



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 086

La cryptococcose chez les patients vivant avec le VIH– Expérience du service des maladies infectieuses au CHU Mohamed VI de Marrakech

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/03/2022

PAR

Mr. **Youness Oulachger**

Né le 14 Septembre 1994 à taroudant

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Cryptococcus neoformans – Méningite – Vih – Sida – Antiretroviraux

JURY

Mme. **N. TASSI**

Professeur de maladies infectieuses

PRESIDENT

Mme. **F. IHBIBANE**

Professeur agrégée de maladies infectieuses

RAPPORTEUR

M. **R.MOUTAJ**

Professeur de parasitologie

Mme **N.SORAA**

Professeur de microbiologie–Virologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ
أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ وَادْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ
فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل

الآية 19



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

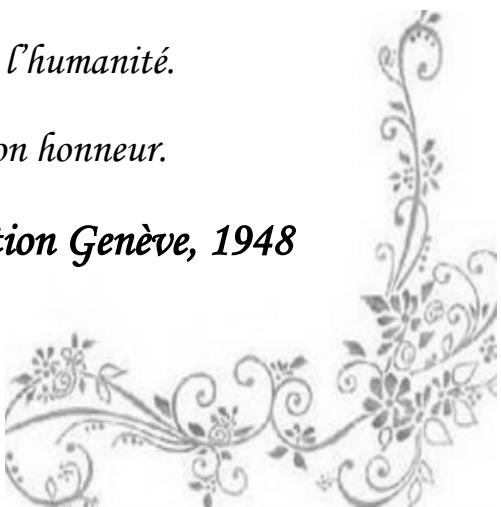
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales

D'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie

AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie– obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie– réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie– clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto–rhino–laryngologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie–

Abderrahman			réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Miriame	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie– embyologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro–entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto–rhino–laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie–virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI	Ophtalmologie

		Redouane	
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie–réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie–réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SALLAHI Hicham	Traumatologie– orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie–mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro–entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



DEDICACES





Tout d'abord à Allah

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont permis de monter vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse...



الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات



Tout d'abord à ALLAH

*Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la
patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin, Je lui dois ce que
je suis devenue.*

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

A mon très cher HONORABLE Père : Omar OULACHGER

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis à mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et tes hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

A ma très chère Mère Naïma EL FOUZARI

Aucun mot ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi, Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Merci pour tous tes sacrifices, merci pour ta bonté, merci pour ta tendresse et ton grand amour.

En ce jour, j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi. Puisse dieu, tout puissant te préserver du mal, combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا
كَمَا رَّبَّنَا فِي صَفِيرَا

سورة الاسراء 24

À mon cher frère OUSSAMA,

Le meilleur frère qu'on puisse avoir, à tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes et nos bêtises. Je te dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour toi, Qu'aucun mot ne le saurait exprimer.

À mon cher frère AMINE,

Pour tous les Moments de joie et de rire qu'on a partagés, je te dédie ce travail pour t'exprimer tout mon amour et mon affection. Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût. Je te remercie pour tout ce que tu es, et je te souhaite beaucoup de réussite dans tes études mais aussi dans tout le reste

A ma chère petite soeur LAMIA,

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour toi, ta joie et ta gaieté me comble de bonheur. Puisse Dieu te garder, éclairer ta route et t'aider à réaliser à ton tour tes vœux les plus chers.

A la mémoire de ma grande mère maternelle :

Puisse Dieu, le tout puissant, vous avoir en sa sainte miséricorde. Vous êtes loin des yeux mais vivants dans mon esprit et proche de mon cœur.

A la mémoire de : mon oncle Hamid oulachger / ma tante Khadija oulachger

Vous êtes et vous resterez toujours dans mon esprit et dans mon cœur. Que cette thèse soit pour vous l'expression de ma gratitude et mon affection les plus profondes. J'aurais tant aimé partager ces moments avec vous, mais c'est ainsi qu'ALLAH l'a voulu. Je prie le tout puissant qu'il vous accorde sa sainte miséricorde et que les portes du paradis vous soient grandes ouvertes.

AMEN

A mes grands parents

*A celles qui illuminent notre vie et la rendent plus sereine et joyeuse,
celles qui m'ont accompagné par leurs prières et leurs bénédictions.
Qu'Allah vous accorde le paradis et vous procure bonheur, santé et longue
vie.*

A toute ma famille (OULACHGER et EL FOUZARI), mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour
vos encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour
que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu
le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

A Mes très chers amis

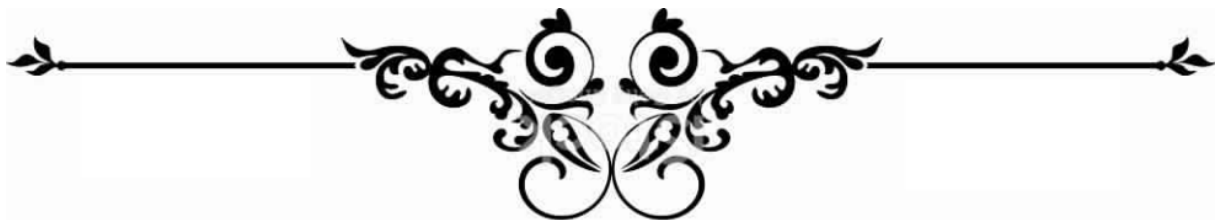
*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Vous êtes
pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant
de ma reconnaissance Et des sentiments de fraternité qu'on partage. Merci
pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je vous dédie ce travail en
témoignage de notre sincère amitié, que j'espère durera toute la vie.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement
omis de citer.*

*a tous ceux qui ont contribué de pres ou de loin a
l'élaboration de ce travail.*



REMERCIEMENTS



A notre professeur et Présidente de thèse,

Madame TASSI NOURA

Professeur de l'enseignement supérieur de maladies infectieuses

*Chef de service de maladies infectieuses, CHU Mohamed VI de
Marrakech*

*Je ne saurais trouver les mots pour vous remercier pour l'honneur
que vous me faites en acceptant la présidence du jury de ma
thèse, malgré vos responsabilités et votre calendrier chargé. Pour
moi, c'est l'occasion de vous exprimer, Professeur, mon admiration
pour vos qualités humaines, votre modestie, votre sympathie et
votre compétence professionnelle. Veuillez accepter, Professeur,
mes sincères remerciements pour votre présence et votre
engagement.*

A mon maître et Rapporteur de thèse,

Madame IHBIBANE FATIMA

Professeur Agrégé de maladies infectieuses

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et nous espérons être à la hauteur.

Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux.

Je vous suis très reconnaissant pour tout le temps et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations, Pour tous vos efforts incomparables, Pour toutes ces longues heures dépensées à m'expliquer, pour toutes ces informations si précieuses, gratuitement livrées, ainsi que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-paires. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément ému et resteront pour moi un exemple à suivre.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haute estime.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur MOUTAJ RADOUANE
Professeur de l'enseignement supérieur de parasitologie
mycologie

*C'est pour moi un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi
cet honorable jury.*

*Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles,
ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous
inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Veuillez recevoir, cher Maître, l'expression de mon respect et de
mes plus Profonds remerciements.*

À Notre maître et juge de thèse
PR SORAA NABILA
PROFESSEUR de l'enseignement supérieur de microbiologie-
virologie.

*Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous
faites en siégeant dans notre jury. Je suis particulièrement touché
par la gentillesse avec laquelle vous m'avez toujours accueilli.*

*Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre
charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur
et m'inspirent une grande admiration.*

*Permettez-moi, chère maître de vous exprimer mon profond respect
et ma haute considération.*



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

3TC	:	Lamivudine
5FC	:	Flucytosine ou 5 fluorocytosine
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
Ag	:	Antigène
AmB	:	Amphotéricine B
AmBd	:	Amphotéricine B déoxycholate
ARN	:	Acide ribonucléique
ARV	:	Antirétroviraux
ATV	:	Atazanavir
AZT	:	Zidovudine
CN	:	Cryptococcus neoformans
CCP	:	Cryptococcose cutanée primitive
CDC	:	Centers for Diseases Control
CGB	:	Canavanine–Glycine–Bleu de bromothymol
CMI	:	Concentration Minimale Inhibitrice
CMV	:	Cytomégalovirus
CNM	:	Cryptococcose neuroméningée
CNRMA	:	Centre National de Référence de la Mycologie et des Antifongiques
D4T	:	Stavudine
DDI	:	Didanosine
DOPA	:	3,4–dihydroxyphénylalanine
EFV	:	Efavirenz
ELISA	:	Ezyme Linked ImmunoSorbent Assay
EUCAST	:	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GalXM	:	galactoxylomannane
Gp	:	Glycoprotéine
GXM	:	Glucuronoxylomannane
HE	:	Hématéine éosine
HTIC	:	Hypertension intracrânienne
IDV	:	Indinavir
IFN-γ	:	Interféron Gamma
Ig	:	Immunoglobuline

IL	:	Interleukine
IRIS	:	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
IST	:	Infections sexuellement transmissibles
LBA	:	Liquide bronchoalvéolaire
LCR	:	liquide céphalorachidien
LDH	:	Lactico-déshydrogénase
LPV/RTV	:	Lopinavir / Ritonavir
MGG	:	May Grunwald Giemsa
NCCLS	:	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NFS	:	Numération Formule Sanguine
NS	:	Non spécifié
OMS	::	Organisation mondiale de la santé
PCB	:	Pomme de terre, Carotte, Bile
PNLS	:	Le Programme national de lutte contre les IST et le SIDA au Maroc
PVVIH	:	Patient vivant avec le VIH
PS	:	Polysaccharidiques
RAT	:	Riz Agar Tween
SA	:	Sabouraud- Actidione
SC	:	Sabouraud-chloramphénicol
SDRA	:	Syndrome de détresse respiratoire aigüe
SIDA	:	Syndrome d'immunodéficience aigüe
SNC	:	Système Nerveux Central
SOD	:	Superoxyde dismutase
Sp	:	Spécificité
SS	:	Sabouraud Simple
TDM	:	Tomodensitométrie
TH	:	Lymphocyte T Helper
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine



PLAN



INTRODUCTION	01
MATÉRIELLE ET MÉTHODES	04
RÉSULTATS	07
I. Données socio-démographiques	08
1. Âge	08
2. Sexe	08
3. Origine	09
4. Statut matrimonial	10
II. Données sur l'infection à vih	11
1. Mode de contamination par le VIH	11
2. Circonstances de découverte	12
3. Statut immuno-virologique	12
3.1 Nombre de lymphocytes T-CD4 au moment du diagnostic	12
3.2 Charge virale au moment du diagnostic de la cryptococcose	13
3.3 Taux initial de lymphocytes T CD4	13
3.4 Charge virale (VIH) initiale	13
4. Infections opportunistes, ou cancer opportuniste et maladies classant sida	13
5. Stade de la maladie (cdc)	15
III. Données sur l'infection à cryptocoque	15
1. données cliniques	15
1.1. Délai par rapport a la découverte du VIH	15
1.2. Mode d'installation	16
1.3. Durée d'évolution des symptômes avant l'hospitalisation	17

1.4. Signes cliniques	17
2. données paracliniques	21
2.1.Examen ophtalmologique : fond d'œil	21
2.2.Tomodensitométrie (TDM)	21
2.3.Imagerie par résonance magnétique (IRM)	22
2.4.Biologie	23
IV. Données thérapeutiques	28
1. Traitement antifongique	28
2. La ponction lombaire soustractive	30
3. Traitement antirétroviral (arv)	30
4. Autres médicaments	31
V. Évolution	31
1. Évolution favorable	31
2. Evolution defavorable : décès	32
2.1.Causes du décès	33
2.2.Facteurs de mauvais pronostic	33
3. Rechutes	34
4. Effets secondaires du traitement antifongique	35
DISCUSSION	36
I. Historique	37
II. épidémiologie	38
III. prévalence – incidence	38
1. Prévalence	38
2. Incidence	39
IV. Physiopathologie	39

1. Agent pathogène	39
1.1. Taxonomie	39
1.2. Morphologie	40
1.3. Ultrastructure	40
2. Réservoir du germe	43
3. Mode de contamination et dissémination de l'infection	43
4. Les facteurs de développement de la cryptococcose	44
4.1. la virulence du germe	44
4.2. L'importance de l'inoculum	46
4.3. Les moyens de défense de l'hôte	46
V. les facteurs favorisant la cryptococcose	48
1. Le VIH :	48
1.1. Rappels sur le VIH	48
1.2. Classification	48
1.3. Situation épidémiologique du VIH au Maroc	49
1.4. Cryptococcose et vih	50
2. Autres facteurs favorisants	50
2.1. Sexe	50
2.2. Âge	51
VI. manifestations cliniques de la cryptococcose neuro-meningée	52
1. Formes localisées	53
2. Formes disséminées	53
2.1. Atteinte méningoencéphalique et hypertension intracrânienne	53
2.2. Atteinte pulmonaire	56
2.3. Atteinte cutanée	57
2.4. Fongémie	57

2.5. Atteinte urinaire et prostatique	58
2.6. Atteinte oculaire	58
2.7. Atteinte ostéoarticulaire	59
2.8. Atteinte digestive	59
2.9. Autres atteintes	60
VII. Examens complémentaires	60
1. Diagnostic biologique	60
1.1. Étude cytologique et biochimique du LCR	61
1.2. Diagnostic mycologique de la cryptococcose	62
2. Diagnostic immunologique (indirect)	67
2.1. Recherche d'Antigènes	67
2.2. Recherche d'Anticorps	69
3. Diagnostic histologique	69
4. Autres examens complémentaires	70
5. Bilan d'extension	70
5.1. Examen ophtalmologique :	70
5.2. Radiologie du thorax	71
5.3. Tomodensitométrie (TDM)	72
5.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	72
VIII. Traitement	73
1. Traitement antifongique	73
1.1. Molécules	73
2. Recommandations de bonne pratique de l'OMS 2014	75
2.1. Traitement de la Cryptococcose isolée chez les patients séropositifs au VIH	75
3. Traitement antirétroviral (ARV)	83

IX. Evolution –pronostic	85
1. Évolution sous traitement	85
2. Surveillance d'un patient atteint de méningite à cryptocoque	86
3. Évolution favorable	87
4. Évolution défavorable	87
 CONCLUSION	 89
 RESUMES	 93
 ANNEXE	 100
 BIBLIOGRAPHIE	 106



INTRODUCTION



La cryptococcose est une infection opportuniste, cosmopolite à évolution subaigüe ou chronique causant environ 1 million de cas et 625 000 décès chaque année dans le monde.

Elle est due à une levure encapsulée à fort pouvoir pathogène : *Cryptococcus neoformans*(CN).

C'est une mycose opportuniste qui touche préférentiellement les sujets immunodéprimés et en premier lieu les patients séropositifs au VIH, dont l'épidémiologie a profondément évolué ces dernières années.

Au début des années 1980, la cryptococcose a augmenté au cours de la pandémie du SIDA, mais l'incidence de cette mycose a considérablement diminué avec l'amélioration de la thérapie antirétrovirale en 1996.

Elle est révélatrice de l'infection à VIH dans 29% des cas.

La maladie se présente le plus souvent sous forme d'une méningoencéphalite disséminée dont la mortalité atteint les 100% en l'absence de prise en charge thérapeutique ; et de l'ordre de 20% malgré les traitements antifongiques adaptés. La cryptococcose neuroméningée (CNM) est la plus fréquente et la plus grave des infections mycosiques méningées se manifestant au cours de l'infection à VIH.

Au Maroc, elle est liée à une forte mortalité (13%)(9), représentant la troisième cause de décès chez les patients vivant avec le VIH (PVVIH) et demeure un problème majeur dans leur prise en charge.

La CNM doit être évoquée devant tout signe d'appel chez tout immunodéprimé malgré la non-spécificité des manifestations cliniques.

La mise en évidence de la levure dans un prélèvement biologique implique la recherche d'autres localisations, et l'administration rapide du traitement antifongique. Pourtant, les autres localisations (pulmonaires, urinaires, cutanées, osseuses...) sont plus rares.

La prise en charge thérapeutique (choix des antifongiques, traitement de l'hypertension intracrânienne, ou chirurgie éventuelle) dépend de la gravité des localisations et du terrain sous-jacent.

Un dépistage de l'infection par le VIH et un traitement antirétroviral précoce devraient permettre de diminuer l'incidence de cette redoutable pathologie.

À travers une étude rétrospective de 33 cas, colligés sur une période de 13 ans entre janvier 2007 et mars 2021, on propose de mettre le point sur les particularités épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutive de la cryptococcose chez les patients vivant avec le VIH et suivis au service des Maladies infectieuses du CHU Mohamed VI de Marrakech.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Patients :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive, portant sur les données de 33 dossiers des patients co-infectés par la cryptococcose et le VIH diagnostiqués et pris en charge dans le service des maladies infectieuses du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 14 ans depuis janvier 2007 jusqu'au mars 2021.

1. Critères d'inclusion:

Nous avons inclus tous les dossiers exploitables des patients vivants avec le VIH (PVVIH) hospitalisés dans le service des maladies infectieuses du CHU Mohammed VI de Marrakech dont le diagnostic de cryptococcose était retenu par la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* dans les prélèvements après coloration à l'encre de chine, associée ou non à une culture ou identifié à la PCR multiplex par technique de FilmArray.

2. Critères d'exclusion:

Dossier non exploitable

II. Méthodes:

1. La collecte des données

Pour réaliser ce travail nous avons eu recours à :

- Les registres d'hospitalisation du service des Maladies infectieuses du CHU Mohamed VI de Marrakech comportant les renseignements à propos des malades hospitalisés dans ce service
- Les dossiers médicaux de tous les malades identifiés ont été revus et analysés
 - La base de données informatisée HOSIX, utilisée dans le service des maladies infectieuses pour le stockage des informations.

L'exploitation des dossiers médicaux s'est basée sur une fiche préétablie pour étudier les différentes données épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutive.
(Annexe)

2. Analyse des données:

Les données ainsi recueillies ont été saisies et analysées avec le logiciel Microsoft Excel 2019.

3. Considérations éthiques:

Les dossiers ainsi que les données recueillis dans notre étude ont été gardés confidentielles.

RÉSULTATS

I. Données socio-Epidemiologiques:

1. Âge :

La tranche d'âge la plus touchée dans notre population d'étude était celle comprise entre 40 et 59 ans représentant 48,48% des patients, suivie par la tranche [20–39 ans].

La moyenne d'âge des patients était de 38 ± 8 ans, avec des extrêmes allant de 19 à 64 ans.

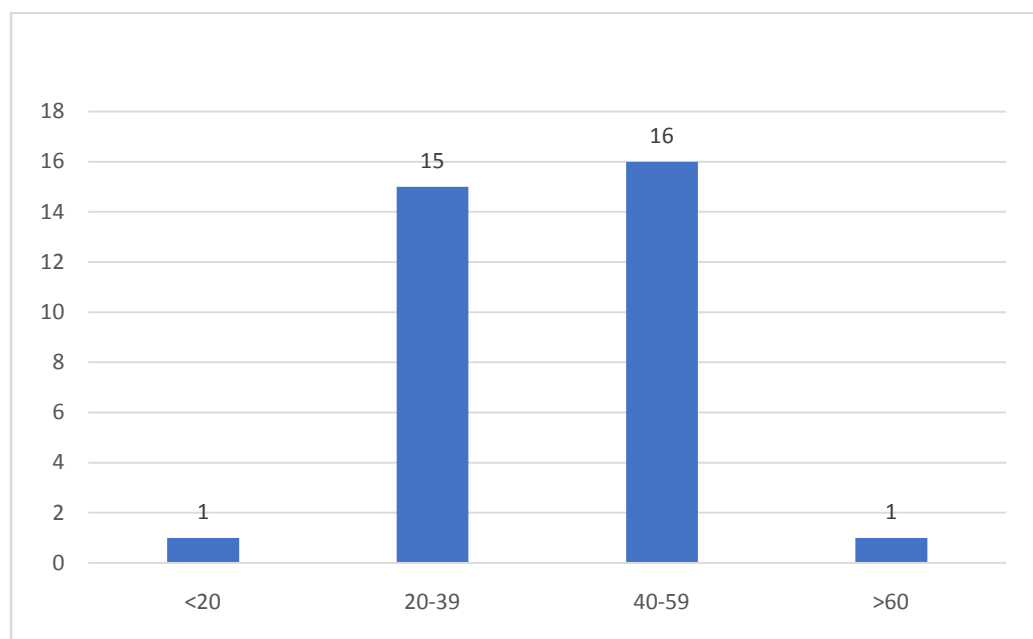


Figure 1 : Répartition des malades atteints de cryptococcose selon la tranche d'âge

2. Sexe

La répartition des patients selon le sexe montre une prédominance masculine, 24 patients étaient de sexe masculin (72.7% versus 27.3%), soit un sexe ratio de 2,4 (figure 2).

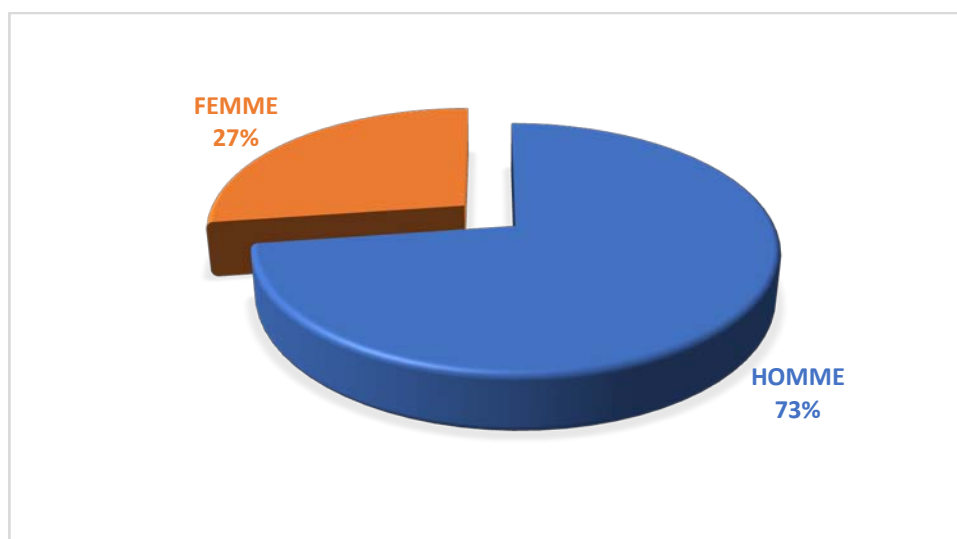


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3. Origine géographique

Parmi les 33 patients de notre étude, Tous les patients étaient de nationalité marocaine sauf un, qui a une nationalité française.

Les répartitions selon les pays et les régions géographiques du Maroc sont représentées, respectivement, dans les figures 3 et 4.

