4	1.54	1.2	2.1	2.6

La cryptococcose est souvent plus observée chez l'homme que chez la femme avec un sex ratio variable selon les études. Ceci laisse supposer qu'il existe des facteurs favorisant plus la contamination des hommes par le cryptocoque : la profession est le plus souvent incriminée, et la prédominance de l'infection à VIH chez le sexe masculin. Par contre chez les femmes, la maladie est moins fréquente, et semble résulter d'une production plus forte de cytokines à action pro inflammatoire permettant l'élimination accrue du champignon. [15, 34,96]

La majorité des études parcourues [111 -120] confirment cette prédominance masculine. Ainsi l'incidence annuelle dans la population est de 19 cas pour un million de personne chez l'homme et de 2.6 cas par million de personne chez la femme [4].

Dans notre série la prédominance masculine est également plus marquée (30 cas) par rapport au sexe féminin (10 cas), ce qui est conforme aux données des différentes séries présentés dans le tableau.

2.2. Selon l'âge

Tableau XVIII: Répartition de la cryptococcose en fonction de l'âge dans les diverses séries

	Notre série	CHU d'Oran Algérie [107]	CHU du Point « G» Bamako Mali [15]	La Rabta Tunis [121]	CHU Ibn Rochd Casablanca [4]	CHU de Bobo Dioulasso Burkina Faso [122]
Effectif	40	61	26	22	14	61
Age Moyen	38	26	36	35	32	32
Age Minimal	24	17	8	21	23	8
Age Maximal	65	55	75	64	57	75

La tranche d'âge juvénile prédomine dans de nombreuses études [15, 16,34, 96, 106, 111-117, 123-124]. Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que la cryptococcose est devenue un véritable indicateur de portage du VIH [112], et aussi du fait que cette tranche d'âge est similaire à celle la plus active sexuellement [125].

Les enfants restent peu atteints par la cryptococcose quel que soit leur statut sérologique vis-à-vis du VIH et ceci sans explication claire. Des facteurs génétiques et hormonaux ont été évoqués mais non encore identifiés [32,126]. Des cas sporadiques d'atteinte chez les enfants ont été décrits dont le premier cas au Maroc en 1978 chez un enfant de 7 ans, le deuxième en 1984 chez un garçon de 11 ans [4].

L'âge moyen des patients de notre série est de 38 ans, ce qui concorde avec les autres études présentées dans le tableau XVIII. Les extrêmes d'âge sont proches dans toutes les séries, sauf pour la série Malienne [15] et celle du Burkina Faso [122] qui ont présenté des extrêmes de 8 ans et de 75 ans.

3. Caractéristiques cliniques et biologiques

3.1. Caractéristiques cliniques

Tableau XIX: Signes cliniques de la cryptococcose neuroméningée dans les diverses séries

	Notre série	CHU de Treichville D'Abidjan Côte d'Ivoire [109]	Hôpital saint Luc de kisantu Congo [108]	La Rabta Tunis [121]	CHU du Point « G» Bamako Mali [15]
Effectif	40	22	11	8	26
Céphalée	30	21	9	8	21
Fièvre	30	22	9	5	17
Raideur de nuque	22	20	7	NS	19
Vomissement	18	11	2	5	8
Crises convulsives	11	5	4	3	NS
Troubles oculaires	13	NS	4	NS	NS

Les manifestations cliniques de la cryptococcose sont multiples et non spécifiques. Cela rend problématique le diagnostic clinique de cette pathologie qui doit être évoqué devant des céphalées persistantes, des troubles de la vigilance et des crises épileptiques avec ou sans signes méningés. Et ceci surtout chez les patients immunodéprimés, principalement les VIH positifs, avec un taux de CD 4 < 100 éléments /mm³ [3, 4, 122].

Les méningites cryptococciques témoignent du grand tropisme du *C.neoformans* pour le SNC, avec pour conséquence le développement d'une symptomatologie et des signes en rapport avec une atteinte de ce système (céphalées, vomissements, raideurs de la nuque) dans un contexte fébrile. En effet, dans une étude rétrospective des cas de CNM au Burkina Faso, les signes cliniques enregistrés sont par ordre de fréquence : les céphalées (81,9%), la fièvre (57,3%) et les vomissements (44,2%) [122]. La dominance des céphalées a été trouvée aussi au Nigéria [127] en Ethiopie [128] et en Taiwan [129]. D'autres études de la littérature confirment cette prédominance des céphalées, fièvre et raideur de la nuque [130].

De même pour une étude parisienne portant sur 76 cas de CNM chez les patients séropositifs pour le VIH, les céphalées étaient présentes dans 69 % des cas (céphalée associée aux vomissements), la fièvre dans 86% des cas et la raideur de la nuque dans 37% des cas [131].

Dans notre série, les symptômes enregistrés sont par ordre de fréquence : Les céphalées (75%), la fièvre (75%), et la raideur de la nuque (55%). Cette prédominance des trois signes est également présente dans les données de séries étudiées. Les symptômes tels que les vomissements, crises convulsives, et troubles oculaires peuvent être présents mais sont inconstants.

3.2. Atteintes extra méningée associées

Dans le cadre de l'infection par le VIH, L'atteinte neuroméningée reste la localisation la plus fréquente, néanmoins le champignon peut atteindre tous les organes lors de l'infection disséminée surtout avec des atteintes pluri systémiques (pulmonaire, cutanées, prostatique, oculaire, ganglionnaire, ostéoarticulaire et sanguines). Cette dissémination est associée à un pronostic péjoratif [32].

Les hémocultures positives sont le témoin d'une dissémination. Les données du CNRMA révèlent l'existence d'une fongémie dans 50% des cas chez les patients séronégatifs, et dans 70% des cas chez les patients séropositifs [34]. La fongémie est un facteur de pronostic défavorable au cours de la CNM. Dans notre série, sept patients avaient une fongémie associée à l'atteinte neuroméningée soit (17,5%).

L'atteinte pulmonaire vient en deuxième position, puisque c'est la porte d'entrée de *C.neoformans* dans l'organisme. Selon la littérature internationale, 5 à 28% de localisations pulmonaire sont décelées au cours de la cryptococcose dans le sida [132]. Dans notre série, cinq patients (12,5%) ont développé une cryptococcose pulmonaire en plus de l'atteinte neurologique.

La localisation des levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles est exceptionnelle. Dans une étude Française sur l'épidémiologie de la cryptococcose, la présence de levures dans les selles n'a été rapportée que dans 5 des 1057 cas étudiés [133]. Trois autres cas de présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles ont été diagnostiqués en Argentine[134-136]. Dans notre série trois cas de localisation gastro-intestinale ont été rapportés soit (7.5%)

La recherche de *Cryptococcus neoformans* dans les urines ne se fait pas systématiquement car l'atteinte urinaire est le plus souvent asymptomatique. Elle ne fait pas partie du bilan d'extension et n'est réalisée que dans 30 à 50% des cas, et n'est positive que chez 20% à 30% des patients. La Cryptococcose urinaire ne doit pas être méconnue en particulier chez l'homme où la prostate est un sanctuaire pour la levure. En effet, un gîte prostatique mal stérilisé a été incriminé dans les rechutes de l'infection à cryptocoques [2]. Chez un seul patient de notre série, nous avons trouvé *C.neoformans* dans les urines.

Il est donc intéressant d'effectuer d'autres prélèvements liquidiens lorsque le diagnostic de la cryptococcose est posé sur une ponction lombaire. Cela permettrait de rechercher d'autres localisations de la levure et donc d'adapter le traitement.

3.3. Cryptococcose et immunodépression

◆ Cryptococcose et VIH

Tableau XX: Répartition des cas de cryptococcoses selon la sérologie VIH dans les diverses séries

	Notre série	CHU Ibn Rochd Casablanca [105]	CHU Habib Bourgiba Tunisie [106]	CHU d'Oran Algérie [107]	CHU de Bobo Dioulasso burkina Faso [122]	Rapport Annuel d'activité du Centre National de Référence des Mycoses Invasives et Antifongiques [34]
Nombre des patients	40	27	27	61	61	3063
Sujet séropositifs au VIH	35	26	18	61	61	2222
Sujet séronégatifs au VIH	5	1	9	0	0	841

La cryptococcose est une infection typiquement opportuniste chez les malades atteints du sida (50 à 70 % des cas selon les séries), qui survient à un stade de déficit immunitaire profond [20, 21, 32, 33]. Or le CNRMA a révélé en 2013 que le nombre de cryptococcose diagnostiqués chez les sujets séronégatifs pour le VIH a tendance d'augmenter depuis 2004 sans explication trouvée [34].

