

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 83

QUAND LE CRYPTOCOQUE COLONISE LE TUBE DIGESTIF :
ENCORE 3 CAS
(LABORATOIRE CENTRAL DE PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE MEDICALE
DE L'HÔPITAL IBN SINA DE RABAT)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Chaimae RAISS
Née le 25 Août 1989 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Cryptococcose – Selles – Virus de l'immunodéficience humaine.

JURY

Mr. L. BALOUCH Professeur de Biochimie	PRESIDENT
Mme. S. AOUI Professeur de Parasitologie	RAPPORTEUR
Mr. Y. SEKHSOKH Professeur de Microbiologie	} JUGES
Mme. I. ERRABIH Professeur Agrégé d' Hépatogastroentérologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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 Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
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
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie



Décembre 1988

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

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA 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*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
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

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

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 Abbas

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. MANSOURI Aziz*
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 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

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*

Oto-rhino-laryngologie
 Cardiologie
 Urologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

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

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

Gastro-Entérologie
 Neurologie
 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. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-entérologie



Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 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 MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra

Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neurochirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie



Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 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*

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*
 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*

Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-rhino-laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-rhino-laryngologie
 Gastro-entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie



Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun

Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

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 disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation



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 Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 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 BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*

Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

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
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neurochirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie



Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 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*

Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Anesthésier réanimation
 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
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neurochirurgie
 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 OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

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

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

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 Drissi*
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*

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. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
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 HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

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

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
Neurochirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie



Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 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*

Avril 2013

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

Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 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

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS / PRs. HABILITES



Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

Dédicaces



Je dédie humblement ce manuscrit

A Allah tout puissant

*Qui m'a guidé, qui m'a inspiré dans le bon chemin,
Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à Dieu.*

Au Prophète Mohamed

Paix et salut sur son âme.

A mes parents,

A ma très chère maman Malika,

*Merci pour tout ton amour, merci d'avoir su me transmettre
toutes tes valeurs dont je suis si fière !
Tu étais là pour moi à chaque moment de ma vie et sans toi
je ne serais peut être pas arrivée là où j'en suis aujourd'hui.*

A mon très cher Papa Najib,

*Merci pour tout ton amour, tu as toujours été là
pour moi et tu m'as soutenue tout au long de mon parcours.
Tu as su me transmettre les bonnes valeurs de la vie
et tu m'as toujours poussé à me surpasser
et donner le meilleur de moi-même,
si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à toi.*

*Papa, maman, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,
l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*Merci d'avoir toujours été là pour moi et merci de m'avoir donné un
magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère que vous
trouverez dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.*

A mon adorable petite sœur Rim,

*J'ai de la chance d'avoir une petite sœur comme toi,
tu étais là pour moi et tu m'as soutenue à chaque étape.*

Merci pour tout et sache que je t'aime énormément.

A ma grand-mère Zineb

En témoignage de mon amour.

Que Dieu te protège et te prête bonne santé et longue vie.

*A la mémoire de mes grands-parents
Lalla Hassana....Mohamed Ben Tahar....*

Mohamed Arafa

Je regrette votre disparition.

*Que ce travail soit des prières pour
que votre âme repose en paix.*

Je vous aime beaucoup.

*Une dédicace spéciale à une personne
qui compte énormément pour moi*

*Merci d'avoir été là pour moi toutes ses années,
merci pour ton soutien et ton grand cœur.*

Je te dédie ce travail en témoignage de mes sincères sentiments.

*A mama Amal, Tonton Abdessamad, Soufiane,
Lahbib et Amine karraçhou*

*Je vous dédie ce travail en témoignage
de mon affection et mon profond respect.*

A mes oncles et tantes de la famille Raiss

A mes oncles et tantes de la famille Boussejjada

A mes cousins et cousines adorés

Je vous dédie ce travail, merci pour votre présence et votre soutien

Je vous témoigne toute ma gratitude.

A ma très chère Riha6

Merci pour tout, tu es un ange ! Je t'adore.

A ma meilleure amie Amal Mrani Alaoui

*Nous avons vécu d'inoubliables moments ensemble,
l'amitié de toute une vie ! Tu étais là pour moi dans
les bons comme dans les mauvais moments
et je te dédie ce travail en témoignage de ma sincère amitié.*

*Je tiens à remercier à travers toi tes parents et tes sœurs, qu'ils
trouvent dans ce travail le témoignage de ma très grande gratitude.*

A mes très chers amis

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble
et en témoignage de notre amitié.*

A tous mes promotionnaires,

*Ensemble nous avons bâti notre avenir.
Je vous renouvelle toute ma sympathie.*

Mes sincères remerciements

*A tous ceux qui ont participé de près
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*A tous ceux qui m'ont transmis
leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.*

*A tous ceux connus ou inconnus
qui vont feuilleter un jour ce travail.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible
tâche de soulager l'être humain, d'essayer de lui procurer
le bien être physique, psychique et social.*

*A tous les malades... que dieu nous
aide à apaiser vos souffrances...*

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

Remerciements



A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur L. BALOUCH

Professeur de Biochimie

*Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur
que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, Monsieur le président, le témoignage de notre
sincère reconnaissance et haute considération.*

À notre Maître et Rapporteur de thèse,

Madame S. AOUFI

Professeur de Parasitologie

*Permettez- nous de vous remercier, cher 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.*

*À notre Maître et Juge de thèse,
Monsieur le Professeur Y. SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie*

*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, cher maître, à l'assurance de notre
respect et notre considération.*

*A notre Maître et Juge de thèse,
Madame I. ERRABIH
Professeur Agrégé d' hépato-gastroentérologie*

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

A Dr. FATIMA ZAHRA EL HAJOU

*Je vous remercie pour votre aide et pour le temps
que vous m'avez accordé*

En témoignage de mon estime et de mon profond respect

*A toute l'équipe du service de Parasitologie
et Mycologie Médicale de l'hôpital*

Ibn Sina de Rabat

*A tous les enseignants de la faculté de médecine
et de pharmacie*

*de Rabat pour l'enseignement précieux
qu'ils nous ont inculqué*

Liste des *abréviations*

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
CDC	: Centers for Diseases Control
CNRMA	: Centre National de Référence de la Mycologie et des Antifongiques
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GalXM	: Galactoxylomannane
GXM	: Glucuronoxylomannane
HAART	: Highly Active Anti-Retroviral Therapy
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
IRIS	: Syndrome Inflammatoire de Restauration Immunitaire
LBA	: Liquide broncho-alvéolaire
LCR	: Liquide céphalorachidien
NFS	: Numération Formule Sanguine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCB	: Pomme de terre - Carotte - Bile
RAT	: Riz - Agar - Tween
SA	: Sabouraud- Actidione
SC	: Sabouraud-Chloramphénicol
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SS	: Sabouraud-simple
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

PARTIE THEORIQUE

Figure 1 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine vues au microscope optique.

Figure 2: Levure bourgeonnante de *Cryptococcus neoformans*.

Figure 3 : *Cryptococcus neoformans*: Publié en 1967 par Mercedes Edwards et collègues.

Figure 4 : Zones de prédominance des variétés de *Cryptococcus*.

Figure 5 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine vues au microscope optique.

Figure 6 : Colonies de *Cryptococcus neoformans* après culture sur milieux Sabouraud simple et Sabouraud chloramphénicol.

Figure 7 : Coloration à l'acide périodique de Schiff.

Figure 8: Coloration au May-Grünwald Giemsa.

Figure 9 : Coloration au bleu d'alcan.

Figure 10: Coloration Mucicarmin.

Figure 11: Coloration Gomori Grocott.

Partie pratique

Figure 12 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans un prélèvement de selles.

Figure 13 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans le LCR.

Figure 14: Test de détection des antigènes solubles de *Cryptococcus neoformans* PASTOREX™ CRYPTO PLUS de BIO-RAD® positif.

Figure 15: Culture de LCR sur milieux SS, SC et SA après 72heures d'incubation à 37°C.

Figure 16: Culture de LCR sur milieux SS, SC et SA après plusieurs jours d'incubation.

Figure 17: Repiquage sur milieu MALT après 72 heures d'incubation.

Figure 18 : Schéma de la microplaque AUXACOLOR™ 2 de BIO-RAD® avec milieu de suspension.

Figure 19 : microplaque AUXACOLOR™ 2 de BIO-RAD® identifiant *Cryptococcus neoformans*.

Figure 20 : Milieu urée-tryptophane ensemencé à T0.

Figure 21 : Milieu urée-tryptophane après 3 heures d'incubation.

Figure 22 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de chine dans le sang.

Figure 23 : Culture de *Cryptococcus neoformans* sur milieux Sabouraud à partir du sang.

Figure 24 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de chine dans les selles.

Fig.25 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans les urines.

Figure 26 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans les selles.

Figure 27 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans les selles.

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE PRATIQUE

Tableau I : Tableau récapitulatif des données de nos observations.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE THEORIQUE : Données générales sur la cryptococcose	4
I-HISTORIQUE.....	5
II-Epidémiologie.....	7
2.1. Agent pathogène	7
2.1.1. Taxonomie	7
2.1.2. Morphologie :.....	9
2.1.3. ULTRASTRUCTURE	11
2.2. Répartition géographique.....	13
2.3. Ecologie	14
2.4. Prévalence – incidence	15
2.5. Facteurs favorisants	17
2.5.1. Principal facteur de risque : le virus de l’immunodéficience humaine (VIH)	17
2.5.1.1 Le virus de l’immunodéficience humaine	17
2.5.1.2 Cryptococcose et VIH	17
2.5.2. Autres facteurs de risque	18
2.5.2.1. Corticothérapie	18
2.5.2.2. Hémopathies	19
2.5.2.3. Transplantation d’organes	19
2.5.2.4. Sarcoïdose.....	20
2.5.2.5. Sexe et âge	20
2.5.2.6. Diabète	20
2.5.2.7. Grossesse:	21

III- PHYSIOPATHOLOGIE.....	22
3.1. Mode de contamination et dissémination	22
3.2. Facteurs de virulence	24
3.2.1. Principaux facteurs de virulences	24
3.2.1.1. Capsule	24
3.2.1.2. La production de mélanine	25
3.2.1.3. La croissance à 37°C	26
3.2.2. Autres facteurs de virulence	26
3.3. Moyens de défense de l'hôte.....	28
3.3.1. <i>Cryptococcus</i> et lymphocytes TCD4+, TCD8+ et B	28
3.3.2. La réponse humorale	29
3.3.3. Immunité non spécifique	29
IV-TABLEAUX CLINIQUES	30
4.1. Atteinte neuroméningée.....	30
4.2. Atteinte pulmonaire	31
4.3. Atteinte cutanée :	32
4.4. Atteinte urinaire et prostatique	32
4.5. Atteinte ostéoarticulaire :	33
4.6. Atteinte cardiaque :	33
4.7. Atteinte ophtalmique :	33
4.8. Fongémie	34
4.9. Autres atteintes rares.....	34
V-LOCALISATION DIGESTIVE.....	34
VI-SYNDROME DE RECONSTITUTION IMMUNE.....	34

ATTEINTES DIGESTIVES : A TRAVERS LES CAS DE LA LITTERATURE.....	36
VII-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	47
7.1. Diagnostic mycologique	47
7.1.1. Prélèvement :.....	47
7.1.2. Examen direct	48
7.1.3. Culture	49
7.1.4. Identification	51
7.1.4.1. Genre :	51
7.1.4.2. Espèce :	51
7.2. Diagnostic histologique	53
7.3. Diagnostic immunologique	55
7.3.1. Recherche d'antigènes polysaccharidiques cryptococciques	55
7- 3-2- Recherche d'anticorps	56
VIII- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	57
8.1. Traitement médical	57
8.1.1. Molécules	57
8.1.1.1. Amphotéricine B (Fungizone®)	57
8.1.1.2. Flucytosine 5-Fc (Ancotil®)	58
8.1.1.3. Fluconazole (Diflucan®)	58
8.1.1.4. Itraconazole (Sporanox®)	59
8.1.1.5. Voriconazole (Vfend®).....	59
8.1.2. Stratégies thérapeutiques	60
8.1.2.1. Patients séropositifs pour le VIH	60
8.1.2.3. Patients non infectés par le VIH	63
8.2. Traitement chirurgical	63

IX- PRONOSTIC.....	64
X- PROPHYLAXIE	64
ETUDE PRATIQUE	65
I- INTRODUCTION	66
II- MATERIEL ET METHODES	66
A- Matériel	66
B- Méthodes	67
1- Critères d'inclusion	67
2- Prélèvements	67
3- Examen direct à l'encre de chine.....	69
4- Détection des antigènes solubles de <i>Cryptococcus neoformans</i>	72
5- Culture	73
6- Identification des levures	76
III- NOS OBSERVATION :	81
Observation n° 1	81
Observation n° 2	88
Observation n° 3	91
IV- RECAPITULATION DES RESULTATS	95
V- DISCUSSION	98
VI- CONCLUSION	106
CONCLUSION GENERALE.....	107
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

Introduction générale



La cryptococcose est une infection fongique grave provoquée par une levure encapsulée à fort pouvoir pathogène : *Cryptococcus neoformans*.

C'est une mycose opportuniste qui touche préférentiellement les sujets immunodéprimés et en premier lieu des patients séropositifs au VIH.

La maladie se présente le plus souvent sous forme d'une méningo-encéphalite disséminée dont la mortalité atteint les 100% en l'absence de prise en charge thérapeutique.

La présence du cryptocoque dans le tube digestif est rare et est souvent due à une dissémination à partir d'un foyer pulmonaire ou cérébral au cours de l'infection par le VIH. Mais, des cas de cryptococcose isolée ont été décrits sans aucune preuve de dissémination ainsi que des cas de cryptococcose digestive chez des patients immunocompétents.

La présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles est exceptionnelle et jusque là, aucun cas n'a été décrit au Maroc et seulement 3 cas ont été rapportés dans la littérature.

Ce travail est subdivisé en trois parties :

- Dans la première partie, nous proposons de restituer les connaissances actuelles concernant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives de la cryptococcose et nous rapportons les cas de cryptococcose gastrointestinale décrits dans la littérature.

- Dans la deuxième partie, nous essaierons, à travers une revue de la littérature, de rapporter les cas de cryptococcose décrivant la présence de *Cryptococcus neoformans* dans le tube digestif.
- Dans la troisième partie, nous rapportons 3 cas de cryptococcose disséminée avec détection de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles, diagnostiqués au laboratoire central de Parasitologie-Mycologie médicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

*Partie théorique :
Données générales
sur la cryptococcose*



I-HISTORIQUE [1, 2, 3, 4]:

Les connaissances sur *Cryptococcus neoformans* ont évolué au fil des années. En effet, l'histoire de sa découverte remonte aux années 1894 et 1895 où un professeur de pathologie allemand, Otto Busse, décrit des cellules isolées des lésions du tibia d'une femme de 31 ans qui décéda ultérieurement suite à une infection disséminée. Il considéra ces organismes comme étant des *Saccharomyces* et donna à la maladie le nom de 'Saccharomycosis hominis'.

Par coïncidence et dans les mêmes années, Francesco Sanfelice de l'université de Cagliari en Italie isola à partir de jus de pêches fermenté et de fruits avariés une levure qui, inoculée au cobaye, se révéla capable de provoquer une infection disséminée avec lésions cérébrales et qu'il appela *Saccharomyces neoformans*.

En 1901, Jean-Paul Vuillemin de l'université de Nancy nomma la levure de Busse *Cryptococcus hominis* et celle de Sanfelice *Cryptococcus neoformans*, les détachant ainsi du groupe des *Saccharomyces* car elles ne forment pas d'ascospores.

Dans la même année, Sanfelice isolat une autre levure du système lymphatique du bœuf (*Bos taurus*) qu'il appela *Saccharomyces litogenes*, son nom fut changé en *Cryptococcus neoformans* en 1952, l'année où Lodder et Kreger-van Rij adoptent dans la première étude taxonomique majeure des levures l'appellation de *Cryptococcus neoformans* pour les levures responsables de la cryptococcose et une autre étude rapporte qu'au moins 49 synonymes existent pour cette espèce.

Différentes appellations données à ce champignon :

- *Saccharomyces neoformans* en 1895 par Sanfelice.
- *Megelococcus myxoides* en 1896 par Curtis.
- *Cryptococcus hominis* et *Cryptococcus lithogenes* en 1901 par Vuillemin.
- *Torulopsis histolytica* en 1933 par Castellani et Jacono.
- *Torulopsis neoformans* en 1934 par Lodder.

Toutes ces descriptions montrent, d'une part, la nature saprophyte de *Cryptococcus* et, d'autre part, son pouvoir pathogène chez l'homme et chez l'animal.

Depuis les années 1900, de nombreux cas cliniques rapportent des lésions dues à des levures ressemblant à *Cryptococcus neoformans*, le premier cas de méningite à *Cryptococcus neoformans* fut diagnostiqué en 1914 par Versé.

Les variétés *neoformans* et *gattii* furent identifiées en 1935 par Benham et les sérotypes en 1950 par Evans.

En 1975, June Kwon-Chung de l'institut national de santé de Bethesda, décrit le genre *Filobasidiella* correspondant à la forme parfaite (téléomorphe) de *Cryptococcus neoformans* qu'elle appela *Filobasidiella neoformans* pour la variété *neoformans* et *Filobasidiella bacillispora* pour la variété *gattii*.

La variété *grubii* a été mise en évidence par Franzot et al. en 1999.

Le premier cas africain de cryptococcose fut décrit en 1951 à Dakar par Camain et le premier cas marocain en 1978 chez un enfant de 7 ans diagnostiqué à l'hôpital d'enfants de Rabat [4].

II-Epidémiologie :

2.1. Agent pathogène :

2.1.1. Taxonomie [4] :

Cryptococcus est une levure dont la classification est :

Règne	Champignons (Fungi)
Division	Eumycota (Basidiomycota)
Sous-division	Basidiomycotina
Classe	Hétérobasidiomycètes (Tremellomycetes)
Ordre	Filobasidiales (Tremellales)
Famille	Tremellaceae
Genre	<i>Filobasidiella</i> (forme sexuée) <i>Cryptococcus</i> (forme asexuée)

On dénombre 37 espèces de *Cryptococcus*.

Seules les espèces *neoformans*, *gattii*, *laurentii* et *albidus* sont capables de causer une infection chez l'homme.

En ce qui concerne les formes sexuées, il s'agit de [3] :

- *Filobasidiella neoformans*
- *Filobasidiella bacillispora*

La forme sexuée *Filobasidiella neoformans* fut découverte par Kwon-Chung en 1975. Le même auteur et ses collaborateurs vont ensuite distinguer deux variétés et quatre sérotypes à savoir les variétés *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* avec ses sérotypes A et D, et *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* avec ses sérotypes B et C. Entre 1999 et 2002, le sérotype A va correspondre à une variété, la variété *grubii* portant ainsi le nombre de variété à

trois [5]. En 2002, *Cryptococcus neoformans* var *gattii* fut décrit comme une espèce distincte de *Cryptococcus neoformans* sur la base d'arguments écologiques, épidémiologiques, biopathologiques, biochimiques et génotypiques [6, 7, 8].

Cryptococcus gattii et *Cryptococcus neoformans* font désormais partie d'un complexe d'espèces responsables de la cryptococcose. Ces données vont être confirmées par les études de biologie moléculaire qui ont suivi [7, 8].

Le sérotype AD est un hybride diploïde résultant de la fusion entre une souche de sérotype A et une souche de sérotype D [2] et des hybrides BD et AB ont rarement été décrits [9, 10].

Cryptococcus albidus a été isolé des lésions méningitiques [11], pulmonaires et du sang ; il ne pousse pas à 37°C [12].

Cryptococcus laurentii est saprophyte des fruits, des graines, des feuilles du sol et de l'eau de mer. Il a été isolé des lésions cutanées, de l'oropharynx [13] et d'un abcès du poumon [14].

Quatre types moléculaires sont identifiés chez *Cryptococcus neoformans* (VNI-VNIV) et chez *Cryptococcus gattii* (VGI-VGIV).

Le génome de *Cryptococcus* contient à 65% des séquences homologues conservées alors que 10% lui est unique et 25% ne correspond pas à des séquences de basidiomycètes [15].

Trois gènes essentiels ont été identifiés [16]:

- NMT1 qui régit la résistance à la température.
- TOP1 qui encode la topoisomérase 1.
- FKS1 qui encode la β -1,3 glucane synthase.

2.1.2. Morphologie :

Les levures de *Cryptococcus* sont des organismes unicellulaires, elles se présentent sous forme arrondie ou ovalaire de 4 à 6 micromètres de diamètre au microscope optique et sont entourées d'une membrane épaisse doublée d'une capsule gélatineuse.

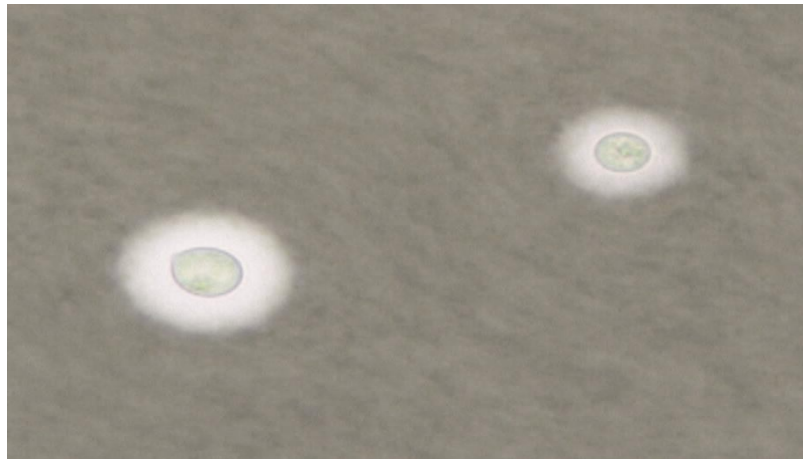


Fig.1 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de chine vues au microscope optique.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.