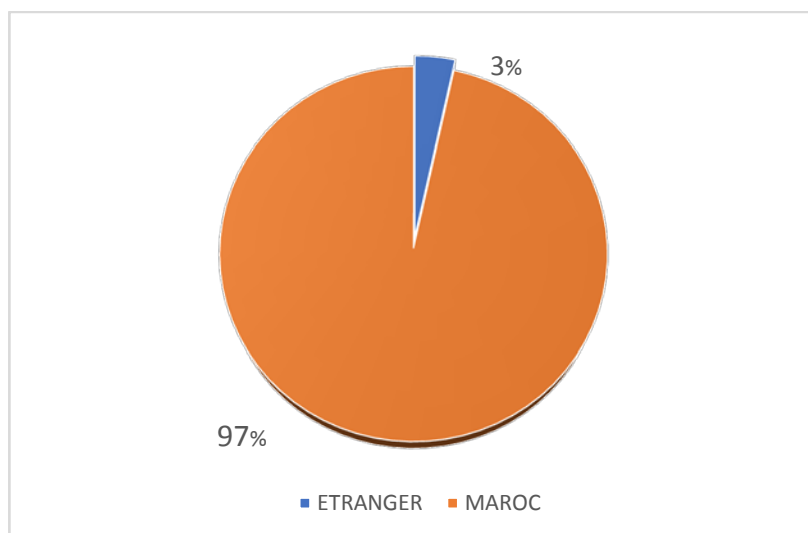


Figure 3 : Origine géographique des patients selon les pays

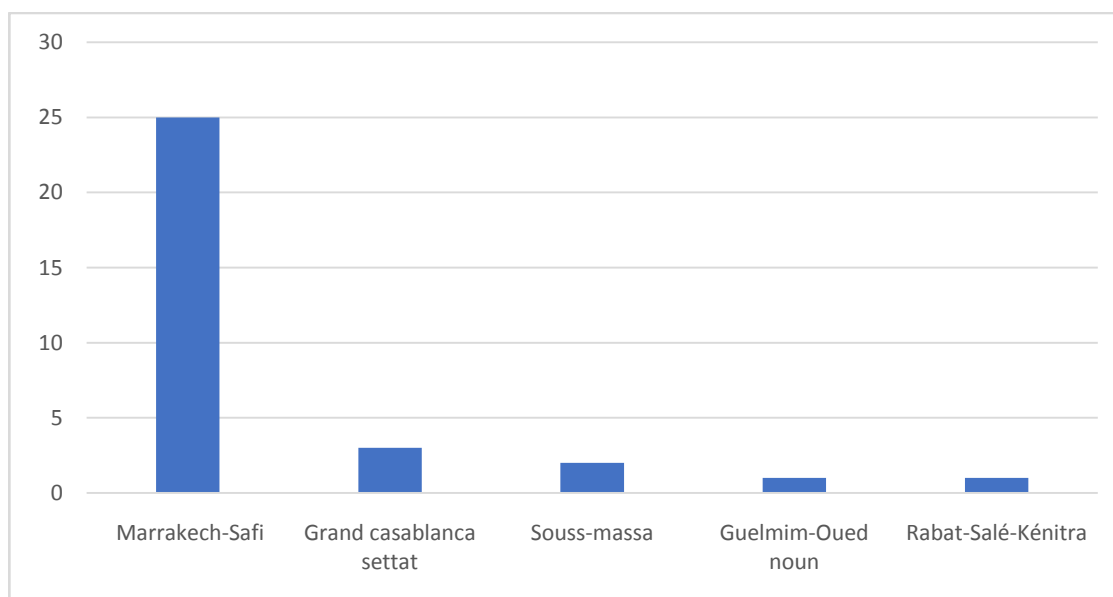


Figure 4 : Répartition des patients atteints de cryptococcose selon les régions

La majorité des patients vivaient dans la région Marrakech-Safi, soit 75.7% des cas.

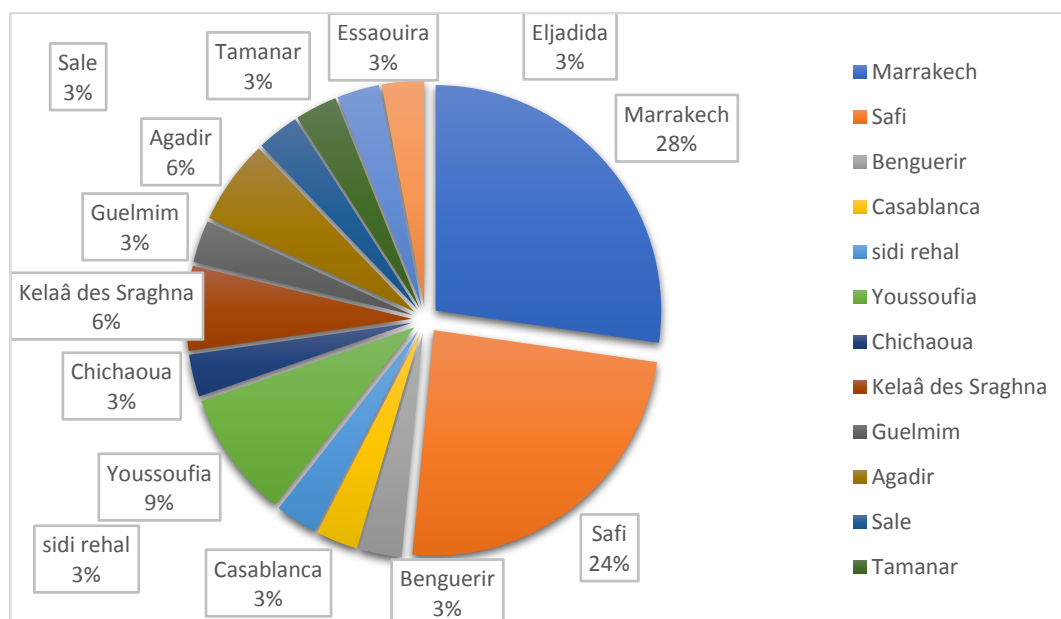


Figure 5 : Origine géographique des patients, ayant une cryptococcose, selon les villes

4. Statut matrimonial

Parmi 33 patients de notre étude, il y avait 17 patients mariés (51,5%) (Figure 6).

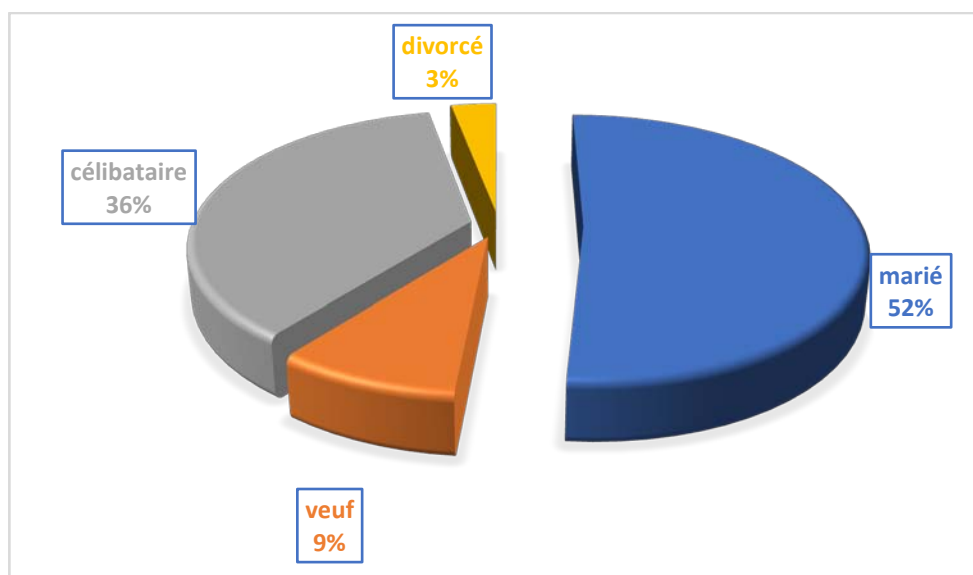


Figure 6 : Statut matrimonial des patients atteints de cryptococcose

II. Données Sur l'infection Vih

1. Mode de contamination par le VIH

Le mode de transmission hétérosexuel était le plus fréquent (88%). Suivi du mode homosexuel (6.1%). Les autres modes de transmission sont détaillés dans la figure 7

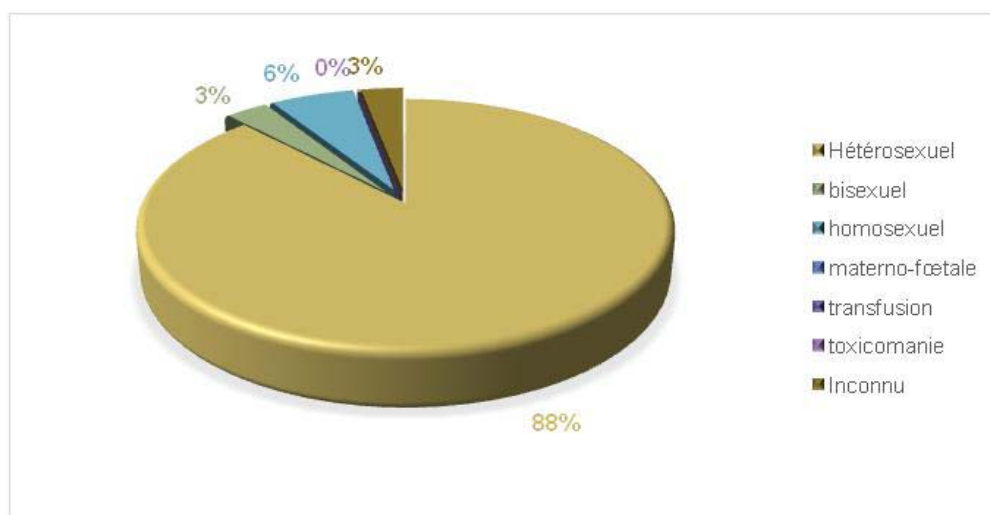


Figure 7 : Mode de contamination des patients

2. Circonstances de découverte

La cryptococcose était inaugurale et révélatrice de l'infection à VIH chez 20 patients (61%).. Par contre chez 10 patients (30%.) la cryptococcose est survenue chez des patients connus infecté par le VIH.

Elle a révélé un syndrome de restauration immunitaire chez 3 patients (9%) (Figure 8).

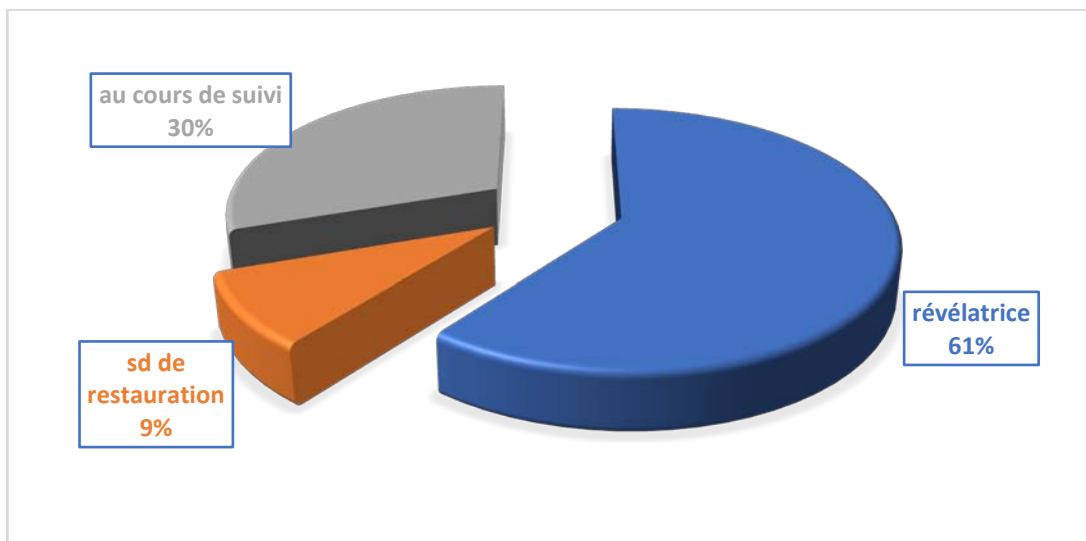


Figure 8 : Circonstances de découverte de la cryptococcose

3. Statut immuno-virologique

3.1. Nombre de lymphocytes T-CD4 au moment du diagnostic

Le taux moyen des lymphocytes T-CD4 au moment du diagnostic de la cryptococcose était de 50 cellules/mm³, avec des extrêmes allant de 1 cellule à 188 cellules/mm³, et une médiane de 43 cellules/mm³.

Pour tous les patients pour lesquels le nombre de lymphocytes T-CD4 au moment du diagnostic était disponible, tous les patients avaient un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³.

3.2. Charge virale au moment du diagnostic de la cryptococcose

La charge (VIH) virale moyenne chez les patients était de 689730 copies/ml, avec des extrêmes allant de 2920 copies/ml à 3530846 copies/ml. La médiane était de 209840 copies/ml.

3.3. Taux initial de lymphocytes T CD4 :

La moyenne du taux initial des lymphocytes T CD4 était de 118 cellules/mm³ avec des extrêmes allant de 1 à 650 cellules/mm³, la médiane était de 53 cellules/mm³.

3.4. Charge virale (VIH) initiale :

La moyenne de la charge virale (VIH) initiale était de 404498 copies/ml avec des extrêmes comprises entre 9296 et 1415012 copies/ml. La médiane était de 308579 copies/ml.

4. Infections opportunistes, cancers et maladies classant sida

Au moment du diagnostic de la cryptococcose, 33 patients (soit 100%) présentaient une cryptococcose neuroméningée.

Parmi les d'autres infections opportunistes, on trouvait la candidose en premier chez 23 patients (62%) dont 2 patients présentaient une candidose œsophagienne (6%), suivi de la tuberculose pulmonaire chez 27% des cas.

La liste des infections opportunistes et cancers est détaillés dans le tableau I

Tableau I : Infections et cancers opportunistes

Infections opportunistes, cancers et pathologies classant SIDA.	Nombre	Pourcentage/Nombre total des patients
Cryptococcose neuroméningée	33	100%
Candidose oropharyngée	21	64%
Candidose œsophagienne	2	6%
Méningo-encéphalite tuberculeuse	1	3%
Tuberculose pulmonaire	9	27%
Pneumocystose	1	3%
Tuberculose miliaire	1	3%
Pleurésie tuberculeuse	1	3%
Tuberculose multifocale : cérébrale, pulmonaire et ganglionnaire	1	3%
Tuberculose bifocale : pulmonaire et intestinale	2	6%
Tuberculose bifocale : pulmonaire et péritonéale	1	3%
Tuberculose ganglionnaire	4	12%
Tuberculose abdominale	1	3%
Cryptosporidiose intestinale	3	9%
Rétinite à CMV	5	15%
Cholangite à CMV	1	3%
Leucoplasie chevelue	1	3%
Kaposi cutané	1	3%
Sarcome de kaposi cutanéomuqueux, gastrique, duodénal et pulmonaire	1	3%

5. Stade de la maladie (CDC)

Le stade de la maladie au moment du diagnostic de la cryptococcose est précisé sur la figure 9.

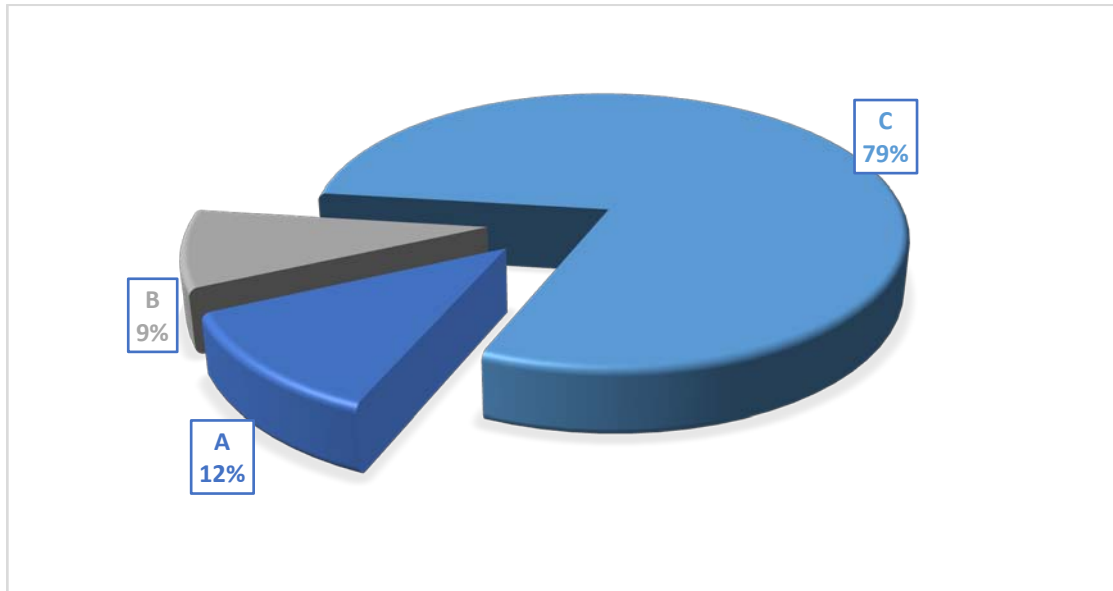


Figure 9 : Stade de la maladie au moment du diagnostic de la cryptococcose

III. Données sur l'infection a cryptocoque

1. Données cliniques

1.1. Délai par rapport à la découverte du VIH

Parmi les 33 cas recensés de cryptococcose, 10 étaient déjà au stade SIDA au moment du diagnostic de la cryptococcose.

La cryptococcose était révélatrice dans 20 cas (61%) (Figure 10).

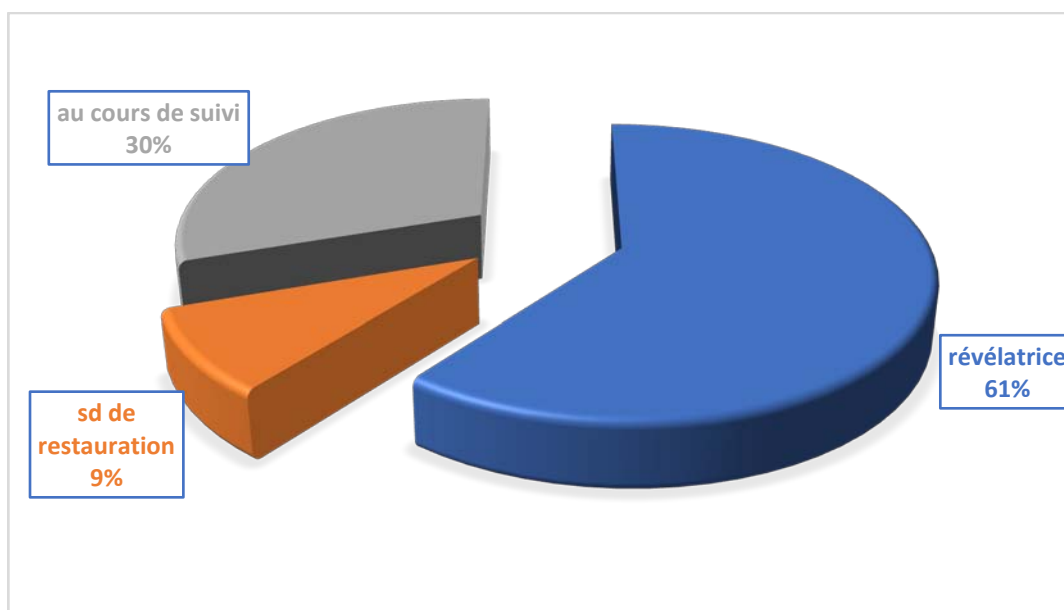


Figure 10 : Délai du diagnostic de la cryptococcose par rapport à ladécouverte du VIH

1.2. Mode d'installation

Le début de la symptomatologie était décrit comme aigu chez 16 cas (48%), subaigu chez 9 cas (33%), et chronique chez 6 cas (21%) (Figure 11).

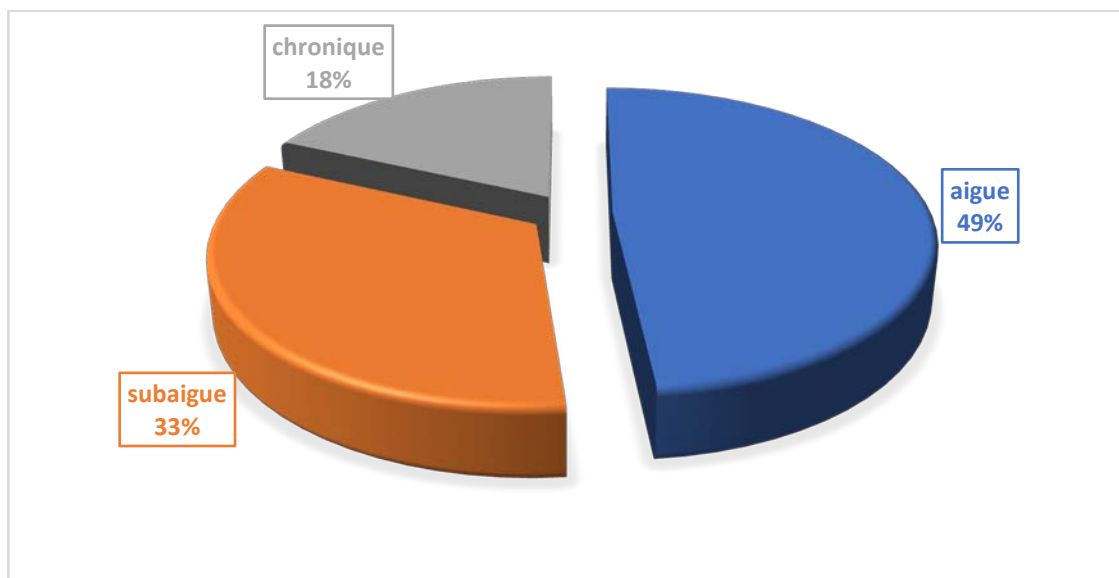


Figure 11 : Mode d'installation de la cryptococcose

1.3. Durée d'évolution des symptômes avant l'hospitalisation:

La durée moyenne de l'évolution de la maladie avant le diagnostic positif était de 23 ± 3 jours, avec des extrêmes allant de 6 à 60 jours.

1.4. Signes cliniques :

a. Signes généraux (Figure 12)

a.1. La fièvre

La fièvre était notée chez 26 patients, soit 78,7% des cas.

a.2. Les autres signes généraux

Dans notre série, 18% de nos malades se sont présentées dans un tableau d'altération de l'état général (associant la triade asthénie, anorexie et amaigrissement).

L'asthénie était relevée de la maladie dans 8 cas(24%), l'anorexie chez 6 patients (18%), et l'amaigrissement dans 7 cas (21%).

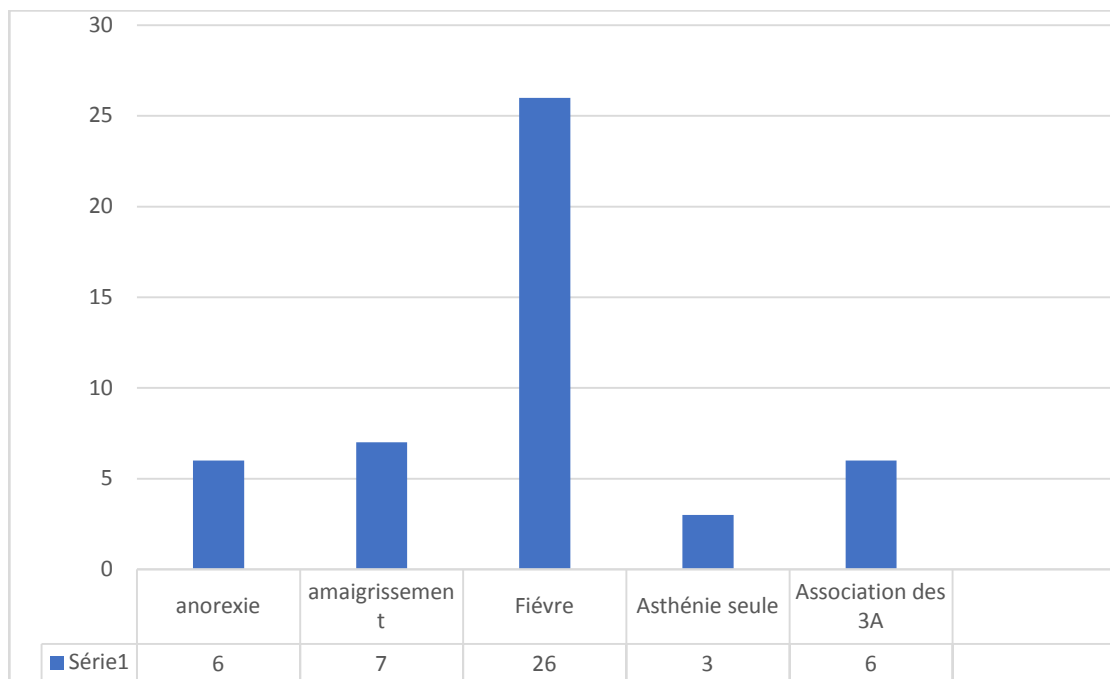


Figure 12 : Signes généraux observés à l'admission

b. Signes neuroméningés (Tableau II)

b.1. Le trépied méningé

La triade classique associant céphalées, vomissements et raideur méningée, était retrouvée chez 8 patients soit 24,2% des cas. Pour les autres cas, seuls un ou deux éléments du trépied étaient présents.