Dans notre étude, sur 40 patients 35 était séropositifs au VIH et 5 patients était séronégatifs à ce virus. Un résultat qui concorde avec les différentes séries du tableau XX.

◆ **Révélation ou Complication du VIH par la cryptococcose**

Tableau XXI: Répartition des cas de Cryptococcose neuroméningée dans les diverses séries selon qu'ils révèlent ou compliquent une infection par le VIH

	Notre série	Centre Hospitalier Universitaire du Point « G» Bamako Mali [15]	La Rabta Tunis [4]
Effectifs de patients VIH +	35	26	12
CNM inaugurale du VIH	13	5	5
CNM compliquant VIH	22	21	7

La cryptococcose est une infection définissant le stade sida dans 85% des cas et révélatrice de l'infection VIH dans 15% des cas [4]. L'étude réalisée au CHU de Casablanca entre 2008 et 2011[105] a montré que sur les 26 cas diagnostiqués seulement 11 cas ont présenté une cryptococcose inaugurale. Le pourcentage des cas révélant le SIDA est plus important (60%) dans l'étude menée au même centre en 1999 [4], ceci peut s'expliquer par la prise en charge à l'époque de l'infection à VIH qui a commencé à prendre l'ampleur au Maroc [33].

Dans notre série la CNM a été révélatrice du VIH dans 37% et a compliqué un SIDA connu dans 63% des cas ce qui rejoint les données des deux séries présentés dans le tableau.

◆ **Les autres contextes d'immunodépression**

L'utilisation des corticoïdes est reconnue comme facteur favorisant indépendant de la maladie. Elle est associée à une mortalité accrue [32], avec des proportions de 33%, 30%, 18% respectivement dans des études menées en France, Australie, Etats Unis [4]. Dans notre série deux patients sous corticothérapie au long cours, ont développé une CNM.

La grossesse est un autre facteur de risque pour le développement de la cryptococcose. Ely et al [49] dans une revue de 29 patientes enceintes présentant chacune une cryptococcose, dont 27 cas sans autres facteurs d'immunodépression, ont montré que la majorité des patientes avait développé soit une cryptococcose pulmonaire isolée soit une cryptococcose méningée. Récemment deux cas de cryptococcose disséminée avec avortement chez des femmes enceintes ont été publiés [137-138]. L'hypothèse évoquée par les différentes publications est celle de l'état d'immunotolérance pendant la grossesse pouvant favoriser la cryptococcose. Dans notre série, nous avons relevé le cas d'une patiente de 35 ans, enceinte sans autre facteur d'immunodépression qui a développé une méningo-encéphalite à cryptocoques compliquée d'hypertension intracrânienne, avec troubles oculaires ayant imposé une dérivation ventriculo-péritonéale.

Selon la littérature, 10 à 40% des cryptococcoses surviennent chez des patients apparemment indemnes de toute immunodépression. Avant la survenue du SIDA environ 20% des cas survenaient chez des patients apparemment non immunodéprimés [4]. Depuis quelques années, de rares publications de cryptococcoses neuro-méningées sur des terrains immunocompétents sont faites [139- 141].

Dans une observation de trois patients atteints de CNM, Ndiaye et al [142] ont montré qu'aucun facteur d'immunodépression classique n'a été retrouvé, et la numération lymphocytaire n'a pas montré d'anomalie. Dans une série de 9 patients Ecevit et al [143] n'ont pas aussi retrouvé de facteur d'immunodépression chez 77% de patients.

Dans notre série deux cas de cryptococcoses ont été rapportés chez deux patients où aucun facteur d'immunodépression n'a été retrouvé.

3.4. Les infections opportunistes associées

La toxoplasmose cérébrale et la pneumocystose sont les infections opportunistes classantes du stade SIDA qui peuvent se retrouver associées à la cryptococcose neuroméningée [144]. Dans la série de Sow et al la cryptococcose est associée à la toxoplasmose dans 14.3% des cas [91]. Une étude au Cameroun a révélé que la pneumocystose était diagnostiquée chez un patient parmi les 33 cas de cryptococcose soit

3%, [145]. Dans notre étude, nous avons relevé 3 cas d'association toxoplasmose cérébrale-CNM soit 7.5% et deux cas d'association pneumocystose-CNM (5%).

La candidose œsophagienne peut également être associée à une CNM chez le sidéen. Dans la série de Sow et al une association CNM- candidose œsophagienne été observée dans 71% des cas [21]. Dans notre série deux cas ont été notés de CNM associée à une candidose œsophagienne. Bissagnéné et al [21] ont trouvé une association de la cryptococcose neuroméningée à d'autres infections opportunistes dans 65,8 % des cas, avec une prédominance de la candidose digestive présente dans 70 cas soit 46,97 %.

3.5. Aspects biologiques

3.5.1. Taux des CD4

Tableau XXII: Taux des CD4 des patients VIH positifs atteints de cryptococcose neuroméningée

	Notre série	CHU Oran Alger [107]	CHU Ibn Rochd de Casablanca [105]	CHU de Bobo Dioulasso Burkina Faso [122]	Données Epidémiologique du centre de référence sur la cryptococcose en France [4]
Effectifs testé patients séropositifs au VIH	26	61	26	13	604
Taux de CD4 moyen éléments /mm ³ VN 500 -1600 Eléments /mm ³	99	-	53	56	42
Taux de CD4 extrêmes Eléments /mm ³	7 - 317	50 -250	-	13 - 387	0- 250

La cryptococcose neuroméningée est une infection opportuniste survenant au stade tardif du SIDA avec des taux de CD4 généralement inférieur à 100 cellules /mm³, où le risque de survenue de l'infection est multiplié par 8[4]. Une étude réalisée en France sur 1057 cas a révélé que 80% des patients entre 1985 -1993 et 77% des patients entre 1997 - 2001 avaient un taux de lymphocytes <100 cellules /mm³ [7]. De même au centre hospitalier de Bamako Mali 13 patients infectés par le VIH avaient un nombre de lymphocytes CD4<100 éléments /mm³. Cet état d'immunodépression sévère pourrait expliquer la faible réactivité cellulaire observé dans le LCR [111,145].

Un taux de CD4 très bas témoigne d'une déplétion importante de l'immunité cellulaire, essentielle dans la défense contre *C. neoformans*. Et il serait donc un facteur de risque de mortalité lors de la cryptococcose. En effet une étude en Cambodge sur 74 cas de cryptococcose chez des patients VIH positifs, la moyenne du taux de CD4 lors du diagnostic était de 14,6 éléments /mm³ chez des patients qui allaient par la suite décéder, chez les patients ayant survécu à l'infection cryptococcique le taux moyen était de 97.9 éléments/mm³ [7].

Dans notre série, nous avons relevé un taux de CD4< 100éléments /mm³ pour 17 patients et supérieur à 100 pour 9 patients. Le taux de CD4 moyen était de 99 éléments/mm³.Ceci concorde avec toutes les séries du tableau XXII, où le taux moyen est <100 éléments /mm³ indiquant l'état immunitaire avancé des patients.