Elles se reproduisent par bourgeonnement, généralement unique mais parfois multipolaire.

Les bourgeons sont reliés à la levure mère par un col étroit et peuvent former exceptionnellement des pseudofilaments [17].

Un cas de cryptococcose à formes filamenteuses in vivo a été rapporté dans la littérature [18].



Fig.2 : Levure bourgeonnante de *Cryptococcus neoformans*.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.

Les souches de *Cryptococcus* sont généralement haploïdes, la cellule mère haploïde va donner naissance à une cellule fille haploïde de plus petite taille après mitose et qui possède la même information génétique. Parfois des cellules haploïdes peuvent fusionner et donner des cellules diploïdes comme dans les cas des cellules hybrides du sérotype AD par croisement de variétés qui vont aussi se multiplier par bourgeonnement.

En cas de conditions défavorables, la reproduction sexuée a lieu entre des cellules sexuelles de signes opposés, après fusion, un filament sera formé et donnera naissance à une baside dans laquelle se fera la fusion des deux noyaux. Après mitose et méiose, une fructification donnera naissance à des basidiospores haploïdes qui germeront à leur tour pour redonner des levures haploïdes.

Les formes sexuées de *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii* sont considérées comme pathogènes et leur obtention n'est réalisée que dans des laboratoires de recherche fondamentale, le cycle n'est possible que dans des conditions expérimentales particulières [19].

2.1.3. ULTRASTRUCTURE :

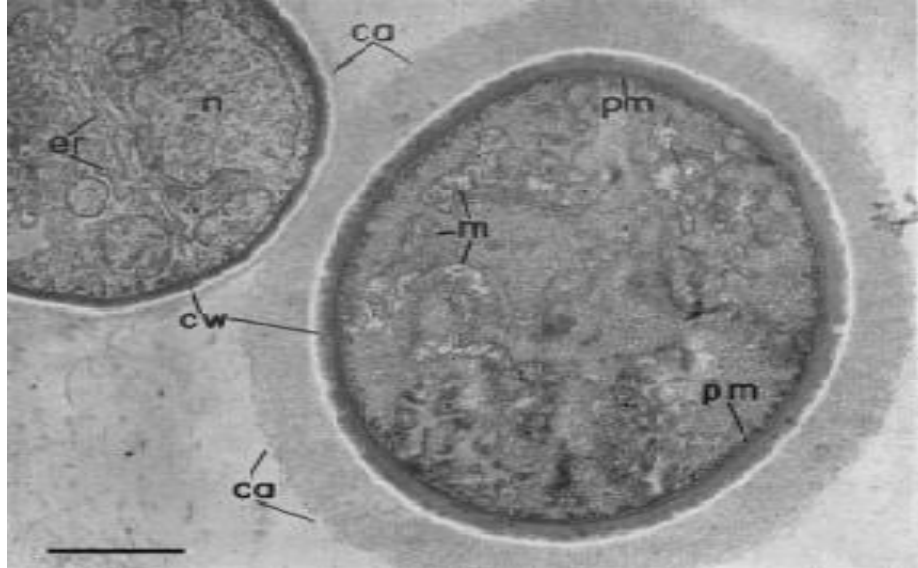


Fig.3 : *Cryptococcus neoformans*: Publié en 1967 par Mercedes Edwards et collègues [20].

ca: capsule; cw: paroi ; er: réticulum endoplasmique; m: mitochondrie;

n: noyau; pm: membrane plasmique.

L'étude de la capsule de *Cryptococcus* a permis de définir sa composition [17, 21].

C'est une capsule mucilagineuse de nature polysidique, elle est constituée de [22] :

- *Glucuronoxylomannane* (GXM) qui représente 90% du matériel polysidique total.
- *Galactoxylomannane* (GalXM), qui représente 7% des polysides capsulaires.
- Mannoprotéines.

La spécificité de sérotype est portée par le GXM.

La capsule de *Cryptococcus neoformans* est son principal facteur de virulence qui varie en fonction de son épaisseur.

La paroi est située sous la capsule et mesure environ 50 nm d'épaisseur, elle est constituée de [4] :

- Couche externe dense, riche en complexes mannoprotéiques et en chitine.
- Couche moyenne claire constituée de glucanes.
- Couche interne dense de nature protéique.

Une zone claire chitineuse de 25 à 40 nm d'épaisseur sépare la capsule de la paroi cellulaire [4].

Une membrane plastique lisse de 8 à 10 nm adhère à la paroi, elle peut présenter des invaginations cytoplasmiques et est constituée d'une double couche lipidique.

Le cytoplasme contient :

- Un noyau.
- Des ribosomes.
- Un réticulum endoplasmique.
- Des vacuoles.
- Des granules lipidiques.

2.2. Répartition géographique [1, 2, 23, 24, 25, 26]:

Les deux variétés de *Cryptococcus* ont une répartition géographique différente.

Cryptococcus neoformans variété *neoformans* (sérotypage D) est cosmopolite même s'il n'est fréquent que dans certains pays d'Europe surtout en Italie et en France où il est responsable de 20% des cryptococcoses.

Cryptococcus neoformans variété *grubii* (sérotypage A) est ubiquitaire et est responsable de la majorité des cas de cryptococcose. Les souches de cette variété provoquent des maladies plus graves chez l'homme.

Cryptococcus gattii est limité aux zones tropicales et subtropicales d'Afrique et d'Asie du Sud-Est et a été retrouvé en zone tempérée. Il est devenu émergent au Canada avec une des incidences les plus élevées dans le monde créant un nouveau foyer endémique.

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



Fig.4 : Zones de prédominance des variétés de *Cryptococcus* [27].

2.3. Ecologie [1, 2, 3, 28]:

Cryptococcus neoformans est retrouvé, mis à part chez l'homme, chez divers mammifères comme les chevaux ou les koalas. Il a aussi été isolé à partir de jus de fruits divers en 1894 et, plusieurs années plus tard, des arbres d'eucalyptus en Australie et en Espagne.

Il a également été décrit comme se produisant dans les fientes de pigeons ainsi qu'à l'intérieur de ces derniers à cause de leur température corporelle élevée supérieure aux 40°C.

Les sérotypes A et D sont trouvés dans l'environnement (sols, débris végétaux, fruits et fientes de pigeons).

Le sérotype B est isolé au niveau des arbres d'eucalyptus.

Le sérotype C est isolé au niveau des amandiers.

Sources d'isolement des cryptocoques depuis leur découverte :

- 1895 dans du jus de fruits fermentés comme les pêches.
- 1901 dans du lait de vache.
- 1951 sur des sols d'exploitation agricole en Virginie.
- 1955 dans les nids et les fientes de pigeons.
- 1957 dans les nids de pigeon à Cincinnati.
- 1958 dans des échantillons de sols où des poulets et des pigeons étaient présents.
- 1959 dans le caecum de cheval et les fientes de pigeon à New York.
- 1965 dans les fientes de pigeons à Londres.

- 1974 dans des cultures de pigeons.
- 1990 dans le bois, l'écorce et les feuilles d'*Eucalyptus camaldulensis* à Adélaïde (*Cryptococcus gattii*).
- 1998 sur des chèvres en Espagne dans une région où se développe *Eucalyptus camaldulensis*.
- 2003 chez des koalas sauvages (*Cryptococcus gattii*).

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 pigeons sont très riches en acide urique, xanthine, créatinine et guanine nécessaires au bon développement des levures et à leur multiplication. 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 et de préférence à pH compris entre 6,8 à 7,2.

En Afrique, *Cryptococcus neoformans* a été retrouvé dans les poussières récoltées au domicile de patients atteints de cryptococcose associée au SIDA.

2.4. Prévalence – incidence [1, 2, 4, 29]:

La prévalence de l'exposition à *Cryptococcus neoformans* est élevée puisque 80% des sujets ont 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 immunitaire profond.

Actuellement, 80% à 90% des infections cryptococciques surviennent chez des patients séropositifs pour le VIH.

La prévalence de la cryptococcose est de 3% à 8% en Europe et de 8% à 10% aux Etats-Unis.

L'OMS souligne la gravité de la situation dans les pays émergents où l'accès aux antirétroviraux est 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 séropositifs au VIH sévèrement immunodéprimés.

La cryptococcose est une infection grave diagnostiquée en majeure partie chez les patients immunodéprimés, essentiellement par le virus de l'immunodéficience humaine, mais aussi par d'autres pathologies comme les affections malignes comme les hémopathies lymphoïdes, les maladies auto-immunes, la sarcoïdose, la tuberculose... et chez les transplantés d'organes.

En France sont recensés au total une centaine de cas de cryptococcose d'après les données du CNRMA.

Le « Center for Diseases Control and Prevention » (instance gouvernementale de surveillance des maladies aux Etats-Unis) a estimé à un million le nombre de cas de cryptococcose par an dans le monde et au moins 700000 décès annuels associés.

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

2.5. Facteurs favorisants :

2.5.1. Principal facteur de risque : le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

2.5.1.1 Le virus de l'immunodéficience humaine [30]:

Le VIH est le principal facteur de risque.

Au Maroc, le nombre de cas de VIH/SIDA déclarés du 1^{er} Janvier au 31 Décembre 2013 était de 1289 cas avec 634 cas de SIDA maladie, 618 cas de VIH et 37 cas dont le stade est non renseigné.

Au total au Maroc et depuis 1986 jusqu'au 31 Décembre 2013, 8705 cas de VIH/SIDA ont été cumulés.

2.5.1.2 Cryptococcose et VIH :

Le VIH est le principal facteur favorisant de la cryptococcose.

La cryptococcose sous sa forme extrapulmonaire définit le stade syndrome de l'immunodéficience acquise SIDA dans 58% des cas et révèle souvent l'infection par le VIH dans 29% des cas.

Elle survient à un stade d'immunodépression profond lorsque le taux de lymphocytes CD4⁺ est inférieur à 50 éléments/mm³.

Dans certains pays d'Afrique subsaharienne ou en Asie du sud-est, la cryptococcose complique l'évolution de la maladie chez près d'un tiers des patients infectés par le VIH et est la première cause de méningite aigue de l'adulte en Afrique [1, 2] ; en effet, en différentes régions du monde, l'incidence des méningites chez les patients atteints de VIH varie de 0,04% à 12% et le plus grand bassin d'infection se trouve en Afrique subsaharienne avec environ 720000 cas par an, chiffre très élevé comparé à l'Europe.

Il existe environ 1 million de cas d'infection dans le monde par année causant environ 625000 décès dans les trois premier mois après l'infection [31].

Les cas de cryptococcose ont baissé lors de l'avènement de la trithérapie contre le VIH. L'introduction du traitement s'accompagne, comme pour l'épidémie du SIDA, d'une importante modification de la population concernée par la cryptococcose dans de nombreux pays [1, 2].

En France, la courbe des cas de cryptococcose déclarés au CNRMA est parallèle à celle du nombre de cas déclarés chez les patients infectés par le VIH avec une diminution très importante chiffrée à 46% depuis 1997[1].

Aux Etats-Unis, la cryptococcose s'est révélée comme étant la première cause d'infections opportunistes fongiques chez les sujets atteints du SIDA puisqu'elle touchait 5% à 10% des malades et qu'elle était associée à une mortalité considérable [4].

2.5.2. Autres facteurs de risque :

2.5.2.1. Corticothérapie [2, 32]:

Il a été montré que la corticothérapie altère les réponses inflammatoires et immunitaires. Par ailleurs, de nombreuses publications font état d'infections graves, souvent à germes opportunistes, chez des patients recevant une corticothérapie ou présentant un syndrome de Cushing.

La prescription de corticoïdes au long cours est identifiée comme facteur favorisant la survenue de cryptococcose dans 18% à 33% des cas selon les études.

2.5.2.2. Hémopathies [33 34, 35, 36, 37]:

La cryptococcose a été décrite dans plusieurs pathologies à l'origine d'un déficit immunitaire cellulaire en dehors du VIH notamment chez des patients présentant une hémopathie maligne en particulier dans les syndromes lymphoprolifératifs et les lymphomes.

Plusieurs articles rapportent des cas de cryptococcose associée soit à un lymphome non Hodgkinien, à une leucémie lymphoïde chronique ou à une hémopathie maligne, incriminant le traitement qui peut être à l'origine d'une altération profonde et prolongée de l'immunité cellulaire par baisse des CD4 favorisant ainsi la cryptococcose.

2.5.2.3. Transplantation d'organes [38]:

La cryptococcose est la troisième infection fongique la plus courante dans les transplantations d'organes solides après la candidose et l'aspergillose. Elle est plus fréquente dans les pays développés et est associée à un taux de mortalité aussi élevé que 72,7 %. Son incidence est de 19,3 % aux Etats-Unis, 50 % en Australie et comprise entre 0,2 % et 1,2% en Iran.

Elle se produit la plupart du temps plus d'un an après la transplantation et est généralement considérée comme une réactivation d'une infection latente.

Les maux de tête sont parfois le signe le plus courant et parfois l'unique, sans fièvre ou signes neurologiques, ce qui retarde le diagnostic et de ce fait augmente la mortalité.

2.5.2.4. Sarcoïdose [39, 40]:

Les infections opportunistes sont rares au cours de la sarcoïdose, et surviennent principalement au cours d'un traitement par corticoïdes, dans un contexte de lymphocytopénie TCD4.

La sarcoïdose, même asymptomatique, peut être un facteur favorisant la survenue de l'infection à *Cryptococcus neoformans*. Bien que rare, la cryptococcose reste l'affection opportuniste la plus fréquemment rencontrée dans la sarcoïdose.

2.5.2.5. Sexe et âge [2, 4]:

La cryptococcose est plus souvent observée chez l'homme que chez la femme. Ce risque est dû à l'exposition environnementale supérieure ainsi qu'à l'influence génétique et hormonale. Il semble résulter aussi d'une production plus forte de cytokines à action pro inflammatoire chez la femme, permettant l'élimination accrue du champignon.

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.

2.5.2.6. Diabète [2]:

Il n'existe pas de raison apparente à l'association de la cryptococcose au diabète mais cela a été cité dans la littérature.

2.5.2.7. Grossesse:

La grossesse est une situation physiologique classiquement à risque accru de cryptococcose notamment pulmonaire [41]. 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'infections [42].

Des cas de cryptococcose neuroméningée survenus chez des femmes enceintes ont été décrits [43, 44, 45, 46].

III- PHYSIOPATHOLOGIE :

3.1. Mode de contamination et dissémination [2, 47]:

- Il est admis que la porte d'entrée de *Cryptococcus neoformans* est habituellement pulmonaire et rarement possible par voie transcutanée après inoculation directe par souillure d'une lésion cutanée par des débris ou des poussières contaminées.

- La contamination par voie digestive est également citée mais elle est très rare.

- Les levures de *Cryptococcus* sont généralement de grande taille, ce qui n'est pas en faveur de leur passage à travers la barrière pulmonaire, l'agent responsable de l'infection initiale serait la spore ou la levure déshydratée, les deux sont de petite taille, 1 à 5 µm et peuvent donc se loger facilement dans les alvéoles du poumon. La plupart des infections à cryptocoques semblent résulter d'une réactivation des levures inhalées antérieurement et restées en dormance probablement dans les macrophages alvéolaires jusqu'à apparition d'un déficit immunitaire qui leur permet de sortir de leur phase dormante, de se multiplier et de disséminer dans tous les organes après une fongémie, supposant ainsi que le contact entre l'hôte et le champignon a eu lieu bien avant le développement de l'infection.

Certains arguments étayaient cette hypothèse, en effet, 80% des sujets non infectés par *Cryptococcus* ont dans leur sérum des anticorps anti *Cryptococcus neoformans*.

- L'inhalation massive de poussières contaminées par *Cryptococcus neoformans* pourrait être responsable d'infections aiguës pulmonaires chez les personnes immunocompétentes.

- La dissémination de *Cryptococcus* se fait à partir du foyer pulmonaire vers les différents organes avec un tropisme particulier pour le système nerveux central.

- Plusieurs mécanismes sont mis en jeu pour permettre cette dissémination.

Il est à noter que chez l'homme, les pneumocytes de type II tapissant les alvéoles pulmonaires ont un récepteur pour le GXM, le composant capsulaire majeur de *Cryptococcus*, ce qui permet aux levures d'être internalisées et de pénétrer ainsi la barrière physique des poumons.

Pour disséminer en dehors des poumons, *Cryptococcus* utilise les phagocytes comme moyen de transport, en effet, les phagocytes qui l'ont internalisé lui permettent d'entrer dans le cerveau en traversant la barrière hémencéphalique, et comme c'est un pathogène intracellulaire facultatif, il va être expulsé des phagocytes sans être détruit. Cependant, les phagocytes réagissent avant l'expulsion tentant d'empêcher la levure de sortir, permettant ainsi de prévenir temporairement l'infection du SNC.

Un autre moyen est utilisé par *Cryptococcus* pour traverser la barrière hémencéphalique et qui est la transcytose, un mécanisme qui permet la transmigration directe à travers l'endothélium des capillaires corticaux où *Cryptococcus* reste coincé en raison de sa grande taille, ce qui produit une micro-embolie dans les capillaires conduisant à une déformation des levures et menant finalement à la transmigration.

- En revanche, il n'existe aucune contamination interhumaine (en dehors de greffons infectés) ou d'animal à l'homme même s'il existe des cas de cryptococcose animale décrits chez le chat et la vache.

3.2. Facteurs de virulence :

3.2.1. Principaux facteurs de virulences :

3.2.1.1. Capsule [1, 2]:

Cryptococcus neoformans est le seul champignon pathogène à posséder une capsule polysaccharidique, c'est le facteur de virulence le plus important, en effet, elle joue plusieurs rôles :

- Barrière physique empêchant la phagocytose.
- Inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.
- Réduit la production d'anticorps.
- Empêche la reconnaissance par le complément.
- Aide à la résistance au monoxyde d'azote.
- Réduit la migration des leucocytes.
- Préviend l'activation et la maturation des cellules dendritiques.
- Favorise la prolifération des lymphocytes CD4+.
- Inhibe la réponse aux cytokines et chimiokines induites par les cellules microgliales dans le cerveau.

Cette capsule est composée de polysaccharides [1, 2, 22, 48, 49]:

- Le galactoxylomannane (GalXM) : agit surtout comme un exopolysaccharide plutôt qu'un composant permanent de la capsule.

- Le glucuronoxylomannane (GXM) : ce sont les altérations de sa structure qui prédisent le sérotype. Il joue plusieurs rôles dans la virulence de *Cryptococcus neoformans*, il induit de nombreux effets délétères pour l'hôte allant de l'œdème cérébral avec hypertension intracrânienne mettant en jeu le pronostic vital à des effets immunomodulateurs nombreux.
- Les mannoprotéines minoritaires entrent dans la composition de la capsule de façon très minime et leur localisation est encore inconnue.

3.2.1.2. La production de mélanine :

Cryptococcus neoformans a la capacité de produire de la mélanine, une substance brun foncé à noir qui le protège contre les températures extrêmes, le stress oxydatif et les métaux lourds [50].

La mélanine est synthétisée à partir de composés phénoliques : les précurseurs de catécholamines L-DOPA, l'épinephrine et la norépinephrine contenues dans le cerveau, ce qui peut expliquer en partie le neurotropisme de *Cryptococcus neoformans* [51].

Sa virulence réside dans le fait que sa présence dans le cerveau entraîne une infection létale avec destruction massive des tissus et une sécrétion minimale des cytokines [52].

3.2.1.3. La croissance à 37°C [53]:

Cryptococcus neoformans et *Cryptococcus gattii* sont les seuls *Tremallèles* capables de croître de façon optimale au dessus de 30°C.

Il a été montré que *Cryptococcus neoformans* a un optimum thermique entre 32 et 40°C. Ceci confère aux levures un avantage dans l'établissement de l'infection compte tenu de la température corporelle de l'homme qui est de 37°C.

3.2.2. Autres facteurs de virulence [1, 2, 3, 47]:

- Sécrétion de laccase : *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii* sont les seuls à produire cette enzyme qui contribue à la virulence par la synthèse de mélanine et favorise aussi la dissémination extrapulmonaire.
- Sécrétion de phospholipases : la phospholipase B joue un rôle dans la biogenèse et le remodelage de la membrane de la levure, augmente aussi la pénétration des levures dans les cellules épithéliales du poumon et a un rôle dans la dissémination. La phospholipase ISC1 protège *Cryptococcus* du stress acide, oxydatif et nitrique des macrophages.
- Sécrétion d'uréase : le passage des levures de *Cryptococcus* dans le cerveau dépend de l'uréase, en effet, celle-ci entraîne la séquestration de *Cryptococcus* dans les micro-capillaires de la barrière hémencéphalique probablement par synthèse d'ammonium qui endommage l'endothélium facilitant ainsi l'invasion du cerveau.

- Les anhydrases carboniques : jouent un rôle dans la régulation des niveaux de CO₂ permettant la survie de la levure et la biosynthèse de la capsule, de la filamentation et de l'adaptation aux différents pH.
- Glucosylcéramide : joue un rôle dans la survie à des pH élevés.
- L'homéostasie du cuivre : joue un rôle dans la production de la capsule et l'inhibition de la phagocytose. Le fer aussi a une influence sur la formation de la capsule et la production de mélanine.
- Le mannitol : joue un rôle dans le balayage des radicaux libres. On le retrouve dans le LCR des patients séropositifs atteints de cryptococcose neuroméningée, c'est souvent le signe d'une infection massive du cerveau.
- Le type sexuel, MAT α : joue un rôle dans le contrôle de l'expression de plusieurs facteurs de virulence comme la capsule et la mélanine.
- Les calcineurines : jouent un rôle dans la régulation des trois principaux facteurs de virulence.
- L'inositol : joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de la membrane de *Cryptococcus*.
- Les super oxydes dismutases : jouent un rôle dans la conversion des radicaux libres mortels pour *Cryptococcus* en peroxyde d'hydrogène et en oxygène.