Les céphalées, élément le plus fréquent du trépied méningé étaient observé chez 27 patients, soit 81,8% des cas.

Les vomissements étaient présents chez 15 patients, soit 45,4% des cas et la raideur méningée était retrouvée chez 11 patients, soit 33% des cas.

b.2. Les troubles de conscience

Six patients avaient présenté des troubles de conscience, soit 18% des cas.

b.3. Les manifestations neuropsychiatriques

- **Les troubles psychiatriques :**

- o Ils étaient notés chez cinq patients soit 15% des cas. Il s'agissait d'une agitation dans 2 cas, des hallucinations auditives et visuelles dans 1 cas, d'une dépression dans 1 cas et de trouble psychotique non déterminé chez un patient.

- **La paralysie des nerfs crâniens**

- o L'atteinte des nerfs crâniens était objectivée chez 1 patient, soit 3% des cas, à type de paralysie oculomotrice externe.
- o La baisse de l'acuité visuelle était notée chez 6 patients, soit 18% des cas.

- **Les atteintes motrices et sensitives**

Le déficit neurologique était noté chez 8 patients, soit 24% des cas.

- **Les convulsions :**

Elles étaient notées dans 4 cas soit 12%, à type de crises tonico-cloniques généralisées.

Tableau II: Les signes cliniques neuroméningés observés à l'admission

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage
Céphalées	27	82%
Vomissements	15	45%
Raideur méningée	11	33%
Troubles de conscience	6	18%
Troubles psychiatriques	5	15%
Agitation	2	6%
Hallucinations auditives et visuelles	1	3%
Dépression	1	3%
Trouble psychotique non déterminé	1	3%
Baisse de l'acuité visuelle	6	18%
Convulsions	4	12%
Paralysie faciale	1	3%
Parésie des membres inférieurs	2	6%
Monoplégie des membres inférieurs	1	3%
Parésie des membres supérieurs	1	3%
Hypotonie généralisée	1	3%
Diminution des Réflexes ostéotendineux et cutanéoplantaire.	1	3%
Troubles de la mémoire	3	9%

c. Signes extra-méningés

c.1. Signes pleuropulmonaires

La toux, signe pulmonaire le plus fréquent, était présente chez 9 patients soit 27,6%. La toux était associée ou non à des expectorations. La dyspnée était présente chez 3 patients (Figure 13).

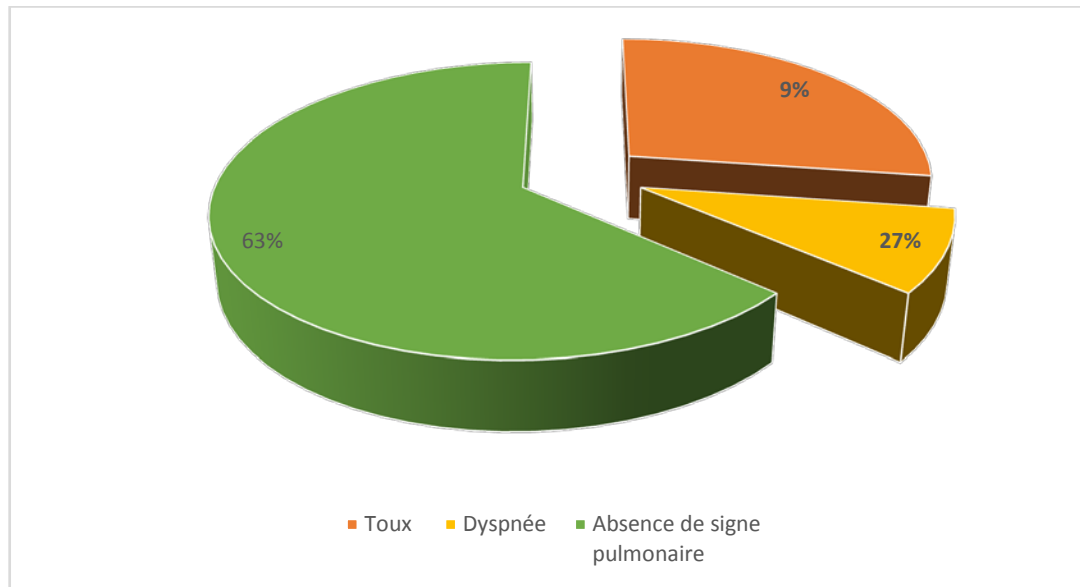


Figure 13: Signes pulmonaires observés à l'admission

c.2. Signes cutanés

Dans notre étude, les lésions cutanées étaient sous forme de pseudo-Molluscum Contagiosum et ont été retrouvées chez 2 patients soit 6% des cas.

2. Données Paracliniques

2.1. Examen ophtalmologique : fond d'œil

Le fond d'œil été réalisé chez 21 patients, soit 63% des cas. Il était normal dans 12 cas, soit 57% des cas et pathologique dans 9 cas (Figure 14).

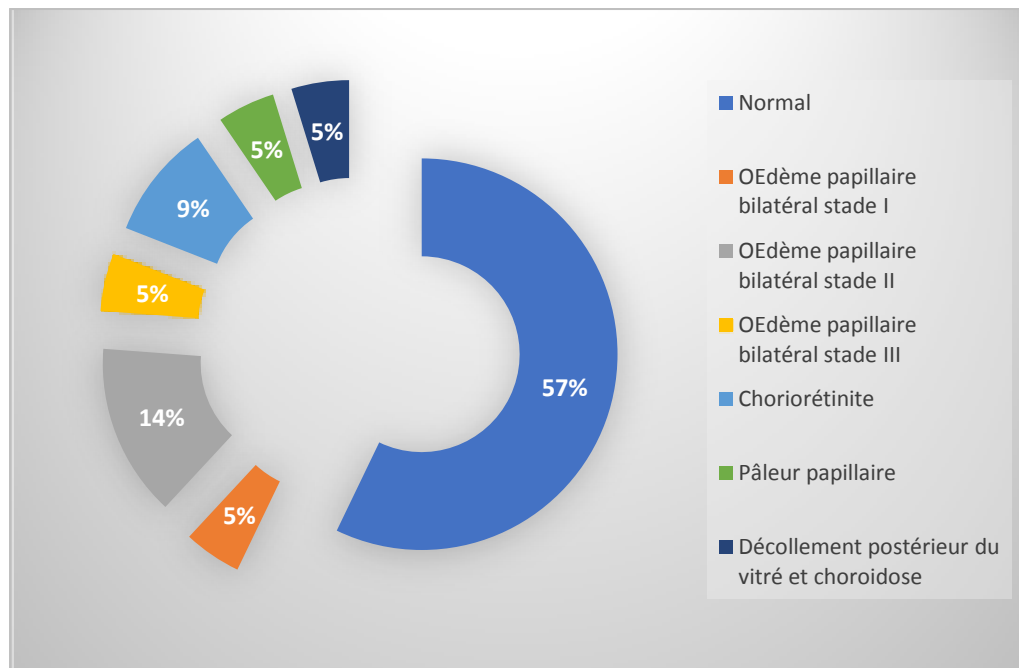


Figure 14 : Résultats du fond d'œil

2.2. Tomodensitométrie (TDM)

La TDM cérébrale était réalisée chez 25 patients soit 75% des cas. Elle était normale dans 14 cas, soit 56%.

Le tableau III : Résume les anomalies de la TDM cérébrale retrouvés chez nos patients.

Aspect tomodensitométrique	Nombre de cas	Pourcentage
Normale	14	56%
Pansinusite	1	4%
Sinusite maxillaire	2	8%
Sinusite sphénoïdale	1	4%
Œdème cérébral, avec hypodensité temporale bilatérale	1	4%
Aspect de méningite	1	4%
Dilatation ventriculaire	2	8%
Effet de masse sur le ventricule droit et la ligne médiane	1	4%
Thrombophlébite cérébrale	2	8%
Total	25	100%

2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Elle était réalisée chez un patient soit 3% des cas. Elle était normale.

2.4. Biologie :

a. Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR)

a.1. Aspect macroscopique du LCR :

La ponction lombaire (PL) était réalisée chez 33 patients (100%). La figure 15 résume les différents aspects du LCR.

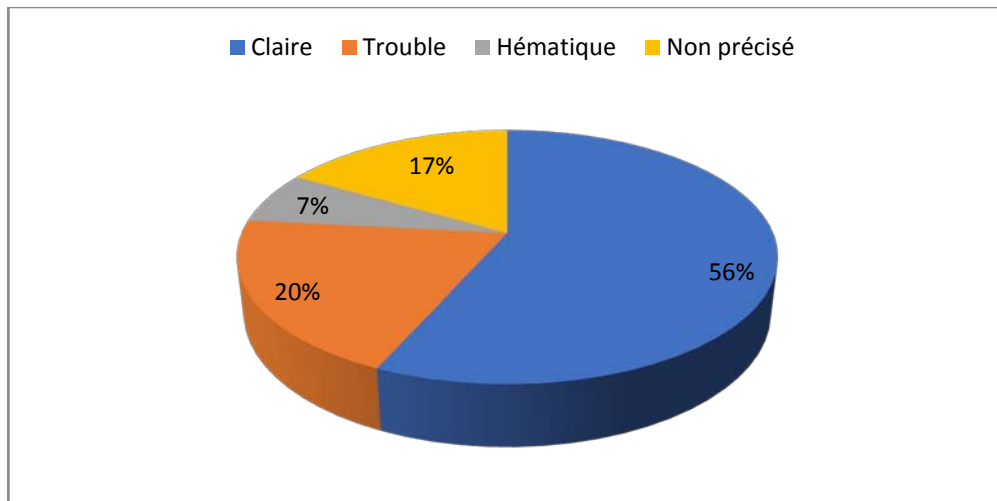


Figure 15 : Aspect macroscopique du LCR

a.2. Cytologie du LCR :

La formule leucocytaire était à prédominance lymphocytaire chez 16 patients, (soit 49%), et mixte dans 2 cas (soit 6%). Elle était normale chez 12 patients, soit 45% des cas (Figure 16).

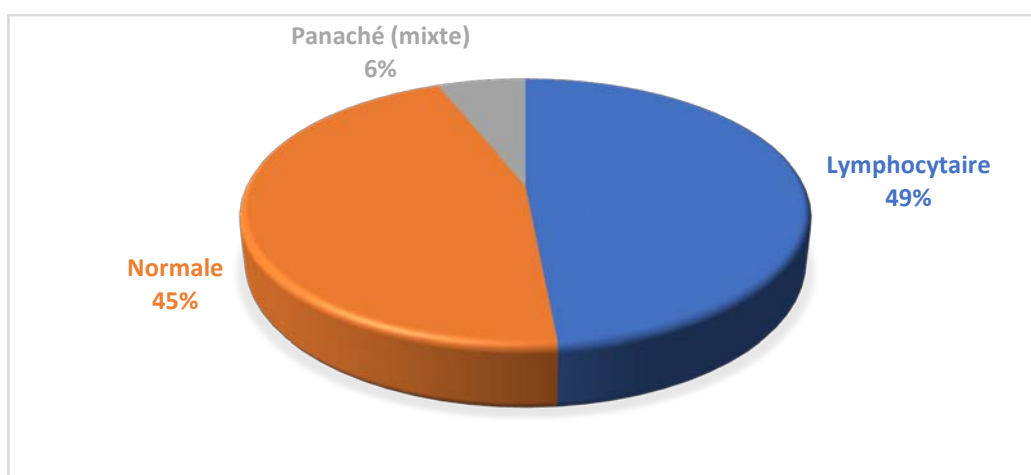


Figure 16 : Cytologie du LCR.

a.3. Chimie

Les résultats de l'albuminorrachie sont illustrés sur la figure 17.

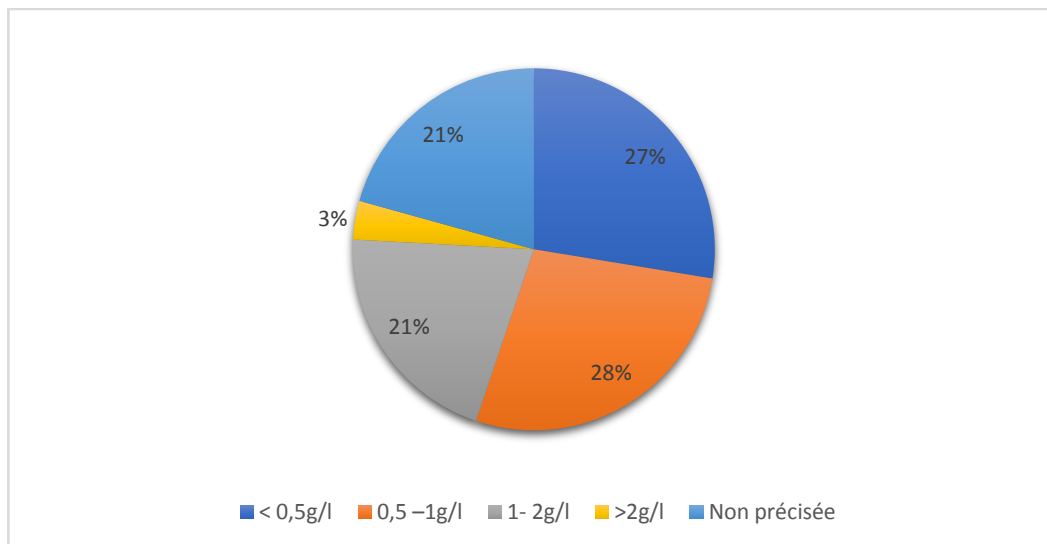


Figure 17 : Résultats du dosage de l'Albuminorrachie

La glycorrachie était diminuée chez 17 patients soit 58,6% des cas avec une moyenne à 0,40 g/l.

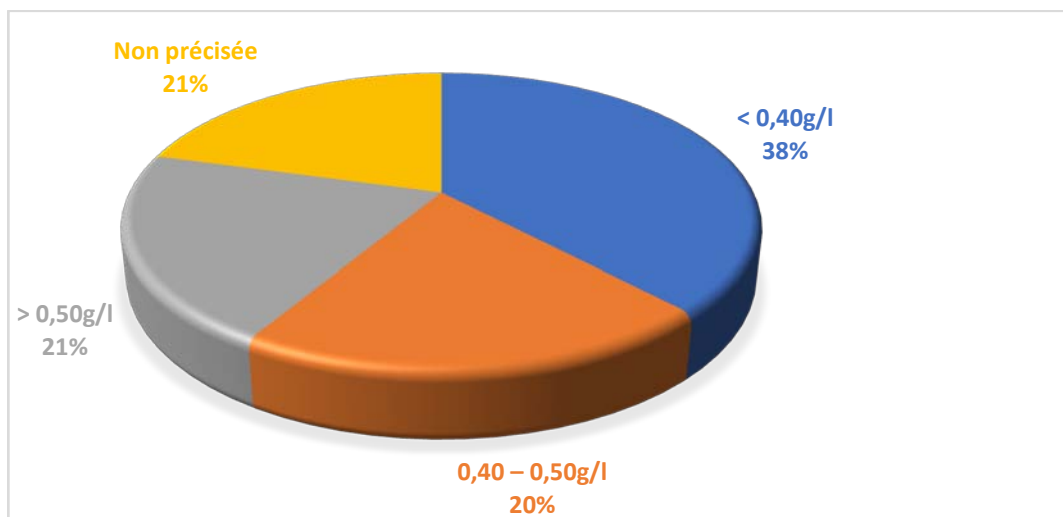


Figure 18 : Résultats du dosage de la glycorrachie

a.4. Bactériologie :

La recherche de germes pyogènes ainsi que du Bacille de Koch (BK) dans le LCR était négative sauf chez 3 patients.

a.5. Mycologie :

- **Examen direct**

L'examen direct du LCR après coloration à l'Encre de chine était positif chez 24 patients (72,3%), montrant des levures encapsulées.

- **Culture :**

La culture du LCR sur milieu de Sabouraud sans Actidione a mis en évidence le *Cryptococcus neoformans* chez 88 % des cas.

- **Résultats des antifongogrammes:**

L'antifongogramme n'est pas réalisé systématiquement, il est indiqué en cas de résistance au traitement et en cas de rechutes. Seul 3 de nos patients avaient bénéficié de l'antifongogramme. Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV: Antifongogramme des souches testées

nombre des patients	Ampho b	Flu	Mcz	Ket	Itr
2	S	S	S	S	S
1	R	R	R	R	R

a.6. PCR multiplex (BioFire Filmarray meningitidis)

La PCR méningée était réalisée chez 6 patients (24,24%), elle était positive chez 4 patients PCR multiplex (66%).

b. Bilan d'extension :

b.1. Recherche d'antigène capsulaire cryptococcique :

La recherche d'antigène capsulaire cryptococcique par la méthode d'agglutination des particules de latex dans le LCR et le sang était réalisée chez 6 patients, soit 18,7% des cas.

Elle était positive chez 5 patients (83,1%), et négative chez 1 patient (16%).

b.2. Radiographie du thorax :

La radiographie du thorax était réalisée chez 18 patients, soit 60% des cas. Les anomalies radiologiques sont regroupées dans le tableau V

Tableau V : Résultats de la radiographie thoracique

Anomalie	Nombre	Pourcentage
Aspect de miliaire tuberculeuse	7	35,0%
Syndrome interstitiel	3	15,0%
Élargissement du médiastin	1	5,0%
Syndrome bronchique	1	5,0%
Gros hile pulmonaire	1	5,0%
Syndrome réticulo-interstitiel	1	5,0%
Foyer de pneumopathie	1	5,0%
Surélévation de la coupole diaphragmatique	1	5,0%

b.3. Hémoculture

L'hémoculture était réalisée chez 12 patients (36%). Elle mettait en évidence une fongémie à *cryptocoque* chez 8 patients.

b.4. Uroculture :

L'uroculture était réalisée chez 4 patients (12%), elle était négative chez 3 patients (75%). Elle a mis en évidence un *Pseudomonas aeruginosa* chez un patient.

c. Autres examens biologiques :

c.1. Biochimie du sang :

Une hyponatrémie était objectivée chez 4 patients soit 12,1% des cas, la kaliémie était abaissée chez 3 patients soit 9,1% des cas. La créatininémie était normale chez 27 patients, 2 patients avaient une insuffisance rénale, soit 6,1%.

Six patients avaient une augmentation du taux de LDH, soit 18,2% des cas. Les transaminases dépassaient trois fois la valeur normale chez 3 patients soit 9,1% des cas (Tableau VI).

Tableau VI : Résultats des principales anomalies biochimiques du sang

Principales anomalies biochimiques*	Nombre de cas	Pourcentage
Hyponatrémie	4	12,1%
Augmentation du taux des LDH	6	18,2%
Hypokaliémie	3	9,1%
Hypertransaminasémie	3	9,1%
Hypercréatininémie	2	6,1%

*Les valeurs normales : Natrémie (Na⁺) : 135–145 mmol/l ; Kaliémie (K⁺) : 3,5 à 5 mmol/l ; ASAT < 45 UI/l ; ALAT < 45 UI/l ; LDH : 240 à 480 UI/l ; Créatinine : 7 à 13 mg/l

c.2. Hémogramme :

Une anémie était notée chez 8 patients, (soit 27,6%). Une leucocytose dans les limites normales était observée chez 21 patients, soit (63,3%). Une leucopénie était relevée chez 8 patients, (soit 24,2%). Une thrombopénie était notée chez 4 patients, soit 12,1% des cas. Une pancytopénie était objectivée chez 1 patients, (soit 3%).

c.3. Vitesse de sédimentation (VS) :

Vingt-deux patients, soit 66,6% des cas, ont bénéficié d'une mesure de la vitesse de sédimentation (VS). Elle était comprise entre 10 et 100mm à la première heure, chez 18 patients, soit 81,7% des cas. La valeur de la VS était inférieure à 10mm à la première heure chez 4 patients, soit 18,1% des cas.

c.4. biopsie cutanée :

Quatre patients avaient bénéficié d'une biopsie cutanée et a objectivé la présence de Cryptocoquenéoformans avec la présence d'un processus inflammatoire granulomateux sans nécrose chez 2 patients.

IV. Données Therapeutiques

1. Traitement antifongique :

Le traitement antifongique comprenait un traitement d'attaque, de consolidation et d'entretien.

Le traitement d'attaque était basé sur l'association de l'Amphotericine B (0,7 à 1 mg/kg/jour) + fluconazole 800 –1200 mg/jour pendant au moins 14 jours. Ou par le Fluconazole (800 à 1200 mg /jour) pendant au moins 14 jours per os.

La durée du traitement d'attaque pouvaient être prolongée chez les patients ne répondant pas au traitement initial et ceux présentant un pronostic plus sombre.

Le traitement de consolidation, démarré après stérilisation du LCR, était basé sur le fluconazole à la dose de 400 mg/jour per os, chez 26patients (soit 79% des cas),

La durée du traitement de consolidation par le fluconazole variait de 8 à 10 semaines,.

Le traitement d'entretien était basé sur le fluconazole à la dose de 200 mg/jour per os pendant au moins 1 an, 26 cas (soit 79%)

Un seul patient dont l'antifongigramme avait objectivé ; après 4 mois du traitement d'une septicémie à *CN* avec atteinte méningée par le fluconazole 800 mg /j ; une résistance aux : fluconazole, fluorocytosine, miconazole, itraconazole, kétoconazole. Il était traité par le voriconazole.

Tableau VII: Traitement d'attaque, de soutien et d'entretien au cours de la cryptococcose

Protocole thérapeutique	Attaque		Soutien		Entretien	
	Nombre	%	nombre	%	Nombre	%
Ampho B	2					
Fluconazole	17		26	78%	26	78%
Ampho B puis Fluconazole	2					
Fluconazole puis Ampho B	1					
Ampho B + Fluconazole	11					
Total des patients traités	33	100,0%	27	82%	27	82%

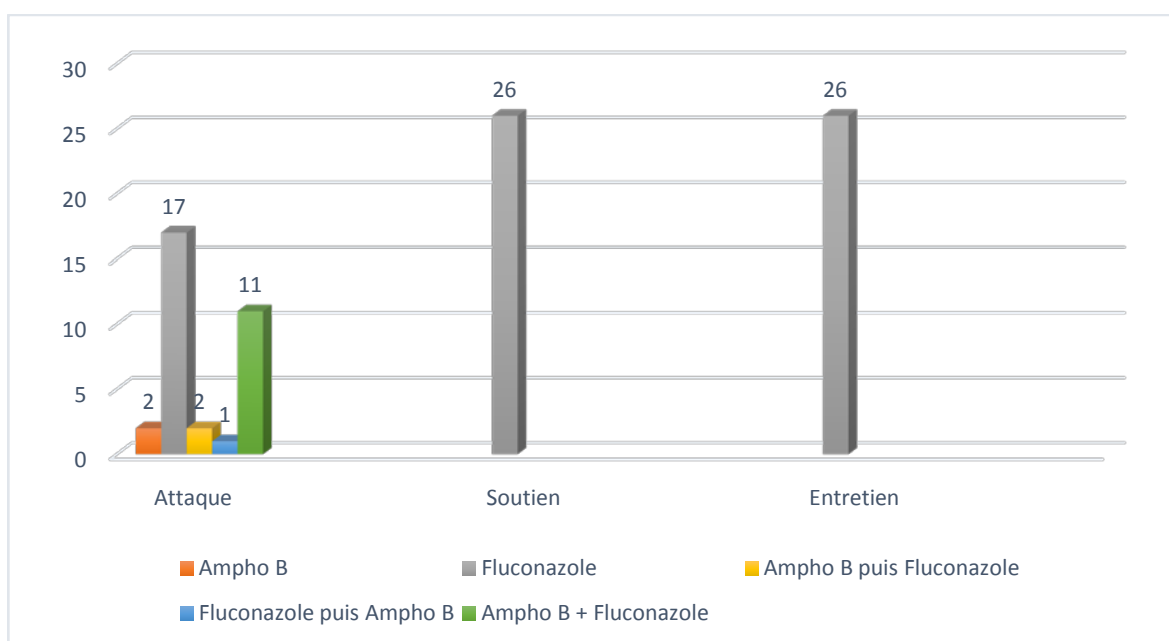


Figure 19 : Traitement d'attaque, de soutien et d'entretien au cours de la cryptococcose

2. La ponction lombaire soustractive :

La PL soustractive était effectuée chez 18 patients soit 54,5% des cas.