3.5.2. La cytochimie du LCR

Tableau XXIII: Caractères cytochimiques du LCR des patients dans les diverses séries

	Notre série	CHU de Yaoundé Cameroun [145]	CHU Ibn Rochd Casablanca [4]	La Rabta Tunis [4]	CHU de Bobo Dioulasso Burkina Faso [122]
Effectifs testé	24	30	14	8	61
Aspects	Clair	Clair	Clair	Clair	Clair
Prédominance cellulaire	Lymphocytaire	Lymphocytaire	Lymphocytaire	Lymphocytaire	Polynucléaire
Albuminorachie g/l VN 0.2 - 0.4	VM 0.77 VE(0.18 - 2.9)	VM 0.75 VE (0.1 - 2.1)	VM 0 .64	VM 0.40 VE(0.25 -0.95)	VM 0.81 VE (0.27- 4)
Glycorachie g /L VN 0.5	VM 0.44 VE(0.00 -1.01)	VM 0.34 VE (0.1 -0.67)	VM 0.35	VM 0.29 VE(0.10 -0.65)	VM 0.31 (0.06 -0.87)

D'après les données de la littérature, lors de la cryptococcose neuroméningée le LCR est souvent clair, avec une prédominance lymphocytaire. Une hypercytorachie est présente dans 38% des cas. L'hyperalbuminorachie est retrouvée dans 59% des cas. Selon les études, 47 à 75% des patients présentent une hypoglycorachie [4]. Cette description classique de la biologie du LCR est retrouvée dans d'autres études de la littérature [109,118, 146- 147].

Dans notre série, comme dans toutes les séries présentées dans le tableau XXIII, le liquide de ponction lombaire a un aspect clair à prédominance lymphocytaire, avec une hyperalbuminorachie et hypoglycorachie chez la majorité des patients. Cependant pour la série de Burkina faso [122] une faible réaction cellulaire lymphocytaire (6.25 lymphocytes /mm³) a été notée avec une prédominance de polynucléaires. L'hypocellularité de LCR serait liée à la baisse de l'immunité à médiation cellulaire au cours du SIDA.

Cette présentation cytochimique du LCR traduit le fait que la cryptococcose neuroméningée, fait partie intégrante des méningites à liquide clair comme les méningites virales et tuberculeuses. L'analyse cytochimique du LCR ne permet donc pas d'orienter le diagnostic de façon certaine vers une cryptococcose.

3.5.3. Mycologie du LCR

Tableau XXIV: Mycologie du LCR des patients dans les diverses séries

		Notre Série	CHU Ibn Rochd de Casablanca [105]	CHU de Bobo Dioulasso Burkina Faso[122]	CUH de Treichville D'Abidjan Côte d'Ivoire [109]	Hôpital du point G Bamako Mali [15]	La Rabta Tunis [4]
Examen direct à l'encre de chine	Effectif	40	27	61	22	26	8
	Nombre d'examens Positifs	40	27	61	16	26	8
Cultures	Effectif	40	27	X	22	14	8
	Nombre de cultures positives	40	27	X	22	14	8
Recherche des antigènes solubles de <i>Cryptococcus</i>	Effectif	36	27	X	X	26	8
	Nombre de recherches positives	36	27	X	X	25	8

➤ **Examen direct à l'encre de chine :**

L'examen du LCR après coloration à l'encre de chine est une clé du diagnostic de la cryptococcose. C'est un examen simple pratique et peu coûteux. Sa spécificité est de 100%, s'il est bien effectué, mais la sensibilité est variable et dépend de plusieurs paramètres notamment l'épaisseur de la capsule et du volume du liquide biologique disponible. [91]

Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'un examen direct à l'encre de chine, qui était positif dans les 40 cas. Dans toutes les séries présentées dans le tableau XXIV l'examen direct à l'encre de chine était positif chez tous les patients sauf pour la série ivoirienne [109] où la recherche du cryptocoques à l'examen direct après coloration à l'encre de chine n'était positive que chez 16 patients soit (72.7%) des cas et négative chez six autres patients (27,3%). Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'au début de la maladie l'examen direct après coloration à l'encre de chine peut être négatif. Il importe donc de répéter la ponction lombaire selon la majorité des auteurs devant des signes typiques de CNM avec LCR stérile afin d'améliorer la rentabilité de cet examen. [109]

➤ **Intérêt de la culture :**

La culture est l'examen de référence qui permet de confirmer le diagnostic de la cryptococcose avec une spécificité et une sensibilité proches de 100% [32]. Dans notre série, le résultat de cultures était positif pour tous les patients et pour toutes les autres séries du tableau XXIV. La culture sur milieu Sabouraud avec actidione est négative : aucune poussée de colonies n'est observée. Ce résultat contribue au diagnostic de l'espèce de *C. neoformans*.

➤ **La recherche d'antigènes circulants de *Cryptococcus***

La détection de l'antigène polysaccharidique cryptococcique est l'un des tests immunologiques les plus utiles en mycologie. Sa sensibilité et sa spécificité dépassent 95% [32]. C'est un test rapide, simple à mettre en œuvre et très performant mais son coût limite son accessibilité [148].

La recherche d'antigènes solubles était positive chez tous les patients ayant bénéficié du test dans notre étude (36 patients), et dans les autres séries du tableau XXIV. Par contre pour la série Malienne[15], un seul cas avait une recherche négative.

En outre, le titre de l'antigène cryptococcique reflète la charge fongique chez les malades, et offre une meilleure surveillance du traitement puisque l'absence d'une diminution ou l'augmentation sont fréquemment corrélées à une sévérité de l'infection, à un échec thérapeutique ou à une dissémination extra-méningée [4]. 15 patients de notre série avaient des titres entre 10-1000 et un avait un titre supérieur à 10.000.

La corrélation entre le titre antigénique du LCR et la mortalité a été établie. Des données de la littérature relèvent que des titres ≥ 10000 sont associés à une mortalité de 100% [16]. Cependant un patient de notre série a fait l'exception, il a été déclaré guéri alors que le titre était > 10.000 .

4. Evolution

Tableau XXV: Evolution des patients dans les diverses séries

Séries	Notre Série	CHU Oran Alger [107]	CHU de Treichville D'Abidjan Côte d'Ivoire [109]	Hôpital saint Luc de kisantu Congo [108]	CHU Ibn Rochd de Casablanca [105]
Evolution clinique					
Favorable	13 (32 .5%)	40 (65 %)	10 (45.5%)	7 (64%)	10 (37%)
Complication	3 (7 .5%)	0	0	0	1 (4%)
Décès	18 (45%)	18 (30 %)	12 (54.5%)	4 (36 %)	16 (59%)
Perte de vue	6 (15 %)	3 (5%)	0	0	0
Effectifs total	40	61	22	11	27

Avant l'établissement des protocoles thérapeutiques codifiés, que se soit pour la prise en charge de la CNM et/ou des pathologies sous-jacentes la favorisant(HAART), la mortalité liée à la CNM était très importante. La situation globale a relativement évolué, on note que le taux de mortalité varie en fonction des contextes du fait des disparités dans l'accès aux différents arsenaux thérapeutiques.

Dans les séries occidentales récentes, on relève des taux de mortalité entre 14-31%, [149-150], un peu plus dans les pays du Maghreb allant jusqu'à 63.63% pour une étude tunisienne [121]. Les cas de décès restent également élevés dans les pays subsahariens. (58,8%). [151]

Dans notre série, nous avons relevé 18 décès documentés (45%), 3 cas de complications, 13 cas d'évolution favorable (32 .5%) et 6 perdus de vue au cours du suivi.

Le protocole thérapeutique recommandé de la CNM n'est pas toujours respecté dans notre contexte du fait de la non disponibilité des médicaments et de leur coût élevé, ce qui conduit à une monothérapie non recommandée à l'amphotéricine B ou au fluconazole avec pour conséquence la survenue de complications voire le décès.



Notre étude rétrospective de 40 cas de cryptococcose neuroméningée survenus sur une période de 21 ans (1993 à 2014) et diagnostiqués au service de Parasitologie Mycologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat au Maroc, nous a permis de décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, et pronostique de l'infection chez les malades hospitalisés. Et de bien connaître l'importance et la nécessité des outils de diagnostic mycologique qui permettent un diagnostic rapide et un suivi adapté.

La cryptococcose neuroméningée reste une mycose profonde opportuniste et grave, qui survient lors des stades avancés de l'immunodépression par le VIH mais également chez des patients séronégatifs à ce virus, ce qui implique que devant le moindre signe neurologique, la recherche de *C.neoformans* doit être appliquée systématiquement.

La réduction de la mortalité par cette mycose impose la nécessité d'un diagnostic rapide et d'un traitement approprié par le respect de l'utilisation du protocole recommandé.