3.3. Moyens de défense de l'hôte :

La contamination par *Cryptococcus neoformans* déclenche une série de réponses immunitaires chez l'hôte afin de contenir et d'éliminer l'infection.

3.3.1. *Cryptococcus* et lymphocytes TCD4+, TCD8+ et B [47]:

- Les lymphocytes TCD4+ pourraient jouer un rôle dans la prévention contre *Cryptococcus neoformans* en le séquestrant dans des granulomes au niveau du poumon à l'intérieur de cellules macrophagiques géantes multinucléées. Chez l'homme, les TCD4+ ont la capacité de tuer *Cryptococcus neoformans* par sécrétion de granulysine et ont aussi un rôle important dans le recrutement des leucocytes lors de l'infection du système nerveux central.

Des travaux expérimentaux ont démontré que les lymphocytes permettent de limiter la multiplication intrapulmonaire de *Cryptococcus* et sa dissémination surtout dans le cerveau.

- Les lymphocytes TCD8+ sécrètent de la granulysine également mais cette sécrétion dépend de la reconnaissance des antigènes de *Cryptococcus* par les TCD4+ ce qui active les cellules accessoires comme les macrophages et les monocytes.

- Les lymphocytes B ont un rôle protecteur contre *Cryptococcus* mais il est généralement moindre que celui des lymphocytes T, leur efficacité varie beaucoup et dépend de la quantité, de la spécificité, de l'isotype ainsi que de la souche de *Cryptococcus*.

3.3.2. La réponse humorale [1, 2, 48, 49]:

L'immunité humorale a un rôle accessoire mais indéniable. Les anticorps anticryptococciques ont une valeur prédictive au cours de l'infection expérimentale disséminée, ils jouent un rôle important dans la stimulation de l'action des macrophages et de l'immunité cellulaire contre le champignon.

3.3.3. Immunité non spécifique [1, 2, 4]:

Les macrophages alvéolaires et les polynucléaires neutrophiles constituent la première barrière de défense contre *Cryptococcus*. Ces cellules sont à l'origine d'une phagocytose non spécifique qui apparaît dans les heures suivant l'infection mais leur efficacité est limitée par la capsule qui protège la levure en empêchant la phagocytose.

IV-TABLEAUX CLINIQUES :

La cryptococcose se manifeste généralement sous forme d'une méningo-encéphalite souvent grave à l'occasion de laquelle sont souvent découvertes d'autres localisations. Elle peut se manifester en premier lieu dans des localisations périphériques motivant la recherche d'une méningite asymptomatique.

La présentation clinique diffère d'un patient à l'autre selon que le patient soit immunodéprimé ou non, mais en général, l'existence d'une dissémination est associée à un pronostic péjoratif chez les sujets infectés [2].

4.1. Atteinte neuroméningée :

Cette atteinte est très fréquente, elle est retrouvée dans plus de 60% des cas de cryptococcose et chez 80% des patients séropositifs. Elle survient généralement à un stade d'immunodépression sévère quand le taux de CD4+ est inférieur à 100 éléments/mm³ [1, 2].

Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre et les céphalées dans 70% des cas. On retrouve aussi d'autres signes comme les nausées, vomissements, troubles de conscience, irritabilité, obnubilation voire coma et des déficits moteurs peuvent apparaître dans 20 à 50% des cas y compris chez les patients sans facteurs de risque. La raideur de la nuque n'est retrouvée que dans 30% des cas [17].

L'évolution n'obéit pas à une règle précise, le début de la maladie peut durer plusieurs semaines ou même mois avant la consultation mais certains débuts peuvent être très aigus.

Les signes d'irritation méningée sont souvent discrets ou même absents à l'examen clinique, leur présence doit faire systématiquement rechercher une hypertension intracrânienne avant toute ponction lombaire.

Le liquide céphalorachidien est souvent hypertendu, clair, lymphocytaire ou à formule panachée mais pauci cellulaire avec une hyperalbuminorachie et une hypoglycorachie. Chez les sidéens, le tableau biochimique et/ou cellulaire peut être normal.

L'atteinte méningée signe en général l'existence d'une dissémination, en effet, dans plus de 50% des cas il existe une localisation extraméningée associée [2].

4.2. Atteinte pulmonaire [1, 2 17] :

- La porte d'entrée principale de *Cryptococcus neoformans* est pulmonaire dans la majorité des cas.

L'infection pulmonaire peut passer inaperçue ou déterminer un tableau pseudo-grippal. Elle peut se traduire par une douleur thoracique dans environ 40% des cas et par de la toux dans 20% des cas chez les sujets immunodéprimés, cela peut provoquer un syndrome de détresse respiratoire aigue.

- Il est important de faire une recherche de *Cryptococcus* dans le liquide broncho-alvéolaire ou les expectorations devant toute pneumopathie chez un sujet immunodéprimé ayant un taux de CD4+ inférieur à 200 éléments/mm³ et en cas de positivité des résultats, la recherche d'autres localisations doit se faire systématiquement.

4.3. Atteinte cutanée :

- Les lésions cutanées peuvent être retrouvées chez 10% des patients atteints de cryptococcose, leur présence signe généralement une dissémination hématogène préalable ou concomitante [2, 56, 57, 58]. Elle peut aussi révéler une cryptococcose chez les patients immunodéprimés.

La lésion typique est une papule asymptomatique qui grossit lentement en pustule qui finit par s'ulcérer laissant s'écouler un exsudat riche en cryptocoques et elle peut aussi prendre la forme de molluscum contagiosum chez les immunodéprimés [59]. Les lésions cutanées siègent préférentiellement au visage et aux extrémités des membres et on l'avantage d'être superficielles facilitant ainsi le prélèvement et l'analyse.

- L'atteinte cutanée peut représenter dans certains cas la porte d'entrée de l'infection à cryptocoques mais elle est très rare [2].

- La recommandation est de pratiquer une biopsie pour toute lésion cutanée d'apparition récente chez un immunodéprimé afin d'affirmer ou infirmer une cryptococcose cutanée [2].

4.4. Atteinte urinaire et prostatique :

- La recherche de *Cryptococcus neoformans* dans les urines ne se fait pas systématiquement, 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 [2]. Les urines sont faciles à prélever et peuvent être utiles dans la recherche de *Cryptococcus* surtout en cas de dissémination [60].

- Plusieurs cas d'atteinte urinaire ont été rapportés et l'importance de cette localisation chez l'homme nécessite une attention particulière, en effet, un gite prostatique mal stérilisé a été incriminé dans les rechutes de l'infection à cryptocoques [2].

4.5. Atteinte ostéoarticulaire :

L'atteinte ostéoarticulaire est rare, elle s'observe dans 5 à 10% [55] et se manifeste par des abcès froids d'aspect pseudo-tuberculeux siégeant au niveau des os plats et des vertèbres. Cette atteinte est parfois associée à des localisations cutanées [2]. Certains cas d'arthrites septiques à *Cryptococcus neoformans* ont été décrits [17].

4.6. Atteinte cardiaque :

La cryptococcose peut provoquer de véritables myocardites, endocardites et péricardites [2, 17]. Le premier cas a été rapporté en 1965 [4].

4.7. Atteinte ophtalmique :

Des troubles visuels divers allant jusqu'à la cécité peuvent être en rapport avec une atteinte fongique directe des voies optiques par *Cryptococcus neoformans* [62]. L'œdème papillaire existe dans un tiers des cas [62] et des cas de conjonctivites et d'endophtalmies ont été décrits [17].

4.8. Fongémie [1, 2]:

La présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans le sang est fréquente au cours de l'infection malgré l'absence de choc septique associé.

Les hémocultures de 73% des patients séropositifs pour le VIH étaient positives au cours des méningites cryptococciques. La fongémie est rapportée souvent comme facteur de pronostic défavorable au cours de la cryptococcose neuroméningée.

4.9. Autres atteintes rares [1, 2, 63, 64, 65]:

Il existe des cas décrits de cryptococcose sinusienne, surrénalienne, hépatique, splénique, thyroïdienne, musculaire, placentaire, sus claviculaire, supra claviculaire et sur prothèse de la hanche.

V-LOCALISATION DIGESTIVE :

L'atteinte du système digestif est rare et très peu documentée.

Cette localisation sera décrite plus en détail ultérieurement.

VI-SYNDROME DE RECONSTITUTION IMMUNE :

Le syndrome de reconstitution immune est l'ensemble des manifestations morbides dues à une réponse immunitaire excessive contre les antigènes infectieux ou non liée à la reconstitution de l'immunité après l'introduction des antirétroviraux [66].

La fréquence du syndrome dans la cryptococcose neuroméningée varie de 8 à 31% selon les études [66, 67].

Il se manifeste par les signes d'atteintes neurologiques, méningées et corticales (méningite, paraplégie, hémip légie, comitialité, troubles de conscience). Des atteintes ganglionnaires, de préférence médiastinales ont été décrites.

La mortalité attribuable à ce syndrome est estimée à plus de 20% [66, 67].

Il doit être pris en compte dans la stratégie thérapeutique de la cryptococcose neuroméningée chez les patients VIH positifs nécessitant les antirétroviraux.

*Atteintes digestives :
A travers les cas
de la littérature*



Le tractus gastrointestinal est un système d'organes très critique lors de l'atteinte par le VIH. Un large spectre d'infections opportunistes peuvent le toucher dont les infections virales (*Cytomegalovirus*), parasitaires (*Cryptosporidium*), fongiques (*Cryptococcus*), bactériennes (*Salmonella*) mais aussi certaines tumeurs [68].

La cryptococcose digestive a été très peu rapportée dans la littérature. Elle touche principalement les sujets immunodéprimés (VIH, corticothérapie, tumeurs) mais peut aussi être diagnostiquée chez les sujets immunocompétents.

Elle se voit le plus souvent dans le cadre d'une dissémination mais des cas de localisations isolées ont été décrits.

La physiopathologie de la cryptococcose digestive est encore mal connue à nos jours, il a été établi que l'infection initiale avait lieu dans le poumon après inhalation de levures de *Cryptococcus neoformans* et disséminait par voie hématogène à d'autres organes avec un tropisme particulier pour le système nerveux central [2,69, 70, 71].

L'atteinte du système digestif est très rare et l'étiologie précise reste inconnue, plusieurs hypothèses sont proposées :

- Dissémination hématogène vers tous les organes [2,69, 70].
- Dissémination via les intestins et la veine porte en cas d'atteinte de la vésicule biliaire [70].
- Le tractus gastrointestinal est considéré comme porte d'entrée des levures de *Cryptococcus neoformans* [72, 73].

Des cas de cryptococcose gastrointestinale comme manifestation initiale de la maladie sont décrits sans atteinte des poumons ou du système nerveux central étayant l'hypothèse que la cryptococcose peut se manifester initialement dans le système digestif et non dans les poumons [74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83].

Une expérience chez les singes a montré que l'ingestion de levures de *Cryptococcus neoformans* causait la maladie et que le tractus gastrointestinal pouvait constituer la porte d'entrée de l'infection [84].

Dans une autre expérience, l'injection intrapéritonéale de levures viables de *Cryptococcus neoformans* chez des cochons à provoquer chez eux une cryptococcose disséminée. A l'autopsie, les poumons, le système nerveux central, le foie et la rate étaient atteints confirmant ainsi l'hypothèse de la porte d'entrée digestive [85].

Des souris inoculées avec des levures de *Cryptococcus neoformans* par voie gastrointestinale présentaient à l'autopsie une colonisation du gros intestin indiquant que la voie gastrointestinale peut constituer une porte d'entrée [86].

La cryptococcose gastrointestinale est donc rare et très peu rapportée et l'hypothèse de la porte d'entrée digestive est de plus en plus évoquée et trouve sa place dans la description de la physiopathologie de l'atteinte digestive [87].

Les cas de cryptococcose décrits sont le plus souvent ceux d'une cryptococcose systémique avec envahissement de tous les organes dont le foie, la rate et le tractus digestif, d'ailleurs, une étude française menée par Dromer et al. retrouve 1,3% d'envahissements hépatiques et 5 cas de coprocultures positives pour *Cryptococcus* sur 1057 cas de cryptococcose [88]. D'autre part, il

existe aussi des atteintes digestives initiales sans dissémination, ce qui conforte l'opinion de certains auteurs sur le fait que le tractus digestif peut constituer une porte d'entrée pour les levures de *Cryptococcus* au même titre que le poumon et la voie cutanée [21, 23].

Ainsi, dans une enquête rétrospective à échelle nationale en France sur la cryptococcose, aucun des 1057 cas n'avait de cryptococcose gastrointestinale malgré le fait que 16.5% des patients avaient une cryptococcose disséminée

Dans une série rétrospective d'autopsies, 33% (8/24) des patients avec une cryptococcose pulmonaire ou disséminée avaient une atteinte du tractus digestif.

A l'exception d'un seul cas qui présentait des douleurs épigastriques et qui était diagnostiqué avec une cryptococcose digestive, aucun patient ne présentait le signe d'une atteinte digestive antemortem [89].

Dans une autre série d'autopsies, 8% (2/23) des patients avec une cryptococcose avaient une atteinte asymptomatique du tractus gastrointestinal [90].

Ces études montrent la rareté ainsi que la difficulté diagnostic de cette atteinte qui passe le plus souvent inaperçue.

Plusieurs points d'atteintes sont décrits : l'œsophage, le foie, la vésicule biliaire, le côlon, l'intestin grêle, l'estomac ainsi que le rectum et l'anus. Des cas de péritonites sont également rapportés.

- L'œsophage :
 - Un cas d'œsophagite à *Cryptococcus neoformans* chez un homme de 31 ans, immunocompétent, atteint du syndrome de Jobs a été rapporté en 1984. Le patient souffrait d'hématémèse et le diagnostic de cryptococcose s'est fait par examen des fragments biopsiques après endoscopie [79].
 - Un autre cas d'œsophagite à *Cryptococcus neoformans* a été rapporté en 1999. Il s'agit d'un homme de 35 ans, VIH positif, souffrant de fièvre et de perte de poids. La biopsie pose le diagnostic de cryptococcose œsophagienne [91].
 - Une œsophagite à *Cryptococcus neoformans* est diagnostiquée chez un patient de 36 ans et séropositif au VIH lors de son autopsie [89].
 - Sur une étude d'une série de biopsies prélevées chez des patients séropositifs pour le VIH, un cas de cryptococcose œsophagienne sur un total de 920 biopsies a été rapporté [68].
- Le foie et la vésicule biliaire :
 - En 1983, le cas d'une femme de 33 ans, séronégative, diagnostiquée avec une cryptococcose localisée au foie et à la vésicule biliaire après examen de fragments biopsiques a été décrit [92].

- En 2011, Wei Ling HU rapporte le cas d'une femme de 45 ans, immunocompétente, qui souffre de douleurs abdominales et de jaunisse. La biopsie révèle la présence de levure de *Cryptococcus neoformans* dans la vésicule biliaire et le canal biliaire [82].
 - Matsuda Y rapporte le cas d'un homme de 43 ans diagnostiqué avec une cryptococcose du foie [93].
 - En 2008, le cas d'une femme de 25 ans, immunocompétente, souffrant de jaunisse obstructive a été rapporté. Une culture de la bile et l'examen de fragments biopsiques d'une masse du foie révèlent la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* [94].
 - Rohtagi rapporte en 2013 le cas d'une femme de 25 ans, immunocompétente, diagnostiquée avec une cryptococcose du foie lors de son autopsie [95].
 - En 2004, un cas de cryptococcose de la vésicule biliaire et du foie a été rapporté chez un homme de 35 ans, immunocompétent et souffrant de jaunisse obstructive [96].
- Le colon :
 - Unat EK rapporte en 1960 le cas d'un garçon de 16 ans, immunocompétent, présentant une masse du colon descendant. La biopsie de la masse révèle la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* [81].
 - En 2007, le cas d'un homme de 40 ans, VIH positif, diagnostiqué avec une cryptococcose du colon gauche suite à l'examen de biopsies a été rapporté [97].

- Melato M rapporte en 1998 le cas d'une femme de 84 ans, immunocompétente, souffrant uniquement de rectorragies et très bien portante, une colonoscopie avec biopsie révèle la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans le colon sigmoïde [75].
- Daly DS rapporte en 1990 le cas d'un patient de 63 ans souffrant d'une cirrhose, d'une hépatite et traité par corticoïdes. Il a été diagnostiqué avec une cryptococcose du colon transverse suite à une endoscopie et une chirurgie d'une masse [98].
- Une cryptococcose du colon est décrite chez une femme de 31 ans atteinte de VIH, diagnostiquée après autopsie [89].
- Le cas d'un homme de 51 ans sous corticothérapie est rapporté. Une cryptococcose du colon a été diagnostiquée à l'autopsie [89].
- En 2008, le cas d'une femme de 27 ans, immunocompétente et souffrant de méléna a été décrit. La biopsie suite à une colonoscopie révèle la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans le colon descendant [80].
- En 1951, un cas de cryptococcose du colon a été diagnostiqué chez une femme de 25 lors de son autopsie [99].
- Bonacini rapporte en 1990 le cas d'une femme de 31 ans séropositive diagnostiquée avec une cryptococcose du colon lors de l'autopsie [90].
- Srur E présente le cas un jeune homme séropositif avec une cryptococcose du colon diagnostiquée après biopsie [100].

- L'intestin grêle :
 - En 2010, le cas d'une femme de 26 ans, séropositive diagnostiquée avec une cryptococcose du duodénum après biopsie a été rapporté [101].
 - Nawabi DH décrit le cas d'une femme de 39 ans, séropositive et diagnostiquée avec une cryptococcose de l'intestin grêle après biopsie [102].
 - Naga C rapporte en 1997 le cas d'une femme de 37 ans, séropositive diagnostiquée avec une cryptococcose du duodénum après biopsie [103].
 - Saha S rapporte en 2008 le cas d'une femme de 30 ans, séropositive. Des fragments biopsiques après laparotomie révèlent une cryptococcose du jéjunum [76].
 - Un cas de cryptococcose du jéjunum est rapporté en 2003 chez un homme de 50 ans et immunocompétent [74].
 - Molino D rapporte en 2003 le cas d'un homme de 48 ans, transplanté cardiaque et sous corticoïdes. La biopsie après endoscopie montre une cryptococcose du duodénum [104].
 - Un homme de 29 ans et VIH positif a été diagnostiqué lors de son autopsie avec une cryptococcose de l'intestin grêle [89].
 - Le cas d'une femme de 53 ans atteinte d'un lymphome malin est décrit. Le diagnostic de cryptococcose de l'iléon s'est fait à l'autopsie [89].

- Estomac :

- Naga C rapporte en 1997 le cas de deux hommes âgés de 35 ans et de 44ans, séropositifs et diagnostiqués avec une cryptococcose de l'estomac suite à l'examen de fragments biopsiques après endoscopie [103].
- En 1990, le cas d'un homme de 30 ans, séropositif et diagnostiqué avec une cryptococcose de l'estomac a été rapporté [90].
- Garro S rapporte en 2006 le cas d'une femme de 39 ans VIH positive. L'analyse du contenu gastrique révèle la présence de *Cryptococcus neoformans* [105].

- Rectum et anus :

- Van Clark décrit en 1988 le cas d'un homme de 47 ans, souffrant de rectorragies et de fièvre et séropositif au VIH. Une proctoscopie avec biopsie révèle la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* au niveau du rectum et de l'anus [106].

- Péritonite :

Des cas de péritonite ont été décrits, cette localisation s'avère dangereuse ; elle est d'un mauvais pronostic et entraîne une forte mortalité.

- Saif MW rapporte en 2006 le cas d'un homme de 45 ans souffrant d'une cirrhose hépatique et d'hépatite C. La culture du liquide d'ascite révèle la présence de *Cryptococcus neoformans* [107].
- Yehya BR rapporte en 2009 le cas d'un homme de 41 ans souffrant d'une cirrhose hépatique et diagnostiqué avec une péritonite cryptococcique [108].

- Albert Brans rapporte en 2005 le cas d'un homme de 39 ans souffrant d'une cirrhose hépatique et diagnostiqué avec une péritonite cryptococcique [109].
- Yinnon rapporte le cas d'une femme de 48 ans, dialysée péritonéale qui présente une péritonite cryptococcique [110].
- Stieffel rapporte en 1999 le cas d'une péritonite cryptococcique après isolement de *Cryptococcus neoformans* dans du liquide d'ascite [111].
- Un cas de péritonite cryptococcique a été décrit en 1982 par Clift SA [112].
- Localisations digestives multiples :
 - En 2010, le cas d'une femme de 26 ans, séropositive et souffrant de la maladie de Crohn est rapporté. Une endoscopie avec biopsie pose le diagnostic de cryptococcose digestive avec atteinte du colon et de l'intestin grêle [113].
 - Osawa R rapporte en 2010 le cas d'un homme de 53 ans et atteint de la maladie de Crohn. Une colonoscopie avec biopsie révèle la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* au niveau du colon et de l'iléon [114].
 - Le cas d'une femme de 48 ans, séropositive et diagnostiquée avec une cryptococcose du duodénum et de l'estomac après examen des fragments biopsiques et rapporté [83].