3. Traitement antirétroviral ARV

Vingt patients avaient reçu un traitement ARV, soit 60,6% des cas.

Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement antirétroviral, 7 décédés et 4 étaient perdus de vue (Tableaux VIII et IX).

Tableau VIII : Traitement antirétroviral suivi par les patients

Schéma thérapeutique*	Nombre	Pourcentage
AZT/3TC/LPV/RTV	1	5%
AZT/3TC/EFV	4	20%
AZT/3TC/NVP	2	10%
D4T/3TC/IDV/RTV	1	5%
TDF/3TC/EFV	1	5%
TDF/FTC/LPV/RTV	1	5%
AZT/DDI/EFV	1	5%
TDF/FTC/EFV	9	45%
Total	20	100%

*Abréviations des ARV : Zidovudine (AZT) ; Lamivudine (3TC) ; Didanosine (DDI) ; Stavudine (D4T) ; Efavirenz (EFV) ; Indinavir (IDV); Lopinavir / Ritonavir (LPV/RTV); Emtricitabine /Tenofovir (TDF/FTC)

Tableau IX : Schéma thérapeutique utilisés

Association des ARV	Nombre	Pourcentage
2INRT+IP boostée	2	10%
2INRT+1INNRT	18	90%

4. Autres médicaments :

Les autres médicaments utilisés sont principalement :

- L'association sulfaméthoxazole triméthoprime (cotrimoxazole) utilisé pour prophylaxie primaire combinée antipneumocystose et antitoxoplasmose.
- Les antibacillaires
- Anticoagulant LOVENOX® 0,4 ml : dose préventive en cas d'allaitement.
- Les antiépileptiques : DEPAKINE ®
- Hydrocortisone : prévention de réactions allergiques liées à la perfusion de l'amphotéricine B
- Les antalgiques, les anti-émétiques et les antihistaminiques étaient prescrits en fonction des effets secondaires que présentaient les patients.

V. Évolution

1. Évolution favorable :

Notée chez 24 patients, soit 72,2% des cas.

Les critères d'évolution favorable sont :

- L'apyrexie.
- L'amélioration des signes généraux.
- La régression des céphalées et du syndrome méningé.

- La reprise de la conscience.
- La normalisation des données de la PL (cellulorrachie, albuminorrachie), la négativation de l'examen direct et la stérilisation de la culture.

2. Evolution defavorable : décès

- Sept patients sont décédés, soit 21,1% des cas.
- Le décès est survenu au cours de la première semaine d'hospitalisation chez 2 patients soit 9,1% des malades traités (Figure 21).
- La durée moyenne entre l'hospitalisation et le décès était de 10 jours avec des extrêmes de jour à 30 jours.
- Deux patients sont déclarés décédés à domicile.
- L'évolution était inconnue chez 2 patients qui étaient perdus de vue (6%).

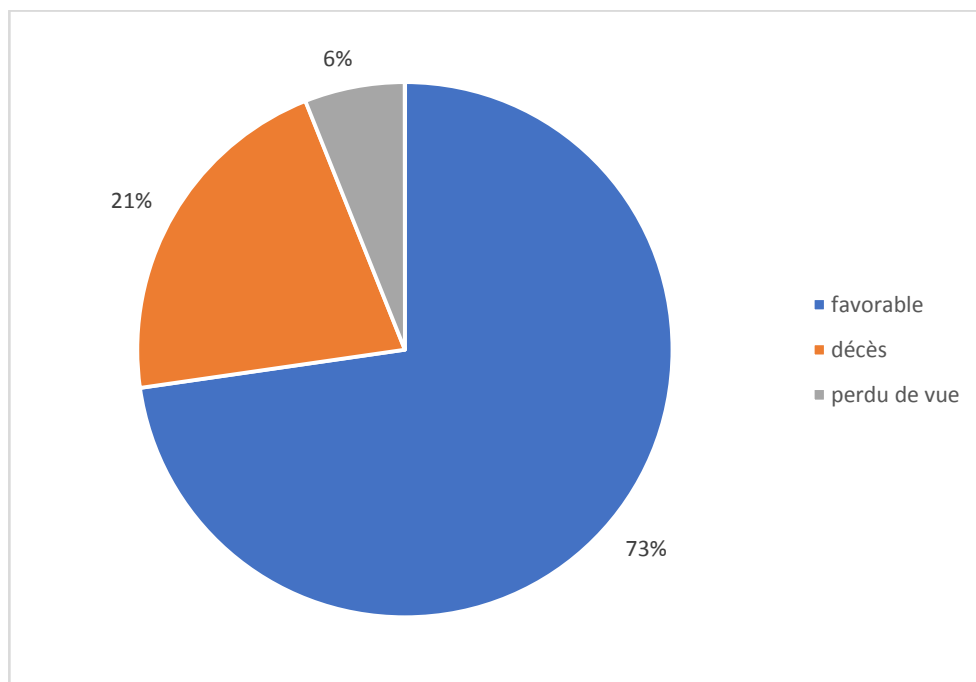


Figure 20 : L'évolution chez les patients vivant avec VIH ayant une CNM

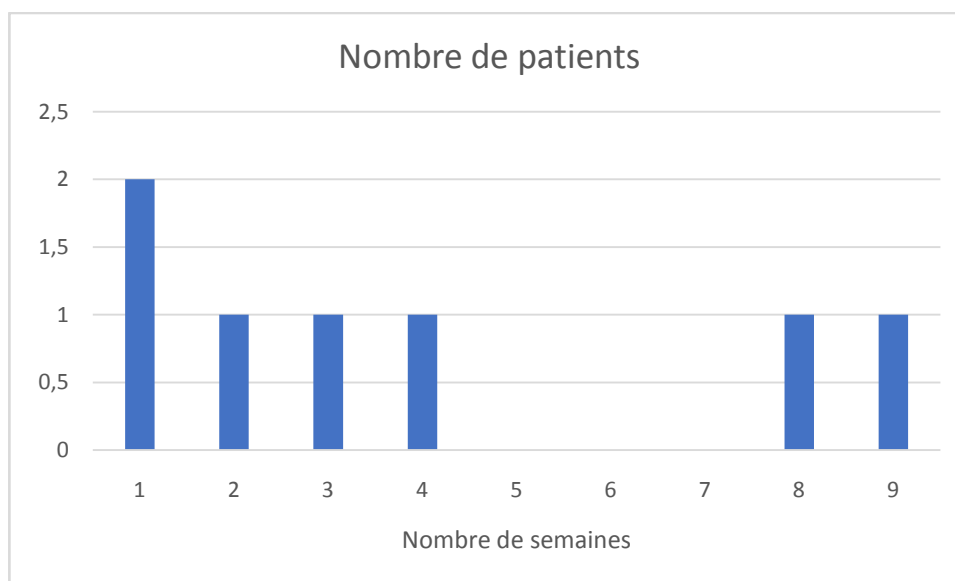


Figure 21 : Période de survenue du décès au cours de l'hospitalisation

2.1. Causes du décès :

- L'aggravation des troubles de conscience vers le coma et l'arrêt cardio-respiratoire étaient à l'origine du décès chez 2 patients.
- l'arrêt cardio-respiratoire était à l'origine du décès chez 2 patients.
- Le choc hémorragique avait provoqué le décès d'un patient.
- Le choc septique était la cause de décès d'un patient.
- Dans les autres cas, la cause du décès n'était pas rapportée sur le dossier médical.

2.2. Facteurs de mauvais pronostic :

Les patients décédés avaient plusieurs facteurs de mauvais pronostic associés à savoir : le déficit immunitaire profond (<50 cellules /mm³), l'association d'autres infections opportunistes (Tableau X).

Tableau X : Les facteurs de mauvais pronostic associés chez les patients décédés (n = 7)

Facteurs de mauvais pronostic	Nombre de cas	Pourcentage
L'association d'autres infections opportunistes	5	71,43%
La présence d'un déficit neurologique	2	28,57%
L'atteinte des paires crâniennes	1	14,29%
La présence de troubles de conscience	3	42,86%
L'hypoglycémie	3	42,86%
L'hypocellularité du LCR	4	57,14%
L'œdème papillaire bilatéral	2	28,57%
Le déficit immunitaire profond	7	100%

3. Rechute :

- Nous avons noté 4 cas de rechutes de la cryptococcose neuroméningée, soit 12% des cas, dont :
- Un patient était traité par l'association amphotéricine B et fluconazole en première intention pendant 3 semaines.
- Un patient avait arrêté le traitement antifongique et antirétroviral pendant une semaine.
- Un patient était traité par l'amphotéricine B en première intention comme traitement d'attaque, pendant 14 jours, puis relais par le fluconazole.
- Un patient traité par le fluconazole en première intention pendant 4 mois.

4. Effets secondaires du traitement antifongique :

Sur les 33 patients ayant reçu un traitement antifongique, 12 avaient développé des effets secondaires (soit 36,1%).

- Des céphalées associées à des troubles digestifs à type de nausées et vomissements sont les manifestations les plus précoces relevées chez 3 patients (soit 9,1%).
- Il était noté également une perturbation du bilan hydroélectrolytique et hématologique.
- Deux patients (7,9%) ont présenté une anémie et une thrombopénie.
- Sept de nos patients avaient présenté une insuffisance rénale post traitement antifongique, améliorée par l'adaptation du protocole en fonction de la clairance de la créatinine. Il s'agissait pour 2 cas d'hypokaliémie associée à une insuffisance rénale.

DISCUSSION

I. Historique

Cryptococcus neoformans (CN) a été isolé pour la première fois en 189 par l'italien F. Sanfelice à partir du jus de fruits et par le pathologiste allemand O. Busse à partir d'une lésion humaine. Il a observé des cellules sanguines rondes dans une lésion ressemblant à un sarcome du tibia chez une patiente de 31 ans, décédée d'une infection disséminée (1,2). L'année suivante, le français F. Curtis a décrit un cas similaire (1).

Cette levure, à l'origine appelée *Saccharomyces Neoformans*, a été baptisée C.N. en 1901 (1,3). Ces deux descriptions suggèrent d'une part le caractère saprophyte du milieu et d'autre part la pathogénicité de CN.

Au cours des années, de nombreux noms ont été attribués à ce champignon : Le premier cas de méningite à CN a été décrit par Versé en 1914 (1,2).

Les variétés *Neoformans* et *gattii* furent identifiées en 1935 par Benham et les sérotypes (A, B et C) en 1949 par Evans (4,5).

Le nom *Cryptococcus neoformans* (CN) a été adopté par le Comité anglais de mycologie en 1949. La levure a été isolée du sol en 1951 par Emmons, Virginie (4). Le genre *Filobasidiella* a été découvert en 1975 par Kwon Chung, C.N. Hétérothalisme découvert, qui permet des études génétiques classiques avec le sérotype D (1,3).

La même année, le genre *Cryptococcus* est botaniquement associé aux Basidiomycètes (4). Camin a décrit le premier cas africain de cryptococcose en 1951 à Dakar.

Au Maroc, le premier cas a été décrit en 1978 chez un garçon de sept ans à l'hôpital d'enfants de Rabat (6).

II. Épidémiologie

La Cryptococcose est une infection rare survenant chez les sujets immunodéprimés(7,8). Elle était sporadique avant l'apparition de l'infection à VIH(9,10). Une première augmentation d'incidence fut constatée dans les années 70, traduisant l'utilisation plus fréquente de thérapeutiques immunosuppressives lors des greffes d'organes. Cependant, l'accroissement devint une véritable explosion à partir des années 80, en relation avec l'épidémie du sida, comme le confirment les données du Centre National de Référence sur les Cryptococcoses (CNRC)(7,8).

III. Prévalence-incidence

1. Prévalence

La prévalence de l'exposition à *CN* est élevée puisque 80% des sujets ont des anticorps anti *C. neoformans* en l'absence de la cryptococcose. Mais la maladie est relativement rare (1,4,11). Elle affecte actuellement 2 à 30% des patients infectés par le VIH selon les régions, touchant essentiellement les patients présentant un déficit immunitaire profond en échappement virologique ou ignorant leur séropositivité (4,11).

Actuellement, 80 à 90% des infections à *CN* surviennent chez les patients séropositifs pour le VIH. (4,11)

Elle est inaugurale de l'infection par le VIH chez 29% des patients et définit le stade sida chez 58% des patients (9,12). Cependant, différentes études ont démontré une diminution significative de l'incidence de la cryptococcose après l'ère des thérapies antirétrovirales (ARV) (9,13,14).

Dans notre série, la cryptococcose neuroméningée a été la première infection opportuniste du SNC. Elle était révélatrice d'une infection par le VIH dans 20 cas soit 62%.

2. Incidence

Le premier cas a été décrit au Maroc en 1978. Cependant, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a complètement changé l'épidémiologie de cette infection, car il est actuellement le principal contributeur à la cryptococcose.

Chez les malades atteints du VIH, la cryptococcose est beaucoup plus fréquente en Afrique et plus fréquente aux États-Unis qu'en Europe(1,4)

Dans certains pays d'Afrique subsaharienne ou d'Asie du Sud-Est, la cryptococcose entrave davantage l'évolution de la maladie chez un peu moins d'un tiers des personnes infectées par le VIH(1,13)

Dans les pays africains à forte prévalence du VIH, *CN* est la principale cause de méningite lymphocytaire chez les PVVIH (9,10). L'incidence varie de 15% à 35% et elle est élevée par rapport à certaines équipes anglo-saxonnes (2 à 10%) (9,10).

La mortalité associée à cette maladie reste élevée (15–20%) même dans les pays développés où la thérapie antirétrovirale est disponible(14–16).

IV. Physiopathologie

1. Agent pathogène

La cryptococcose est causée par *CN*, une levure basidiomycète pourvu d'une capsule polysaccharidique qui fait sa particularité et qui est un facteur majeur de virulence.

Le *Cryptococcus* a une prédilection pour le tissu nerveux. Cette électivité peut être due à la faible teneur de ce tissu en lymphocytes et en immunoglobulines(4).

1.1. Taxonomie

Le genre *Cryptococcus* se compose de plus de 80 espèces dont la grande majorité n'est pas pathogène(17). Seules *CN* et *C. gattii* sont capables de causer des infections graves chez

l'homme(18). Les autres espèces, telles que *C. albidus*, *C. laurentii*, *C. terreus* et *C. uniguttulatus* sont cosmopolites et saprophytes de l'environnement ne deviennent pathogènes qu'exceptionnellement(19).

CN : levure ubiquitaire existe sous 3 variétés, *C. neoformans neoformans*, *C. neoformans grubii*, et *C. neoformans gattii* et 4 sérotypes (1) :

- *C. neoformans* var *neoformans*, représentée par le sérotype D
- *C. neoformans* var *grubii*, décrite récemment. Elle est représentée par le sérotype A.
- *C. neoformans* var *gattii*, représentée par les sérotypes B et C.

Un cinquième sérotype, AD, constituerait un hybride diploïde résultant de la fusion entre une souche de sérotype A et une souche de sérotype D(4,5).

La distinction en sérotypes reflète des structures capsulaires différentes mises en évidence par des techniques immunologiques ou moléculaires(1,20).

1.2. Morphologie

Les levures du genre *Cryptococcus* sont des organismes unicellulaires.

Ils ont une forme sphérique ou ovoïde d'un diamètre de 2,5 à 10 µm et une paroi épaisse tapissée d'une capsule polysaccharidique gélatineuse caractéristique.

Cette capsule est plus ou moins épaisse selon les souches, leur environnement in vivo et le type de milieu de culture. La variété *gattii* se caractérise par une taille plus petite et une forme plus ovale voire allongée.

Alors que la variété *Neoformans* se caractérise par sa forme ronde(1,4,6,21).

1.3. Ultrastructure

CN présente un programme morphogénétique complexe qui se traduit par l'apparition de multiples formes phénotypiques. Les principaux aspects peuvent être divisés en trois classes:

les changements dans la structure de la capsule, dans la taille de la capsule et dans la taille totale de la cellule.

Cela ayant des variations pour la reconnaissance par le système immunitaire et des conséquences profondes sur l'interaction avec l'hôte(22,23).

L'architecture de la capsule de *CN* montre des fibres polysaccharidiques (PS) ramifiées avec des longueurs et des largeurs hétérogènes (24).

Les interactions entre les fibres PS créent un réseau macromoléculaire tridimensionnel avec une forme de "microgel" qui est aussi asymétrique en hauteur par rapport à la surface de la cellule(27).

Les différentes fibres réticulent pour former des structures polymériques plus épaisses et plus complexes(24–26).

La structure de la capsule de *CN* a un certain nombre de caractéristiques qui la différencie des autres germes encapsulés, dont les capsules sont composées d'homopolymères linéaires formés dans l'environnement extracytoplasmique(24,27).

La taille cellulaire de *CN*, in vitro, est comprise entre 5 et 7 μm . Au cours de l'infection, la taille est de 1 à 100 μm (figure2) (23,28). Par conséquent, *CN* peut produire à la fois des micro et macro cellules au niveau de l'hôte. Le meilleur phénomène est caractérisé par la capacité à former des cellules d'une taille énorme dans les poumons, appelées cellules "géantes" ou "titan"(23,29,30). Les microcellules ayant une taille inférieure à 1 μm (23,28). La paroi est située sous la capsule et elle a une épaisseur d'environ 50 nm. Elle se constitue de trois strates :

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

La membrane plasmique est semblable à celle des autres levures. Elle adhère à la paroi et est lisse. Son épaisseur est de 8 à 10 nm. Elle peut présenter des invaginations cytoplasmiques à type de mésosomes. Elle est constituée d'une double couche lipidique(31). Le cytoplasme contient : 1. un noyau de 1 à 2 μm qui possède une membrane claire et son matériel chromatique est généralement désintégré au lieu de former un nucléole défini, 2. des ribosomes, 3. du réticulum endoplasmique, 4. des vacuoles et des granules lipidiques(1,32–34).

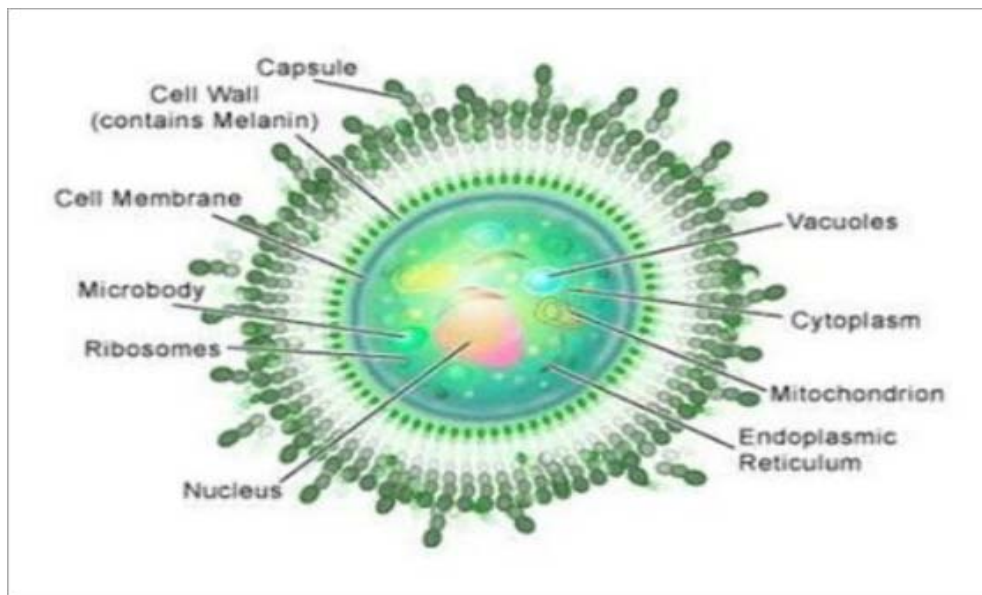


Figure 1:Ultra structure la levure *Cryptococcus*(35)

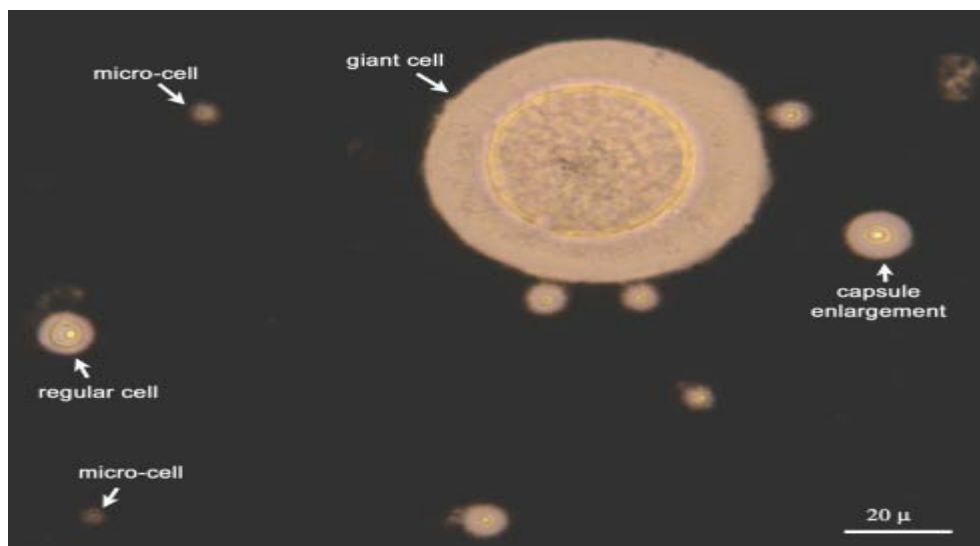


Figure2: Hétérogénéité de la population cellulaire de *CM23*).

2. Réservoir du germe

CN est saprophyte du sol. Les oiseaux, notamment les pigeons, constituent le principal réservoir de cette levure qui est émise par les fèces dans le milieu extérieur(3,36).

La répartition de *CN* est mondiale, même si le sérotype D n'est fréquent que dans certains pays, en particulier en France et en Italie(1,20).

Les sérotypes A et D sont trouvés dans l'environnement (sol, débris, végétaux, fruits et surtout fientes d'oiseaux, en particulier de pigeons) (1,20).

Le sérotype A est fortement lié à l'infection par le VIH(1,4). *C. gattii* a une répartition plus limitée, se limitant aux zones tropicales ou subtropicales, et exceptionnellement en Europe du sud(50)(1,4).

Son habitat semble lié aux eucalyptus (*Eucalyptus camaldulensis*) (37).

Dans les régions tempérées, elle est rarement identifiée chez des sujets ayant voyagé ou séjourné dans des régions tropicales, et encore plus exceptionnellement chez des sujets n'ayant pas voyagé mais ayant été en contact avec des produits d'origine tropicale (fruits, oiseaux) (1). Cependant, c'est surtout en Australie qu'on trouve la plus grande proportion d'infection à *C.neoformans* var *gattii* (1,4). Le sérotype B est associé aux eucalyptus et le sérotype C aux amandiers (1,20).