Résumés



Résumé

Titre : Analysons et Discutons les cas de Cryptococcose neuroméningée de l'hôpital Ibn Sina de Rabat (40 cas en 21 ans)

Auteur : BANDADI FATIMA -ZAHRA

Mots-clés : Cryptococcose neuroméningée, Immunodépression, VIH, *Cryptococcus neoformans*

La cryptococcose neuroméningée est une mycose opportuniste fréquente et sévère causée par une levure encapsulée *Cryptococcus neoformans*.

Nous rapportons dans ce travail 40 cas de Cryptococcose neuroméningée , diagnostiqués au laboratoire de parasitologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat sur une période de 21 ans (1993 à 2014).

Dans notre série, 35 patients étaient infectés par le VIH. 2 patients étaient apparemment immunocompétents et 3 patients immunodéprimés non VIH dont : deux étaient sous corticothérapie au long cours et une patiente était enceinte.

L'âge moyen des patients était de 38 ans avec une prédominance du sexe masculin (n= 30) par rapport au sexe féminin (n= 10). Les signes cliniques étaient dominés par la fièvre, les céphalées et la raideur de la nuque. La cryptococcose neuroméningée était révélatrice de l'infection par le VIH dans 13 cas (37.14%). Dans 22 cas (62.85%), elle a représenté une complication du SIDA.

Le diagnostic de la cryptococcose neuroméningée a reposé sur la mise en évidence de *C.neoformans* dans le LCR après l'examen direct à l'encre de chine, et la culture sur milieux de Sabouraud sans actidione, ainsi que la recherche d'antigènes solubles. 27 patients de notre série ont été traités par la monothérapie à base de fluconazole (soit 67.5%). L'amphotéricine B a été utilisée chez 13 patients (32.5%).

L'évolution a été favorable pour 13 patients (32.5%) et 3 cas ont connu une complication (7.5%). Alors que 18 patients de notre série sont décédés (45%) et 6 ont été perdus de vue (15%).

Pour un diagnostic rapide, la recherche de *C .neoformans* doit être appliquée systématiquement devant le moindre signe neurologique.

Abstract

Title: Analysis and discussion cases of Cryptococcal meningitis at Ibn Sina Hospital in Rabat

(40 cases in 21 years)

Author: BANDADI FATIMA-ZAHRA

Keywords: Cryptococcal meningitis, immunosuppression, HIV, *Cryptococcus neoformans*

Cryptococcal meningitis is a frequent and severe opportunistic fungal caused by encapsulated yeast *Cryptococcus neoformans*.

We report in this work 40 cases of Cryptococcal meningitis (CNM), diagnosed in the laboratory of parasitology of the Ibn Sina hospital in Rabat over a period 21 years (1993-2014).

In our series, 35 patients were infected by the HIV. 2 patients were apparently immunocompetent and 3 immunosuppressed patients non HIV of which: Two were under long-term corticosteroid therapy, and a pregnant.

The average age of patients was 38 years with a predominance of males (n = 30) compared to females (n = 10).The clinical signs were dominated by the fever, the headache and the stiff neck. Cryptococcal meningitis was indicative of HIV infection in 13 cases (37.14%). In twenty two cases (62.85%), it represented a complication of AIDS.

The diagnosis of Cryptococcal meningitis was based on the detection of *Cryptococcus neoformans* in the cerebrospinal fluid after direct examination with India ink and culture on Sabouraud medium without actidione, as well as search the cryptococcal soluble antigen. 27 of our patients were treated with monotherapy of fluconazole (67.5%). Amphotericin B was used in 13 patients (32.5%).

The evolution was favorable for 13 patients (32.5 %) and 3 cases have known a complication (7.5%). while 18 patients of our series died (45 %), and six lost sight (15 %).

For rapid diagnosis, the search for *Cryptococcus neoformans* must be systematically applied in front of the slightest neurological sign.

المخلص

العنوان: تحليل و مناقشة حالات إلتهاب السحايا بالمستخفيات في مستشفى ابن سينا بالرباط

40 حالة على مدى إحدى و عشرون عاما

الكاتبة: فاطمة الزهراء بنصاضي

الكلمات الأساسية: إلتهاب السحايا بالمستخفيات، نقص المناعة، فيروس نقص المناعة البشرية، المستخفية المستحدثة.

المستخفيات هي فطرية انتهازية شائعة و حادة أصلها خميرة مغلفة المستخفية المستحدثة نذكر في هذا العمل أربعون حالة من حالات إلتهاب السحايا بالمستخفيات اكتشفت في مختبر علم الطفيليات في مستشفى ابن سينا بالرباط على مدى إحدى و عشرون عام أي ما بين 1993-2014

في سلسلتنا خمسة و ثلاثون من المرضى كانوا مصابين بفيروس السيدا مريضان على ما يبدو كانا يتمتعان بالكفاءة المناعية و ثلاث مرضى مصابين بفقدان المناعة المكتسبة لكنهم غير حاملين لفيروس السيدا بما في ذلك اثنان كانا تحت كورتيكوستيرويد على المدى الطويل وحامل' وكان متوسط أعمار المرضى 38 عاما مع غلبة الذكور (ن = 30) مقارنة بالنساء (ن = 10)

وقد سيطر على الأعراض الحمى والصداع و تصلب الرقبة' إلتهاب السحايا بالمستخفيات كان مؤشرا على الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية في 13 حالة (37.14%) بينما في اثنين و عشرون حالة (62.85%) هي تمثل مضاعفات الإيدز.

واستند تشخيص إلتهاب السحايا بالمستخفيات على إبراز المستخفية المستحدثة في السائل المخي الشوكي بعد الفحص المباشر بواسطة الحبر الصيني و الزرع في سابورو دون اكتيديون و البحث عن الانتجان قابل للذوبان للمستخفيات.

تم علاج سبعة و عشرون مريض بفلوكونازول فقط (67.5%) الأمفوتريسين "ب" استعملت عند ثلاثة عشر مريض 32.5%.

التطور كان ايجابيا لثلاثة عشر مريض و عرف ثلاثة مرضى مضاعفات لحالتهم 7.5% في حين توفي ثمانية عشر مريض و فقد البصر ستة أشخاص.

من أجل التشخيص السريع البحث عن المستخفية المستحدثة يجب أن يطبق أمام أدنى علامات عصبية.



- [1]. **Knoke, M. and G. Schwesinger.**
"One hundred years ago: the history of cryptococcosis in Greifswald. Medical mycology in the nineteenth century."
Mycoses 1994; 37(7-8): p.229-33.
- [2]. **F. Dromer, O. Lortholary.** Cryptococcose.
EMC-Maladies Infectieuses 2004; 1:p.21–37.
- [3]. **Drouhet, E.** "Milestones in the history of *Cryptococcus* and cryptococcosis."
Journal of Medical Mycology 1997; 7(1):p.10-27.
- [4]. **L. Ghazlaoui.** La cryptococcose neuroméningée : Etude des cas repérés à l'hôpital Ibn Sina de Rabat (1993-2009 :16ans).
Thèse de pharmacie 2010; N°: 84, Faculté de Médecine et de Pharmacie-Rabat.
- [5]. **Bovers M, Hagen F, Boekhout T.**
Diversity of the *Cryptococcus neoformans* ; *Cryptococcus gattii* species complex.
Rev ideroam Micol 2008; 25: S4-12.
- [6]. **Casadevall, A. and J. R. Perfect.** *Cryptococcus neoformans*.
Washington; DC: ASM Press, 1998.
- [7]. **Seqat M.** La Cryptococcose neuro méningée chez le sujet immunodéprimé, (Expérience de l'hôpital Ibn Sina de Rabat entre 1993 et 2005).
Thèse médecine 2006; N° 11 ; Faculté de Médecine et de Pharmacie- Rabat.
- [8]. **Kwon-Chung, K. J.** "A new genus, *filobasidiella*, the perfect state of *Cryptococcus neoformans*."
Mycologia 1975; 67(6):p. 1197-200.
- [9]. **Kwon-Chung, K. J.**
"Morphogenesis of *Filobasidiella neoformans*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans*."
Mycologia 1976; 68(4):p.821-33.
- [10]. **Franzot, S. P., I. F. Salkin and A. Casadevall.** "*Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates."
J Clin Microbiol 1999; 37(3):p. 838-40.