- Hutto JO rapporte en 1988 le cas d'une femme de 29 ans atteinte du syndrome de Jobs. La laparotomie avec biopsie a permis de poser le diagnostic de cryptococcose du rectum et du colon [78].
- Le cas d'une femme de 48 ans atteinte d'une leucémie lymphoïde chronique et sous corticoïdes est rapporté en 1989. Le diagnostic de cryptococcose de l'œsophage et du colon s'est fait à l'autopsie [115].
- Le cas d'un homme de 31 ans, séropositif et diagnostiqué avec une cryptococcose de l'estomac et du duodénum à l'endoscopie est rapporté [90].
- En 1994, le cas d'une cryptococcose de l'estomac et du duodénum chez un patient de 30 ans et séropositif au VIH a été décrit [116].
- Goenka MK rapporte le cas d'un enfant de 7 ans, apparemment immunocompétent diagnostiqué avec une cryptococcose du foie et de la vésicule biliaire [117].
- Une femme de 38 ans VIH positive a été diagnostiquée en post mortem avec une cryptococcose localisée à l'œsophage, à l'estomac, au caecum et au duodénum [89].
- Le cas d'un homme de 24 ans atteint de la maladie de Hodgkin est rapporté. Une cryptococcose de l'estomac et du colon a été diagnostiquée à l'autopsie [89].
- Le cas d'une femme de 53 ans présentant une leucémie est décrit. Une cryptococcose de l'œsophage et de l'estomac a été diagnostiquée en post mortem [89].

VII-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE [1, 2, 118, 119]:

Le diagnostic biologique est une étape indispensable dans la confirmation et l'incrimination de *Cryptococcus neoformans* en cas de suspicion de cryptococcose. Seul l'isolement de la levure permet d'affirmer le diagnostic avec certitude et par conséquent d'en déduire le traitement adéquat.

7.1. Diagnostic mycologique :

7.1.1. Prélèvement :

La recherche des levures de *Cryptococcus neoformans* peut se faire sur :

- LCR.
- Hémoculture.
- Urine.
- LBA et crachats.
- Liquide d'abcès.
- Liquide d'ascite.
- Selles.

La recherche peut se faire également sur des fragments biopsiques.

7.1.2. Examen direct [1, 2, 118, 119]:

L'examen direct se fait par coloration à l'encre de Chine. Il permet un diagnostic rapide, peu coûteux et rentable puisqu'il est positif dans 80% des méningites chez l'immunodéprimé et dans 30 à 50% chez les immunocompétents [118].

L'examen se fait après centrifugation du prélèvement, une goutte du culot est mélangée à une goutte d'encre de Chine diluée au 1/5^{ème}. La préparation est ensuite examinée au microscope optique et la mise en évidence de levures de 5 à 20 µm de diamètre avec un halo clair autour signe le diagnostic (Fig.5).

La possibilité de tomber sur de faux négatifs est probable, la levure peut parfois avoir une petite capsule rendant le diagnostic difficile et prêtant à confusion avec d'autres levures (*Candida*, *Histoplasma*...) d'où la nécessité de confirmer les résultats par une culture.

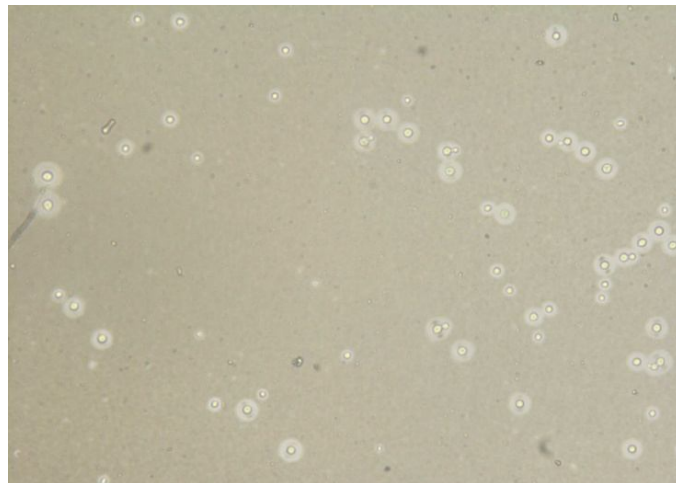


Fig.5 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de chine vues au microscope optique.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

7.1.3. Culture [1, 2, 4, 119]:

Cryptococcus neoformans ne fait pas partie de la flore commensale de l'homme. Son isolement correspond toujours à une situation pathologique sauf dans quelques cas rares de colonisation pulmonaire chez des patients ayant des affections respiratoires chroniques. La culture est l'examen de référence avec une sensibilité et une spécificité proche de 100%.

Pour les liquides biologiques, le rendement des cultures est amélioré par la mise en culture de grands volumes car les concentrations en levures peuvent être faibles.

La culture se fait sur milieux Sabouraud : Sabouraud simple et Sabouraud chloramphénicol sauf les milieux contenant la cycloheximide (actidione) qui a une action inhibitrice sur *Cryptococcus neoformans*. Elle se positive généralement en 48 à 72 heures à une température de 30 à 35°C et parfois même à 37°C mais elle peut être lente chez les patients en cours de traitement.

L'examen macroscopique montre des colonies d'aspect brillant, muqueux et polymorphe caractéristique, d'abord blanchâtres puis devenant ocre en vieillissant (Fig.6).

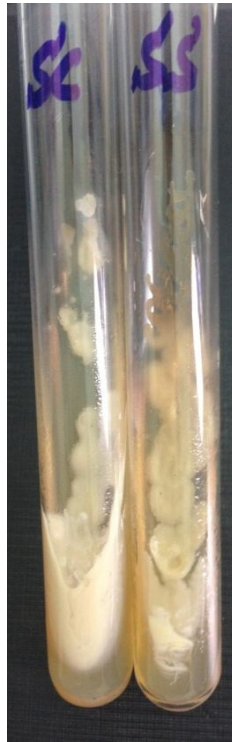


Fig.6 : Colonies de *Cryptococcus neoformans* après culture sur milieux Sabouraud simple et Sabouraud chloramphénicol.

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 PCB (Pomme de terre, Carotte, Bile) ou sur milieu à l'extrait de Malt lui permet de se reformer.

Il existe un milieu d'isolement sélectif qui est le milieu à l'inositol sur lequel ne poussent que les levures de *Cryptococcus neoformans*, ce sont les seules levures à assimiler ce sucre.

Certains prélèvements pulmonaires, urinaires ou des selles peuvent être souillés par des *Candida* masquant la présence de *Cryptococcus*. Dans ce cas l'utilisation de milieux spéciaux comme le milieu aux graines de Niger, à l'acide caféique ou à la L-DOPA permettent de distinguer entre les *Candida* aux colonies blanches et les *Cryptococcus* aux colonies brunes (synthèse de mélanine).

7.1.4. Identification [1, 2, 4]:

7.1.4.1. Genre :

Le genre *Cryptococcus* est caractérisé par :

- L'absence de fermentation des sucres.
- L'absence de filamentation sur PCB ou RAT (Riz, Agar, Tween).
- L'hydrolyse de l'urée par production d'une uréase et virement de l'indicateur coloré, le rouge de phénol, vers le rose.
- L'assimilation de l'inositol.

7.1.4.2. Espèce :

Cryptococcus neoformans se caractérise par :

- Croissance à 37°C.
- Non assimilation du lactose.
- Sensibilité à l'actidione.

- Le test d'assimilation des sucres se fait à partir des colonies. L'auxanogramme permet une identification facile, rapide et fiable basée sur le principe de l'assimilation des sucres par les levures durant leur croissance.

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* associé à un test de détection de l'activité proline-arylamidase (PRO) [120].

- Les deux variétés de *Cryptococcus neoformans* peuvent être distinguées rapidement en utilisant un milieu de culture spécial sur une gélose canavanine-glycine-bleu de bromothymol avec des disques de D-proline qu'on incube à 27°C pendant 48h. S'il s'agit de *Cryptococcus neoformans* variété *neoformans*, aucun changement n'a lieu. S'il s'agit de *Cryptococcus neoformans* variété *grubii*, un changement de couleur se produit avec pousse autour des disques de D.proline [121].

- Le sérotypage peut être réalisé ensuite mais ne fait pas partie du diagnostic, il peut améliorer la prise en charge thérapeutique des patients mais trouve plutôt son intérêt dans les enquêtes épidémiologiques.

7.2. Diagnostic histologique [1, 2, 4]:

L'examen histologique des prélèvements tissulaires dans un contexte évocateur permet aussi une identification rapide de *Cryptococcus neoformans* grâce à des colorations non spécifiques et spécifiques plus sensibles que la coloration à l'encre de chine.

Les différentes colorations utilisées sont :

- L'acide périodique de Schiff (Fig.6).
- May-Grünwald Giemsa (Fig.7).
- Hématoxyline-éosine : dans les tissus on voit apparaître un halo vide correspondant à la capsule.
- Bleu d'alcan (Fig.8).
- Mucicarmin (Fig.9).
- Gomori Grocott : met en évidence la mélanine de la paroi, il colore les levures en noires mais ne montre pas la capsule. (Fig.10).
- Rouge Sirius : confère à la capsule une coloration rouge et une biréfringence en lumière polarisée avec image en croix de Malte.

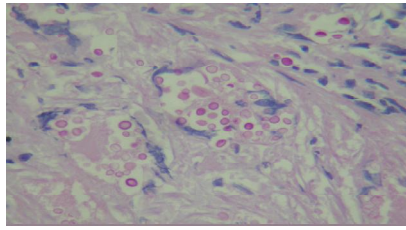


Fig.7 : Coloration à l'acide périodique de Schiff [82].

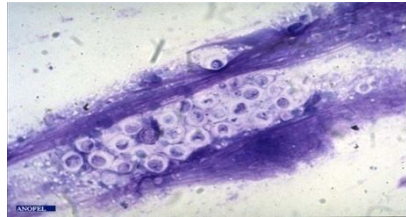


Fig.8: Coloration au May-Grünwald Giemsa [122].

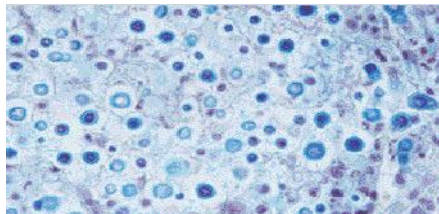


Fig.9: Coloration au bleu d'alcan [4].

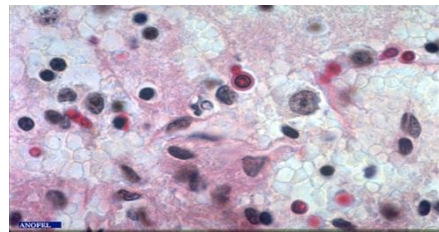


Fig.10: Coloration Mucicarmine [122].

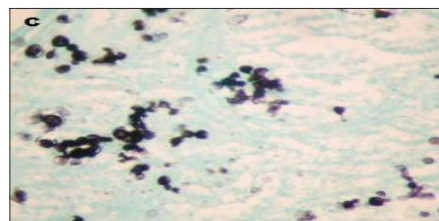


Fig.11: Coloration Gomori Grocott [123].

7.3. Diagnostic immunologique :

7.3.1. Recherche d'antigènes polysaccharidiques cryptococciques [1, 2, 4, 124]:

La recherche des antigènes polysaccharidiques de *Cryptococcus neoformans* est un test immunologique des plus utiles en mycologie. Il se fait en général par technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ou par agglutination de particules de latex sensibilisées avec des anticorps anticryptococciques.

Ces tests permettent de détecter de très faibles quantités d'antigènes dans les liquides biologiques, leur spécificité et sensibilité dépasse 95%.

- Le test ELISA a l'avantage de permettre le criblage d'un grand nombre d'échantillons mais perd de sa valeur dans la détermination des titres antigéniques élevés.

- Les kits de détection de l'antigène par agglutination des particules de latex reposent sur une simple technique d'agglutination à la recherche du polysaccharide capsulaire de *Cryptococcus neoformans*, le glycuronoxylomannane (GXM), composant majeur de la capsule, dans les liquides biologiques en mettant en œuvre des particules de latex recouvertes d'un anticorps monoclonal anti-GXM.

Une réaction entre les particules et le GXM se traduit par une agglutination visible à l'œil nu.

La détermination du titre antigénique donne une indication sur le stade et l'étendue de l'infection et son suivi permet la détermination de la cinétique antigénique afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique. Mais, seule l'évolution des titres dans le LCR est prédictive d'échec thérapeutique lors du traitement initial ou lors des rechutes au cours du traitement d'entretien si les titres augmentent alors que l'évolution de ces mêmes titres dans le sérum ne serait pas corrélée à l'évolution.

7- 3-2- Recherche d'anticorps [4]:

La recherche d'anticorps dans la cryptococcose n'a pas d'intérêt diagnostique. En effet, l'absence ou le très faible taux d'anticorps sériques spécifiques à cause de l'immunodépression des malades, de la faible antigénicité du parasite ou de la faible diffusion des antigènes rendent cette recherche difficile par les techniques de détection classiques.

VIII- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

La cryptococcose est une maladie qui engage le pronostic vital des patients. Une fois diagnostiquée, la mise en route d'un traitement adapté doit se faire en urgence. Sans traitement, le taux de décès est de 100% [1].

8.1. Traitement médical :

8.1.1. Molécules [125, 126]:

8.1.1.1. Amphotéricine B (Fungizone®) :

- Classe pharmacologique: antifongique d'origine naturelle de la famille des polyènes extrait de *Streptomyces nodosus*.
- Mécanisme d'action: antifongique à large spectre a activité fongistatique et fongicide si la concentration est élevée.
- Elle agit en se fixant sur une fraction stérolique de la membrane des champignons (l'ergostérol) perturbant ainsi la structure de la membrane plasmique du champignon avec fuite du matériel intracellulaire.
- Modes d'administration: elle est mal absorbée par voie orale, elle est administrée par voie intraveineuse ou intrarachidienne car elle ne franchit pas la barrière intestinale.
- Formes galéniques: Amphotéricine B conventionnelle, en complexe lipidique et liposomale.
- Effets indésirables: toxicité rénale (réduite avec la forme liposomale), torsadogène, hypokaliémie, hypomagnésémie, anémie et thrombopénie.

8.1.1.2. Flucytosine 5-Fc (Ancotil®) :

- Classe pharmaceutique : antifongique de synthèse dérivé de la pyrimidine fluorée qui inhibe la synthèse d'ADN.
- Mécanisme d'action : elle perturbe la synthèse protéique par substitution de la 5-Fc à l'uracile dans l'ARN fongique et par inhibition de la thymidylale synthétase générant ainsi une altération de la synthèse de l'ADN fongique.
- Mode d'administration : voie orale, injectable.
- Il diffuse rapidement dans tous les liquides biologiques.
- Formes galéniques : comprimé, injectable.
- Effets indésirables : toxicité hématologique (anémie, leucopénie et thrombopénie) et certains troubles digestifs par voie orale. La 5-Fc doit être toujours utilisée en association afin d'éviter la survenue de résistances.

8.1.1.3. Fluconazole (Diflucan®):

- Classe pharmacologique : antifongique de synthèse, isostère triazolé de la famille des conazoles.
- Mécanisme d'action : il agit par inhibition du cytochrome P450 en bloquant sa CYP51 empêchant la transformation du lanostérol en ergostérol ce qui altère ainsi la structure et la perméabilité de la membrane des champignons.
- Mode d'administration : par voie orale et en intraveineuse, il a une très bonne diffusion dans le LCR car il traverse la barrière hémencéphalique.

- Formes galéniques : gélules, injectables.
- Effets indésirables : généralement bien toléré, cependant il cause des troubles hépatiques et endocriniens, il est torsadogène.
- Les interactions médicamenteuses sont à surveiller.

8.1.1.4. Itraconazole (Sporanox®):

- Classe pharmacologie : antifongique de synthèse de la famille des conazoles de la classe des triazolés.
- Mécanisme d'action : il agit par inhibition du cytochrome P450 en bloquant sa CYP51 empêchant ainsi la transformation du lanostérol en ergostérol ce qui altère la structure et la perméabilité de la membrane des champignons.
- Mode d'administration : voie orale. C'est une molécule liposoluble dont la biodisponibilité est très variable, elle est améliorée en milieu acide et par l'absorption simultanée de graisse. Cette molécule pénètre faiblement dans le LCR mais reste efficace dans les méningites à *Cryptococcus neoformans*.
- Effets indésirables : très bonne tolérance, cependant des troubles hépatiques et biliaires sont notés.
- Les interactions médicamenteuses sont à surveiller.

8.1.1.5. Voriconazole (Vfend®):

Il s'agit d'un nouvel azolé, ayant une tolérance comparable à celle du fluconazole avec un spectre antifongique plus large. Il peut être efficace en cas de résistances au fluconazole [4].

- Classe pharmacologique : antifongique de synthèse de la famille des conazoles de la classe des triazolés.
- Mécanisme d'action : il agit par inhibition du cytochrome P450 en bloquant sa CYP51 empêchant ainsi la transformation du lanostérol en ergostérol ce qui altère la structure et la perméabilité de la membrane des champignons.
- Mode d'administration : voie orale, perfusion.
- Formes galéniques : comprimés, suspension buvable, en poudre pour solution pour perfusion.
- Effets indésirables : sa tolérance est comparable à celle du fluconazole.
- Les interactions médicamenteuses sont à surveiller.

8.1.2. Stratégies thérapeutiques :

Les recommandations thérapeutiques ont été récemment actualisées par la Société américaine de maladies infectieuses (IDSA) [1, 2, 127].

8.1.2.1. Patients séropositifs pour le VIH :

- Méningoencéphalite :
- Le but du traitement est de stériliser le LCR le plus rapidement possible et d'éviter les rechutes. Il comprend trois phases :

➤ Phase d'induction :

Le traitement de référence comporte une bithérapie associant l'amphotéricine B à raison de 0,7mg à 1mg/Kg/jour par voie intraveineuse et la 5-Fc à raison de 100mg/Kg/jour per os en 4 prises. Ce traitement est d'ailleurs préconisé chez tous les patients présentant une méningite à *Cryptococcus neoformans* qu'ils soient infectés ou non par le VIH et en absence de contradiction.

Cette association est plus efficace contre *Cryptococcus neoformans* dans le LCR pour deux semaines de traitement que l'amphotéricine B seule ou en association avec le fluconazole ou que la trithérapie amphotéricine B – 5-Fc – fluconazole [128].

La durée minimale de cette phase est de 14 jours [129]. En effet, 80% des patients stérilisent leur LCR à 14 jours sous traitement de référence.

En cas de contre indications de la 5-Fc, l'association amphotéricine B à 0,7mg/Kg/jour et du fluconazole per os à 800mg/jour est possible avec une mortalité à 6mois supérieure à celle notée avec la bithérapie de référence [130].

➤ Phase de consolidation :

Après 14 jours de la phase d'induction, un bilan comportant les cultures du LCR, de l'hémoculture, des urines ainsi que la recherche d'antigènes cryptococciques dans le LCR doit être réalisé. Si les cultures sont négatives, le relai vers le fluconazole en monothérapie à une dose de 400 à 800 mg/jour per os est autorisé et se prolonge jusqu'à 10 semaines minimum.

➤ Phase d'entretien :

L'entretien se fait par fluconazole à raison de 200mg/jour afin d'éviter les rechutes. Cette phase peut être interrompue après un an de traitement par les antirétroviraux une fois que le taux de CD4 devient supérieur à 100éléments/mm³, que la charge virale du VIH est indétectable depuis au moins 3 mois et que le titre des antigènes sériques est inférieur à 1/512 [131].

En cas de toxicité ou de mauvaise tolérance au fluconazole, deux autres alternatives sont envisageables malgré leur moindre efficacité, il s'agit de l'itraconazole ou de l'amphotéricine B 3 fois/ semaine [132].

-Extraméningée :

En cas de dissémination associée à une cryptococcose neuroméningée, le traitement reste le même que pour la méningite cryptococcique isolée.

Les formes extraméningées isolées sont rares chez les sidéens et cachent généralement une dissémination. Le traitement ne doit pas être réduit avant d'avoir réalisé un bilan d'extension à la recherche d'autres localisations.

Si on a une atteinte pulmonaire ou atteinte d'un autre organe, une antigénémie positive isolée avec un taux de CD4 inférieur à 200éléments/mm³ sans signe de gravité clinico-biologique, le traitement préconisé est le fluconazole seul per os à raison de 400mg/jour pendant 12 mois pouvant être interrompu sous conditions viro-immunologiques strictes associées à un titre antigénique inférieur ou égal à 1/512 et/ou n'augmentant pas.

En cas de signes de gravité, le traitement est le même que le traitement de référence des méningites cryptococciques.

8.1.2.3. Patients non infectés par le VIH:

Le schéma thérapeutique reste le même, seules les durées de traitement varient en fonction du terrain de l'immunodépression sous-jacent.

- Méningoencéphalite :

Les trois phases sont à respecter avec une durée de traitement d'un an au minimum.

- Extraméningée :

Il est possible et peu risqué de réduire la durée du traitement par le fluconazole à 3 à 6 mois pour les formes asymptomatiques et de 6 à 12 mois pour les formes peu graves.

D'après Nadrous et al. [133], plus de 20% des formes pulmonaires asymptomatiques isolées guérissent spontanément mais le traitement antifongique reste recommandé.

8.2. Traitement chirurgical [4]:

La plupart des lésions régressent avec le traitement antifongique, cependant certaines ayant une grande taille au niveau pulmonaire, cérébral ou digestif nécessitent une résection chirurgicale.

IX- PRONOSTIC [1]:

Il existe plusieurs facteurs responsables d'un mauvais pronostic chez les sujets infectés par le VIH :

- Echec microbiologique à deux semaines de traitement.
- Dissémination initiale.
- Titre antigénique cryptococcique supérieur ou égal à 1/512.
- Absence de la 5-Fc en phase d'induction.
- La mortalité accrue en cas d'infection par des souches mixtes.
- Antécédents d'utilisation de corticostéroïdes.

Dans les pays émergents, le pronostic est très sombre en l'absence d'accès aux antirétroviraux mais aussi aux antifongiques. La mortalité à 10 semaines atteint alors 40 à 60% avec 600000 décès par an dans le monde [134].