3. Mode de contamination et dissémination de l'infection

L'infection se produit par inhalation du champignon contenu dans des poussières infectantes. Les particules infectantes, de taille variable mais pouvant être inférieure à 2 µm, peuvent pénétrer dans les alvéoles pulmonaires (1).

La diffusion se fait ensuite par voie hématogène. Il peut exister un portage chronique asymptomatique au niveau des voies aériennes chez l'immunocompétent (1,36).

La porte d'entrée cutanée est possible après une inoculation directe, mais elle est minoritaire. Il existe de rares cas de contamination par voie digestive(1).

Le rôle infectant des basidiospores (spores issues de la reproduction sexuée) reste hypothétique. Il n'existe aucune contamination interhumaine ou d'animal à l'homme prouvée, bien que l'on ait rapporté des cas de cryptococcose chez le chat (méningite) et chez la vache (mammite). La relation directe entre fientes de pigeons et infection est cependant rarement établie. En effet, la multiplicité des sources possibles, en particulier dans un environnement urbain, et la diversité génétique des souches rendent généralement impossible la découverte de la source précise(1).

L'histoire naturelle de l'infection n'est pas encore clairement établie. L'une des hypothèses est que les particules infectantes inhalées se maintiennent dans l'organisme (probablement dans les macrophages alvéolaires) jusqu'à l'apparition d'un déficit immunitaire qui leur permettrait de sortir de cette phase dormante, de se multiplier et de disséminer dans tous les organes, en particulier le système nerveux central, après une fongémie. La méningite à cryptocoque serait donc le plus souvent due à la réactivation d'une infection latente avec une longue période de latence entre exposition et diagnostic. Il existe quelques cas d'infections aiguës pulmonaires liées à l'inhalation massive de poussières contaminées par *CN* ou de lésions cutanées succédant à la souillure d'une plaie par des débris ou des poussières de sol contaminé(1,38).

4. Les facteurs de développement de la cryptococcose

Le développement d'une cryptococcose maladie va dépendre de trois facteurs principaux: la virulence du germe, les défenses de l'hôte et l'importance de l'inoculum (3).

4.1. La virulence du germe :

a. La capsule polysaccharidique

Compte tenu de son emplacement entre la cellule et l'environnement, et de son importance en tant que principal facteur de virulence, la capsule polysaccharidique (PS) de *CN* est une cible majeure pour le développement de stratégies thérapeutiques(24,39,40).

La capsule PS confère une résistance à des conditions de stress, telles que la déshydratation, les radicaux libres et les composés antimicrobiens(23,41,42) elle induit de nombreux effets délétères pour l'hôte, allant de l'œdème cérébral entraînant une hypertension intracrânienne à des effets immunomodulateurs nombreux: la capsule interfère avec la présentation de l'antigène et facilite l'invasion du cerveau. Ainsi cette capsule protège la cellule fongique contre la phagocytose. Elle stimule la production d'oxyde nitrique par les macrophages, appauvrit le complément, inhibe la migration des leucocytes, et induit l'apoptose au niveau des macrophages et des lymphocytes T (1,6,8,23,24,41,43–47).

La matrice de la capsule empêche la pénétration de grandes macromolécules, y compris des anticorps et protéines du complément, en limitant l'accès de ces molécules à la paroi cellulaire (24,32,48). Les isolats mucoïdes sont hypervirulents(23,49). Ce polysaccharide circulant peut changer sa structure au fil du temps, ce qui entraîne un manque de réactivité, et des diagnostics faux négatifs(23,43). L'élargissement de la capsule empêche la phagocytose, même en présence des protéines du complément(23).

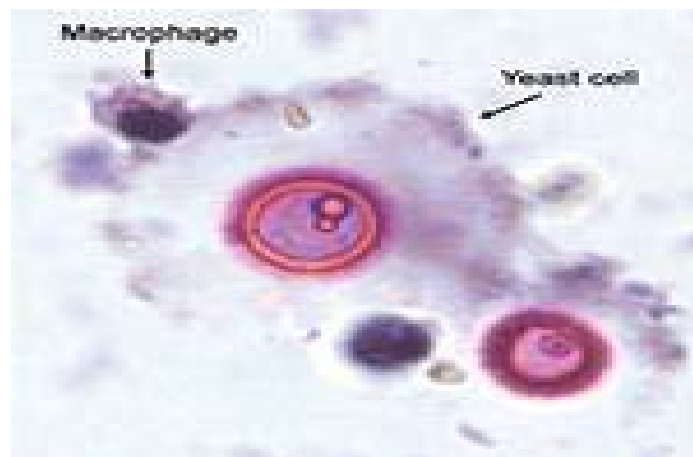


Figure 3 : Interaction entre les macrophages et les cellules géantes cryptococciques(23).

b. La mélanine(1,23,34,50)

Le cerveau est un tissu riche en catécholamines et composés diphénoliques comme la DOPA. *CN* utilise donc des catécholamines dans le cerveau pour produire la mélanine. Ceci protège cette levure contre les dommages oxydatifs en piégeant les radicaux libres.

c. Le mannitol(1,34)

Le D-mannitol hexitol joue un rôle important dans la survie de *CN* chez l'hôte selon deux moyens :

- D'une part, de fortes concentrations de D-mannitol dans le SNC entraînent un œdème cérébral.
- D'autre part, le mannitol protège l'agent fongique contre les dommages oxydatifs provoqués par les radicaux hydroxyles.

d. La thermotolérance : Croissance à 37°C

CN et *C. gattii* sont capables de pousser à une température supérieure à 30°C (51). La température corporelle étant à 37°C, ceci leur confère un avantage pour l'établissement d'une infection chez l'homme. Les autres espèces de *Cryptococcus* produisent une capsule polysaccharidique avec ou sans synthèse de la mélanine, sont incapables de se développer parfaitement à 37°C (52).

4.2. L'importance de l'inoculum

Le développement de la cryptococcose est étroitement lié au degré d'infestation. Ce risque est plus élevé en cas d'immunodépression(3).

4.3. Les moyens de défense de l'hôte

a. Immunité cellulaire

L'immunité cellulaire est responsable de l'importante résistance naturelle à la maladie (4,53,54). Avant l'avènement de la trithérapie anti-VIH, 80% des cryptococcoses étaient observées dans le cadre du sida(8). Le rôle des monocytes/macrophages est certainement

central au plan physiopathologique aussi bien dans les phases initiales que dans les phases plus chroniques ou lors de la réactivation(1,55).

L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant dans les moyens de défense contre *CN*.

La production d'anticorps monoclonaux spécifiques de sous-populations lymphocytaires et l'obtention de souris génétiquement déficientes (KO) en sous-populations lymphocytaires a permis de confirmer ce que l'infection VIH avait établi depuis les années 1980, c'est-à-dire le rôle primordial des lymphocytes CD4+ dans les moyens de lutte spécifique contre ce champignon(1).

Les polynucléaires neutrophiles détruisent dans un premier temps la plupart des cryptocoques. Secondairement, l'infiltration monocytaire devient prédominante(4,53,54). Au cours d'une cryptococcose, il existe des phases où la levure est extracellulaire et d'autres où elle est intracellulaire. Les levures extracellulaires sont phagocytées par les monocytes et macrophages après opsonisation par des anticorps anticapsulaires ou par le complément (particulièrement C3b). L'efficacité de cette phagocytose est optimale seulement si les monocytes-macrophages sont stimulés par des lymphocytes T4 de type TH1. Les levures intracellulaires sont éliminées par cytotoxicité des lymphocytes T8 sur les cellules infectées(4,53,54)

De nombreuses cytokines et chémokines sont impliquées dans les moyens de défense contre *CN* (56). L'immunodépression est un facteur essentiel de survenue d'une cryptococcose symptomatique. Les infections à cryptocoque sont notamment favorisées par la diminution de l'immunité à médiation cellulaire(3).

b. Immunité humorale(1,34,53,54).

Elle a un rôle accessoire mais indéniable. Il semblerait que l'apparition de certains anticorps puisse avoir une valeur prédictive au cours de l'infection expérimentale disséminée.

Les anticorps anticryptococciques et le complément ne sont pas directement lytiques pour le champignon, mais stimulent l'action des macrophages et des lymphocytes.

V. Les facteurs favorisant la cryptococcose

1. Le VIH

1.1. Rappels sur le VIH

Le syndrome d'immunodéficience acquise (VIH) est dû au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) découvert en France en 1983 par le Pr.Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur (9,57). Deux types de virus ont été identifiés: le VIH1, répandu sur tous les continents et responsable de la pandémie et le VIH2, principalement présent en Afrique de l'Ouest.

1.2. Classification

Il existe deux classifications majeures, pour décrire la progression de l'infection à VIH, fondées sur les manifestations cliniques et les anomalies biologiques(57,58).

- Classification de l'OMS (2007)(59).
- Classification du CDC (Centers for Diseases Control) 1993 d'Atlanta(59) :
- Chaque stade peut être divisé en trois niveaux, en fonction du taux de CD4 (classification CDC), selon que les CD4 sont supérieurs à 500/mm³, entre 200 et 499/mm³ ou inférieurs à 200/mm³ (Tableau XI)(3).

Tableau XI: Classification des stades VIH en trois groupes selon CDC (Centers for Disease Control)

Stades	A: Asymptomatique	B: Symptômes non spécifiques du virus HIVSIDA	C: Symptômes caractéristiques du SIDA
>500CD4parmm3	A1	B1	C1
200a499CD4parmm3	A2	B2	C2
<200CD4parmm3	A3	B3	C3

Dans notre étude, au moment du diagnostic de la cryptococcose, 76% des patients étaient classés au Stade C, 18% des patients au stade A et 6% au stade B.

1.3. Données épidémiologiques :

a. Statistiques mondiales sur le VIH(60):

37.7 millions [30.2 millions–45.1 millions] de personnes vivaient avec le VIH en 2020.

1.5 million [1.0 million–2.0 millions] de personnes sont devenues nouvellement infectées par le VIH en 2020.

680 000 [480 000–1.0 million] de personnes sont décédées de maladies liées au sida en 2020.

27.5 millions [26.5 millions–27.7 millions] de personnes avaient accès à la thérapie antirétrovirale en 2020.

79.3 millions [55.9 millions–110 millions] de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie.

36.3 millions [27.2 millions–47.8 millions] de personnes sont décédées de suite de maladies liées au sida depuis le début de l'épidémie.

b. Statistiques nationales sur le VIH(61):

En 2020 on estime :

- 22 000 [19500 – 25000] Personnes vivant avec le VIH (adultes et enfants)
- 730 [580 – 970] nouvelles infections à VIH
- 420 [320 – 520] décès liés au sida
- 860 [<1000] enfants < 15 ans vivant avec le VIH
- La prévalence de VIH chez l'adulte est de : 0.08% [0.07–0.9%].
- Chez l'homme : 0.09% [0.08–0.10%] Chez la femme : 0.06% [0.06–0.07%] • 420 [350–510] est le nombre des femmes enceintes vivant avec le VIH.

1.4. Cryptococcose et VIH

L'infection par le VIH est le principal facteur favorisant la cryptococcose. La cryptococcose est une des infections opportunistes définissant le stade sida dans 58% des cas et est révélatrice de l'infection à VIH dans 29% des cas. Elle survient à un stade avancé de l'immunodépression (médiane des lymphocytes CD4+ $< 50/\text{mm}^3$) (1,4,62). Quatre-vingts à 90% des cryptococcoses surviennent chez des sujets séropositifs pour le VIH (1).

L'introduction des trithérapies s'est accompagnée, comme pour l'épidémie de sida, d'une importante modification de la population concernée par la cryptococcose (1,4,58). L'incidence des infections à *CN* a été ainsi divisée par dix entre 1992 et 2000 aux États-Unis et elle a diminué de 50% en France depuis l'introduction des antirétroviraux (3,69).

2. Autres facteurs favorisants

2.1. Sexe

La cryptococcose est plus souvent observée chez l'homme que chez la femme (sexe-ratio 3,5). Ce risque est dû à l'exposition environnementale supérieure, l'influence génétique et hormonale. Il semble résulter aussi d'une production plus forte de cytokines à action

proinflammatoire chez la femme, permettant l'élimination accrue du champignon (1). Dans notre étude, 72.7% des patients atteints de cryptococcose étaient de sexe masculin, soit un sexe-ratio de 2,4. Ce résultat concorde avec le résultat de l'équipe de A.Millogo (63) à Burkina Faso (2). Mais, il était supérieur aux résultats d'autres études: 1,38 pour Dollo et al. (7) au Maroc et 1,05 pour Aoussi et al.(64) en Côte D'Ivoire et Gbangba-Ngai et al.(65) à la République centrafricaine (0,7).

Tableau XII: Nombre des hommes comparés au nombre des femmes

Les études	Nombres et pourcentage des hommes	Nombres et pourcentage des femmes	Sex-ratio
I.Dollo (7)	25 (57%)	18 (42%)	1,38
E.Gbangba-Ngai (65)	51(41%)	71(58%)	0,7
K.Kadjo (66)	8 (36%)	14 (63%)	0,5
E.F.Aoussi (64)	41(51%)	39 (48%)	1,05
S.Bamba (67)	23 (63%)	13 (37%)	1,7
A.Millogo (63)	24 (66%)	12 (33%)	2
Notre étude	24 (72%)	9 (27%)	2,4

2.2. Âge

La cryptococcose est plus rare dans l'enfance, plus fréquente à l'âge adulte. Des études ont démontré qu'il existe une diminution de l'immunité à médiation cellulaire avec l'âge, et dans 20% des cas, il n'est retrouvé aucun terrain prédisposant et notamment aucune immunodépression(3). Dans notre série, l'âge moyen était de 38 ans avec des extrêmes comprises entre 19 et 64 ans. Ces résultats concordent avec les données de la littérature(7,63–69). La moyenne d'âge rapportée par les auteurs africains est la suivante (Tableau XIII).

Tableau XIII: La moyenne d'âge au cours de la CNM selon les différentes études.

Auteur	Pays	Année	Moyenne d'âge(an)	Extremes(an)
I.Dollo(7)	CHU Casablanca Maroc	2010–2015	39	24–60
E.Gbangba–Ngai (65)	Hôpital de Bangui République centrafricaine	2006–2009	35	18–69
S.Bamba (67)	CHU de Bobo–Dioulasso (BurkinaFaso)	2002–2010	32,9	8–61
K.Kadjo (66)	CHU de Treichville Abidjan	2006–2009	35	–
E.F.Aoussi (64)	CHU de Treichville Abidjan	2005–2008	40	26–58
S.Aoufi (68)	CHU Rabat Maroc	1993–2005	33	24–52
A.Millogo (63)	CHU de Bobo–Dioulasso (BurkinaFaso)	1999–2001	34	25–49
Kilani (69)	Tunis (Tunisie)	1991–2002	32	22–42
Notre étude	CHU Marrakech maroc	2007–2021	38	19–64

VI. Manifestations cliniques de la cryptococcose

1. Formes localisées :

L'infection se présente en général sous la forme d'une méningoencéphalite fréquemment torpide à l'occasion de laquelle sont souvent découvertes d'autres localisations. Il peut s'agir aussi de localisations périphériques qui feront systématiquement rechercher l'existence d'une méningite asymptomatique et donc pratiquer en particulier une ponction lombaire (1).

2. Formes disséminées :

La cryptococcose disséminée est une manifestation fréquente associée ou non à l'atteinte méningée. Elle se définit par l'atteinte d'au moins deux sites non contigus (5).

L'existence de localisations extra méningées et d'une dissémination est associée à un pronostic péjoratif chez les sujets séropositifs ou séronégatifs pour le VIH. Le bilan d'extension est donc un élément important de la prise en charge des patients. La présentation clinique et radiologique diffère habituellement selon que le patient est immuno-compétent ou immuno-déprimé (1).

2.1. Atteinte méningoencéphalique et hypertension intracrânienne

La méningo-encéphalite est la manifestation la plus classique de la cryptococcose (environ 90% des cas au cours de l'infection par le VIH).

Ainsi, elle constitue la deuxième infection opportuniste du système nerveux central chez le patient infecté par le VIH après la toxoplasmose (1,56).

Le pronostic d'une cryptococcose est directement lié à l'atteinte du système nerveux central. En effet, *CN* envahit non seulement les méninges, mais aussi tout le parenchyme cérébral.

Le tableau clinique le plus classique est celui d'une méningoencéphalite subaigüe (1,53). Le début de la maladie est généralement très insidieux et peut durer plusieurs semaines ou mois(4). À l'inverse, certaines méningites ont une évolution très aigüe. La rapidité d'installation des symptômes est d'ailleurs un signe péjoratif. En revanche, l'existence de céphalées serait un facteur de pronostic plus favorable que leur absence(53).

La fièvre, les céphalées et la raideur de la nuque sont les trois signes d'appel les plus communément retrouvés. Ils doivent orienter vers le diagnostic de cryptococcose cérébrale chez

la PVVIH, même en l'absence d'autres signes et surtout si l'immunodépression est profonde(1,3,7,53).

Apparaissent ensuite les signes d'atteinte encéphalitique :désorientation temporo-spatiale, confusion, vertiges, irritabilité, troubles dell'idéation, crise convulsive, obnubilation, voire coma, atteinte des nerfscrâniens et hypertension intracrânienne (3,53,70,71).

L'existence de troubles de conscience est associée à un fort risque demortalité précoce (1).

Des troubles visuels aigus, attribués à une névrite optique, peuvent survenir de façon précoce. Une baisse progressive de l'acuité visuelle estplus évocatrice d'hypertension intracrânienne.

Les signes d'irritation méningée sont souvent discrets, voire absents à l'examen clinique. La présence de signes neurologiques doit faire systématiquement rechercher une hypertension intracrânienne, avec ou sanshydrocéphalie. Ceci nécessiterait un traitement adapté (1,72).

La brièveté d'évolution des symptômes et la présence de signes d'hypertension intracrânienne (œdème papillaire, déficit neurologique, trouble deconscience, hypertension du LCR), sont des éléments de pronostic défavorable. (1,73).

Dans notre étude, les céphalées étaient le signe clinique le plus fréquent (82% des cas). Ce résultat rejoint ceux de Dollo et al.(7) au Maroc, Bamba et al.(67) au Burkina Faso, Seboxa et al. (154) en Ethiopie, Minta et al. [Minta] au Mali, Gomerep et al. (74) au Niger,Gbangba–Ngai et al. (65) en République Centrafricaine, Aoussi et al. (64) en Côte d'Ivoire. En revanche, la fièvre était le signe clinique dominant (100% des cas) pour Kadjo et al.(66) en Côte d'Ivoire, les céphalées étant en deuxième position (95,4% des cas) (66).

Les vomissements ont été rapportés dans 45% des cas, la raideur méningée dans 33% des cas, la fièvre dans 79% des cas, et les troubles deconscience ont été relevés dans 18% des cas.

L'atteinte des paires crâniennes a été constatée dans notre série chez 3% des patients. La baisse de l'acuité visuelle a été objectivée chez 18% des patients témoignant de l'hypertension intracrânienne.

Le diagnostic de la CNM devrait être évoqué devant des céphalées persistantes ou des troubles de la conscience avec ou sans signes d'irritation méningée chez les patients immunodéprimés (7).

La présence d'une atteinte méningée signe en général l'existence d'une infection disséminée. L'existence d'une localisation extraméningée est mise en évidence dans plus de 50% des cas chez les patients immunodéprimés (1,53).

Dans notre étude, tous les patients avaient une cryptococcose neuroméningée. Le mode d'installation de l'infection cryptococcique était aigu chez 16 cas (48%), subaigu chez 9 cas (33%), et chronique chez 6 cas (21%). Le délai moyen de l'évolution de la symptomatologie avant l'hospitalisation était de 23 ± 3 jours, avec des extrêmes allant de 6 à 60 jours. Ce délai était supérieur à celui rapporté par Dollo et al. (7)(15 jours), Bamba et al. (67)(12 jours) et Kadjo et al.(66)(10 jours).

Ce retard de diagnostic pourrait être lié à l'ignorance de l'infection à VIH et au manque de la sensibilisation de la population (7).

L'un des déterminants les plus critiques de la cryptococcose neuroméningée est le contrôle de la pression du LCR (75). L'hypertension intracrânienne est une grave complication de la cryptococcose liée vraisemblablement à la sécrétion du polysaccharide capsulaire autour des pseudo-abcès cérébraux(1,72). Elle est définie par une pression supérieure à 20 cm d'eau chez un patient en décubitus latéral. Elle implique une évacuation en cas de pression supérieure à 25 cm d'eau.

Approximativement, la moitié des patients infectés par le VIH ayant une cryptococcose méningoencéphalique ont une pression intracrânienne élevée(25 cm de LCR)(1,75). Elle est

significativement plus fréquente chez les patients ayant des titres antigéniques très élevés dans le LCR, un œdème papillaire au fond d'œil et des signes méningés (1,72). Cette élévation de la pression du LCR est généralement liée à une forte charge fongique dans le LCR (85).

Si la cryptococcose neuroméningée est suspectée, la pression du LCR doit être mesurée lors de la ponction lombaire initiale (75,76).

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'une mesure de la pression intracrânienne artérielle vu la non-disponibilité de cet examen dans le service.

2.2. Atteinte pulmonaire

La porte d'entrée des particules infectantes est pulmonaire, cette localisation est certainement très fréquente mais le tableau clinique est très variable, allant d'une infection totalement asymptomatique à une pneumopathie grave (1,53). La symptomatologie est généralement modérée et non spécifique (toux avec ou sans expectoration, vague douleur thoracique), mais il existe des formes cliniques avec détresse respiratoire aiguë imposant des mesures de réanimation d'urgence (1,53).

Dans notre étude, la toux était présente dans 27,6% des cas et la dyspnée dans 10% des cas.

La découverte d'une pneumopathie à cryptocoque se fait dans des circonstances variées. Il peut s'agir de signes non spécifiques faisant pratiquer les examens complémentaires et découvrir la cryptococcose. L'atteinte pulmonaire peut également être découverte dans le cadre du bilan de dissémination après diagnostic d'une méningite à cryptocoque (1,4,53,77).

La symptomatologie est rarement aiguë, mais elle est alors associée à une forte mortalité.

La pneumopathie est rarement isolée au cours de la cryptococcose. Il faut systématiquement rechercher d'autres localisations, en particulier une méningite chez les patients immunodéprimés (1).

Dans notre série, nous rapportons 2 atteintes pulmonaires associées au CNM.

2.3. Atteinte cutanée

La présence de lésions cutanées au cours d'une cryptococcose est généralement le signe d'une dissémination hématogène préalable ou concomitante, ou encore le signe précurseur d'une cryptococcose disséminée chez un patient immunodéprimé (1,4,53,78).

Les localisations cutanées sont observées dans 10% des cryptococcoses neuroméningées. Les lésions sont d'aspect variable, indolores et prédominent à la face et au cuir chevelu (4,53,78).

Les lésions cutanées associées à une dissémination sont généralement multiples, siégeant sur tout le corps(1).

Toutes les formes cliniques peuvent être vues (papules, ulcérations, nodules, vésicules, abcès, cellulites...). Mais l'aspect typique évoque un molluscum contagiosum. Les lésions cutanées ont l'avantage d'être superficielles et de pouvoir être facilement prélevées(1,4,53,78).

Quoi qu'il en soit, la grande diversité des présentations cliniques rend indispensable de pratiquer une biopsie pour toute lésion cutanée d'apparition récente chez un sujet immunodéprimé.(1,4,53,78)

Dans notre étude 4 patients ont bénéficié d'une biopsie cutanée et a objectivé la présence de *CN* chez 2 patients.