[11]. **Lengeler, K. B , G. M. Cox and J. Heitman.**

"Serotype AD strains of *Cryptococcus neoformans* are diploid or aneuploid and are heterozygous at the mating-type locus."

Infect Immun 2001; 69(1): p.115-22.

[12]. **Raissouni F.** Cryptococcose Digestive à propos d'un cas.

Thèse de médecine; 2008 N° 125 ; Faculté de Médecine et de pharmacie -Rabat.

[13]. **Agoumi Abdelaziz et al.**

Précis de parasitologie médicale.

Collection Média, Edition Horizons internationales 2003; p .339-343.

[14]. **Fell JW, Boekhout T, Fonesca A, Scorzetti G, Statzell –Tallman A.**

Biodiversity and systematic of basidiomycetous yeasts as determined by large- subunit rDNA D1/D2 domain sequence analysis.

Int J Syst Evol Microbiol 2000; 50 (pt 3): p .1351-71.

[15]. **Abdoul karim Sangare M.**

Diagnostic de la cryptococcose neuro-méningée chez les patients VIH/Sida à Bamako Mali. Thèse de médecine 2010; Faculté de médecine Pharmacie d'Odontostomatologie Bamako, Mali.

[16]. **Gari-Toussain M, Mondain- Miton V .**Cryptococcose.

In Encycl Med Chirur : maladies infectieuses 1998.

[17]. **Kordossis. T, A. Avlami, et al.**"First report of *Cryptococcus laurentii* meningitis and a fatal case of *Cryptococcus albidus* cryptococcaemia in AIDS patients."

Med Mycol 1998; 36(5):p. 335-9.

[17]^{bis}. **Meyer W, Castaneda A, Jackson S, Huynh M, Castaneda E, Ibero American Cryptococcal Study Group.** Molecular typing of Ibero American *Cryptococcus neoformans* isolates.

Emerg Infect Dis 2003; 9:p.189-195.

[18]. **Bouree P, THULLIEZ.** Cryptococcose.

Encycl Med Chir (Paris).Mal Infect, 8 -127- A-10-1985, 5p.

- [19]. **Gargani G, Pini G.** Caractères mycologiques et sensibilité aux antifongiques des souches de *Cryptococcus neoformans* isolées de patients atteints du SIDA ou d'autres provenances.
J Mycol Med 1992; (2 N°3):p.140-3.
- [20]. **P Charles, P Ioulergue, Viard J-P, Dromer F, Iortholary O.**
Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.
EMC. Elsevier/Masson (Paris). Maladies infectieuses. 8- 002 -C -10. 2007.
- [21]. **Coulibaly I.**
Cryptococcose neuroméningée à l'hôpital du point G, BAMAKO.MALI.
Thèse pour l'obtention du doctorat d'état 2004; Faculté de Médecine et de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako, Mal.
- [22]. **Zaragoza O, Rodrigues ML, de Jesus M, Frases S, Dadacjova E, Casadevall A.**
The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*.
Adv Appl Microbiol 2009; 68: p.133-216.
- [23]. **Cherniak, R. and J. B. Sundstrom.**
"Polysaccharide antigens of the capsule of *Cryptococcus neoformans*."
Infect Immun 1994; 62(5):p. 1507-12.
- [24]. **Bhattacharjee, A. K., J. E. Bennett and C. P. Glaudemans.**
"Capsular polysaccharides of *Cryptococcus neoformans*."
Rev Infect Dis 1984; 6(5):p. 619-24.
- [25]. **Chang, Y. C. and K. J. Kwon-Chung.**
"Complementation of a capsule-deficient mutation of *Cryptococcus neoformans* restores its virulence."
Mol Cell Biol 1994; 14(7):p. 4912-9.
- [26]. **Swinne, D., H. Taelman, J. Batungwanayo, A. Bigirankana and J.Bogaerts**
Ecology of *Cryptococcus neoformans* in central Africa.
Med Trop (Mars) 1994; 54(1):p. 53-5.

[27]. **Kidd, S. E., P. J. Bach, et al.**

"*Cryptococcus gattii* dispersal mechanisms, British Columbia, Canada."
Emerg Infect Dis 2007; 3(1):p. 51-7.

[28]. **Ellis, D. H. and T. J. Pfeiffe.**

"Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*."
J Clin Microbiol 1990; 28(7):p. 1642-4.

[29]. **Callejas, A., N. Ordonez, M. C. Rodriguez and E. Castaneda.**

"First isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, serotype C, from the environment in Colombia."
Med Mycol 1998; 36(5):p. 341-4.

[30]. **Krockenberger, M. B., P. J. Canfield and R. Malik.**

"*Cryptococcus neoformans* in the koala (*Phascolarctos cinereus*): colonization by *C. n. var. gattii* and investigation of environmental sources."
Med Mycol 2002; 40(3):p.263-72.

[31]. **Dromer, F., S. Mathoulin, B. Dupont and A. Laporte.**

"Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). French Cryptococcosis Study Group."
Clin Infect Dis 1996; 23(1):p. 82-90.

[32]. **M. Shoai Tehrani, C. Charlier-Woerther, O. Lortholary.** Cryptococcose.

EMC- Maladies infectieuses 2014; Vol. II, No.2, 8-613-A-10.

[33]. **El Mansouri Y, Benchekroun S, Zaghrou K, Himmich H, Amraoui A.**

Les manifestations oculaires de la cryptococcose au cours de l'infection par le VIH : à propos de 14 cas. Med Mal Infect 1999; 29:p .581- 583.

[34]. **Françoise Dromer , Stéphane Bretagne , Olivier Lortholary .**

Rapport annuel d'activité du Centre National de Référence Mycoses et Invasives et Antifongiques (CNRMA) ; 2014.

[35]. **Anne Laure Marchandot .** Le virus de l'immunodéficience humaine et ses traitements: Evaluation des connaissances des pharmaciens d'officine de lorraine.

Thèse de pharmacie 2011 ; Université Heneri Poincare-Nancy I.

[36]. Royaume du Maroc, Ministère de la santé.

La mise en preuve de la déclaration politique sur le VIH /Sida Rapport national de 2014.

[37]. Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA).

Le Maroc : une riposte nationale au sida;2007

[38]. Lin. X. *Cryptococcus neoformans*: Morphogenesis, infection, and evolution.

Infection, Genetics and Evolution 2009; 9(4):p.401-416.

[39]. Schop. J: Protective immunity against *cryptococcus neoformans* infection.

McGill Journal of Medicine 2007; 10(1):p. 35-43.

[40]. Le point sur la pandémie mondiale du VIH/SIDA.

Relevé épidémiologique hebdomadaire 2002; 77:p. 417-424.

[41]. Lortholary .O ,H. Nunez, M. W. Brauner and F. Dromer

"Pulmonary cryptococcosis." *Semin Respir Crit.*

Care Med 2004; 25(2): p.145-57.

[42]. Perfect .JR. *Cryptococcus neoformans*: The yeast that likes it hot.

FEMS Yeast Res 2006; 6: p.463- 468.

[43]. Duane R, Hospenthal, Michael G, Rinaldi .Diagnosis and treatment of human mycosis.

Human Press 2008; p.257-265.

[44]. Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F ,Forrest GN, Lyon GM, et al.

Unrecognized pretransplant and donor- derived cryptococcal disease in organ transplant recipients.

Clin Infect Dis 2010; 51:p.1062- 9.

[45]. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W , Hamill R ,Graviss E, et al.

Cryptococcosis : population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus –infected persons.

J Infect Dis 1999; 179: p.449- 54.

[46]. Jarvis JN, Dromer F, Harrison TS, Lortholary O. Managing cryptococcosis in the immunocompromised host.

Curr Opin Infect Dis 2008; 21: p.596-603.