D'énormes progrès sont nécessaires à l'amélioration de la situation en facilitant l'accès aux traitements dans ces pays.

X- PROPHYLAXIE [1,2, 4]:

Pour les patients séropositifs au VIH résidants en zone d'endémie de cryptococcose et où l'accès aux antirétroviraux et aussi aux antifongiques de référence dans le traitement de la cryptococcose est limité, un traitement prophylactique par le fluconazole est envisageable, réduisant ainsi l'incidence de la maladie.

Cependant, aucun bénéfice sur la survie n'a été démontré malgré la diminution de l'incidence, de nombreuses interactions médicamenteuses sont à prendre en compte, l'émergence de résistances et le coût de cette stratégie ont fait qu'elle n'a pas été retenue de façon généralisée.

Etude pratique



I- INTRODUCTION :

L'atteinte méningée et les infections pulmonaires sont les manifestations les plus habituelles et fréquentes de la cryptococcose. L'atteinte du tractus gastro-intestinal reste rare et peu étudiée. En effet, peu de publications et de communications ont été faites à ce sujet.

La majorité des cas de cryptococcose gastro-intestinale sont diagnostiqués sur des pièces biopsiques provenant des différents niveaux du tractus, mais l'isolement des levures dans les selles est très rare est très peu documenté.

Nous rapportons dans ce travail l'ensemble des cas de cryptococcose avec isolement de *Cryptococcus neoformans* dans les selles (3 cas) diagnostiqués au laboratoire central de Parasitologie-Mycologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat par la mise en évidence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles.

II- MATERIEL ET METHODES :

A- Matériel :

Le présent travail est une étude rétrospective menée au laboratoire central de Parasitologie-Mycologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat des cas de cryptococcose diagnostiqués par la présence de levures encapsulées de *Cryptococcus neoformans* dans les selles.

Le diagnostic mycologique et immunologique a été réalisé au laboratoire central de Parasitologie-Mycologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

Seulement trois cas de cryptococcose avec présence de levure de *Cryptococcus neoformans* ont été colligés à ce jour, un cas en 2012 et deux cas en 2008.

Les sources des données ont été constituées des registres du laboratoire central de Parasitologie-Mycologie et des dossiers des patients dans leurs services respectifs.

Les données épidémiologiques (âge, sexe, origine géographique), diagnostiques et thérapeutiques ont été relevées.

B- Méthodes :

1- Critères d'inclusion :

Aucune sélection des patients n'a été effectuée, dans les trois cas rapportés dans notre travail. La découverte de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles a été fortuite.

Cryptococcus a été isolé dans les selles et dans le LCR des trois patients en plus de l'hémoculture et des urines pour un patient et des crachats pour un autre.

2- Prélèvements :

➤ Selles :

Il s'agit de selles fraîchement émises, recueillies dans un pot propre et acheminées au laboratoire de parasitologie pour examen parasitologique des selles.

Un examen direct est effectué, il consiste à étudier au microscope un peu de matière fécale diluée ou non, selon sa consistance, dans de l'eau physiologique et montée entre lame et lamelle. On observe aux objectifs 10 et 40.

➤ **LCR :**

Une ponction lombaire est réalisée pour recueillir le LCR. Celui-ci est recueilli directement dans un flacon stérile et acheminé le plus vite possible au service pour analyse.

Une quantité suffisante de LCR doit être récupérée, elle servira à faire l'examen direct à l'encre de Chine, à rechercher les antigènes polysaccharidiques cryptococciques et à faire la culture. En général une quantité de 3 à 5ml est suffisante.

➤ **Hémoculture :**

Du sang veineux est prélevé dans un flacon d'hémoculture aérobie et incubé à 37°C. Un examen direct à la recherche de levures est effectué ainsi qu'une culture sur milieux Sabouraud dès réception du prélèvement ; ainsi qu'une fois par semaine pendant un mois avant de conclure à la négativité de l'hémoculture.

➤ **Urines :**

Les urines fraîches du matin sont recueillies dans un flacon stérile. Une toilette intime préalable est souhaitable et le prélèvement doit être récupéré au milieu du jet d'urines.

➤ **Crachats :**

Les crachats sont récupérés dans un flacon stérile. Il est préférable de faire des crachats induits afin d'éviter la contamination par la flore buccale.

3- Examen direct à l'encre de chine :

➤ Selles :

Une suspension de selles est mélangée à une goutte d'encre de Chine diluée. La préparation est ensuite examinée au microscope optique aux objectifs 10 et 40. La présence de grosses levures de forme arrondie avec une paroi épaisse fait penser aux cryptocoques. L'examen direct à l'encre de Chine et la culture sur milieux Sabouraud confirmeront le diagnostic.

➤ LCR :

Le prélèvement de LCR est centrifugé à 4000 tours/min pendant 5 min. Une goutte du culot est mélangée à une goutte d'encre de Chine diluée et examinée entre lame et lamelle au microscope optique aux objectifs 10 et 40 et le surnageant est utilisé pour la recherche des antigènes par technique d'agglutination.

➤ Hémoculture :

Une goutte de sang prélevée du flacon d'hémoculture est mélangée à une goutte d'encre de Chine diluée et examinée entre lame et lamelle au microscope optique aux objectifs 10 et 40.

➤ Urines :

Les urines sont centrifugées à 4000 tours/min pendant 5 min. Une goutte du culot est mélangée à une goutte d'encre de Chine diluée et examinée entre lame et lamelle au microscope optique aux objectifs 10 et 40.

➤ **Crachats :**

Si les crachats sont trop épais, une fluidification est nécessaire au préalable.

On mélange une goutte à de l'encre de Chine diluée, la préparation est ensuite examinée entre lame et lamelle au microscope optique aux objectifs 10 et 40.

Un examen direct positif se traduit par la présence de grandes levures arrondies avec un halo clair arrondi, très net, régulier et de taille variable tout autour de la levure.

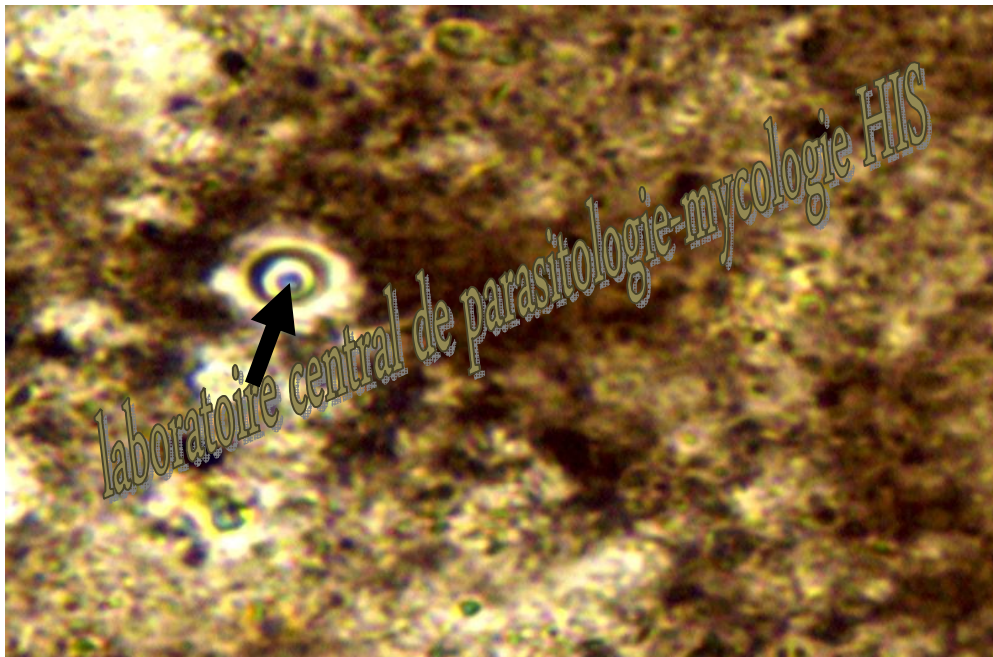


Fig.12 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans un prélèvement de selles.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HHS.



Fig.13 : Levures de *Cryptococcus neoformans*
à l'encre de Chine dans le LCR. Photo du laboratoire central
de parasitologie-mycologie HIS.

4- Détection des antigènes solubles de *Cryptococcus neoformans* :

La recherche des antigènes solubles de *Cryptococcus neoformans* est basée sur une simple technique d'agglutination qui met en œuvre des particules de latex recouvertes d'un anticorps monoclonal anti-glycuronoxylomannane (GXM), composant majeur de la capsule de *Cryptococcus*. Une réaction entre le glycuronoxylomannane et les particules de latex entraîne une réaction d'agglutination visible à l'œil nu. La trousse utilisée est PASTOREX™ CRYPTO PLUS de BIO-RAD®.

Ce test est utilisé uniquement pour la détection des antigènes dans les liquides biologiques : LCR, LBA, sang et urines.

Les prélèvements sont inactivés 30 minutes à 56°C dans le but d'éliminer le risque de contamination par le VIH et traités ensuite par la pronase afin d'éliminer les interférences et d'augmenter la sensibilité et la détection. La recherche dans les urines se fait directement sans inactivation et sans traitement enzymatique.

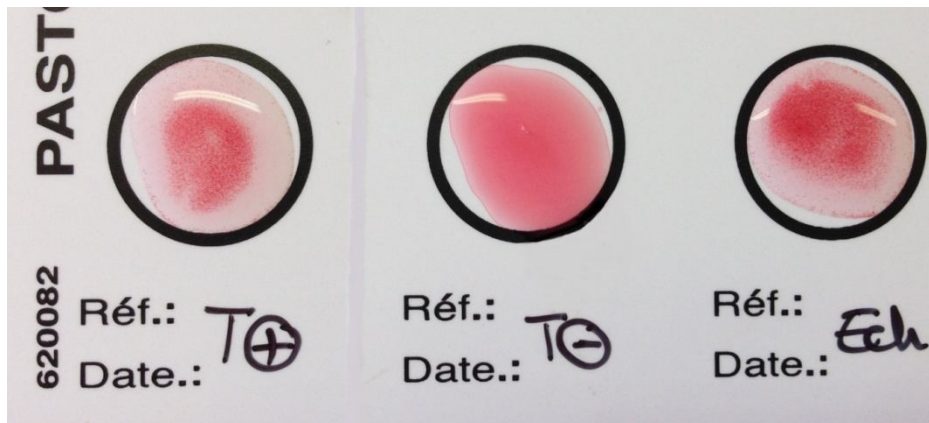


Fig.14: Test de détection des antigènes solubles de *Cryptococcus neoformans*

PASTOREX™ CRYPTO PLUS de BIO-RAD® positif.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HHS.

5- Culture :

Trois milieux de culture sont utilisés :

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

Tous les prélèvements, que ce soit les selles, le LCR, le sang, les urines ou les crachats, sont ensemencés dans des conditions stériles et en quantité suffisante dans les trois milieux Sabouraud (SS, SC et SA).

Les cultures sont ensuite incubées dans une étuve à 37°C et observées après 72 heures (Temps de pousse de *Cryptococcus neoformans*). (Fig.15).

Si après 3 jours on ne note aucune pousse, les cultures sont gardées un mois avant de rendre un résultat négatif.



Fig.15: Culture de LCR sur milieux SS, SC et SA
après 72heures d'incubation à 37°C.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.

L'examen macroscopique montre des colonies d'aspect brillant, muqueux et polymorphe caractéristique, d'abord blanchâtres puis devenant ocre en vieillissant. (Fig.16).



Fig.16: Culture de LCR sur milieux SS, SC et SA après plusieurs jours d'incubation.

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 PCB ou sur milieu à l'extrait de Malt lui permet de se reformer. (Fig.17).



Fig.17: Repiquage sur milieu MALT après 72 heures d'incubation.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.

6- Identification des levures :

➤ Sensibilité à l'actidione :

Cryptococcus neoformans ne pousse pas sur actidione, ce qui constitue en soi un critère d'identification.

➤ Test d'assimilation des sucres :

La trousse utilisée est AUXACOLOR™ 2 de BIO-RAD® pour une identification facile, rapide et fiable basée sur le principe de l'assimilation des sucres par les levures durant leur croissance et qui est visible par un changement de couleur de l'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* associé à un test de détection de l'activité proline-arylamidase (PRO).



Fig.18 : Schéma de la microplaque AUXACOLOR™ 2
de BIO-RAD® avec milieu de suspension.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HHS.

L'inoculum est préparé à partir de la culture et dans des conditions stériles afin d'éviter toute contamination. Le milieu de suspension estensemencé avec des colonies de souche pure et en quantité suffisante (1 à 5 colonies). La suspension est ensuite injectée dans tous les puits de la microplaque qu'on recouvre parfaitement et 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 à chaque levure afin de pouvoir l'identifier dans le tableau d'identification du manuel du kit.

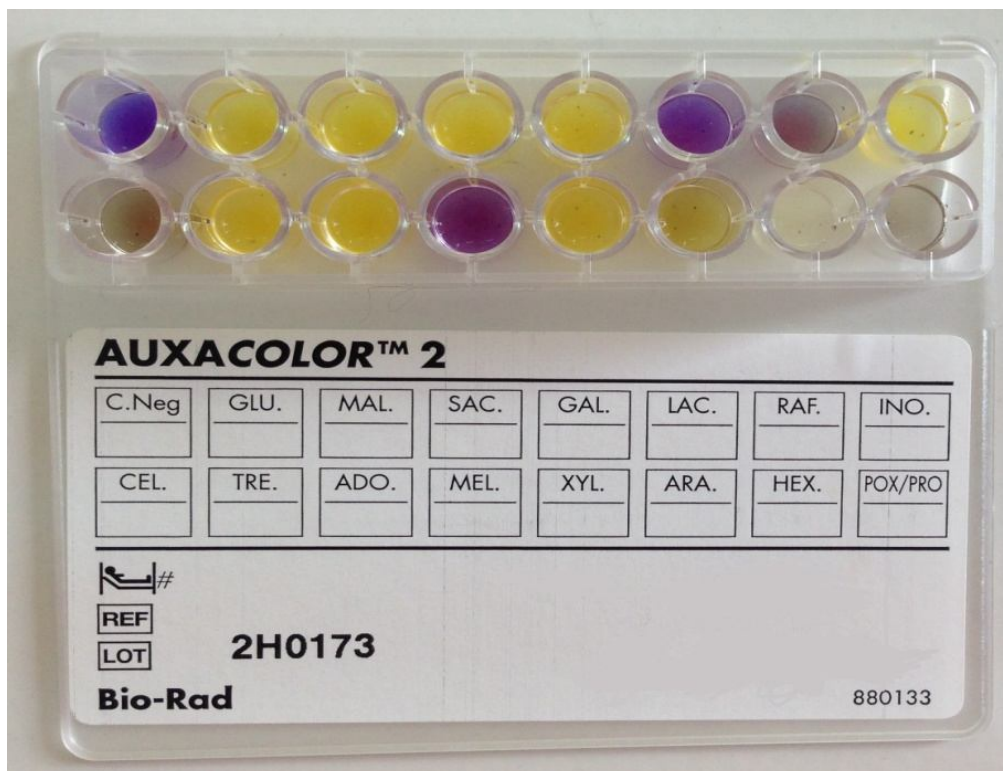


Fig.19 : microplaque AUXACOLOR™ 2
de BIO-RAD® identifiant *Cryptococcus neoformans*.
Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.

➤ **Test de l'uréase :**

Cryptococcus neoformans hydrolyse l'urée par production d'une uréase.

La mise en évidence de ce paramètre se fait par un simple test. On ensemence une colonie dans un tube contenant 1ml du milieu urée – tryptophane qui contient un indicateur coloré de pH, le rouge de phénol à 1% et on incube pendant 3 heures à 25°C. (fig.20).



Fig.20 : Milieu urée-tryptophane ensemencé à T0.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.

Après 3 heures, si l'indicateur de pH vire au rouge, c'est que la levure possède une uréase qui a dégradé l'urée et changé le pH du milieu ce qui a fait virer l'indicateur. (Fig.21).

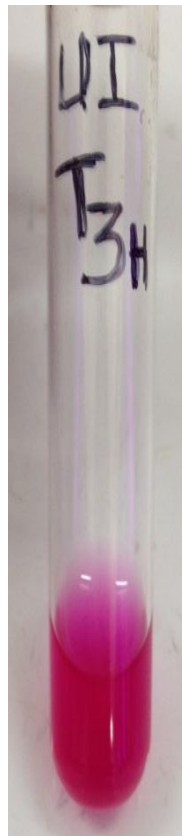


Fig.21 : Milieu urée-tryptophane après 3 heures d'incubation.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HHS.

III- NOS OBSERVATION :

Observation n° 1 :

Sexe : Homme

Age : 33 ans

Année du diagnostic : 2012

Origine : Salé

- Le patient a été admis au service de réanimation médicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat pour une détresse respiratoire fébrile ainsi qu'une diarrhée motivant son hospitalisation.
- L'examen clinique a rapporté un patient de 60Kg avec une fièvre chiffrée à 38°C, des céphalées persistantes, une diarrhée et une toux avec expectorations blanchâtres.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

- Examens radiologiques : L'angioscanner thoracique a révélé une pneumopathie diffuse bilatérale avec un aspect en verre dépoli.
- Examens biologiques : la NFS a rapporté une anémie normocytaire normochrome (hémoglobine : 10.2g/dl). Le bilan biochimique a révélé une CRP à 11mg/l et les bilans rénal et hépatique étaient normaux.
- Devant la fièvre, une hémoculture fut réalisée et l'examen direct à l'état frais a montré la présence de nombreuses levures de grande taille et de forme arrondie avec une paroi épaisse. La coloration à l'encre de Chine a confirmé la présence de levures encapsulées de type cryptocoques (Fig.22) et la culture sur milieux Sabouraud a isolé *Cryptococcus neoformans* (Fig.23).

- Suite à ces résultats, une sérologie VIH (Architect HIV Ag/Ab Combo Reagent Kit™ de ABBOTT®) a été effectuée et s'est révélée positive. Le bilan viro-immunologique a montré une charge virale à 1.187 000 copies/ml avec un taux de CD4 à 13 cellules/mm³.
- Une ponction lombaire a été alors réalisée. L'examen cytologique et biochimique du LCR a montré un liquide clair avec une prédominance lymphocytaire (100 %), une protéinorachie à 0.3 g/l et une glycorrachie à 0.56 g/l normales.
- L'étude mycologique du LCR a montré à l'examen microscopique la présence de levures encapsulées à la coloration à l'encre de Chine. La recherche d'antigènes circulants polysaccharidiques de cryptocoques dans s'est révélée positive dans le sérum et dans le LCR au titre de 1/10 000 (PASTOREX CRYPTO PLUS™ DE BIO-RAD®). La culture sur milieux Sabouraud a permis l'isolement et l'identification de *Cryptococcus neoformans*.
- Un examen mycologique du LBA et des urines à la recherche de *Cryptococcus neoformans* a également été réalisé, il est revenu négatif pour le LBA et positif à l'examen direct et à la culture pour les urines.
- Traitement : Le patient a reçu rapidement un traitement par fluconazole à raison de 800mg au 1er jour, ensuite la dose a été diminuée à 400mg/j vu le coût important de la thérapie.

Aucun traitement antirétroviral n'a été instauré.

- Devant la persistance des céphalées, de la fièvre, des vomissements et de la diarrhée, un prélèvement de selles a été envoyé au laboratoire pour un examen parasitologique des selles à la recherche de parasites opportunistes. La recherche de Cryptosporidies était négative. Par contre, l'examen direct à l'état frais a montré la présence de levures identiques à celles isolées dans le sang. La coloration à l'encre de Chine a montré la présence de grandes levures entourées d'un halo clair confirmant la présence de cryptocoques (Fig.24) et la culture a isolé *Cryptococcus neoformans*.
- L'évolution a été défavorable avec décès du patient à J60.



Fig.22 : Levure de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans le sang.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS.