2.4. Fongémie :

L'existence d'une fongémie est fréquente au cours de l'infection par *CN*, malgré l'absence de choc septique associé (4,53,56). D'après les données du CNRMA, les hémocultures étaient positives au cours des méningites à cryptocoque chez 73% des patients séropositifs pour le VIH et 42% des patients séronégatifs, pour lesquels elles étaient pratiquées, soit la moitié des cas(4,53,56).

En l'absence de méningite, les fongémies sont également fréquentes, puisqu'elles étaient identifiées, dans la série française, chez 40% des patients séropositifs pour le VIH et 29% des sujets séronégatifs pour lesquels elles étaient recherchées (1).

La fongémie est citée, dans de nombreuses études, comme facteur de pronostic défavorable au cours de la cryptococcose méningée (1).

Dans notre série, les hémocultures ont été réalisées chez 12 patients (36%). Elles avaient mis en évidence une fongémie à cryptocoque chez 8 patients (66%).

2.5. Atteinte urinaire et prostatique

Il est difficile de connaître la réelle fréquence de cette localisation, car l'atteinte est généralement asymptomatique et les cultures d'urines ne font pas partie du bilan systématique. Elles ne sont réalisées que dans 30 à 50% des cas (1,6,53).

Pourtant, la localisation urinaire est particulièrement importante à rechercher chez les hommes ayant une infection à CN. Un foyer prostatique mal stérilisé peut être à l'origine de rechutes de l'infection à *cryptocoque* (1,4,53).

Lorsque le bilan urinaire est fait dans le cadre d'une méningite à CN, les cultures d'urines sont positives à CN chez plus de la moitié des patients séropositifs. Dans le contexte d'une cryptococcose extraméningée, les urines sont positives chez 20 à 30% des patients (1).

Dans notre étude 4 patients avaient bénéficié d'une uroculture (12%), elle était négative chez 3 patients (75%). Elle a mis en évidence une *Pseudomonas aeruginosa* chez un patient.

2.6. Atteinte oculaire :

La cryptococcose oculaire est rare, elle est souvent secondaire à l'atteinte neuroméningée. L'association cryptococcose neurooculaire est à risque de mauvais pronostic (79).

Aucun cas d'atteinte oculaire n'a été retrouvé dans notre étude.

2.7. Atteinte ostéoarticulaire

Les atteintes ostéoarticulaires sont rares. Elles peuvent concerner tous les os. Elles se manifestent par des douleurs locales, parfois associées à des abcès froids ossifluants d'aspect pseudotuberculeux. Elles siègent au niveau des os plats (crâne, côtes) et des vertèbres (apophyses), ou au niveau cutané. Elles surviennent chez les sujets séropositifs et séronégatifs pour le VIH(1,4,53,80,81).

Les lésions sont volontiers lytiques à l'examen radiographique. Des biopsies ostéomédullaires sont parfois positives sans signe clinique ou radiologique associé.

Dans notre série aucun patient n'avait présenté une atteinte ostéoarticulaire.

2.8. Atteinte digestive :

L'atteinte digestive est rare, elle survient le plus souvent dans le cadre d'une dissémination. Elle a été rapportée il y a 50 ans dans le cadre d'une cryptococcose disséminée chez les immunodéprimés.(1)

Cliniquement, tous les aspects peuvent être vus. Des diarrhées, des douleurs abdominales et des cas de rectorragie ont été rapportés(3), ainsi que l'atteinte péritonéale avec ascite positive au cours d'une cirrhose éthylique. Les levures peuvent être isolées dans les selles sans que des localisations tissulaires intestinales soient identifiées(1).

L'atteinte péritonéale est rare : 62 cas sont décrits dans la littérature, les facteurs favorisants étant la cirrhose, les hépatites virales chroniques, l'infection à VIH et la dialyse péritonéale (82,83). La cryptococcose péritonéale peut s'intégrer dans un tableau d'atteinte disséminée, ou apparaître comme isolée (82,83). tant sur le plan clinique, que microbiologique. La porte d'entrée supposée étant alors digestive (translocation post-hématémèse notamment). La présentation clinique est aspécifique (82). L'ascite est riche en lymphocytes dans 50% des cas. Le diagnostic par mise en évidence de la levure à l'examen direct ou à la culture du liquide d'ascite est retardé (6 jours en moyenne), post-mortem dans 50% des cas. Les hémocultures

sont positives dans 30% des cas (93). Un diagnostic biologique précoce pourrait améliorer le pronostic de cette infection grave, en sensibilisant la recherche de *CN* par coloration à l'encre de Chine dans les ascites lymphocytaires chez les patients cirrhotiques. Devant une aggravation clinique rapide, les prélèvements doivent être répétés et le laboratoire prévenu de la suspicion d'infection fongique(82).

Chez les patients atteints de cryptococcose disséminée, la cirrhose est un facteur prédictif indépendant de mortalité à 30 jours (*hazard ratio*:16,3), le pronostic étant plus péjoratif qu'en cas d'infection par le VIH(82). La cryptococcose péritonéale est grevée d'une lourde mortalité (41% d'après (82), probablement également favorisée par un terrain défavorable, ainsi qu'un diagnostic et une prise en charge tardifs (82).

Dans notre contexte, l'atteinte digestive a été retrouvée chez un patient, elle a été mise en évidence par examen histologique d'une pièce de biopsie gastrique.

2.9. Autres atteintes :

Toutes les localisations peuvent se voir : ganglionnaires, surrénaliennes, hépatiques, spléniques, cardiaques avec endocardite, musculaire, et ORL(1,4,53,84,85).

VII. Examens complémentaires

1. Diagnostic biologique

La *cryptococcose* est une urgence médicale et thérapeutique. Elle nécessite un diagnostic biologique très rapide, car son pronostic dépend de la rapidité de la mise en route d'un traitement adapté et seul l'isolement du *cryptococcus* permet de confirmer le diagnostic.

La symptomatologie de la cryptococcose étant polymorphe et aspécifique, les méthodes de laboratoire s'avèrent capitales pour le diagnostic.

Le diagnostic de la CNM repose essentiellement sur l'examen du LCR après coloration par l'encre de Chine, la culture et la détection du polysaccharide capsulaire par agglutination de particules de Latex(9,63). Ce bilan permet de confirmer le diagnostic, d'isoler et d'identifier la levure et de suivre l'évolution sous traitement (9,86).

Néanmoins et du fait de la relative fréquence des masses cérébrales chez les patients infectés par le VIH, le scanner doit être demandé avant la réalisation d'une ponction lombaire. Dans l'attente des résultats de l'imagerie, un prélèvement sanguin peut être effectué pour la recherche de l'antigène cryptococcique(73).

1.1. Étude cytologique et biochimique du LCR

Le diagnostic de certitude et l'évaluation du pronostic d'une méningite à cryptocoque nécessitent l'étude du LCR.

Une quantité suffisante de LCR est nécessaire à la réalisation de l'ensemble des examens biologiques : 2ml pour l'étude cytochimique et 3ml pour l'examen mycologique(87,88).

Le LCR est habituellement hypertendu (pression > 20 cm d'eau) chez les patients séropositifs pour le VIH, ce qui est un élément de pronostic défavorable. Il est typiquement clair avec une discrète élévation de la protéinorachie (en moyenne inférieure à 1g/l), une hypoglycorrachie et une cellularité modérée, souvent inférieure à 20/mm³ et composée principalement de lymphocytes. Toutefois, cet aspect peut être observé au cours d'une méningite tuberculeuse ou d'autres méningites chroniques (9,89). Un nombre d'éléments inférieur à 20/mm³ serait un signe d'immunodépression avancée et de mauvais pronostic neurologique(1,9,12,67,88).

Le LCR est souvent quasiment normal chez le sujet atteint du VIH, constituant un signe de gravité et de mauvais pronostic neurologique (1,88).

Dans notre étude, le LCR était clair dans 56% des cas, et trouble dans 20% des cas. La formule leucocytaire était à prédominance lymphocytaire chez 16 patients (soit 53,4%), et mixte

dans 2 cas (soit 3,2%). Elle était normale chez 12 patients, soit 40,1% des cas. L'étude biochimique a objectivé une hyperalbuminorachie dans 24,1% des cas, et une hypoglycorrachie ($<0,5\%$) dans 58,3% des cas. Ces résultats correspondent à ceux décrits dans la littérature (7,65,66,90,91).

1.2. Diagnostic mycologique de la cryptococcose

a. Prélèvement :

La recherche de CN s'effectue sur liquide céphalorachidien (LCR), urine, sang, liquide bronchoalvéolaire (LBA) et crachats, liquide d'abcès, peau, ou d'autres tissus (ganglions, os) (1).

D'autre part, tout point d'appel clinique ou radiologique sera biopsié.

b. Examen direct au microscope :

L'examen direct des prélèvements est primordial (1).

L'examen microscopique direct s'effectue après centrifugation du prélèvement. Une goutte du culot est mélangée à une goutte d'encre de Chine diluée au 1/3 ou au 1/5ème, et ensuite examinée entre lame et lamelle au microscope à l'objectif 10, puis à l'objectif 40 (4,9,92). Il permet de poser le diagnostic en quelques minutes par la visualisation de levures le plus souvent bourgeonnantes, au sein d'une capsule réfringente sous forme d'un halo clair, doublant voire triplant le diamètre de la levure (**figure 4**). Toutefois, la capsule peut apparaître très réduite chez un certain nombre de patients séropositifs, voire être absente, rendant difficile le diagnostic et prêtant à confusion avec d'autres levures exceptionnellement responsables de méningites (*Candida*, *Histoplasma* sp.). Cet examen est positif dans 72 à 84% des cas, mais sa sensibilité n'est pas aussi fiable que celle de la culture du LCR qui varie de 94 à 100% (1,9,12,67).

La capsule polysaccharidique peut être mise en évidence par des colorations spécifiques (mucicarmin, bleu alcian). La coloration de Gomori–Grocott peut aussi être utile pour visualiser les levures (1). La spécificité de l'encre de Chine est imparfaite, dépendante du microbiologiste,

et nécessite la confirmation de tout résultat positif par une culture. Sa sensibilité est de 80% au niveau du LCR, dépendante de l'épaisseur de la capsule(93).

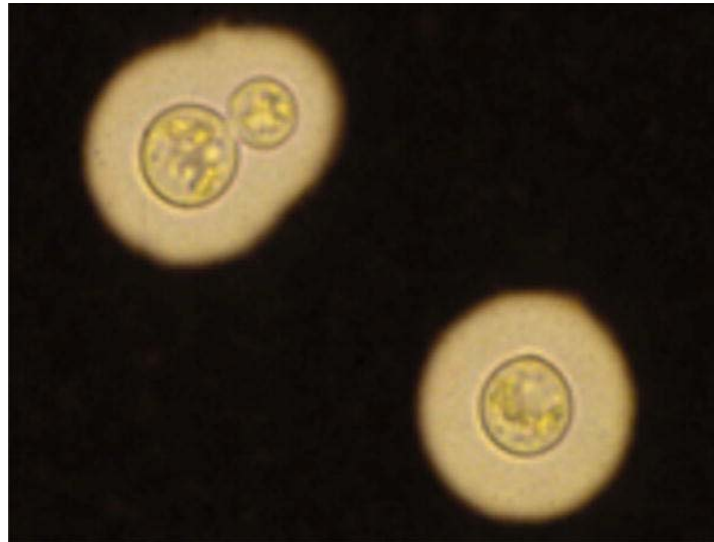


Figure 4 : Images de Cryptococcus neoformans (grossissement au microscope avec coloration à l'encre de Chine) (94)

Dans notre étude, l'examen direct du LCR après coloration à l'encre de Chine était positif dans 72,3% des cas, montrant des levures encapsulées. Ce résultat est inférieur à celui rapporté par Dollo et al. (7) au Maroc, Kadjo et al. (66) en Côte d'Ivoire, Yassibanda et al. (91) en Afrique noire, Gbangba–Ngai(65) en République Centrafricaine, Bamba et al. (67) et Ki–Zerbo et al. (63) au Burkina Faso.

c. Culture :

La culture du LCR sur milieu de Sabouraud, en utilisant les galeries d'identification type Auxacolor1 (Bio–Rad), reste l'examen de référence pour le diagnostic de la CNM, avec une sensibilité et une spécificité proches de 100%(1,4,9,34,93,95). Elle est indispensable pour l'identification de l'espèce et le suivi post-thérapeutique. Elle permet en outre de réaliser un antifongogramme pour guider le traitement(66,76).

La mise en évidence de *CN* par culture d'un échantillon biologique nécessite au minimum 48 heures d'incubation. La croissance du champignon est possible à 37°C même si elle est plus rapide à des températures inférieures. La variété *gattii* pousse mieux à +30°C. Les milieux de culture contenant du cycloheximide (actidione) ont une action inhibitrice sur ces levures. Il est recommandé d'ensemencer au moins deux tubes par prélèvement (1,4,9,66,93). La culture se positive en 3 à 7 jours en primoculture, et en 3 à 21 jours sous traitement, d'où l'intérêt d'attendre un mois avant de rendre une culture négative (FIGURE5)(9,66,96).

CN pousse sous la forme de colonies blanches, bombées, lisses, brillantes et à bords nets, plus ou moins coulantes selon le sérotype. Elles deviennent plus chamois crème ou ocre avec le temps, sur milieu habituel type gélose de Sabouraud. L'examen microscopique des colonies retrouve des levures plus ou moins bourgeonnantes, globuleuses de 2 à 12µm(1,9,66,97). À l'examen à l'encre de Chine, la capsule est plus mince, et peut être peu visible, voire absente (1,9,66,73,97).

Dans notre étude, la culture du LCR sur milieu de Sabouraud sans Actidione a mis en évidence le *CN* chez 93 % des cas. Ce taux de positivité est inférieur à celui rapporté par Dollo et al. (7) au Maroc (100%), Kadjo et al. (66) en Côte d'Ivoire et Gbangba et al. (65) en République Centrafricaine (100%).

Pour les hémocultures, on utilise des milieux liquides (Sabouraud, Fungus Medium ou Isolator) dans lesquels le *cryptocoque* a un développement plus lent.

Dans notre étude, les hémocultures avaient été réalisées chez 12 patients (soit 36% des cas). Elles étaient positives chez 8 patients (soit 67% des cas), et négatives chez 4 patients (soit 33,3%).

La mise en évidence de *CN* dans les prélèvements pulmonaires d'un sujet ayant une candidose oropharyngée peut nécessiter l'utilisation de milieux spéciaux (milieu aux graines de Niger, milieu à l'acide caféique ou à la L-Dopa) sur lesquels les colonies de *CN* sont brunes en raison de la synthèse de mélanine, tandis que celles de *Candida* sp. sont blanches(1).

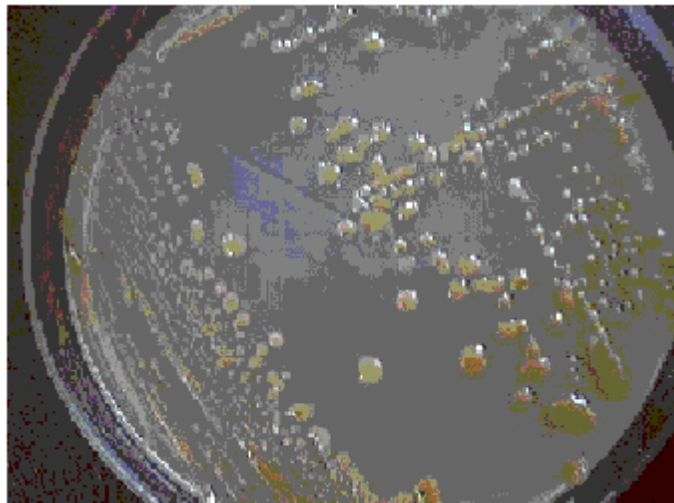


FIGURE5 : Aspect de colonies de CN après culturesur milieu de Sabouraud (98).

d. Détermination de la sensibilité aux antifongiques :

En l'absence de données fiables sur les corrélations clinicobiologiques, la détermination de la sensibilité aux antifongiques de la souche isolée ne fait pas encore partie de l'arbre décisionnel thérapeutique. Les tests standardisés sont peu nombreux et les résultats doivent donc être considérés avec beaucoup de prudence (1,99).

Les tests utilisables sont les microméthodes en milieu liquide mis au point par les comités de standardisation américain (NCCLS) ou européen (EUCAST) que seuls les laboratoires spécialisés peuvent mettre en oeuvre, et les bandelettes commercialisées type E-test* qui permettent de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) des antifongiques(1,9).

Ces tests permettent d'évaluer la sensibilité des levures aux antifongiques suivants: amphotéricine B (AmB), fluconazole, itraconazole et 5- fluorocytosine (5-FC)(9,34,88,100).

La grande majorité des isolats cliniques de CN est sensible aux antifongiques conventionnels, amphotéricine B, 5-fluorocytosine et triazolés (fluconazole, itraconazole).

La majorité des souches cliniques a une sensibilité normale vis-à-vis des azolés, et en particulier du fluconazole. Les échecs thérapeutiques ou les rechutes ont parfois été associés à

des diminutions de sensibilité au cours du temps. Cependant, une équipe a clairement démontré que l'existence d'une corrélation entre efficacité thérapeutique et CMI du fluconazole dépendait de la méthode utilisée pour la détermination des CMI. Cela prouve que les CMI déterminées pour les souches de CN ne sont pas des valeurs absolues. En l'absence d'études complémentaires, leur interprétation doit être faite en fonction des données établies avec la même technique dans le même laboratoire pour les souches de la même espèce, et non en fonction de données publiées. Cela implique probablement de faire appel à des laboratoires spécialisés dans ces techniques (1).

Dans notre étude, l'antifongogramme réalisé chez 3 patients avait objectivé une sensibilité constante à l'Amphotéricine B chez 2 patients et une multirésistance à fluconazole, 5-fluorocytosine, miconazole, itraconazole, kétoconazole, après échec de traitement d'une cryptococcose disséminée, pour laquelle le patient a été mis sous traitement par le voriconazole avec bonne évolution clinique et biologique.

e. Identification :

e.1. Diagnostic de genre : (5,101)

Le genre *Cryptococcus* est caractérisé par :

- L'absence de fermentation des sucres;
- L'absence de filamentation sur milieu PCB ou RAT (Riz Agar Tween)
- L'hydrolyse de l'urée par production d'une uréase. On utilise pour ce test un milieu liquide contenant de l'urée, de l'indole et du rouge de phénol. Après incubation de 3 heures à 25 °C, ce dernier vire au rose.
- L'assimilation de l'inositol;
- Le test d'Aschner positif : après 8 à 15 jours d'incubation à 25°C, il y a production d'amidon à partir du glucose, révélée par addition de quelques gouttes de lugol au milieu.

e.2. Diagnostic d'espèce :

Les deux variétés de *C.neoformans* (*neoformans* et *gattii*) peuvent être distinguées rapidement en utilisant un milieu de culture spécial de gélose Canavanine–Glycine–Bleu de bromothymol (CGB) et disques de D–proline.

Le typage moléculaire est devenu un outil d'étude épidémiologique et diagnostic important. (102)

Il permet de comprendre le mode de transmission des souches en particulier lors d'infection nosocomiale, de différencier les rechutes des réinfections lors d'un échec thérapeutique ou d'une résistance aux antifongiques apparue en cours de traitement(102), de préciser le mode de reproduction (103) et de mettre en évidence des génotypes représentatifs des espèces étudiées (104).

Dans notre série, 6 patients (24,24%) avaient bénéficié d'un sérotypage par PCR multiplex de *CN*, elle était positive chez 4 patients (66%)

2. Diagnostic immunologique (indirect)

2.1. Recherche d'antigènes

Actuellement, la recherche d'antigènes cryptococciques dans les liquides biologiques reste la méthode de choix pour le diagnostic de la CNM. C'est un test simple, rapide, sensible et fiable(9,105).

Elle permet un diagnostic précoce sur le sérum, les urines et le LCR avec le plus souvent des titres élevés $>1/2048$ (9,10,73). Cet antigène est positif chez plus de 99% des patients ayant une méningite à cryptocoque(73).

En effet, la mise en évidence d'antigène permet dans les cas paucimycologiques de rattraper, dans la journée, des examens directs faussement négatifs sans attendre les résultats de la culture (5,87).

De plus, le titre de cet antigène a une grande valeur pronostique puisque des titres $> 1/512$ sont associés à une forte mortalité, et justifient l'association de 2 antifongiques en traitement d'attaque(5,9,87). Cette technique permet également un suivi de la réponse au traitement et le dépistage d'éventuelles rechutes (9,88).

Des titres très élevés ($> 1/10\ 000$) étant associés à une mortalité de 100%.

Il existe une association significative entre un titre antigénique initialement élevé dans le LCR et la non-stérilisation du LCR au bout de 2 semaines de traitement par l'association amphotéricine B + 5-fluorocytosine. Le titre antigénique étant le reflet de la charge fongique(1).

Le suivi des taux d'antigènes dans le LCR est utile pour juger de l'efficacité du traitement, mais il se négative tardivement(1,4,93). La prise en compte de l'évolution des titres antigéniques n'est possible que si le même test est utilisé au cours de la surveillance d'un patient, car des variations antigéniques parfois très grandes sont observées, pour un même échantillon, avec des tests différents, sans que la sensibilité de ces tests soit en cause. Seule l'évolution des titres antigéniques dans le LCR serait prédictive d'échec thérapeutique lors du traitement initial ou de rechute lors du traitement d'entretien si les titres augmentent. L'évolution de ces mêmes titres dans le sérum ne serait pas corrélée à l'évolution(1).

Dans notre étude, la recherche d'antigène capsulaire cryptococcique par la méthode d'agglutination des particules de latex dans le LCR et le sang était réalisée chez 6 patients, soit 18,7% des cas.

Elle était positive chez 5 patients (83,1%), et négative chez 1 patient (16%). Pour Dollo et al. (7) et Kilani et al.(69), la recherche d'antigène capsulaire était positive chez tous les patients chez lesquels elle a été réalisée. Le titrage de cet antigène capsulaire au niveau du LCR a pu être relevé seulement chez 7 patients.

2.2. Recherche d'anticorps

L'absence ou le très faible taux sérique d'anticorps spécifiques, à cause de la dépression immunitaire des malades, de la faible antigénicité du germe, ou de la faible diffusion des antigènes, rend difficile la recherche d'anticorps spécifiques par les techniques classiques : agglutination, immunofluorescence, immunoprécipitation en gel, ELISA. Leur recherche dans la cryptococcose n'a pas d'intérêt diagnostique. Elle peut, cependant, être utilisée dans un but épidémiologique ou d'enquête immunologique(4,93).

3. Diagnostic histologique (4,9,53,98,106).

L'examen histologique est possible sur des prélèvements de peau ou d'organes profonds. En cas de biopsie méningée ou cérébrale, l'étude anatomopathologique montre des lésions de dégénérescence gélatineuse. Les levures se répartissent essentiellement dans l'espace sous arachnoïdien. Les méninges sont épaissies, opaques et congestives. L'atteinte cérébrale se situe préférentiellement dans la substance grise (9).

Les colorants utilisés: –Le bleu alcian (elle apparait en bleu) (figure 6)

– La méthode de Mayer au mucicarmin (elle apparait en rouge).