- [47]. **Levine S, Zimmerman HM, Scorza A.** Experimental cryptococcosis (torulosis).
Am J Pathol 1957; 33: p.385 -409.
- [48]. **Singh N Perfect JR.**
Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy.
Clin Infect Dis 2007; 45: p.1192 -9.
- [49]. **Ely EW, Peacock JE, Haponik EF, Washburn RG .**Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy.
Medicine 1998; 77: p .153 -67.
- [50]. **La Gatta MA, Jordan C ,Khan W, Toomey J.**
Isolated pulmonary cryptococcosis in pregnancy.
Obstet Gynecol 1998; 92 (4Pt2): p .682-4.
- [51]. **Kieffer P, Ioannou G, Martzoff, Bizet FJ, Thannberger P, Serb L.**
La sarcoïdose constitue un facteur de risqué indépendant pour la survenue d'une méningite à cryptocoque.
Revue de médecine interne 2008; 29: p.337-411.
- [52]. **Dromer, F. and O. Lortholary.** Physiopathologie de la cryptococcose.
Annales de l'Institut Pasteur/actualités: Les Mycoses 2003 ; Elsevier: 147-159.
- [53]. **Garcia –Hermoso D, Neuville S ,DROMER F.**
Actualités épidémiologiques de *Cryptococcus neoformans*.
La lettre de l'infectiologie; tome XVI; N° 3; mars 2001 : p.67 -72.
- [54]. **Dromer F, Mathoulin-Pelissier. S, O. Launay and O. Lortholary**
"Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis the CryptoA/D study."
PLoS Med 2007; 4(2):p. e21.
- [55]. **Riley CB, Bolton JR, Mills JN, Thomas JB.**"Cryptococcosis in seven horses."
Aust Vet 1992; J 69(6):p.135-9.
- [56]. **Rianatou Bada, Robert Higgins, and André Cécyre .**
"Quebec. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from bovine milk."
"Can Vet J 1992; 33(8):p. 553.

[57]. **Malik R, Martin P et al.**

"Nasopharyngeal cryptococcosis."

Aust Vet J 1997; 75(7):p. 483-8.

[58]. **Guillot, J. and R. Chermette .**

"Le traitement des mycoses des carnivores domestiques."

Point Vét 1997; 28(185):p. 51-61.

[59]. **F. Dromer.** Cryptococcose.

Rev Praticien 2001; 51:p.738 -41.

[60]. **Cherniak, R. and J. B. Sundstrom (1994).** "Polysaccharide antigens of the capsule of *Cryptococcus neoformans*."

Infect Immun 1994; 62(5): p.1507-12.

[61]. **Vaishnav, V. V, B. E. Bacon, M. O'Neill and R. Cherniak.** "Structural characterization of the galactoxylomannan of *Cryptococcus neoformans* Cap67."

Carbohydr Res 1998; 306(1-2):p.315-30.

[62]. **Levitz, S.M., S. Nong, M. K. Mansour, C. Huang, C. A. Specht .**

"Molecular characterization of a mannoprotein with homology to chitin deacetylases that stimulates T cell responses to *Cryptococcus neoformans*".

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 2001; 98(18):p. 10422-10427.

[63]. **Garcia-Hermoso, D , F. Dromer and G. Janbon .** "*Cryptococcus neoformans* capsule structure evolution in vitro and during murine infection."

Infect Immun 2004; 72(6): p.3359-65.

[64]. **Charlier, C., F. Chretien, M. Baudrimont, E. Mordelet, O. Lortholary and F. Dromer.**

"Capsule structure changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the blood-brain barrier."

Am J Pathol 2005; 166(2):p. 421-32.

- [65]. **Charlier C , Chrétien F, Lortholary O, Dromer F.**
“*Cryptococcus neoformans* change de capsule après la traverse de la barrière hémato-encéphalique”. Médecine/Science, aout-septembre 2005;21:p.685-686.
- [66]. **Huffnagle GB, Lipscomb MF, Lovnik JA, Hoag KA ,Street NE.**
“The role of CD 4+ and CD8+ T cells in the protective inflammatory response to a pulmonary cryptococcal infection”.
J Leukoc- Biol 1994 ; 55: p.35 -42.
- [67]. **S. NEUVILLE, F. DROMER, et al.**
Physiopathologie des méningoencéphalites dues à *Cryptococcus neoformans*
Annales de Médecine Interne 2002; 153 :p.323-328.
- [68]. **Diagana M, Millogo A, Bouteille B, Preux PM.**
Affections neurologiques en milieu tropical.
EMC-Neurologie 2005; 2 : p.232-256.
- [69]. **Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A. French Cryptococcosis Study Group.**
Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9 -year survey 1985- 1993.
Clin Infect Dis 1996; 23:p. 82- 90.
- [70]. **Nadrous HF, Antonios VS, Terrel CL, Ryu JH.**
Pulmonary cryptococcosis in non immunocompromised patients.
Chest 2003; 124:p.2143- 7.
- [71]. **Warr W, Bates JH, Stone A.** The spectrum of pulmonary cryptococcosis.
Ann Intern Med 1968; 69: p.1109 -16.
- [72]. **Cristéle SAS Nicolas .**Manifestations cutanées des cryptococcoses à propos de quatre observations chez des patients séropositifs pour VIH.
Thèse de Médecine université Heneri Poincare Nancy I 2001.
- [73]. **Kumar RK, Lykke AW.** Disseminated cryptococcosis with ocular involvement.
Aust NZ J Med 1979; 9:p.444-7.

- [74]. **Lortholary O, Improvisi L, Nicolas M, Provost F, Dupont B, Dromer F.**
Fungemia during murine cryptococcosis sheds some light on pathophysiology.
Med Mycol 1999; 37:p.169 -74.
- [75]. **Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, Lortholary O, French Cryptococcosis Study Group.**
Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the Crypto A/D study PLOS Med 2007;4:p.e21.
- [76]. **Breton G, Dupont B.** Syndrome de reconstitution immunologique au cours des mycoses systémiques chez les patients infectés par le VIH.
Journal de Mycologie Médicale 2005; 15:p.77- 92.
- [77]. **Breton G.** Syndrome de reconstitution immune.
Réanimation 2009; 18: p. 294 -300.
- [78]. **Lortholary. O , A. Fontanet, N. Memain, A. Martin, K. Sitbon and F. Dromer .**
"Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in france."
Aids 2005; 19(10):p.1043-9.
- [79]. **Poda GEA, Seydi M, Manga NM, Dieng AB, Sow PS.** Syndrome de reconstitution immunitaire au cours du traitement antirétroviral au Sénégal.
Médecine et maladies infectieuses 2009; 39 :p. 350-35.
- [80]. **Perfect JR , Dismukes WE, Dromer F ,Goldman DL ,Graybill JR, Hamill RJ , et al.** Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: update by the Infectious Diseases Society of America.
Clin Infect Dis 2010; 50: p. 291 -322.
- [81]. **Desmos MO, Dromer F.** *Cryptococcus neoformans*.
Mise à jour N°4 , Eska décembre 2009; 8(4) : p. 5 -7.
- [82]. **Chabass D, Brum S.** *Cryptococcus* (agent de la cryptococcose).
EM Biol Elsevier Paris; 2003.

[83]. Min KH, Kwon -chung KJ.

The biochemical basis for the distinction between the two *Cryptococcus neoformans* varieties with CGB medium.

Zentrabl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene 1986; A 261 :p.471 -80.

[84]. Dufait R, Velho R de Vroey C. Rapid identification of the two varieties of *Cryptococcus neoformans* by D -proline assimilation. Mykosen 1987; 30:p. 483.

[85]. Nishikawa, M. M, O. D. Sant'Anna, M. S. Lazera and B. Wanke.

"Use of D-proline assimilation and CGB medium for screening Brazilian *Cryptococcus neoformans* isolates."

J Med Vet Mycol 1996; 34(5):p. 365-6.

[86]. Klein .K. R, L. Hall, S. M. Deml, J. M. Rysavy, S. L. Wohlfiel and N. L. Wengenack .

"Identification of *Cryptococcus gattii* by use of L-canavanine glycine bromothymol blue medium and DNA sequencing."

J Clin Microbiol 2009; 47(11):p. 3669-72.

[87]. Staib, F. "Membrane Filtration and Guizotia Abyssinica Culture Media for the Demonstration of *Cryptococcus Neoformans* (Brown Color Effect)."

Z Hyg Infektionskr 1963; 149:p. 329-36.

[88]. Paliwal, D. K. and H. S. Randhawa .