Fig.23 : Culture de *Cryptococcus neoformans* sur milieux Sabouraud à partir du sang.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

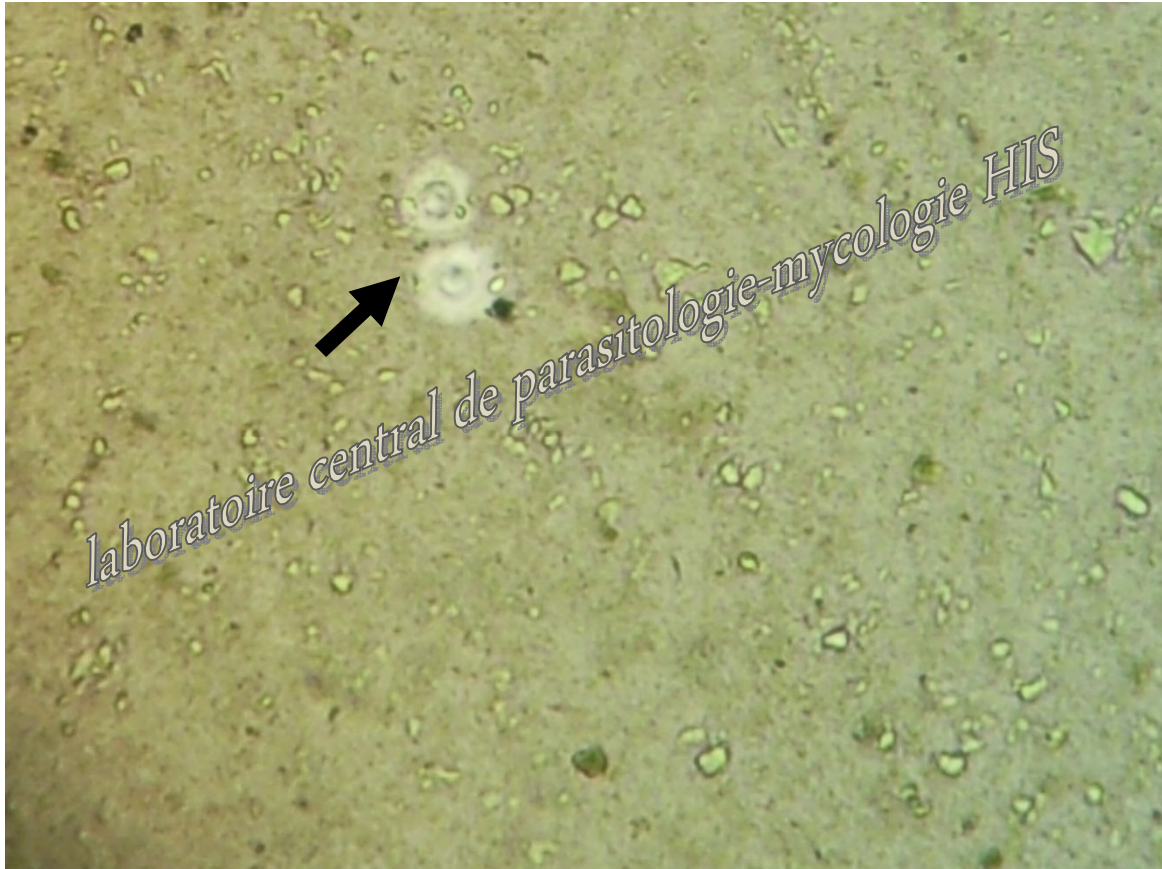


Fig.24 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans les selles.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

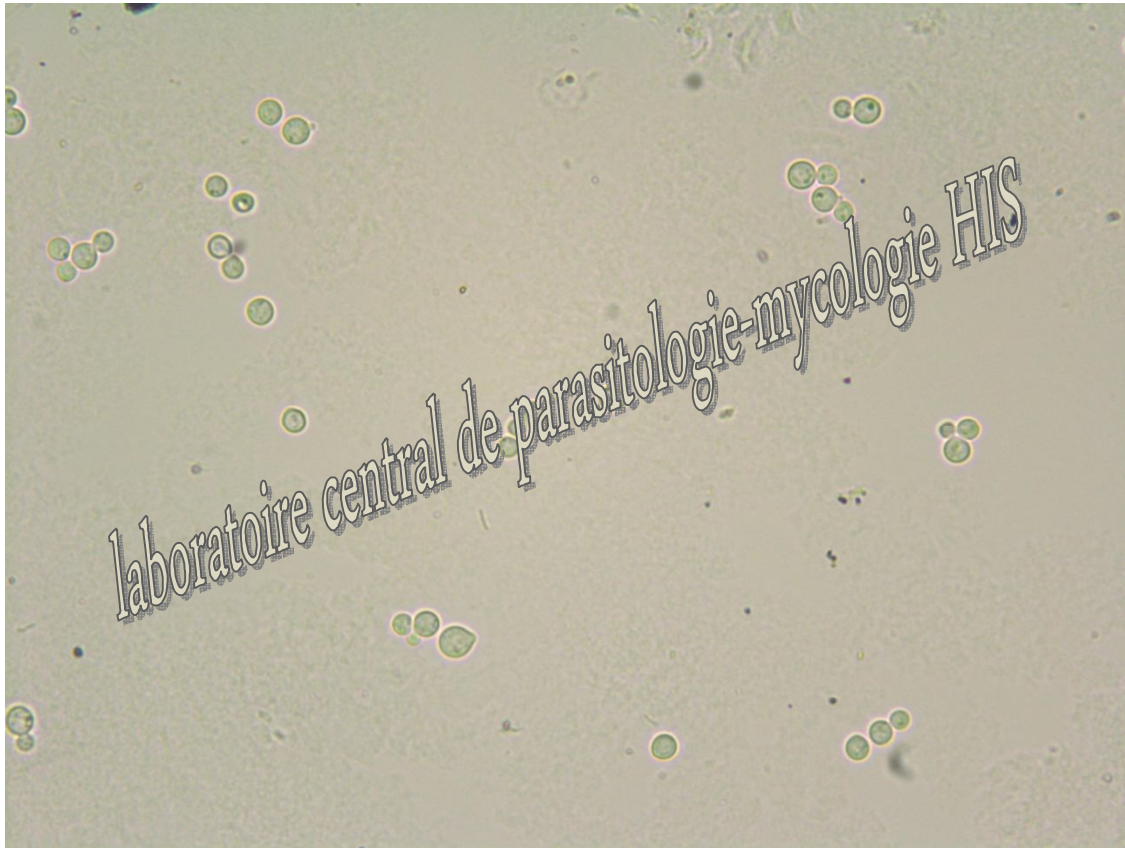


Fig.25 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans les urines

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

Observation n° 2 :

Sexe : Femme

Age : 22 ans

Année du diagnostic : 2008

Origine : Rabat

- La patiente était hospitalisée au service de médecine interne de l'hôpital Ibn Sina de Rabat pour altération de l'état général.
- Antécédents : Zona intercostal il y a deux ans et bronchite asthmatiforme il y a cinq mois.
- L'examen clinique rapporte des lésions vésiculosquameuses prurigineuses évoluant depuis un an et depuis deux semaines des céphalées atroces avec rachialgie, le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement avec fièvre à 38,5°C et d'altération de l'état général. La patiente présentait aussi un muguet buccal.
- Examens radiologiques : Aucun examen radiologique réalisé
- Examens biologiques : La NFS a rapporté un taux de globules blancs de 6600/mm³, un taux d'hémoglobine à 13,6g/dl et un taux de plaquettes à 189000/mm³.
- Devant les signes d'appels neuroméningés, une ponction lombaire a été réalisée :
 - L'examen cytologique et biochimique du LCR a relevé une protéinorachie à 0,34 g/l, une glycorrachie à 0.62 g/l et une chlorurorachie à 123mEq/l normales.

- L'étude mycologique du LCR a montré à l'examen microscopique la présence de levures encapsulées à la coloration à l'encre de Chine et la culture sur milieux Sabouraud a montré la présence de colonies de *Cryptococcus neoformans*.

- Devant ces résultats, une sérologie VIH a été réalisée par technique ELISA et s'est révélée positive.
- Un écouvillonnage buccal a été réalisé et la culture sur milieux Sabouraud a isolé des levures de *Candida albicans*.
- Devant la présence de diarrhées, une parasitologie des selles a été demandée. La recherche de parasites opportunistes s'est révélée négative ainsi que la recherche de cryptosporidies. Mais l'examen direct à l'état frais a montré la présence de grosses levures à paroi épaisse. La coloration à l'encre de Chine a mis en évidence la présence de grandes levures entourées d'un halo clair confirmant la présence de cryptocoques (Fig.26) et la culture a isolé *Cryptococcus neoformans*.

La recherche de cryptocoques dans les urines s'est révélée négative.

- Traitement : Amphotéricine B
- Evolution : Décès

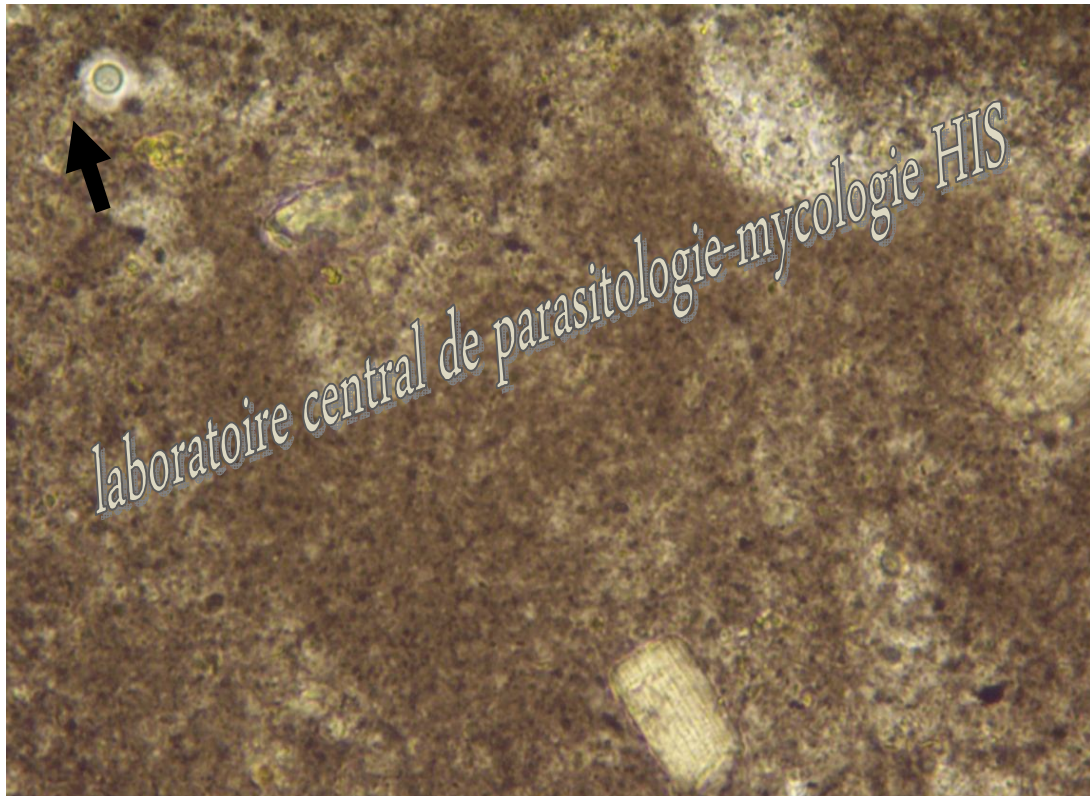


Fig.26 : levure de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans les selles.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

Observation n° 3 :

Sexe : Femme

Age : Inconnu

Année du diagnostic : 2008

Origine : Agadir

- La patiente a été admise au service de réanimation médicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat pour un trouble de conscience fébrile.
- Les antécédents remontent à Novembre 2005 par l'apparition d'une toux sèche isolée résistante au traitement symptomatique et depuis Juillet 2006, apparition de diarrhées verdâtres, nauséabondes et profuses d'évolution chronique, rectorragies et méléna avec fièvre intermittente, céphalées atroces et sueurs nocturnes. Le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement et d'altération de l'état général.
- L'examen clinique a retrouvé une patiente en mauvais état général, obnubilée avec des troubles de conscience type confusion, une fièvre à 39,5°C. La patiente présentait également un muguet buccal et un herpès labial.
- Examens biologiques : La NFS a rapporté un taux de globules blancs à 13600/mm³, un taux d'hémoglobine à 8,3g/dl et un taux de plaquettes à 387000/mm³.

- Devant les signes cliniques méningés, une ponction lombaire a été réalisée :
 - L'examen cytologique et biochimique du LCR a montré un liquide clair avec 10 globules blancs et 2100 globules rouges par champ avec une proteinorachie normale à 0,41 g/l et une hypoglycorrachie à 0.32 g/l.
 - L'étude mycologique du LCR a montré à l'examen microscopique la présence de levures encapsulées à la coloration à l'encre de Chine et la culture sur milieux Sabouraud a montré la présence de colonies de *Cryptococcus neoformans*.
 - Une sérologie VIH a été alors réalisée par technique ELISA et WESTERN BLOT et s'est révélée positive.
 - Devant la diarrhée chronique, une parasitologie des selles a été demandée. L'examen direct à l'état frais a montré la présence de grosses levures à paroi épaisse. La coloration à l'encre de Chine a montré la présence de grandes levures entourées d'un halo clair confirmant la présence de cryptocoques (Fig.27) et la culture a isolé *Cryptococcus neoformans*. La recherche de cryptosporidies et de parasites opportunistes était négative.
 - Un prélèvement buccal a été fait et a isolé en culture *Candida albicans*.

- L'examen mycologique des crachats à la recherche de cryptocoques était positif : l'examen direct à l'encre de Chine a montré la présence de levures encapsulées et la culture a identifié *Cryptococcus neoformans*. Des levures de *Candida albicans* ont aussi poussé en culture.
- Traitement : La patiente a été traitée par amphotéricine B à raison de 0,5mg/Kg/jour. Un traitement antibiotique a été mis en place : Bactrim®, Rocéphine® et Genta® ainsi qu'un traitement corticoïde par HSHC®.
- Evolution : Décès.

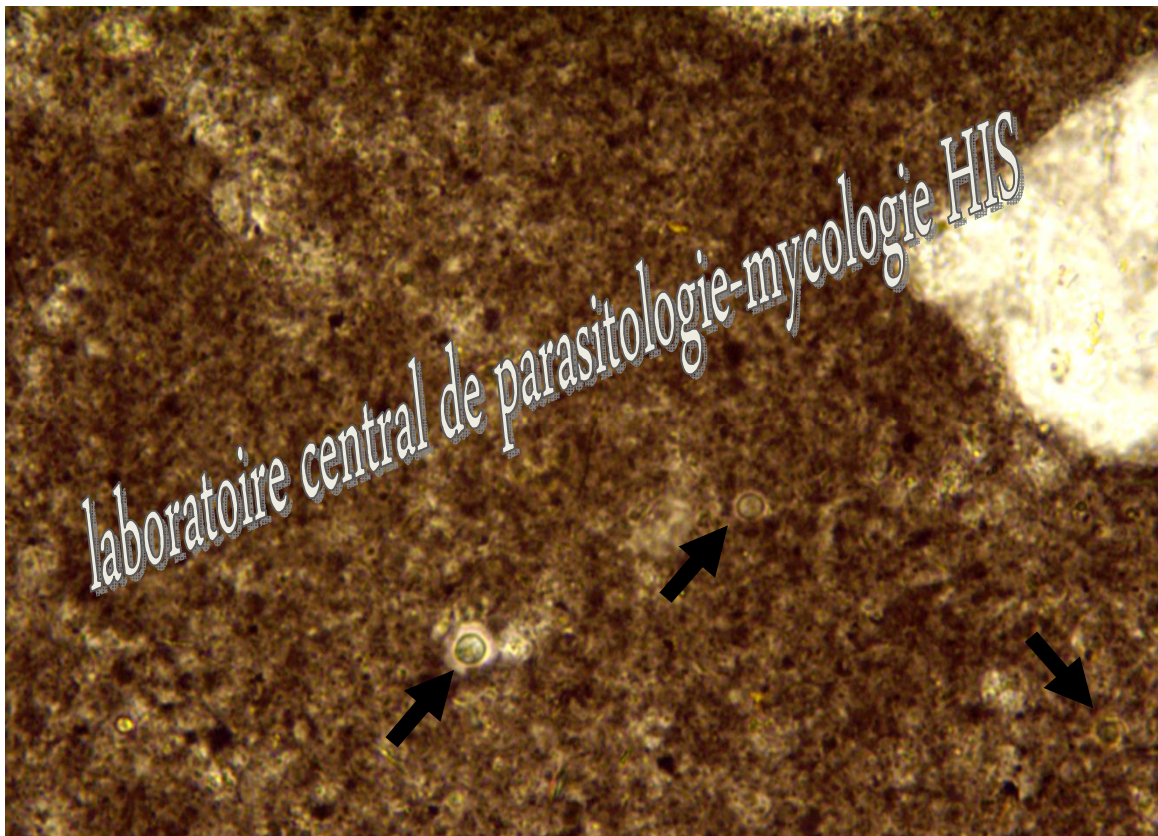


Fig.27 : Levures de *Cryptococcus neoformans* à l'encre de Chine dans les selles.

Photo du laboratoire central de parasitologie-mycologie HIS

IV- RECAPITULATION DES RESULTATS :

❖ Aspects épidémiologiques :

- Nous rapportons dans ce travail 3 observations de cryptococcose avec isolement de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles, diagnostiquées au laboratoire central de Parasitologie-Mycologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat entre 2008 et 2012.
- Le sexe féminin est prédominant par rapport au masculin avec deux femmes pour un homme.
- L'âge des patients allait de 22 ans à 40 ans avec une moyenne d'âge de 31,6 ans.
- Tous les patients sont originaires du Maroc et habitent la région de Rabat-Salé (observations 1 et 2) et la région d'Agadir (observation3).

❖ Aspects cliniques :

- Les trois patients étaient hospitalisés pour des signes neurologiques et digestifs avec des céphalées, une fièvre et une diarrhée.
- On retrouve chez deux patients sur trois une candidose buccale (observations 2 et 3), et un amaigrissement avec altération de l'état général (observations 2 et 3).
- D'autres signes cliniques sont rapportés chez certains patients : détresse respiratoire (observation 1), trouble de conscience (observation 3) et rectorragies (observation 3).

- Une sérologie VIH a été demandée après identification de *Cryptococcus neoformans* et s'est révélée positive chez les trois patients. C'est le diagnostic de cryptococcose qui révéla le VIH dans toutes nos observations.

❖ **Diagnostic mycologique :**

- Les prélèvements analysés étaient : les selles et LCR chez les 3 patients, les urines chez deux patients (observations 1 et 2), les crachats ou LBA chez deux patients (observation 1 et 3) et l'hémoculture chez un patient (observation 1).
- L'examen direct à l'encre de Chine ainsi que la culture sur milieux Sabouraud ont été réalisés chez tous les patients et la recherche d'antigènes solubles cryptococciques chez un seul patient (observation 1).

❖ **Aspects thérapeutiques :**

- Les patients ont été traités par fluconazole et par amphotéricine B et aucune notion de traitement antirétroviral n'a été renseignée.

❖ **Evolution clinique :**

- L'évolution était marquée par le décès de nos trois patients.

Tableau I : Tableau récapitulatif des données de nos observations.

Obs	Age	Sexe	VIH	Clinique	Examen direct à l'encore de Chine	Culture	Traitement	Evolution
1	33 ans	Homme	Positif	-Céphalées - Fièvre -Diarrhée -Détrousse respiratoire -Vomissements	<i>Positif</i> : levures de grande taille, arrondie avec un halo clair autour dans le sang, LCR, les selles et les urines.	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Fluconazole à raison de 400mg/jour puis 200mg/jour	Décès à J60
2	22 ans	Femme	Positif	-Céphalées -Rachialgies - Fièvre -Candidose buccale -Lésions vésiculosoquammeuses -Amaigrissement -Altération de l'état général	<i>Positif</i> : levures de grande taille, arrondie avec un halo clair autour dans le LCR et les selles	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Amphotéricine B	Décès
3	40 ans	Femme	Positif	-Céphalées - Fièvre -Candidose buccale -Herpes labial -Trouble de conscience -Amaigrissement -Altération de l'état général -Diarrhée -Méléna -Rectorragies	<i>Positif</i> : levures de grande taille, arrondie avec un halo clair autour dans le LCR, les selles et le LBA	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Amphotéricine B à raison de 0,5mg/Kg/jour	Décès

V- DISCUSSION :

La cryptococcose est une mycose opportuniste due à une levure capsulée, *Cryptococcus neoformans*. C'est une infection très grave qui survient le plus souvent sur un terrain de déficit immunitaire profond et spécialement au cours de l'infection par le VIH [1, 2]. L'atteinte est généralement pulmonaire ou cérébrale mais la présence du cryptocoque dans le tube digestif est très rare et très peu rapportée, elle survient le plus souvent dans le cadre d'une dissémination.

Nous rapportons, à travers trois cas, la localisation exceptionnelle des levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles, diagnostiqués au laboratoire central de Parasitologie-Mycologie médicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

Cryptococcus neoformans est de distribution cosmopolite. Au Maroc, de nouveaux cas sont recensés chaque année. En effet, sur une période de 12 ans (1993-2005), 9 cas de cryptococcose ont été diagnostiqués au laboratoire central de Parasitologie-Mycologie médicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat [119]. De même, une thèse réalisée au même service entre 1993 et 2009 rapporte 21 cas de cryptococcose [4].

En France sont recensés au total une centaine de cas de cryptococcose et une instance gouvernementale américaine a estimé à un million le nombre de nouveaux cas par an dans le monde [1, 2].

C'est une maladie qui a connu un regain d'intérêt surtout après l'avènement du Sida qui a considérablement fait augmenter son incidence [1, 2, 119].

Les cas de cryptococcose gastrointestinale sont rarement décrits dans la littérature et aucun cas Marocain n'y figure.

Dans une étude Française sur l'épidémiologie de la cryptococcose, la présence de levures dans les selles n'a été rapportée que chez 5 des 1057 cas étudiés [88].

Les seuls cas décrits de présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles ont été diagnostiqués en Argentine, uniquement trois cas décrits par Javier Bava [135, 136] et Daniela Masini [137].

Javier Bava rapporte le cas d'un homme de 30 ans, séropositif au VIH. Le patient souffrait de diarrhées et d'une perte de poids importante. L'examen d'échantillon de selles à la recherche de parasite s'est révélé négatif mais la présence de grosses levures a suscité l'attention. La coloration à l'encre de chine a confirmé qu'il s'agissait de *Cryptococcus neoformans*. Des prélèvements de sang, de LCR et de LBA ont été réalisés et se sont révélés positifs posant ainsi le diagnostic de cryptococcose disséminée. Traité par Amphotéricine B à raison de 1 mg/Kg/jour, le patient décéda suite une décompensation métabolique [135].

Le même auteur rapporte le cas d'une femme de 43 ans, VIH positive, admise à l'hôpital pour une dyspnée avec toux sèche associée à une fièvre, une diarrhée et une perte de poids. L'examen parasitologique des selles n'a révélé la présence d'aucun parasite mais la présence de grosses levures rondes identifiées comme étant *Cryptococcus neoformans* après coloration à l'encre de chine et culture. La patiente décéda trois jours après son admission avant le diagnostic de cryptococcose. Aucun traitement ne fut administré [136].