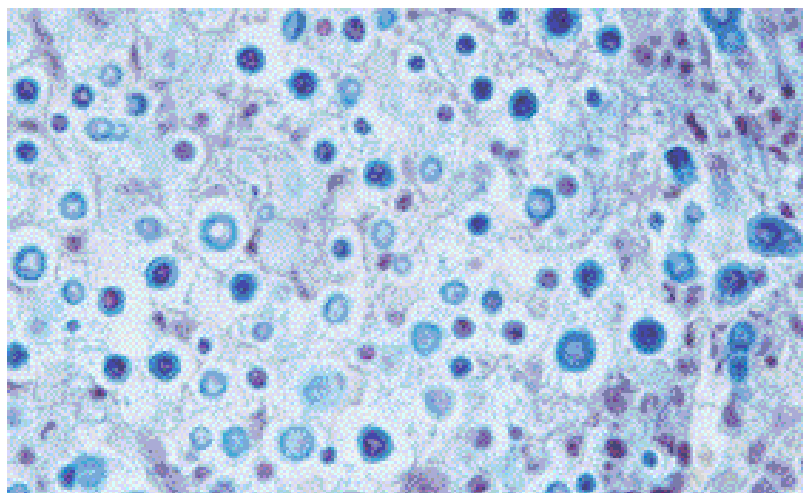


Figure 6 : Coloration au bleu alcian, présence de levures encapsulées(98)

4. Autres examens complémentaires

La numération-formule sanguine n'objective souvent qu'une lymphopénie. L'existence d'une hyponatrémie au moment du diagnostic a été associée à un pronostic défavorable, de même que l'hypoalbuminémie (1,107). Les autres anomalies biologiques sont nonspécifiques, mais peuvent faire évoquer une localisation particulière (foie)(1).

Dans notre étude, une hyponatrémie était objectivée chez 4 patients soit 12,1% des cas.

Une leucopénie était relevée chez 8 patients (soit 24,2%). Une thrombopénie était notée chez 4 patients, soit 12,1% des cas. Une pancytopénie était objectivée chez 1 patient (soit 3%).

5. Bilan d'extension

5.1. Examen ophtalmologique :

a. Infection cryptococcique intraoculaire

L'infection intraoculaire par *CN* est rare. Avant l'ère des ARV, elle survenait chez moins de 1% des patients atteints du VIH, 2.5% des patients ayant une cryptococcose systémique et chez 6.25% des patients ayant une méningite à cryptocoque. Une série d'autopsies a rapporté une fréquence élevée. Le premier site d'infection par le cryptocoque est le poumon, mais la dissémination hématogène intraoculaire peut se produire(108). Des études de cas ont identifié des lésions à *cryptocoque* de la choroïde, qui apparaît cliniquement épaisse, hypopigmentée ou jaune blanchâtre et couvre 1/5 à 1 du diamètre du disque(108).

Dans notre contexte, aucun patient n'avait présenté une infection oculaire à *CN*.

b. lésions neuro-ophtalmiques:

La méningite à *CN* est la cause la plus fréquente des atteintes neuro-ophtalmiques. En effet, 25% des patients présentant une méningite à cryptocoque développent des manifestations neuroophtalmiques.

Dans l'ère pré-ARV, des lésions neuro-ophtalmiques ont été rapportées chez 6 à 8% des patients atteints du VIH. Ces lésions comprenaient la paralysie des nerfs crâniens, l'œdème papillaire, la neuropathie optique, l'hémianopsie et la cécité corticale (108). L'étiologie la plus fréquente des lésions neuro-ophtalmiques était la cryptococcose méningée, ce qui représente 54% des lésions neuro-ophtalmiques rapportées dans une série.

Parmi les patients atteints du VIH et de méningite à cryptocoque, 25% présentaient des lésions neuro-ophtalmiques à l'examen ophtalmologique. L'œdème papillaire est survenu chez 31% des patients atteints de méningite à cryptocoque (108). L'élévation du disque optique sans hémorragie ou le flou focal de la marge du disque sont la règle chez 84% des patients atteints de méningite à cryptocoque et d'œdème papillaire selon Kestelyn et al. La perte de la vision, conséquence de la méningite à cryptocoque se produit chez 1 à 9% des patients. Elle peut se produire par l'invasion directe du nerf optique par *CN*, par la pression intracrânienne élevée, ou par l'arachnoïdite (108).

Dans notre série, le fond d'œil a été réalisé chez 21 patients. Il était normal dans 12 cas (57,0%) ; 9% des cas avaient une chorioretinite, 5% des cas avaient un œdème papillaire bilatéral stade I.

L'œdème papillaire bilatéral stade II, a été observé dans 14% des cas, l'œdème papillaire bilatéral stade III était observé dans 5% des cas, de même pour la pâleur papillaire et le décollement postérieur de la rétine.

5.2. Radiologie du thorax:

L'aspect radiologique typique chez un patient séropositif pour le VIH est une pneumopathie interstitielle. Il peut s'agir de nodules uniques ou multiples de tailles variables, d'aspect pseudotumoral, parfois liés à une infection par *CN* sérotype B, plus rarement d'images cavitaires, d'adénopathies hilaires ou de pleurésie (1).

Dans notre étude, le syndrome interstitiel a été noté dans 15,3% des cas.

5.3. Tomodensitométrie (TDM) :

L'imagerie morphologique n'est utile que dans le cadre du diagnostic différentiel.

Le scanner cérébral est souvent normal, sinon, il montre une hydrocéphalie ou une atrophie corticale (1,109).

Dans notre série, le scanner cérébral a été réalisé chez 14 cas, soit 56,1%, et montrait une pansinusite chez un patient, des granulomes corticaux chez 2 patients, une hydrocéphalie, un aspect de méningite et une encéphalite dans un cas.

L'atteinte neuroméningée est souvent représentée par des granulomes constitués de quelques cellules inflammatoires entourées d'amas de levures dans les espaces leptoméningés, sans prise de contraste à la TDM cérébrale, mais plutôt une dilatation de ces espaces sous forme de pseudokystes périvasculaires de petite taille dans les noyaux gris centraux, et qui sont mieux observés à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)(110)(79).

5.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM cérébrale peut être tout à fait normale. Elle peut montrer une prise de contraste souvent minime voire des calcifications dans les espaces leptoméningés. La dilatation des espaces de Virchow Robin est très évocatrice de cryptococcose dans un contexte de céphalées isolées(110).

L'hydrocéphalie obstructive est rare.

Dans les atteintes parenchymateuses, on distingue deux formes de méningo-encéphalites:

- Soit aréactives faites de lésions arrondies bien limitées en hyposignal T1 et T2, ne prenant pas le contraste (pseudokystes gélatineux), le long des gaines vasculaires, dans les noyaux gris centraux, les plexus choroïdes et les régions périventriculaires.

- Soit granulomateuses, faites de lésions nodulaires en hyposignal T1, en hypersignal T2, prenant le contraste, situées préférentiellement dans l'ependyme des plexus choroïdes (dilatation ventriculaire possible) (79).

Dans notre étude, l'IRM cérébrale a été réalisée chez un seul patient et elle était normale.

VIII. Traitement :

1. Traitement antifongique

1.1. Molécules :

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

En l'absence de traitement antifongique, les patients ayant une méningite à cryptocoque meurent dans les jours qui suivent leur hospitalisation (1,73,111,112).

a. Amphotéricine B (AmB), Fungizone®(4,113–119)

L'Amphotéricine B (AmB) est l'antifongique de choix pour le traitement des infections disséminées chez les patients immunodéprimés, en dépit de sa toxicité.

Cet antifongique utilisé depuis les années 1950 a révolutionné le pronostic des méningites à *Cryptococcus*, autre fois constamment mortelles, en permettant alors une guérison de 50% des cas. Il n'y a pas de résistance primaire décrite in vitro. In vivo, l'Am B est fongistatique (l'obtention d'un effet fongicide nécessitant des taux sériques toxiques) et les risques de résistance aux traitements prolongés sont considérés comme négligeables.

Dans notre série, Amphotéricine B fait partie de traitement d'attaque chez 16 patients, en monothérapie pour 2 patients et en association avec le fluconazole pour 11 malades.

Les effets indésirables de l'amphotéricine B sont nombreux et fréquents. Le collapsus cardiovasculaire reste rare. En revanche, la fièvre accompagnée de frissons, de céphalées,

d'hypotension artérielle et de sensation de malaise général est fréquente. Les autres effets indésirables cliniques sont les troubles digestifs de type nausées, vomissements, douleurs abdominales. Une toxicité rénale peut être rencontrée lors de son utilisation (hypokaliémie, hypomagnésémie, insuffisance rénale aiguë), liée à une vasoconstriction rénale préartériolaire et à une toxicité directe sur les tubes rénaux. La fonction rénale doit être surveillée régulièrement.

Pour nos patients, l'insuffisance rénale était la plus constatée (chez 7 patients) vu la non-disponibilité de l'amphotéricine B liposomale au Maroc.

Afin de répondre à la nécessité thérapeutique d'un antifongique puissant tel que l'amphotéricine B, tout en atténuant sa néphrotoxicité, plusieurs alternatives ont été explorées.: AmBisome® (formeliposomale), permettent une excellente diffusion tissulaire de l'Amphotéricine B, sans que celle-ci puisse interagir avec le cholestérol membranaire des cellules humaines. Ces nouvelles molécules ont prouvé leur efficacité et leur innocuité et pourraient être administrées aux patients présentant un risque plus important de toxicité rénale.

L'hydratation suffisante avec un litre de sérum salé isotonique et l'adjonction d'hydrocortisone (25 à 50mg/kg) permettent d'améliorer la tolérance de l'amphotéricine B.

b. Dérivés azolés (4,114,116,119–124)

Seuls les triazolés représentés par le Fluconazole, l'Itraconazole et le Voriconazole sont utilisés. Les triazolés agissent sur la synthèse de la membrane fongique en bloquant la 14 α diméthylase ou CYP51, enzyme du cytochrome P450 impliquée dans la synthèse des ergostérols membranaires.

b.1. Fluconazole

Il est disponible par voie intraveineuse et orale. Il diffuse très bien dans le LCR (concentration de 60 à 80% des taux sériques). En cas de pathologie méningée ou non, la tolérance est bonne.

Dans notre série, le traitement par le Fluconazole était responsable essentiellement de troubles digestifs à type de nausées, vomissements et diarrhées relevés chez 3 patients.

b.2. Itraconazole (Sporanox®):

Malgré sa faible pénétration dans le LCR, l'Itraconazole est efficace dans les méningites cryptococciques. Sa tolérance est bonne.

b.3. Voriconazole (Vfend®) :

Il s'agit d'un azolé, ayant une tolérance comparable à celle du fluconazole, avec un spectre antifongique plus large. Il peut être efficace en cas de résistance au fluconazole. Ce qui était le cas pour un patient dans notre série.

c. Flucytosine (5 Fc) (Ancotil®) :

(non encore disponible au Maroc)

La 5-fluorocytosine (5-FC ou Flucytosine) est un antifongique dérivé de la pyrimidine fluorée qui inhibe la synthèse de l'ADN.

La surveillance de la créatininémie est aussi indispensable, d'autant plus que la flucytosine est associée à l'amphotéricine B (125).

Aucun de nos patients n'avait reçu ce traitement vu la non-disponibilité de cette molécule au Maroc.

2. Recommandations de bonne pratique de l'OMS 2014 :

2.1. Traitement de la Cryptococcose isolée chez les patients séropositifs au VIH.

a. Cryptococcose neuroméningée associée au VIH

Le traitement de la méningoencéphalite à *cryptocoque* chez les PVVIH est basé sur des phases d'induction, de consolidation (clairance), et d'entretien (suppression) dans la prise en charge des mycoses invasives chez les patients sévèrement immunodéprimés (126).

Le but du traitement est, sinon de guérir l'infection, du moins de la contrôler à long terme en stérilisant les sites infectés, en particulier le LCR, et en évitant les séquelles et les rechutes(93).

Les molécules utilisables sont l'amphotéricine B, le fluconazole et la 5-fluorocytosine.

D'après nombreuses, il ressort une supériorité de l'association amphotéricine B + 5-fluorocytosine sur le fluconazole ou l'amphotéricine B en monothérapie, celle d'une monothérapie par l'amphotéricine B sur une monothérapie par le fluconazole et celle de l'association fluconazole + 5-fluorocytosine par rapport au fluconazole seul malgré une plus grande toxicité de l'association(1).

Avant l'utilisation des traitements ARV, plusieurs études avaient par ailleurs démontré la meilleure efficacité du fluconazole sur l'itraconazole et l'amphotéricine B hebdomadaire en traitement d'entretien(1,4,93,125,127,128).

a.1. Induction et consolidation:

- **Traitement de référence:**

- o **Induction:**

Le protocole recommandé dans le traitement d'induction est l'association d'amphotéricine B à la dose de 0,7 à 1 mg/kg/j en intraveineux, et de la flucytosine à la dose de 100 mg/kg/j per os ou en intraveineux répartie en quatre doses journalières, durant au moins deux semaines. (1,75,93).

En cas d'insuffisance rénale, l'amphotéricine B peut être remplacée par une de ses deux formes liposomales: l'amphotéricine B liposomale à la dose de 3 à 4 mg/kg/j en intraveineux, ou le complexe lipidique de l'amphotéricine B (ABLC) à la dose de 5 mg/kg/j en intraveineux, pour une durée minimale de 2 semaines (1,75,113).

o **Consolidation:**

Si ce traitement est efficace (amélioration clinique et stérilisation du LCR au bout des 15 jours), un traitement de consolidation à base de fluconazole à la dose de 400mg/j (6mg/kg/j) per os, pour une durée minimale de 8 semaines est est préconisé (1,75)

• **Traitements alternatifs (cités ci-dessous dans l'ordre des recommandations):(75)**

- AmBd (0.7 à 1.0 mg/kg/j en IV), AmB liposomale (3 à 4 mg/kg/j en IV), ou complexe liposomal de l'AmB (5 mg/kg/j en IV) pendant 4 à 6 semaines. L'AmB liposomale a été administrée, sans risque, à 6 mg/kg/j en IV dans la cryptococcose méningée et peut être considérée en cas d'échec du traitement ou en cas de forte charge fongique.
 - Association AmBd (0.7 mg/kg/j en IV) et fluconazole (800 mg/j per os) pendant 2 semaines, suivie par le fluconazole (800 mg/j per os) pendant au moins 8 semaines.
 - Dans notre contexte,
 - l'amphotéricine B a été utilisé au cours du traitement d'attaque en monothérapie à raison de 0,1 à 1 mg/kg/j en IV, chez 2 patients soit 6% des cas.
 - Dix-sept patients soit 52% ont été traités par le Fluconazole seul à la dose de 800 à 1200 mg/j per os, par manque d'amphotéricine B ou en cas de contre-indication à celui-ci.
 - Onze patients, soit 33% ont été traités par l'association de l'amphotéricine B et le fluconazole.
- En fonction de la disponibilité ou non de l'amphotéricine B ou du fluconazole au moment du démarrage du traitement d'attaque :
- Deux patients, soit 6%, ont reçu un traitement par l'amphotéricine B puis le fluconazole.

- Un patient, soit 3% a été par le fluconazole puis l'amphotéricine B.
- Le traitement le plus administré dans d'autres études africaines était l'amphotéricine B, vu son cout moins élevé(7,90,129).
- La durée du traitement d'attaque pendant au moins 14 jours per os.cette durée du traitement d'attaque peut être prolongée chez les patients ne répondant pas au traitement initial et ceux présentant un pronostic plus sombre.

a.2. Entretien (prophylaxie secondaire) :

Le traitement d'entretien doit être administré dès la fin du traitement de consolidation, lorsque les résultats de la culture du LCR sont négatifs, et continue jusqu'à restauration durable d'une immunité efficace grâce aux traitements antirétroviraux(1,93,126).

La prophylaxie secondaire de la cryptococcose est impérative chezles patients immunodéprimés. Les azolés, en particulier le fluconazole,représentent le traitement de choix(3,93,130).

Un traitement d'entretien par le fluconazole (200 mg/j) est indispensable pour prévenir les rechutes. L'itraconazole, bien que moins efficace, peut être prescrit (1,93).

D'après les recommandations de pratique clinique pour le traitement de la cryptococcose chez les PVVIH, le protocole est comme suit(126) :

- Fluconazole (200 mg/j per os) en première intention.
- AmBd (1 mg / kg / semaine en IV), en cas d'intolérance aux azolés.
- Envisager d'arrêter le traitement d'entretien chez les patients ayantune numération cellulaire de CD4 supérieure à 100 cellules / ml et une charge virale indétectable ou très faible, maintenue durant 3mois (un traitement antifongique de 12 mois au minimum).

- En cas d'une antigénémie asymptomatique, effectuer une ponction lombaire et une hémoculture. Si les résultats sont positifs, traiter comme une méningoencéphalite et/ou une cryptococcose disséminée. En l'absence de preuve de méningoencéphalite, traiter avec du fluconazole (400 mg / j per os) jusqu'à reconstitution immunitaire (75).
- Dans notre étude, le traitement d'entretien a été basé sur le fluconazole à la dose de 200 à 600 mg/j per os dans 26 cas (soit 78%).

a.3. Prophylaxie primaire :

La prophylaxie primaire n'est pas recommandée. (131)

Lors du diagnostic d'infection par le VIH, la mesure de l'antigène cryptococcique dans le sérum doit être réalisée systématiquement si la numération des CD4 est inférieure à 100/mm³ avant de commencer un traitement antirétroviral.(131)

Dans notre contexte, aucun patient n'a bénéficié d'une prophylaxie primaire ou d'un dépistage de l'antigénémie cryptococcique.

a.4. Conduite à tenir devant un échec thérapeutique :Persistance de l'infection et Résistance aux antifongiques

La cryptococcose neuroméningée persistante après 8 semaines de traitement antifongique à dose efficace et correctement conduit est définie comme étant une cryptococcose réfractaire. Les cultures du LCR sont positives, alors qu'une rechute est la réapparition des signes cliniques et des cultures positives après l'amélioration initiale et la stérilisation fongique confirmée par la prolifération de levures viables au niveau d'un site stérile après une période de cultures négatives (132).

Les recommandations générales de prise en charge dans ces cas incluent la reprise du traitement d'induction, souvent pendant une durée plus longue et à doses augmentées(126).

En cas d'échec, une résistance aux azolés sera suspectée en particulier pour le fluconazole où il a été observé dans certains cas de rechute une culture positive(133).

Bien que la résistance médicamenteuse soit rare, une résistance acquise a été observée avec les trois classes d'antifongiques utilisés contre *CN*, d'où l'intérêt de l'antifongigramme en cas de suspicion de résistance ou rechute.

Antifongigramme a été indiqué chez 3 malades, et il a objectivé une résistance aux antifongiques chez 1 patient.

Nous avons noté 4 cas de rechutes de la cryptococcose neuroméningée, soit 12% des cas,

- Un patient était traité par l'association amphotéricine B et fluconazole en première intention pendant 3 semaines
- Un patient était traité par l'amphotéricine B en première intention comme traitement d'attaque, pendant 14 jours, puis relais par le fluconazole.
- Un patient traité par le fluconazole en première intention pendant 4 mois.
- Un patient avait arrêté le traitement antifongique et ARV pendant une semaine.

a.5. Traitement de l'hypertension intracrânienne

L'HTIC peut être associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, en particulier au début du traitement. Elle est souvent associée à une évolution fatale à court terme, même en cas de bonne réponse mycologique(9,75). L'existence d'une hypertension intracrânienne initiale et persistante a clairement été corrélée à un échec thérapeutique avec non-stérilisation du LCR à 2 semaines du traitement et à une mortalité et une morbidité plus grande(1). Aussi, le développement de l'hydrocéphalie survient plus tard au cours du traitement(75). L'HTIC aigüe symptomatique chez un patient ayant une méningoencéphalite à cryptocoque, sous traitement antifongique, doit être prise en charge immédiatement par une décompression, soit par des ponctions lombaires soustractives, un drainage lombaire provisoire par cathéter, ou une ventriculostomie(75).

a.6. Syndrome de restauration immunitaire (IRIS)

L'IRIS provoqué par divers microorganismes est devenu une complication majeure chez les patients ayant le VIH, depuis l'introduction des ARV, et chez les patients atteints de cryptococcose neuroméningée(75).

Il a un fort potentiel d'échec thérapeutique (75,134–136). Il ne dépend pas du type de traitement ARV mais de l'impact des molécules utilisées sur le système immunitaire(137).

Dans notre série, la CNM a révélé un IRIS chez 3 patients (9%).

b. Cryptococcose extraméningée associée à l'infection VIH:

Le risque majeur est la dissémination chez ces patients, ce qui implique un traitement systématique de toute localisation extrapulmonaire(1).

b.1. Cryptococcose pulmonaire : (138)(139)

Chez les patients immunodéprimés présentant une symptomatologie pulmonaire légère à modérée, le fluconazole est recommandé à 400 mg /jour pendant 6–12 mois.

En cas de symptomatologie grave : le traitement repose sur :

- Traitement d'induction : AmBd 0.7–1.0 mg/kg/d ou AmB liposomale 3–4 mg/kg/j ou ABLC 5 mg/kg/j associé au flucytosine 100 mg/kg/j pendant 2 semaines.
- Traitement de consolidation : fluconazole 400 mg/j pendant 8 semaines
- Traitement d'entretien : fluconazole 200 mg/j pendant 6–12 mois

Pour les patients qui présentent une intolérance au fluconazole, l'itraconazole à raison de 200 à 400 mg/j est une alternative recommandée (140). Le voriconazole (200 mg deux fois par jour par voie orale) ou le posaconazole (400 mg deux fois par jour par voie orale) sont des alternatives acceptables si le fluconazole n'est pas disponible ou contre-indiqué (75).

Dans la majorité des cas, la cryptococcose pulmonaire est souvent associée à une méningo-encéphalite disséminée, dans ce cas le traitement est le même que celui de la cryptococcose du SNC.

La localisation pulmonaire était confirmée chez 3 patients dans notre série. Cette localisation est rarement isolée et doit faire rechercher une dissémination neuroméningée comme c'était le cas dans notre étude, d'où l'intérêt de faire systématiquement une ponction lombaire même en l'absence de signes cliniques.(141)

b.2. Cryptococcose non méningée non pulmonaire(75):

Les schémas thérapeutiques sont similaires à ceux de la cryptococcose disséminée ou méningoencéphalique. Le choix et la durée du traitement dépendent de la gravité de la maladie, de la réponse au traitement, et du statut immunitaire du patient, car il n'y a pas d'étude spécifique pour un site du corps à l'exception du poumon et du SNC.

Comme pour les autres formes de cryptococcose disséminée, il est important d'éliminer la cryptococcose neuroméningée(75).

En cas de fongémie à cryptocoque (infection d'au moins 2 sites non contigus ou preuve de forte charge fongique sur la base du titrage d'antigène cryptococcique supérieur à 1/512), traiter comme cryptococcose méningoencéphalique.

S'il n'y a pas de méningoencéphalite à cryptocoque ni fongémie, si la cryptococcose est survenue sur un seul site et s'il n'y a pas de facteurs de risque d'immunodépression, administrer le fluconazole à la dose de 400 mg/j per os (6mg/kg/j per os) pendant 6 à 12 mois (75).

c. Cryptococcose à C. gattii :

La cryptococcose due à *C. gattii* survient principalement chez des sujets apparemment sains (75,142–144). Elle a été rarement rapportée chez les patients infectés par le VIH.

Cliniquement, ces cas ressemblaient à l'infection à *CM*(75,145). Le taux de mortalité due à la cryptococcose méningoencéphalique à *C. gattii* variait de 0 à 20% dans 3 séries australiennes à 41% en Papouasie–Nouvelle–Guinée. Des troubles psychiatriques étant un indicateur de mauvais pronostic (75,146–148).

Pour les cryptococcoses méningoencéphalique et disséminée dues à *C. gattii*, les traitements d'induction, de consolidation et d'entretien sont les mêmes que pour le *C. neoformans*.

Plus d'examens et d'investigations radiologiques pour le diagnostic et le suivi sont nécessaires pour le cryptococcome et l'hydrocéphalie dus à *C. gattii* que pour ceux dus à *C. neoformans*, mais les principes de traitement sont les mêmes.

- Cryptococcose pulmonaire:
 - en cas de cryptococcome pulmonaire unique et de petite taille, administrer le fluconazole à la dose de 400mg/j per os.
 - En cas de cryptococcomes multiples et de grande taille, administrer l'AmBd en association avec la flucytosine pendant 4 à 6 semaines, puis le fluconazole pendant 6 à 18 mois, selon que la chirurgie a été effectuée ou non.