"Evaluation of a simplified Guizotia abyssinica seed medium for differentiation of *Cryptococcus neoformans*."

J Clin Microbiol 1978; 7(4): p. 346-8.

[89]. Kiska DL, Orkiszewski DR, Howell D, Gilligan PH.

Evaluation of new monoclonal antibody -based latex agglutination test for detection of cryptococcal polysaccharide antigen in serum and cerebrospinal fluid.

J Clin Microbiol 1994; 32:p.2309 -11.

[90]. BERLIN L, PINCUS JN. Cryptococcal meningitis : false negative antigen , test results and cultures in non immunosuppressed patients Arch.

Neur 1989; 46: p.1312-6.

- [91]. **Sows PS, Diop B M, Diengy et coll.** Cryptococcose neuro méningée au cours de l'infection à VIH à Dakar.
Med MAL Infect 1998; 28 : p.511 -515.
- [92]. **D.Rivet -Danon , J Guitard, F Gay , C.Marinach , C. Hennequin.**
Intérêt de test immun chromatographique pour le diagnostic de la cryptococcose.
Journal de mycologie médical 2014;24 N°1: p .75.
- [93]. **Sato Y, Osabe S , Kuno H, Kaji M, Oizumi K.** Rapid diagnosis of cryptococcal meningitis by microscopic examination of centrifuged cerebrospinal fluid sediment.
J Neurol Sci 1999; 164:p.72- 5.
- [94]. **Schwarz P , Dromer F, Lortholary O, Dannaoui E.**
Efficacy of amphotericin B in combination with flucytosine against flucytosine – susceptible or flucytosine – resistant isolates of *Cryptococcus neoformans* during disseminated murine cryptococcosis.
Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(1):p.113 -20.
- [95]. **Dictionnaire VIDAL- 2013.**
- [96]. **Thierno Oumar Soko.** Cryptococcose neuro meningée au cours de l'infection à VIH à propos de six observations colligées à l'hôpital principal de Dakar.
Thèse de médecine 1998 ; Faculté de Médecine, de pharmacie et d'odontomatologie.
- [97]. **Pursley T.J, Blomquist LK, Abraham J, Andersen H.F, Bartley J.A.**
Fluconazole-Induced Congenital Anomalies.
Infect Dis 1996; 22:p.336-40.
- [98]. **Shutleworth D, Philpot e.M, Knight A.G.** Cutaneous Cryptococcosis Treatment with Oral Fluconazole.
Brit J Derm 1989; 120: p.683-7.
- [99]. **DromerF, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O; French Cryptococcosis Study Group.**
Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis
PLoS One 2008 Aug 6; 3(8):p. e2870.

- [100]. **Saag MS, Powderly W G, Cloud G A, et al** .Comparaison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. N Engl J Med, 1992,326: p.83-89.
- [101]. **Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MA, Jacobsen J, Rhothman P, et al A** . Placebo-controlled trial of maintenace therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitidis in the acquired immunodeficiency syndrome. N.Engel J Med 1991; 324:p.580-4.
- [102]. **Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, chetchoti-saked P, tansuphaswadikul S, Bowonwatanuwong C et al**. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus –infected patients treated with highly active antiretroviral therapy : a prospective multicenter randomized study. clin infect Dis 2003; 36: p.1329-31.
- [103]. **Bicanic T, Wood R , Meintjes G, Rebe K, Brouwer Loyse A et al**. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV infected patients: A randomized tria clin -infect dis. 2008; 47 :p.123-30.
- [104]. **Rollot F, Bossi P, Tubiana R et al**. Discontinuation of secondary prophylaxis against cryptococcosis in patients with AIDS receiving highly antiretroviral therapy AIDS 2001; 15:p.1448-1449.
- [105]. **I .Halim , L.Badaoui , F .El Kadioui , M .Sodqui , K. Marhoum Filali , M .Soussi Abdellaoui**. La cryptococcose au CHU Ibn Rochd de Casablanca de 2008 à 2011.Laboratoire de parasitologie –mycologie CHU Ibn Rochd. Journal de Mycologie Médicale. juin 2014;24 (n° 2) :p. e77
- [106]. **M. Koubaa , B. Hammami ,Z. sellami , C.Marrakchi, E. Elleuch, D .Lahliani , A. Ayedi M .Ben Jemaa**. Les infections à *Cryptococcus Neoformans* : Etude descriptive. Service des Maladies Infectieuses CHU Hédi chaker Sfax Tunisie (1996 - 2012). La revue de médecine interne 2014;35 N° S1 : p. A109

- [107]. **F. Razik, F. Bensadoun, S. Abidi, Z. Benmansour, N. Mouffok, A. Benabdell.**
Cryptococcose neuroméningée chez les patients infectés par le VIH (2005 -2011)
Service des Maladies Infectieuses CHU d'Oran, Algérie.
Médecine et maladies infectieuses. juin 2012; 42, N° 2HS : p. 39.
- [108]. **B. mbika farel.** La cryptococcose neuromeningée à l'hopital Saint Luc de Kisantu
(2006-2008)
Université Kongo, graduat en sciences biomédicales 2006
- [109]. **k .Kadjo ,B . Ouattara , K .D . Adoubryn , O. Kra , E.K.Niamkey.**
Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée chez les sujets adultes infectés par
le VIH dans le service de médecine interne du CHU de Treichville d'Abidjan Cote
d'Ivoire (2011).
Journal de mycologie médicale 2011; 21:p.6-9.
- [110]. **Dounia Bitar, Olivier Lortholary, Françoise Dromer, Bruno Coignar, Didier Che.**
Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et
tendances
BEH 12-13 / 16 avril 2013: p 109-15.
- [111]. **Moussa Togola. L'épidémiologie de la cryptococcose neuro méningée en milieu
hospitalier de BAMAKO, Mali**
Thèse de Médecine. 2007 ; Faculté de Médecine Pharmacie et d'odontostomatologie.
- [112]. **Bissagnene E, Ouhan J, Kra O. et Kadio A.**
Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan.
Med Mal infect 1994;24 :p. 580-5.
- [113]. **Lacroix C.**
Manifestations neurologiques du VIH.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Neurologie 1999 ; 17 :p. 10-11.
- [114]. **Sow PS, Diop B M, Dieng Y, Dia N M, Seydi M, Dieng T et al.**
Cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection à VIH à Dakar.
Med Mal Infect 1998; 28: p.511 -5.

- [115]. **Lortholary O, Improvisi L ,Fitting C, Cavaillon J M ,Dromer F.**
Influence of gender and age on course of infection and cytokine responses in mice with disseminated *Cryptococcus neoformans* infection.
Clin Microbiol. Infect. 2002; 8(1) :p.31 -37- 5.
- [116]. **Kilani B ,Tiouiri Benaissa H , Ammari L ,Chaker E ,Ben Chaabane T.**
Cryptococcose neuroméningée chez un patient traité pour un lymphome non Hogkinien.
J Mycol Med 2007; 17:p.191-193.
- [117]. **Dromer F, Ronin O, Dupont B, et les membres du Groupe d'étude des mycoses opportunistes GEMO .Données épidémiologiques du centre de référence sur la cryptococcose en France.**
Med Mal Infect 1994 ; 24(Spécial) : p.576-9.
- [118]. **Revest M, Decaux O, Frouget T , Cazalets C , Albert JD , Chevrier S , Guiguen C ,Jego P ,Grosbois**
Infections à cryptocoque chez des patients non VIH A propos de quatre cas et revue de la littérature.La revue de médecine interne 2006; 27 :p.203 -208
- [119]. **Gérôme P, Pavie M, Crozes C , Debourdeau P.**
Confusion fébrile et immunodépression non liée au VIH.
Revue Francophone des laboratoires. Novembre 2007; 39: p .91- 94
- [120]. **H. Zait, D. Arrache, K. Madani, K. Bentaiba, K. Beradi I. Achir , H. Bouhellal , S. Matougui, A. Amrane , H. Zerouali , B. Hamrioui.**
Vingt-quatre cas de cryptococcose diagnostiqués au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU Mustapha d'Alger (2002–2015).
Journal de mycologie médical .September2015; 27 :p. 237.
- [121]. **Kaouech E , Kallel K , Belhadj S, Ananea S, Ben Chaabane T, Ben Fadhl K , Khedher . A, Meddebe. B, Ben lakhal S, Chaker .E.**
Vingt deux cas de cryptococcose neuroméningée en Tunisie.
Médecine et maladie infectieuses.2009 ; 39(12):p.914-919.