Daniela Masini rapporte le cas d'un homme de 49 ans, VIH positif, admis à l'hôpital pour fièvre, céphalées et diarrhées. L'examen du LCR révéla la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* et l'examen parasitologique des selles à la recherche d'enteroparasites était négatif et c'est la présence de grosses levures rondes qui attira l'attention, la coloration à l'encre de chine identifia *Cryptococcus neoformans*. L'analyse du LBA s'est révélée également positive. Le patient fut traité par Amphotéricine B à la dose de 1 mg/kg/jour suivi par du fluconazole à raison de 400 mg/jour [137].

Dans notre revue de la littérature, la cryptococcose gastrointestinale est rapportée chez des sujets d'âge moyen de 37,7 ans, la tranche d'âge concernée était de 7 à 87 ans. L'âge moyen de nos patients est de 31,6 ans, allant de 22 ans à 40 ans. Et en Argentine, l'âge moyen était de 40,6 allant de 30 à 49 ans.

Nos patients contracteraient donc la mycose à un âge relativement jeune.

Dans la cryptococcose gastrointestinale, la prédominance masculine est signalée dans la littérature. Ainsi, dans notre revue, sur 50 patients, 28 étaient de sexe masculin. Ceci pourrait être en relation avec le fait que les hommes ont plus d'habitudes à risque. Dans nos observations, le sexe prédominant est le sexe féminin avec 2 femmes pour 1 homme, contrairement à l'Argentine où le sexe prédominant est le masculin avec 2 hommes pour une femme, mais, le nombre faible des cas ne permet pas une interprétation significative.

La cryptococcose touche essentiellement les sujets atteints de VIH et la cryptococcose gastrointestinale également. En effet, l'atteinte par le VIH est retrouvée chez 30 des 50 cas décrits. Elle est prédominante par rapport aux

autres causes d'immunodépressions (leucémies, transplantés, traitements immunosuppresseurs...). Nos cas comme ceux de l'argentine sont tous atteints par le VIH. Le VIH est le principal facteur favorisant la cryptococcose. Aux Etats Unis, la cryptococcose s'est révélée comme étant la première cause d'infection opportuniste fongique chez les sujets atteints du SIDA puisqu'elle touchait 5 à 10% des malades et qu'elle était associée à une forte mortalité [4]. La mycose survient à un stade d'immunodépression profond lorsque le taux de CD4 est inférieur à 50 éléments/mm³ [1]. La forme extrapulmonaire définit le stade SIDA maladie dans 58% des cas révélant souvent l'infection par le VIH dans 29% des cas [1, 2]. C'est la cryptococcose qui révéla le déficit immunitaire chez nos patients. Ainsi, dans nos trois observations, le diagnostic de cryptococcose neuroméningée a permis de découvrir l'immunodépression des patients.

Les cas de cryptococcose ont baissé lors de l'avènement de la trithérapie contre le VIH, l'introduction du traitement s'accompagne comme pour l'épidémie du SIDA d'une importante modification de la population concernée par la cryptococcose dans de nombreux pays. En effet, en France, la courbe des cas de cryptococcose déclarée est parallèle à celle du nombre de cas déclarés infectés par le VIH. Malheureusement pour nos malades, aucun traitement antirétroviral n'a été instauré.

Sur le plan clinique, tous nos patients souffraient de fièvre, de céphalées et de diarrhées, ces signes constants sont également retrouvés chez les patients en Argentine mais également dans la revue de littérature des cas de cryptococcose gastrointestinale. En Argentine et comme pour nos patients, c'est la diarrhée qui

a motivé la recherche de parasites dans les selles permettant de découvrir fortuitement les levures de *Cryptococcus neoformans*. En effet, cette levure est la première étiologie fongique à rechercher en cas de diarrhées chez les patients VIH positifs [138]. D'autres signes d'atteinte digestive sont rapportés chez une patiente qui présentait des rectorragies avec méléna, seul signe digestif en dehors de la diarrhée.

Le diagnostic de cryptococcose digestive s'est fait par l'identification de *Cryptococcus neoformans* dans les matières fécales de nos patients. L'examen parasitologique des selles à la recherche de parasites opportunistes a été réalisé. L'examen entre lame et lamelle à l'état frais d'une petite quantité de selles a permis de mettre en évidence la présence de grosses levures avec une paroi épaisse faisant penser au genre *Cryptococcus*. C'est l'examen après coloration à l'encre de chine qui a posé le diagnostic de cryptococcose par la mise en évidence de levures de grande taille entourées d'un halo clair visible.

Nos données concordent avec celles trouvées en Argentine rapportant la présence de *Cryptococcus neoformans* dans les selles. Et c'était également l'examen parasitologique des selles à la recherche de parasites qui a permis de poser le diagnostic.

L'analyse du LCR des patients s'est révélée positive après examen à l'encre de chine et culture sur milieu Sabouraud. Un bilan d'extension a été réalisé. L'analyse du LBA, des urines et des hémocultures s'est révélée positive chez nos patients.

Dans les cas de cryptococcose gastrointestinale rapportés, le diagnostic est le plus souvent anatomopathologique par examens de fragments biopsiques après endoscopie ou après résection chirurgicale de masses infectées. Quelques cas ont été diagnostiqués après mise en culture de liquide d'ascite, de bile ou du contenu gastrique [92, 107, 139].

Chez nos patients, aucun examen endoscopique n'a été réalisé et nous ignorons s'ils avaient ou non une atteinte digestive.

Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer la présence de *Cryptococcus neoformans* dans le tube digestif. Plusieurs auteurs impliquent la dissémination hématogène des levures à partir du foyer initial jusqu'aux différents organes. Mais des cas de cryptococcose digestive primaire isolée sans aucune preuve d'atteinte pulmonaire ou cérébrale sont rapportés. Ceci conforte l'hypothèse de la porte d'entrée digestive par ingestion de levures de *Cryptococcus*.

Une expérience menée par Takos sur un singe confirme cette hypothèse. En effet, l'ingestion par voie orale de levures de *Cryptococcus neoformans* à causer la maladie chez le primate [84]. Une autre expérience chez des cochons a montré que l'injection intrapéritonéale de levures viables de *Cryptococcus neoformans* pouvait provoquer une cryptococcose disséminée. Leur autopsie révéla l'atteinte des poumons, du système nerveux central, du foie et de la rate [85].

Dans une autre expérience, 24% pour cent des souris inoculées avec *Cryptococcus neoformans* par la voie gastro-intestinale excrètent des cellules viables de *Cryptococcus neoformans* dans leurs excréments pendant plusieurs semaines après inoculation, et 2% de ces animaux continuent à

excréter des cellules viables pendant 6 à 12 mois. Ces animaux ne présentent aucun signe clinique de maladie. L'examen postmortem des animaux indique une colonisation de *Cryptococcus neoformans* dans le gros intestin. Approximativement 3% des animaux meurent de cryptococcose généralisée de la 9^{ème} à la 19^{ème} semaine après l'inoculation indiquant que la voie gastro-intestinale pourrait constituer une voie d'entrée pour certains cas de cryptococcose [86].

D'autres auteurs relient la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles à l'ingestion de sécrétions bronchiques chez les patients présentant une cryptococcose pulmonaire. C'est l'hypothèse retenue pour les cas décrits en Argentine [105, 135, 136, 137].

Dans notre étude, l'hypothèse de la diffusion hématogène pourrait être retenue dans la première observation en vue de la dissémination systémique. Dans la troisième observation, l'hypothèse de l'ingestion des sécrétions bronchique pourrait être retenue en vue de la positivité du LBA. Mais, aucune donnée clinique sur l'atteinte d'un organe du système digestif n'est présentée.

Malgré que la présence de levures dans le tube digestif et dans les selles soit exclusivement réservée au genre *Candida* et spécialement à *Candida albicans*, la présence d'autres pathogènes comme *Cryptococcus neoformans* ne doit pas être ignorée [137].

Nos patients ont bénéficié d'un traitement à base de d'amphotéricine B et de fluconazole. La stratégie thérapeutique n'est pas toujours respectée en cause de manque de médicaments ou de manque de moyens financiers. Le respect des indications thérapeutiques est nécessaire à la bonne évolution des malades et l'absence ou le retard de prise en charge thérapeutique est associé à une mortalité considérable.

Dans les cas de cryptococcose gastrointestinale rapportés, le traitement diffère d'un pays à l'autre selon le protocole thérapeutique adopté.

L'évolution de nos malades a été défavorable vers le décès des trois patients. Ceci pourrait être relié à l'absence de prise en charge thérapeutique antirétrovirale mais aussi au protocole thérapeutique de l'hôpital à cause de non disponibilité des médicaments ou au coût élevé de la thérapie dépassant les moyens des patients.

En Argentine, le retard diagnostic a causé la mort d'une patiente et malgré une bonne prise en charge thérapeutique, un patient décéda de décompensation métabolique.

Dans la littérature, presque la moitié des patients sont décédés à cause de la cryptococcose, l'atteinte digestive silencieuse n'a permis la découverte de la localisation qu'à l'autopsie des patients faisant de cette localisation une difficulté diagnostic surtout en l'absence de signes cliniques évoquant. L'autre moitié des patients a connu une évolution favorable vers la guérison.

VI- CONCLUSION :

Bien que la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans le tube digestif et spécialement dans les selles est rare et d'une faible fréquence par rapport aux autres localisations habituelles de la cryptococcose, elle doit être prise en compte.

Nous avons rapporté 3 cas de cryptococcose illustrés par la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles diagnostiqués au laboratoire central de Parasitologie-Mycologie médicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

C'est une localisation exceptionnelle mais importante. Elle a permis de déterminer l'étendue de la dissémination.

Il s'agit donc d'une localisation importante qui ne doit pas être sous estimée par les microbiologistes et les cliniciens et devrait faire partie donc du bilan d'extension lors d'une cryptococcose neuroméningée et la recherche de *Cryptococcus neoformans* dans les selles devrait être une étiologie à écarter en cas de diarrhées chroniques chez les patients séropositifs.

Ceci pourrait permettre donc une prise en charge thérapeutique des malades adaptée et dans les temps permettant ainsi une évolution favorable vers la guérison.

Conclusion générale



La cryptococcose a connu un regain d'intérêt au cours de ses dernières années avec l'apparition du VIH. En effet, c'est la première cause d'infection opportuniste chez les sujets immunodéprimés.

Malgré la prédominance de la forme neuroméningée fréquemment documentée, nous devons penser au risque de développement des levures de *Cryptococcus neoformans* dans d'autres organes comme dans le tube digestif.

Au plan clinique, cette localisation digestive ne présente souvent que peu ou pas de signes évocateurs rendant difficile le diagnostic et les diarrhées chroniques causée par *Cryptococcus neoformans* sont rares et penser à cette levure n'est pas toujours un réflexe.

La découverte de ces levures dans les selles est une rare exception et ne doit pas être sous estimée, elle peut être l'indicateur d'une dissémination de l'infection mais peut tout aussi bien poser le diagnostic de cryptococcose révélant parfois l'immunodépression.

La présence du cryptocoque dans le tube digestif et surtout dans les selles est rare ce qui rend le diagnostic difficile et engage sérieusement le pronostic vital des malades surtout quand le traitement n'est pas disponible ou de coût élevé.

En recommandation finale, il est important de penser au cryptocoque en cas de symptômes digestifs d'étiologie inconnue et surtout chez les patients immunodéprimés et la recherche de *Cryptococcus neoformans* dans les selles devrait faire partie du bilan d'extension en cas de cryptococcose afin de voir l'étendue de la maladie et améliorer ainsi la prise en charge thérapeutique.

Résumés



RESUME

Titre : Quand le cryptocoque colonise le tube digestif : Encore 3 cas

(Laboratoire central de Parasitologie-Mycologie médicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat)

Mots-clés : Cryptococcose, selles, VIH

Auteur : Raiss Chaimae

La cryptococcose est une infection fongique causée par une levure capsulée, *Cryptococcus neoformans*, qui touche le plus souvent le système nerveux central. C'est une infection opportuniste qui survient à un stade de déficit immunitaire profond surtout en cas d'atteinte par le VIH.

La présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles est exceptionnelle et très rarement décrite.

Nous rapportons 3 cas rares de cryptococcose disséminée avec détection de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les matières fécales, diagnostiqués au laboratoire central de Parasitologie-Mycologie médicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

Nos patients étaient d'origine marocaine. L'âge moyen était de 31,6 ans avec une prédominance féminine (2 femmes pour 1 homme). Le tableau clinique a été dominé par la fièvre, les céphalées et la diarrhée et c'est le diagnostic de cryptococcose disséminée qui révéla le déficit immunitaire chez les 3 patients.

La détection de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les matières fécales des patients s'est faite de manière fortuite à l'examen parasitologique des selles à la découverte de grosses levures identifiées après coloration à l'encre de chine et culture sur milieux Sabouraud. Nos malades avaient bénéficié d'un traitement médical à l'amphotéricine B et au fluconazole. L'évolution était marquée par le décès de tous les patients.

La cryptococcose est une infection opportuniste très grave et la présence de levures de *Cryptococcus neoformans* dans les selles qui est une localisation rare et exceptionnelle, elle ne doit pas être sous estimée par les cliniciens et les biologistes ; elle doit faire systématiquement partie du bilan d'extension après diagnostic d'une cryptococcose neuroméningée mais peut tout aussi bien révéler la maladie.

ABSTRACT

Title: When *Cryptococcus* colonizes the gastrointestinal tract: Another 3 cases
(Central Laboratory of Medical Parasitology-Mycoology of Ibn Sina Hospital in Rabat)

Keywords: Cryptococcosis, stools, HIV

Author: Raiss Chaimae

Cryptococcosis is a fungal infection caused by encapsulated yeast *Cryptococcus neoformans*, which most often affects the central nervous system. This is an opportunistic infection that occurs at a stage of profound immunodeficiency especially when reached by HIV.

The presence of *Cryptococcus neoformans* yeasts in the stool is exceptional and very rarely described.

We report 3 rare cases of disseminated cryptococcosis with detection of *Cryptococcus neoformans* yeasts in stools, diagnosed at the Central Laboratory of Medical Parasitology-Mycoology of Ibn Sina Hospital in Rabat.

Our patients were of Moroccan origin. The mean age was 31,6 years with a female predominance (2 women for 1 man). The clinical symptoms were dominated by fever, headache and diarrhea and it is the diagnosis of disseminated cryptococcosis which revealed the immunodeficiency in the 3 patients.

Detection of the yeast *Cryptococcus neoformans* in the stools of patients was made fortuitously at stool examination to discover large yeasts identified after staining with India ink and culture on Sabouraud media. Our patients had received medical treatment with amphotericin B and fluconazole. The evolution was marked by the death of all patients.

Cryptococcosis is a very serious opportunistic infection and the presence of *Cryptococcus neoformans* yeasts in stools, which is a rare and unique location, must not be underestimated by clinicians and biologists, it should be a routine part of the extension research post diagnosis of cryptococcal meningitis but may as well reveal the disease.

ملخص

العنوان : عندما تستعمر المستخفية الجهاز الهضمي: 3 حالات أخرى
(المختبر المركزي للطفيليات و علم الفطريات لمستشفى ابن سينا في الرباط)
الكلمات الأساسية : المستخفيات، البراز ، فيروس نقص المناعة البشرية
الكاتبة : الرايس شيماء

المستخفيات هي العدوى الفطرية التي تسببها خميرة مغلقة، المستخفية المورمة، والتي غالبا ما تؤثر على الجهاز العصبي المركزي . هي عدوى انتهازية تحدث في مرحلة من نقص المناعة الشديد وخاصة في حالات الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية.

وجود خميرة المستخفية المورمة في البراز هو استثنائي ونادرا جدا ما وصفت.

أوردنا ثلاث حالات نادرة من المستخفيات المنتشرة مع الكشف عن الخميرة المستخفية في البراز وتشخيصها في المختبر المركزي للطفيليات و علم الفطريات لمستشفى ابن سينا في الرباط.

كان مرضانا من أصل مغربي . متوسط العمر هو 31,6 عاما مع غلبة الإناث (2 إناث / 1 ذكور). الأعراض السريرية الأكثر تردد هي الحمى والصداع والإسهال وكان تشخيص المستخفيات المنتشرة هو الذي كشفت عن نقص المناعة في الحالات كلها.

جاء الكشف عن خميرة المستخفية المورمة في البراز عن طريق الصدفية في فحص البراز حيث كشف عن خمائر كبيرة الحجم , تم تحديد نوعها بعد تلوينها بحبر الهند و استنباتها في وسط سابورو . ثم علاج مرضانا بالأمفوتريسين ب والفلوكونازول وقد تميز التطور بوفاة جميع المرضى.

المستخفيات هي عدوى انتهازية خطيرة جدا و وجود خميرة المستخفية المورمة في البراز نادر ولا يجب الاستهانة به من قبل الأطباء وعلماء الأحياء، فهو ينبغي أن يكون جزءا روتينيا من الفحص الممدد بعد تشخيص مرض التهاب السحايا بالمستخفيات و قد يكون أيضا كاشفا للمرض.

Références bibliographiques



- [1] **M. Shoai Tehrani, C. Charlier-Woerther, O. Lortholary.** Cryptococcose. EMC-Maladies infectieuses 2014; Vol. II, No.2, 8-613-A-10.
- [2] **F. Dromer, O. Lortholary.** Cryptococcose. EMC-Maladies Infectieuses 1 2004; p: 21–37.
- [3] **J A. Barnett.** A history of research on yeasts 14: medical yeasts part 2, *Cryptococcus neoformans*. Yeast 2010; 27: 875–904.
- [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] **Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A.** *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. J Clin Microbiol 1999; 37:838-40.
- [6] **Boekhout JK, Teun FW, Diaz M.** Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondirianus* and *C. bacillosporus*. Taxon 2002, 51:p.3.
- [7] **Meyer, W., A. Castañeda, S. Jackson, M. Huynh, and E. Castañeda.** 2003. Molecular typing of IberoAmerican *Cryptococcus neoformans* isolates. Emerg. Infect. Dis. 9:189-195.
- [8] **Feng X, Yao Z, Ren D, Liao W.** Simultaneous identification of molecular and mating types within the *Cryptococcus* species complex by PCR-RFLP analysis. J Med Microbiol. 2008 Dec;57(Pt 12):1481-90. doi: 10.1099/jmm.0.2008/003665-0.

- [9] **Bovers M, Hagen F, Boekhout T.** Diversity of the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex. *Rev ideroam Micol* 2008; 25:S4-12.
- [10] **Fell JW, Boekhout T, Fonseca A, Scorzetti G, Statzell-Tallman A.** Biodiversity and systematics of basidiomycetous yeasts as determined by large-subunit rDNA D1/D2 domain sequence analysis. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2000 May;50 Pt 3:1351-71.
- [11] **J C. Melo, S. Srinivason, M. Scott, M. Raff.** *Cryptococcus albidus* meningitides. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 79-82.
- [12] **J L. Gluck.** Cryptococemia due to *Cryptococcus albidus*. *Southern Med J* 1987; 80: 511-3.
- [13] **T G. Bauters, D. Swinne, T. Boekhout, L. Noens, H J. Nelis.** Repeated isolation of *Cryptococcus laurentii* from the oropharynx of an immunocompromized patient. *Mycopathologia* 2002; 153: 133-5.
- [14] **P C. Liliang, C L. Liang, W L. Chang, H J. Chen, T M. Su, K. Lu, C H. Lu.** Shunt surgery for hydrocephalus complicating cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (5): 673-8.
- [15] **B. J Loftus, E. Fung et al.** The genome of the basidiomycetous yeast and human pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Science* 307 2005; (5713): 1321-1324.
- [16] **C M. Hull, J Heitman.** Genetics of *Cryptococcus neoformans*. *Annual Review of Genetics* 2002; 36: 557-615.

- [17] **M. Gari-Toussaint, V. Mondain-Miton.** Cryptococcose. Encycl.Méd. Chir (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses 1996, 8-613-A-10; 7p.
- [18] **H. Noël.** Cryptococcosis with hyphal forms. A study of the varieties seen in a human cutaneous lesion. Ann Anat Pathol 1972 Oct-Dec; 17(4):509-16.
- [19] **D. Raoux-Barbot.** Mise au point d'une technique de sérotypage des souches de *Cryptococcus neoformans*. Mémoire, 2010, École pratique des hautes études science de la vie et de la terre, Sorbonne-Paris.
- [20] **M R. Edwards, M A. Gordon, E W. Lapa, W C. Ghiorse.** Micromorphology of *Cryptococcus neoformans*. Journal of Bacteriology 1967; 94: 766–777.
- [21] **P. Tattevin, D. Vittecoq.** La cryptococcose: mise au point. Lettre de l'infectiologue 1998 ; 13 :16-29.
- [22] **I. Bose, A J. Reese et al.** A yeast under cover: the capsule of *Cryptococcus neoformans*. Eukaryot Cell 2003; 2(4): 655-663.
- [23] **. F. Dromer, S. Mathoulin, B. Dupont, A. Laporte.** Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). French Cryptococcosis Study Group. Clin Infect Dis 1996; 23(1): 82-90.
- [24] **J. A. Fraser, S S. Giles et al.** Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island *Cryptococcus gattii* outbreak. Nature 2005; 437:1360-4.
- [25] **F. Dromer, S. Mathoulin-Pelissier, O. Launay, O. Lortholary.** Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. PLoS Med 2004; 4(2): e21.

- [26] **S E. Kidd, P J. Bach et al.** *Cryptococcus gattii* dispersal mechanisms, British Columbia, Canada. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(1): 51-7.
- [27] **A K. Sangare.** Diagnostic de la Cryptococcose neuroméningée chez les patients VIH/SIDA à Bamako, Mali. Thèse de médecine, 2009-2010, N°228/P, Faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie, Mali.
- [28] **D. Swinne, H. Taelman, J. Batungwanayo, A. Bigirankana, J. Bogaerts.** Ecology of *Cryptococcus neoformans* in central Africa. *Med Trop Mars* 1994; 54(1): 53-5.
- [29] **B. J. Park, K A. Wannemuehler, B J. Marston, N. Govender, P G. Pappas, T. M. Chiller.** Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *Aids* 2009; 23(4): 525-30.
- [30] **Direction** d'épidémiologie et de lutte contre les maladies (DELM), Ministère de la santé, Service des MST-SIDA.
- Situation épidémiologique relative au VIH/SIDA au Maroc- Données épidémiologiques au 31 décembre 2013.
- [31] **B. J. Park, K. A. Wannemuehler et al.**
- Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS.
- AIDS* 2009; 23(4): 525-530.

- [32] **H. Dussauze, I. Bourgault, M. Doleris, J Prinseau, A. Baglin, T. Hanslika,**
Corticothérapie systémique et risque infectieux
La Revue de médecine interne 2007 ; 28 :p.841–851
- [33] **M. Revest, O. Decaux, T. Frouget, C. Cazalets, J D. Albert, S. Chevrier, C. Guiguen, P. Jego, B. Grosbois.** Article original :
Infections à cryptocoque chez des patients non VIH.
À propos de quatre cas et revue de la littérature. La Revue de médecine interne 27 (2006), p .203–208.
- [34] **B. Kilani, H. Tiouiri Benaissa, L. Ammari, E. Chaker, T. Ben Chaabane**
Cryptococcose neuroméningée chez un patient traité pour un lymphome non Hodgkinien.
Journal de Mycologie Médicale (2007), 17 :191—193.
- [35] **P. Jego, A. Le Strat, C. Camus, A. Gatel, B. Grosbois, R. Leblay**
Cryptococcose neuroméningée et leucémie lymphoïde chronique : à propos d’une observation.
Revue de la littérature. Rev Med Int 2000, 21: p.83–5.
- [36] **S. Vigouroux, O. Morin, N. Milpied, B. Mahé, M J. Rapp, J L. Harousseau** Infections à *Cryptococcus neoformans* dans les hémopathies malignes.
Rev Méd Interne 2000, 21:955-960.

- [37] **P. Patoz, M. Massongo, C. Rose, E. Senneville.** Cryptococcose osseuse chez une patiente porteuse d'une leucémie lymphocytaire traitée par fludarabine-cyclophosphamide-rituximab. *Journal de Mycologie Médicale* (2013) 23, 57—63
- [38] **H. Trabelsi , S. Néji, H. Sellami, S. Yaich et al.** Invasive fungal infections in renal transplant recipients: About 11 cases. *Models MYCMED-419*; No. of Pages 6
- [39] **G. Pereta, A. Picarda, O. Corneloupb, H. Begueretc, C. Raheison-Semjena.** Cryptococcose disséminée et sarcoïdose pulmonaire : une association fortuite ? *Revue de Pneumologie Clinique* 2014 ; 70(3) :164-168.
- [40] **N. Girard, V. Cottin, A. Hot, B. Etienne-Mastroianni, C. Chidiac, J.F. Cordier.** Infections opportunistes et sarcoïdose. *Revue des Maladies Respiratoires* 2004 21(6) : 1083-1090.
- [41] **Lortholary O, Nunez H, Brauner MW, Dromer F.** Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004 Apr;25(2):145-57.
- [42] **Duane R, Hospental, Michael G, Rianldi.** Diagnosis and treatment of human mycosis. *Human Press* 2008;p. 257- 265.
- [43] **Singh N, Perfect JR.** Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 :p.1192-9.
- [44] **Ely EW, Peacock JE Jr, Haponik EF, Washburn RG.** Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. *Medicine (Baltimore).* 1998 May;77(3):153-67.

- [45] **LaGatta MA, Jordan C, Khan W, Toomey J.** Isolated pulmonary cryptococcosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92:682-4.
- [46] **Pastagia M, Caplivski D.** Disseminated cryptococcosis resulting in miscarriage in a woman without other immunocompromise: a case report. *Int J Infect Dis.* 2010 May;14(5):e441-3. doi: 10.1016/j.ijid.2009.05.020. Epub 2009 Aug 13.
- [47] **K. Leongson.** Étude de l'infection au *Cryptococcus* chez la souris transgénique exprimant le génome du VIH-1. Mémoire, 2011, Université de Montréal-Canada.
- [48] **De Jesus, M., A. M. Nicola, et al.** Capsular localization of the *Cryptococcus neoformans* polysaccharide component galactoxylomannan." *Eukaryot Cell* 2009 8(1): 96-103.
- [49] **G. Janbon.** *Cryptococcus neoformans* capsule biosynthesis and regulation. *FEMS Yeast Res* 2004 4(8): 765-771.
- [50] **S. Frases, A. Salazar et al.** *Cryptococcus neoformans* can utilize the bacterial melanin precursor homogentisic acid for fungal melanogenesis. *Appl Environ Microbiol* 2007 ; 73(2): 615-621.
- [51] **Nosanchuk, J. D., A. L. Rosas, et al.** Melanisation of *Cryptococcus neoformans* in human brain tissue. *Lancet* 2000; 355(9220): 2049-2050.
- [52] **Liu, G. Y., V. Nizet.** Color me bad: microbial pigments as virulence factors. *Trends Microbiol* 2009; 17(9): 406-413.

- [53] **Perfect, J. R.** *Cryptococcus neoformans*: the yeast that likes it hot. FEMS Yeast Res 2006; 6(4): 463-468.
- [54] **G B. Huffnagle, M F. Lipscomb, J A. Lovnik, K A. Hoag, N E. Street**
The role of CD4+ and CD8+ T cells in the protective inflammatory response to a pulmonary cryptococcal infection J LEUKOC BIOL 1994; 55: P 35-42.
- [55] **R R. Yuan, A. Casadevall. , J. Oh, M D. Schraff.** T cells cooperate with passive antibody to modify *Cryptococcus neoformans* infection in mice. PROC NATL ACAD.SCI (USA), 1997; 94:2483-8.
- [56] **J E. BENNETT.** Cryptococcose. Principes de Médecine Interne, 15è Edition. Paris: Flammarion, 2002; 1174-5.
- [57] **R M. Szymański, J. Gizińska, R B. Podlasin.** Disseminated cryptococcosis as primary manifestation of HIV infection– case report. hiv & aids review (2008); 7 (3): 25-28.
- [58] **I. Takaharu, K. Chikako, Y. Yuki, F. Fukumi**
Disseminated Cryptococcosis- Induced Skin Ulcers in a Patient with Autoimmune Hepatitis . Case Rep Dermatol 2014;6:98–102
- [59] **D. CHABASSE, C. GUIGUEN, N A. CONTET.** Mycologie Médicale. Paris: Masson, 1999; 324p.
- [60] **A T. Jose, N. Poloni, R. Liane, C F. Voegeli, A C. Pasqualotto.** Cryptococcus within a urinary cast. Kidney International 2013; 84:218
- [61] **Z U. KHAN.** Smoking, Melanization, and Cryptococcosis: Is There a Connection? J Clin Microb 2006; 44:1207.

- [62] **R K. KUMAR, AWJ. LYKK.** Disseminated cryptococcosis with ocular involvement. Aust N Z J Med 1979; 9: 444-7.
- [63] **H. Harrabi, M. Medhaffar, L. Kammoun, I. Maaloul,** A probably isolated subclavicular lymphadenopathy in acute leukemia: An unusual localisation of cryptococcosis .Journal de Mycologie Médicale 2010 ; 20, 227—230
- [64] **A.Sood, R. Lata, S. Chauhan, K. Thakur, S.C. Jaryal.** Rare Case of Primary Supraclavicular Lymphadenitis due to *Cryptococcus Neoformans* in an HIV Infected Patient. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Feb, Vol-8(2):137-138
- [65] **B. Johannssona, J. John Callaghan.** Prosthetic hip infection due to *Cryptococcus neoformans*: case report. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 64 2009; 76–79.
- [66] **Breton.** Syndrome de reconstitution immune. Réanimation 2009 ; 18 :p. 294-300.
- [67] **Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC Jr, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, Visnegarwala F.** The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2005 Apr 1;40(7):1049-52. Epub 2005 Mar 1.
- [68] **Huppmann AR, Orenstein JM.** Opportunistic disorders of the gastrointestinal tract in the age of highly active antiretroviral therapy. Hum Pathol. 2010 Dec;41 (12):1777-87. doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.007.

- [69] **Vishwanath Sathyanarayanan, Ragini Bekur, Abdul Razak*, Joydeep Chakraborty.** Clinical profile of disseminated cryptococcal infection-a case series. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* (2010)818-820.
- [70] **W L. Hu, H J. Hu,** Extrahepatic biliary cryptococcosis: A case report *Journal of Digestive Diseases* 2011; 12; 500–504.
- [71] **Guido Sciaudone, Gianluca Pellino, Ilaria Guadagni, Anna Somma, Francesco P. D'Armiento , Francesco Selvaggi.** Disseminated *Cryptococcus neoformans* infection and Crohn's disease in an immunocompetent patient. *Journal of Crohn's and Colitis* (2011) 5, 60–63.
- [72] **Rupashree Sundar, Lakshmi Rao, Geetha Vasudevan, Pruthvi Baise Chandrappa Gowda, RauNeeleshwar Radhakrishna.** Gastric cryptococcal infection as an initial presentation of AIDS: a rare case report. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* (2010)79-80.
- [73] **Unat EK, Pars B, Kosyak JP.** A case of cryptococcosis of the colon. *Br Med J* 1960;2:1501–2.
- [74] **Chaitowitz M, Shaw ML, Mokoena TR.** Gastrointestinal cryptococcosis presenting as spontaneous jejunal perforation in a nonimmunocompromised host. *Dig Dis Sci* 2003;48:1196–9.
- [75] **Melato M, Gorji N.** Primary intestinal cryptococcosis mimicking adenomatous polyp in an HIV-negative patient. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1592–3.

- [76] **Saha S, Agarwal N, Srivastava A, Kumar A.** Perforation peritonitis due to gastrointestinal cryptococcosis as an initial presentation in an AIDS patient.
Singapore Med J 2008;49:e305–7.
- [77] **Mabee CL, Mabee SW.** Cirrhosis: a risk factor for cryptococcal peritonitis. Am J Gastroenterology **1995;90:2042–2045.**
- [78] **Hutto JO, Bryan CS, Greene FL, White CJ, Gallin JI.** Cryptococcosis of the colon resembling Crohn's disease in a patient with the hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection (Job's) syndrome. Gastroenterology 1988;94:808–12.
- [79] **Jacobs DH, Macher AM, Handler R, Bennett JE, Collen MJ, Gallin JI.** Esophageal cryptococcosis in a patient with the hyperimmunoglobulin E-recurrent infection (Job's) syndrome. Gastroenterology 1984;87:201–3.
- [80] **Song JC, Kim SK, Kim ES, Jung IS, Song YG, Yu JS, et al.** A case of colonic cryptococcosis. Korean J Gastroenterol 2008;52:255–60.
- [81] **Unat EK, Pars B, Kosyak JP.** A case of cryptococcosis of the colon. Br Med J 1960;2:1501–2.
- [82] **W L. Hu, H J. Hu,** Extrahepatic biliary cryptococcosis: A case report. Journal of Digestive Diseases 2011; 12; 500–504

- [83] **Rupashree Sundar, Lakshmi Rao, Geetha Vasudevan, Pruthvi Baise Chandrappa Gowda, RauNeeleshwar Radhakrishna.** Gastric cryptococcal infection as an initial presentation of AIDS: a rare case report. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* (2010)79-80.
- [84] **Takos MJ.** Experimental cryptococcosis produced by the ingestion of virulent organisms. *N Engl J Med* 1956;254:598-601.
- [85] **Riera CM, Masih DT, Nobile R.** Experimental cryptococcosis in guinea pigs. *Mycopathologia*. 1983 Jun 20;82(3):179-84.
- [86] **J.R. Green, G.S. Bulmer.** Gastrointestinal inoculation of *Cryptococcus neoformans* in mice. 1979, Vol. 17, No. 3 , Pages 233-240. (doi:10.1080/00362177985380351).
- [87] **Anderson DA, Sagha HM.** Persistence of infection in mice inoculated intranasally with *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathologia*. 1988 Dec;104(3):163-9.
- [88] **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;23:82–90.
- [89] **Washington K, Gottfried MR, Wilson ML.** Gastrointestinal cryptococcosis. *Mod Pathol* 1991;4:707–11.
- [90] **Bonacini M, Nussbaum J, Ahluwalia C.** Gastrointestinal, hepatic, and pancreatic involvement with *Cryptococcus neoformans* in AIDS. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:295–7.

- [91] **Trevenzoli M, Lanzafame M, Lazzarini L, Carretta G, Vento S, Concia E.** Esophageal cryptococcosis in a patient with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1981–2.
- [92] **Das CJ, Pangty GS, Hari S, Hari P, Das AK.** Biliary cryptococcosis in a child: MR imaging findings. *PediatrRadiol* 2006; 36: 877–80.
- [93] **Yayoi Matsuda.** Successful management of cryptococcosis of the bilateral adrenal glands and liver by unilateral adrenalectomy with antifungal agents: a case report. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:340
- [94] **Nara S, Sano T, Ojima H et al.** Liver cryptococcosis manifesting as obstructive jaundice in a young immunocompetent man: report of a case. *Surg Today* 2008;38: 271–4.
- [95] **Anurag Rohtagi MD, Anuradha Aggarwal MD, Mukesh Kumar Chabra MD, Amol Sonyabapu Dahale MD.** Disseminated Cryptococcosis with Hepatic Dysfunction as the Initial Manifestation in an Immunocompetent Adult. *Arch Iran Med.* 2013; 16(5): 303 – 305.
- [96] **Kothari AA, Kothari KA.** Hepatobiliary dysfunction as initial manifestation of disseminated cryptococcosis. *Indian JGastroenterol* 2004; 23: 145–6.
- [97] **Law JK, Amar JN, Kirby SD, Zetler PJ, Enns RA.** Colonic cryptococcus infection. *Gastrointest Endosc* 2007;65:525–6. discussion 526.
- [98] **Daly JS, Porter KA, Chong FK, Robillard RJ.** Disseminated, nonmeningeal gastrointestinal cryptococcal infection in an HIV-negative patient. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1421–4.

- [99] **Zelman S, O'Neil RH, Plaut A.** Disseminated visceral torulosis without nervous system involvement with clinical appearance of granulocytic leukemia. *Am J Med* 1951;11:658–64.
- [100] **Srur E, Misad C, Henríquez A.** Extra meningeal cryptococcosis in a patient with AIDS. *Rev Med Chil.* 1995 Aug;123(8):1009-12.
- [101] **MARC GIRARDIN,VINCENT GRELOZ, ANTOINE HADENGUE .** Cryptococcal Gastroduodenitis: A Rare Location of the Disease. doi:10.1016/j.cgh.2009.09.036
- [102] **Nawabi DH, Ffolkes L, O'Bichere A.** Cryptococcal small-bowel obstruction in an HIV-positive patient. *J R Soc Med* 2005;98:513–4.
- [103] **Chalasani N, Wilcox CM, Hunter HT, Schwartz DA.** Endoscopic features of gastroduodenal cryptococcosis in AIDS. *Gastrointest Endosc* 1997;45:315–7.
- [104] **Molino D, Salvatore De Santo L, Delfino M, Insabato L, Ferraraccio F, Cirillo M, et al.** Anasarca caused by *Cryptococcus neoformans* after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:478–83.
- [105] **S. GARRO, A. J BAVA.** *Cryptococcus neoformans* en el contenido gástrico de un paciente con SIDA. *Revista Argentina de Microbiología* (2006) 38: 206-208
- [106] **Van Calck M, Motte S, Rickaert F, Serruys E, Adler M, Wybran J.** Cryptococcal anal ulceration in a patient with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1306–8.

- [107] **Muhammad Wasif Saif, MD, MBBS, Mohan Raj.** Cryptococcal Peritonitis Complicating Hepatic Failure: Case Report and Review of the Literature. *J Appl Res.* 2006 January 1; 6(1): 43–50.
- [108] **Baligh Ramzi Yehia, Michael Eberlein, Stephen D Sisson and David N Hager.** Disseminated cryptococcosis with meningitis, peritonitis, and cryptococchemia in a HIV-negative patient with cirrhosis: a case report. *Cases Journal* 2009, 2:170 doi:10.1186/1757-1626-2-170.
- [109] **Albert-Braun S, Venema F, Bausch J, Hunfeld KP, Scha"fer V.** *Cryptococcus neoformans* peritonitis in a patient with alcoholic cirrhosis: case report and review of the literature. *Infection* 2005;33: 282–8.
- [110] **Yinnon AM, Solages A, Treanor JJ.** Cryptococcal peritonitis: report of a case developing during continuous ambulatory peritoneal dialysis and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993;17:736–41.
- [111] **Stiefel P, Pamies E, Miranda ML.** Cryptococcal peritonitis: report of a case and review of the literature. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1618–1622. [PubMed: 10430306]
- [112] **Clift SA, Bradsher RW.** Peritonitis as an indicator of disseminated cryptococcal infection. *Am J Gastroenterology* 1982;77:922–924.
- [113] **Guido S.** Disseminated *Cryptococcus neoformans* infection and Crohn's disease in an immunocompetent patient. *Journal of Crohn's and Colitis* (2011) 5, 60–63.
- [114] **Osawa R, Singh N.** Colitis as a manifestation of infliximab-associated disseminated cryptococcosis. *Int J Infect Dis* 2010;14:e436–40

- [115] . **Hurd DD, Staub DB, Roelofs RI, Dehner LP.** Profound muscle weakness as the presenting feature of disseminated cryptococcal infection. *Rev Infect Dis* 1989;11:970–4.
- [116] **De Otero J, Flor A, Corte´s E, Cuenca A, de Torres I, Capdevilea JA.** Cryptococcal gastrointestinal ulcerations in an HIV-positive patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994;12:176–7.
- [117] **Goenka MK, Mehta S, Yachha SK, Nagi B, Chakraborty A, Malik AK.** Hepatic involvement culminating in cirrhosis in a child with disseminated cryptococcosis. *J Clin Gastroenterol.* 1995 Jan;20(1):57-60.
- [118] **M. Chayakulkeeree, JR.** Perfect. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006 Sep; 20(3):507-44, v-vi.
- [119] **Aoufi S, Agoumi A, Seqat M.** La cryptococcose neuroméningée chez le sujet immunodéprimé au CHU de Rabat (Maroc). *Ann Biol Clin* 2008 ; 66 (1) : 79-81.
- [120] Manuel coffret AUXACOLOR™ 2 de BIO-RAD®
http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/parasito3an_cryptococcose.pdf
- [122] <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/cryptococcose/site/html/4.html#4>
- [123] Valter José Sillero-Filho et al.
CEREBELLAR CRYPTOCOCCOMA SIMULATING METASTATIC NEOPLASM. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2-A):290-292.

- [124] Manuel coffret CRYPTO PASTOREX™ de BIO-RAD®
- [125] <http://www.vidal.fr/>
- [126] Agoumi Abdelaziz, et al.
Précis de Parasitologie médicale.
Collection Médika®, Edition Horizons Internationales, mars2007 :557-565.
- [127] **JR. Perfect, WE. Dismukes** Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2010 Feb 1; 50(3):291-322.
- [128] **AE. Brouwer, A. Rajanuwong, W. Chierakul, GE. Griffin, RA. Larsen, NJ. White, TS. Harrison** Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial.
Lancet. 2004 May 29; 363(9423):1764-7.
- [129] **F. Dromer, C. Bernede-Bauduin, D. Guillemot, O. Lortholary**: French Cryptococcosis Study Group.
Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis.
PLoS One. 2008 Aug 6; 3(8):e2870. doi: 10.1371/journal.pone.0002870.
- [130] **H. Mayanja-Kizza, K. Oishi, S. Mitarai, H. Yamashita, K. Nalongo et al.** Combination therapy with fluconazole and flucytosine for cryptococcal meningitis in Ugandan patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1998 Jun;26(6):1362-6.

- [131] **E. Martínez, M A. García-Viejo, M A. Marcos, J B. Pérez-Cuevas et al.** Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy.
AIDS. 2000 Nov 10;14(16):2615-7.
- [132] **W G. Powderly, M S. Saag, G A Cloud, P. Robinson, RD. Meyer et al.** A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group.
N Engl J Med. 1992 Mar 19; 326(12):793-8.
- [133] **HF. Nadrous, VS. Antonios , CL. Terrell, JH. Ryu** Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients.
Chest. 2003 Dec;124(6):2143-7.
- [134] **JC. Nussbaum, A. Jackson, D. Namarika, J. Phulusa, J. Kenala, C. Kanyemba et al.** Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. Clin Infect Dis. 2010 Feb 1; 50(3):338-44.
- [135] **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):572-574.

- [136] **Bava AJ, Viola M, Macías J.** Presencia de *Cryptococcus neoformans* en materia fecal de una paciente diarreica con SIDA. Prensa Med Argent 2001; 88: 286-9.
- [137] **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): 249-52
- [138] **P. Dellamonica.** Diarrhées et infection à VIH. Médecine et maladies infectieuses 33 (2003) 105s-110s

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 humaine.*
- *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.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"

سنة : 2014

أطروحة رقم: 83

عندما تستعمر المستخفية الجهاز الهضمي :

3 حالات أخرى

(المختبر المركزي للطبيليات و علم الفطريات لمستشفى ابن سينا بالرباط)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : شيماء الرايس

المرددة في : 25 غشت 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: المستخفيات - البراز - فيروس نقص المناعة البشرية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : الحسين بالوش

مشرفة

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة : سارة عوفي

أستاذة في علم الطفيليات

أعضاء

السيد : ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : اكرام الرايحي

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز الهضمي و الكبد