- [122]. **S.Bamba , F Barro -Traoré, E. Sawadogo , A. Millogo , R.T .Guiguemdé .**
Etude retrospective des cas de Cryptococcose Neuroméningée au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso depuis l'accessibilité aux antirétroviraux au Burkina Faso. Journal de mycologie médical 2012; 22 :p.30-34
- [123]. **Drissa C.**
Cryptococcose neuroméningée à l'Hôpital du point G BAMAKO Mali.
Thèse de Médecine 2005, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie, Mali.
- [124]. **Ouattara B ,Eholie SP , Adoubryn KD ,Krab O, Tiad H ,Kouadio Yapou CG Edod V, Ouhon J.**
Etude rétrospective des méningites bactériennes à cryptococques chez des sujets adultes infectés par le VIH à Abidjan Cote d'Ivoire.
Journal de Mycologie Médicale 2007; 17:p. 82-86.
- [125]. **Méningite à Cryptocoque.**
Impact Médecin Guide Infection à VIH 2001, 62p.
- [126]. **I. Adonis koffy , G .Diarrasouba, J.Mouba , M .H Aké _Assi ,F. Eboua, M .Timité Konan ,M .Dosso.**
Cryptococcose neuroméningée chez deux enfants VIH négatif .Service de pédiatrie médicale CHU de Yapougon. Cote d'Ivoire laboratoire central.
EMC. 2010; 17: p. 1072-73.
- [127]. **Gomerep SS, Idoko JA, Ladep NG ,Ugoya SO, Obaseki D, Agbaji OA et al.**
Frequency of cryptococcal meningitis in HIV-1 infected patients in north central Nigeria.
Niger J Med 2010; 19:p.395-9.
- [128]. **Seboxa T ,Alemu S, Assefa A ,Asefa A,Diro E.**
Cryptococcal meningitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in prehaart era at Gondar College of Medical Sciences Hospital north west Ethiopia.
Ethiop Med J 2010; 48:p.237- 41.

[129]. Lee YC, Wang JT, Sun HY, Chen YC.

Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection.

J Microbiol Immunol Infect 2011; 44:p.338 -45.

[130]. Ki-Zerbo G, Sawadogo A, Millogo et al.

La Cryptococcose neuroméningée au cours du SIDA : étude préliminaire à l'hôpital de Bobo Dioulasso (Burkina Fasso).

Médecine d'Afr.Noire 1996; 1 :p. 13-7.

[131]. Tattevin P, Vittecoq D : La cryptococcose : la mise au point.

La lettre de l'infectiologue 1998; 13 : p.16-24.

[132]. Aoufi S., Agoumi A., Seqat M. La cryptococcose neuroméningée chez le sujet immunodéprimé au CHU de Rabat.

Ann Biol Clin. 2008; 66:p. 79-81.

[133]. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985–1993). French Cryptococcosis Study Group.

Clin Infect Dis 1996; 23:p.82-90.

[134]. Amadeo Javier Bava, Alcides Troncoso. Detection of *Cryptococcus neoformans* in faecal matter: a novel presentation of disseminated cryptococcosis.

J Infect Developing Countries 2009; 3(7):p.572-574.

[135]. Bava AJ, Viola M, Macías J. Presencia de *Cryptococcus neoformans* en materia fecal de una paciente diarreica con SIDA.

Prensa Med Argent 2001; 88: p.286-9.

[136]. Daniela Masini, Humberto Metta, María Victoria Zuliani, Amadeo Javier Bava. *Cryptococcus neoformans* en heces de un paciente con SIDA.

Acta Bioquím Clín Latinoam 2010; 44 (2):p. 249-5.

[137]. Pastagia M, Caplivski D. Disseminated cryptococcosis resulting in miscarriage in a women without other immunocompromise: a case report.

International Journal of Infectious Diseases 2010; 14: p.e441-e 443.

[138]. Sravani VM.

Disseminated cryptococcosis in an HIV-negative pregnancy: a case of cryptococcal septic abortion complicating an immunocompetent pregnancy.

International Journal of Infectious Diseases 2010; 14:p.e351-e353.

[139]. Bretaudeau.K, Eloy.O, Richer.A, Bruneel.F, Scottalgara. D, Lortholary.O, Pico.

F.Cryptococcal meningo-encephalitis in an apparently immunocompetent patient.

Rev Neurol 2006; 162:p.233-237.

[140]. Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Sodqui M, Benslama .A, Motaouakil S.

Cryptococcose neuroméningée chez un sujet immunocompétent.

Médecine et maladies infectieuses 2005; 35 :p. 549-551.

[141]. Zahra LV, Azzopardi CM, Scott G.

Cryptococcal meningitis in two apparently immunocompetent Maltese patients.

Mycoses 2004; 47:p.168-173.

[142]. M. Ndiaye, M. Soumaré, Y.N. Mapoure, M. Seydi, F. Sène-Diouf, N.F. Ngom, M.S. Sène, A.D. Sow, A.G. Diop, P.S. Sow, M.M. Ndiaye, I.P. Ndiaye.

Cryptococcose neuroméningée chez des patients apparemment non immunodéprimés: à propos de 3 cas à Dakar, Sénégal.

Bull Soc Exot. 2008 ; 101(4) :p.311-313.

[143]. Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM et Hong Nguyen M.

The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among non immunosuppressed patients: a call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy.

Clin Infect Dis 2006; 42 :p.1443-1447.

[144]. Charlier C, Nielsen K, Chretien F, Dromer F.

Le modèle du “ cheval de Troie “ : Mythe ou réalité pour *Cryptococcus neoformans*.

J Mycol Med 2009; 19:p.49-66.

[145]. M. Josephine Nkwocha, Biholong , Alfred Kongnyu (2002).

La cryptococcose neuroméningé et l'infection au VIH dans le service de médecine interne du centre hospitalier et universitaire de Yaounde Cameroun.

AJNS 2006; 25:p.13-20.

[146]. Wang W Carm , AR.

A Clinical manifestations of AIDS with cryptococcal meningitis in equatorial Guinea. Trop Doct 2001; 1 :p. 221-2

[147]. Yassibanda S Kamalo CG.

Les infections neuroméningées de l'adulte en milieu hospitalier à Bangui : Aspects étiologiques, cliniques et évolutifs.

Med Afr Noire 2002; 49:p.299 -303.

[148]. Tanner DC, Weinstein MR, Fedorciw B, Joho KL, Thorpe JJ, Relier L.

Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen.

J Clin Microbiol 1994; 32 (7): p.1680 -1684.

[149]. Speed B, Dunt D.

Clinical and host difference between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*.

Clin Infect Dis 1995; 21:p.28- 34.

[150]. Figueira-Coelho J, Martins T, Machado J, Maltez F.

Cryptococcosis in HIV-infected patients: A report of 84 cases (1985-2008).

Eur J Intern Med 2010; 21 (3): p .e16.

[151]. Oumar AA, Dao S, Ba M, Poudiougou B, Diallo A.

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

Rev Med Brux 2009; 29:p.149-52.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

**تحليل و مناقشة حالات التهاب السحايا بالمستخفيات
في مستشفى ابن سينا بالرباط
أربعون حالة على مدى إحدى و عشرون عاما
المختبر المركزي للطبيليات بمستشفى ابن سينا بالرباط**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: فاطمة الزهراء بناضي

المزودة في 15 أكتوبر 1988 بالراشدية

صيدلانية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التهاب السحايا – بالمستخفيات نقص المناعة – فيروس نقص المناعة البشرية –
المستخفية المستحدثة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد : الحسين بالوش
مشرف	أستاذ في الكيمياء الحيوية السيدة : سارة عوفي
أعضاء	أستاذة في علم الطفيليات السيدة : نزهة المسعودي أستاذة في علم الدم السيد : محمد الرامي أستاذ في علم الطفيليات