Envisager la chirurgie s'il y a une compression des structures vitales, ou une absence de réduction de la taille du cryptococcome après 4 semaines de traitement, ou un échec de traitement (75).

3. Traitement antirétroviral (ARV) :

Lors du diagnostic de cryptococcose, la possible survenue d'IRIS pose la question du délai optimal d'introduction des ARV après le diagnostic de cryptococcose chez des patients pour lesquels l'infection fongique a révélé la séropositivité, ou qui n'ont pas encore un traitement optimal. Les ARV ne doivent être introduits qu'après vérification de la guérison mycologique de la cryptococcose et, idéalement, dans les 4 à 6 premières semaines de traitement antifongique, même si différer leur introduction n'élimine pas le risque de survenue de ce syndrome plusieurs mois après le diagnostic de la cryptococcose (1,149).

L'évolution de la cryptococcose a été transformée depuis l'avènement du traitement ARV qui a permis une restauration immunitaire ainsi qu'une diminution de la durée et du coût de la prophylaxie secondaire (42).

D'après les recommandations nationales (2019) et celles de l'OMS(2018), le traitement ARV de première ligne, est constitué par la combinaison de deux inhibiteurs nucléosidiques (ou nucléotidiques) de la transcriptase inverse (INTI) et d'un troisième agent qui sera un inhibiteur d'intégrase (INI) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Le suivi immuno-virologique se fera par la numération des lymphocytes T CD4 et par la mesure de la charge virale (CV) plasmatique du VIH-1 (143,149).

Tableau XIV : Recommandations nationales pour le choix d'un schéma de deuxième ligne de traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent.(150)

Schémas Première Ligne*	Schémas Deuxième Ligne
TDF + (3TC ou FTC) + DTG	ZDV + 3TC + (ATV/r ou LPV/r)
ZDV + 3TC + DTG	TDF + (3TC ou FTC) + (ATV/r ou LPV/r)
TDF + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	ZDV + 3TC + DTG
ZDV + 3TC + (EFV ou NVP)	TDF + (3TC ou FTC) + DTG
TAF + FTC + BIC	ZDV + 3TC + (ATV/r ou LPV/r)

- Premières lignes actuelles et premières lignes des nouvelles recommandations

Dans notre étude, 20 patients avaient reçu un traitement ARV, soit 60,6% des cas. Les autres patients n'ont pas bénéficié de ce traitement parce qu'ils sont décédés avant l'initiation du traitement ARV ou perdus de vue.

IX. Évolution — pronostic :

1. Évolution sous traitement :

Au cours du traitement, l'amélioration clinique est en général lente en 1 à 2 semaines. La culture du LCR se négative en 15 jours à 2 mois. Seuls 60% des patients traités ont un LCR stérilisé en 15 jours. La durée moyenne de stérilisation du LCR est plus courte avec l'amphotéricine B (≥ 15 j) qu'avec le fluconazole (40 j). (1,70,128,147)

Il est donc inutile de multiplier les ponctions lombaires en début de traitement (sauf en cas d'hypertension intracrânienne), à un moment où il sera capital d'évaluer l'efficacité du traitement (1,93,111,125).

Cependant, le contrôle à 15 jours est très important, car le risque d'échec à la fin du traitement (LCR toujours positif en culture à 10 semaines) serait cinq fois plus grand pour les sujets dont le LCR serait encore positif à 2 semaines (1,93,111,125).

La présence de levures encapsulées à l'examen direct peut persister plusieurs mois, même si les cultures sont négatives. Il s'agit vraisemblablement de cadavres de cryptococques. Un examen direct positif ne doit donc pas faire modifier le traitement avant le résultat de la culture (1,93,111,125). L'examen du LCR, du sang et des urines est nécessaire pour évaluer la charge fongique et pour le suivi post-thérapeutique (1,93,111,125).

L'efficacité du traitement est variable en fonction de la gravité des symptômes et du déficit immunitaire sous-jacent. La mortalité est encore de l'ordre de 20% malgré le traitement. La mort survient par dissémination polyviscérale ou par hypertension intracrânienne, elle-même d'origine infectieuse ou mécanique, par trouble de la circulation du LCR.

La dérivation ventriculaire permet d'améliorer, voire de faire régresser totalement les troubles des fonctions supérieures en cas d'hydrocéphalie et ce, indépendamment de la date de

la dérivation(101). La paralysie des nerfs crâniens peut persister sous forme de séquelles après guérison mycologique(surdité, cécité)(93,99,101,111).

2. Surveillance d'un patient atteint de méningite à cryptocoque(1) :

Il est nécessaire de :

- ne pas répéter inutilement les ponctions lombaires sauf en cas d'hyperpression du LCR.
- Vérifier l'efficacité du traitement en contrôlant la stérilisation des sites infectés (en particulier du LCR) avant de modifier le traitement. Les contrôles doivent être réalisés de façon optimale au bout de 2 semaines (fin du traitement d'induction) et de 10 à 12 semaines (passage au traitement d'entretien) de traitement.
- Ne pas changer un traitement antifongique sous prétexte de la présence de levures encapsulées à l'examen direct ou d'une sensibilité diminuée aux antifongiques prescrits, sauf lorsqu'il existe des signes cliniques d'inefficacité (aggravation ou apparition de signes de pronostic défavorable).
- Ne pas faire de surveillance systématique des titres antigéniques sériques, et ne pas étiqueter rechute ou échec thérapeutique la persistance d'antigène polysaccharidique dans un liquide biologique sans récurrence des signes cliniques d'infection et sans positivité d'une culture(1).

La surveillance d'un patient atteint d'une méningite à cryptocoque repose, à côté de la surveillance clinique, sur le contrôle de la stérilisation du LCR et le suivi des titres antigéniques. Elle est jugée :

- Cliniquement sur la disparition de la fièvre, des céphalées, des signes de méningite et sur la stabilisation de la pression intracrânienne (151).

- Biologiquement sur la stérilisation des cultures (et non sur la négativation de l'examen direct) et sur la diminution des titres antigéniques au niveau du LCR et du sérum. En cas d'apparition de nouveaux symptômes après la 2ème semaine de traitement, une autre ponction lombaire doit être envisagée (34). La surveillance des titres antigéniques sur sérum n'est pas d'une grande utilité pour la surveillance post thérapeutique, puisqu'elle n'a pas démontré de corrélation avec l'évolution clinique (87). Le monitoring de l'antigène cryptococcique au niveau du LCR est d'une plus grande utilité, mais il nécessite des ponctions lombaires répétées (128,152). Cette surveillance est effectuée au début du traitement, à la 2ème, 4ème, et 10ème semaine du traitement (5,128,153).

3. Évolution favorable :

Dans notre étude, l'évolution favorable était notée chez 24 patients, soit 72,2% des cas. Selon les autres études, le taux d'évolution favorable est variable entre 16,6% et 58,3%.

L'évolution à plus long terme, peut être marquée par l'installation de séquelles neurologiques après guérison mycologique à type de cécité, hémiparésie, aphasie et surdité. Dans notre contexte, les séquelles de la cryptococcose étaient dominées par la paralysie des nerfs oculomoteurs notée dans 4% des cas. Au cours de l'évolution, il est important de s'assurer de la bonne observance du traitement avant d'évoquer une résistance ou une rechute.

Dans notre expérience, les patients rechutés étaient au nombre de 4 (12%)

4. Évolution défavorable

Dans notre étude, l'évolution était mortelle chez 7 patients (21,21%). Le décès est survenu durant la première semaine chez 2 patients. Ce taux de mortalité est élevé, mais inférieur à celui rapporté dans les autres études menées en Afrique : 83,3% pour Kilani et al. (33) et 77,1% pour Ouattara et al. (129). Cela pourrait être lié à la disponibilité et à la gratuité de l'amphotéricine B, à l'accès généralisé au traitement ARV, à la disponibilité du plateau

technique pour le diagnostic de la CNM et à la recherche systématique du cryptocoque dans le LCR chez les patients VIH positifs admis pour signes neurologiques(7).

Tableau XV: Évolution des patients atteints de pneumocystose dans diverses études.

	Effectif total	Patients déclarés décédés	Patients déclarés guéris	Patients perdus de vue	Patients rechutés
I.Dollo (7)	43	26	17	0	1
K.Kadjo (66)	22	10	12	0	0
E.F.Aoussi (64)	80	33	47	0	0
S.Bamba (67)	61	17	44	0	0
Kilani et al. (33)	12	10	2	2	4
Notre étude	33	7	24	2	4



CONCLUSION



La cryptococcose est une infection fongique invasive, opportuniste, cosmopolite, d'évolution subaigüe ou chronique aigüe, due à une levure encapsulée, *Cryptococcus neoformans*. Que l'on trouve largement dans l'environnement, notamment dans les fientes de pigeons.

C'est la mycose systémique la plus fréquente chez les PVVIH. Sa porte d'entrée principale dans l'organisme est la voie respiratoire. Sa gravité est liée à son tropisme pour le système nerveux central.

La forme clinique la plus fréquente de cette infection est une méningo-encéphalite, fatale en l'absence de traitement.

La symptomatologie n'est pas spécifique et se résume à l'association d'une fièvre et des céphalées trainantes avec ou sans une raideur de la nuque. Elle peut atteindre également différents viscères.

La mise en évidence de la levure est le seul critère formel du diagnostic. Les recherches doivent être multifocales. En urgence, le diagnostic est retenu devant la présence de levures à l'examen direct après coloration à l'encre de chine du LCS et/ou à la culture sur milieu de Sabouraud ou encore par PCR multiplex par la technique de Filmarray.

Ce diagnostic peut être retenu aussi en présence de levures sur les grattages de lésions ou les biopsies cutanées. Le diagnostic de certitude repose sur la culture du LCR sur milieu de Sabouraud.

Un bilan d'extension est toujours indispensable. Le pronostic est sévère. Le contrôle de l'hypertension intracrânienne est un élément majeur du pronostic.

Le traitement est basé en 1^{re} intention sur l'association amphotéricine B et 5 fluorocytosine en traitement d'attaque tout en surveillant la toxicité rénale et hématologique.

Le traitement de consolidation et d'entretien est basé sur le Fluconazole.

La cryptococcose neuroméningée est responsable d'une mortalité et d'une morbidité élevées. De ce fait, tout patient immunodéprimé ayant une installation progressive ou brutale de signes neurologique doit faire l'objet d'une ponction lombaire systématique à la recherche de *C.neoformans*.

La prévention de cette infection opportuniste reste le meilleur traitement, grâce à la restauration immunitaire obtenue par la trithérapie antirétrovirale.

Protocole établi pour la prise en charge d'une infection à *Cryptococcus neoformans* au service des maladies infectieuses au CHU Mohammed VI- Marrakech

Introduction

La **cryptococcose** : C'est la mycose systémique la plus fréquente au cours de l'infection à VIH touchant essentiellement des patients ayant un taux de CD4 souvent inférieur à 50 cellules /mm³.

On distingue 2 localisations :

La **cryptococcose neuroméningée** (CNM) isolée: c'est la plus fréquente et la plus grave des atteintes cryptococciques au cours du VIH.

La **forme disséminée** : définie comme l'atteinte d'au moins 2 localisations. Elle qui fait suite à une fongémie responsable de la dissémination de l'infection.

Clinique

- Le poumon et le SNC restent ses cibles privilégiées.
NB : Au cours de l'atteinte disséminée tous les organes peuvent être atteints avec des hémocultures positives.

Tableau I : Les localisations de la cryptococcose

Cryptococcose neuroméningée (CNM)	Atteinte pulmonaire	Atteinte cutanée	Autres atteintes
-Céphalées fébriles (70 %des cas) d'installation progressive	- Pneumopathie interstitielle avec des signes non spécifiques : toux avec ou sans expectoration, douleurs thoraciques, fièvre et dyspnée	-Lésions ulcéro-bourgeonnante siègeant au niveau du visage et des extrémités	- Prostatique
-Syndrome méningé franc (40% des cas)		- Aspect acnéiforme ou de molluscum contagiosum peut se voir	- Osseuse
-Trouble de comportement (20 à 50% des cas)			- Pleurale
- Localisations extra méningées	- Parfois pneumopathie dyspnéisante	+ /- cellulites	- Péritonéale

Diagnostic positif

- Ponction lombaire (à réaliser systématiquement en l'absence de contre-indications)

Tableau II : Données de la Ponction lombaire

Aspect	Chimie	Cytologie	Examen direct à l'encre de chine	Culture et identification sur milieu de Sabouraud	Détection par amplification génétique (PCR)
hyperton du, typiquement clair	- Discrète élévation de protéino-rachie -Hypoglycorachie > Hypoglycorachie profonde : élément de gravité	- Cellularité modérée, souvent < 20/mm ³ , lymphocytaire > Réaction cellulaire très basse : élément de gravité	- Demander devant tout patient infecté par le VIH et qui présente des signes neurologiques (penser à le spécifier sur le bon d'examen)	- Examen de référence - Se positive en 3 à 7 jours, voire 3 semaines > Antifongigramme : guider le traitement	-Par technique de Filmaray - Diagnostic précoce - Détecter une faible charge fongique

Tableau III : Autres bilans à réaliser

Hémocultures	Biopsie cutanée	Bilan radiologique
Systématique	Si lésions cutanée suspecte	- TDM ou IRM Cérébrale : Souvent normales > Dilatation des espaces de Virchow Robin : très évocatrice > Abscès cérébraux à cryptococque ou cryptococcoses (réactions granulomateuses chroniques) > Eliminer les autres diagnostics (toxoplasmose cérébrale, tuberculome, encéphalite à CMV, lymphome...)

Traitement

• 3 molécules sont utilisées:

- Amphotérine B :
> Liposomale : Ambisone 3 à 5 mg/kg par jour, non néphrotoxique
> Désoxycholate : Fungizone®, 0,7 à 1 mg/kg par jour, néphrotoxique
- 5-fluorocytosine (Ancotil®, 100 à 150 mg/kg par jour) en intraveineux (non disponible au Maroc)
- Fluconazole (800-1200 mg/jour)

Tableau IV: Indications thérapeutiques au cours de l'infection à *cryptococcus neoformans*

Localisation	Traitement d'attaque	Traitement de consolidation	Traitement d'entretien
Cryptococcose neuro-méningée	- Association : Amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg/jour) + fluconazole 800 -1200 mg/jour pendant au moins 14 jours	- Fluconazole : 400 mg/jour pendant 8 à 10 semaines	- Fluconazole : 200 mg/jour pendant au moins 1 an
- Forme disséminée	- Alternative: Fluconazole (800 à 1200 mg /jour) pendant au moins 14 jours - A J15 une PL de contrôle est réalisée > Si culture négative du LCR et amélioration clinique, passer à la phase de consolidation > Si culture reste positive ou pas d'amélioration clinique, prolonger le traitement d'attaque pendant 2 semaines supplémentaires et faire une deuxième PL de contrôle	> A démarrer après stérilisation du LCR	- Conditions d'arrêt du traitement d'entretien : > Patient asymptomatique après une infection à cryptococque > CD4 ≥ 100 cellules /mm ³ et charge virale indétectable pendant 3 mois consécutifs
Autre localisation isolée (pulmonaire, cutanée)	- Atteinte sévère : même que la forme neuro-méningée - Atteinte simple à modérée ou si test de détection antigène cryptococcique positif: Fluconazole (400 mg/jour pendant 6 à 12 mois) A arrêter après CD4 ≥ 100 cellules/mm ³ et charge virale indétectable pendant 3 mois consécutifs	- En cas d'atteinte sévère	- En cas d'atteinte sévère

- **Surveillance** : - Au début du traitement, à la 2ème, 4ème et 10ème semaine du traitement sauf si bonne évolution clinique
- Fonction rénale : 2 fois par semaine (Amphotéricine B non liposomale / Fluconazole).
- **Autres mesures thérapeutiques** :
- Si HTIC ou hydrocéphalie : PL soustractive 2 à 3 fois par semaines tout en respectant les règles d'asepsie
- Si hydrocéphalie active : dérivation ventriculo-péritonéale (DVP)
- Les corticoïdes sont contre-indiqués
- **QUAND INSTAURER LA TRITHÉRAPIE ANTIRETROVIRALE ?**
- Formes neuro-méningées : la retarder de 4 à 10 semaines si patient stable cliniquement.
- Formes moins sévères : le risque d'IRIS plus faible : La retarder de 2 à 4 semaines après le début du traitement antifongique.
- En cas d'IRIS : poursuivre le traitement antifongique+ corticothérapie

Prévention

- Primaire : n'est pas recommandée
- Secondaire : Fluconazole per os, à la posologie de 200 mg/j en 1 prise
- Dépistage de l'antigénémie cryptococcique : Chez le patient VIH positif avec CD4 < 100/mm³ ; Sans signes cliniques ; Peut être utilisé dans le LCR, le sérum ou le LBA.
> Si positif dans le sang : faire la PL



RESUMES



Résumé

La cryptococcose est l'infection opportuniste du SNC la plus grave et la plus fréquente chez les patients ayant une infection à VIH avec un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³.

Cette étude rétrospective a permis de colliger 33 cas de cryptococcose dans le Service des Maladies infectieuses au CHU Mohamed VI de Marrakech.

Durant la période d'étude étalée sur 11 ans, 1286 patients infectés par le VIH ont été suivis au service, dont 33 (3,5%) avaient une cryptococcose. Celle-ci était inaugurale de l'infection à VIH dans 20 cas (soit 60,6%).

La prédominance masculine était de 72,7% (24 hommes pour 9 femmes), avec une moyenne d'âge de 38, avec des extrêmes allant de 18 à 64 ans. La voie hétérosexuelle était le mode de transmission le plus fréquent de l'infection à VIH (88%). Le taux moyen des lymphocytes T CD4 au moment du diagnostic de la cryptococcose était de 50 cellules/mm³ (extrêmes : 1 à 188 cellules/mm³).

La durée moyenne de l'évolution de la symptomatologie avant l'hospitalisation était de 23 jours. Le mode d'installation de cette infection était aigu dans 16 cas (48,4%), subaigu dans 9 cas (27,2%) et chronique dans 6 cas (18,1%).

Les signes cliniques à l'admission étaient la fièvre (78,7%), les céphalées (81,8%), la raideur méningée (33,3%), les vomissements (45,4%), le déficit neurologique (24,4%), les troubles de conscience (18,1%) et les troubles psychiatriques (15,1%).

Le diagnostic de la cryptococcose était confirmé chez 24 patients par la mise en évidence dans le LCR de levures encapsulées à l'examen direct après coloration à l'Encre Chine et leur identification en culture, ainsi que le sérotypage par PCR multiplex chez 4 patients.

Le traitement antifongique comprenait un traitement d'attaque, de soutien et d'entretien.

Le traitement d'attaque était basé essentiellement sur le fluconazole seul (51%), ou sur l'association AmphotéricineB+fluconazole (33%), ou sur l'amphotéricineB seul (2%).

Le traitement de soutien et d'entretien était basé sur le fluconazole (78%)

L'évolution a été marquée par la guérison chez 24 patients (72.2%), le décès chez 7 patients (21.1%) et elle était inconnue chez 2 patients qui étaient perdus de vue (6.6%).

Abstrat

Cryptococcosis is the most severe and the most frequent opportunistic infection (OI) of the CNS in HIV patients with CD4 levels below 50 cells/mm³.

This retrospective study permitted to collect 33 cases of cryptococcosis at the department of infectious diseases at Mohamed VI Hospital in Marrakech. During this 14 years period of study, 1286 HIV infected patients were followed at the department, of which 33 (3,5%) had cryptococcosis.

This OI was inaugural of the HIV infection in 20 cases (60,6%). The male predominance was

about 63, 5% (24 men for 9 women), with a mean age of 38 years old, with extremes ranging from 18 to 64 years. The heterosexual intercours were the most common mode of HIV infection transmission (88,5%). The mean rate of lymphocytes T CD4 was about 50 cells/mm³ (extremes: 1 to 188 cells/mm³).

The mean duration of evolution of symptoms before hospitalization was 23 days. The installation of this affection was acute in 16 cases (48.4%), subacute in 9 cases (27.2%), and chronic in 6 cases (18.1%).

The clinical signs at the admission were fever (78,7%), headache (81.8%), meningeal stiffness (33.3%), vomiting (45.4%), neurological deficit (24,4%), impaired consciousness (18.1%) and psychiatric disorders (15.1%).

The diagnosis of cryptococcosis was confirmed in 24 patients by the detection in the CSF of encapsulated yeasts by direct examination after staining with india Ink and their identification in culture, as well as multiplex PCR serotyping in 4 patients.

The induction therapy was based mainly on fluconazole alone (51%), or on the combination Amphotericin B + fluconazole (33%), or on amphotericin B alone (2%).

Consolidation and maintenance therapy was based on fluconazole (78%)

Antiretroviral treatment was initiated in 20 patients (60.6%), 4–6 weeks after the start of antifungal treatment.

ملخص

يعتبر داء المستخفيات أخطر أنواع عدوى الجهاز العصبي المركزي الانتهازية والأكثر شيوعاً في مرضى فيروس نقص المناعة المكتسب الذين تقل تعداد الخلايا CD4 عن 50\مم³. أتاحت هذه الدراسة بأثر رجعي جمع 33 حالة داء المستخفيات العصبي السحائي في مصلحة الامراض التعفننية في المستشفى الجامعي محمد السادس مراكش، خلال فترة الدراسة الممتدة على 14 عاماً، خلال فترة الدراسة متابعة 1286 مريضاً مصاباً بفيروس نقص المناعة المكتسب في المصلحة، من بينهم 33 (3.5%) مصاب. بداء المستخفيات العصبي . هذا الأخير، مهد اكتشاف الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسب في 20 حالة (60,6%) وكانت هيمنة الذكور 72.7% (24 رجال مقابل 9 نساء)، مع متوسط عمر يبلغ 38 عاماً، [المدى: 18 إلى 64 سنة]، كان انتقال العدوى بين الجنسين هو الأسلوب الأكثر شيوعاً لانتقال العدوى بفيروس نقص المناعة المكتسب (88%). وكان متوسط معدل الخلايا اللمفاوية CD4 T عند تشخيص داء المستخفيات العصبي السحائي 50 خلية/م³ (أقصى 1 إلى 188 خلية/م³)، وكان متوسط مدة تطور الأعراض قبل دخول المستشفى 23 يوماً. وكانت طريقة تركيب هذه العدوى حادة في 16 حالة (48.4%)، وهي حالة متدنية في 9 حالات (27.2%) ومزمنة في 6 حالات (18.1%). وكانت العلامات السريرية عند دخول المستشفى هي الحمى (78.7%)، والصداع (81.8%)، والتيبس السحائي (33.3%)، والتقيؤ (45.4%)، والعجز العصبي (24.4%)، واضطرابات الوعي (18.1%)، والاضطرابات النفسية (15.1%).

التشخيص الموجب لداء المستخفيات تأكد بضبط الخمائر المحفوظة في السائل النخاعي عند الفحص المباشر والتعرف عليه بواسطة الزرع، وكذا البحث ومعايرة المستضد المحفظي لداء المستخفيات.

تم تأكيد تشخيص داء المستخفيات عند 24 مريضاً من خلال بضبط الخمائر المحفوظة في السائل النخاعي عند الفحص المباشر بعد التلوين بالحبر الهندي والتعرف عليه بواسطة الزرع، بالإضافة إلى التنميط المصلي بواسطة PCR متعدد في 4 مرضى.

إن العلاج مضاد الفطر يشمل العلاج المكثف، علاج الدعم و علاج الصيانة.

استند العلاج المكثف أساساً على الفلوكونازول وحده (51%)، أو على مزيج

الأمفوتيريسين ب + فلوكونازول (33%)، أو على الأمفوتيريسين ب وحده (2%)

استند علاج الدعم و علاج الصيانة على الفلوكونازول (78%)

تميز التطور بالشفاء في 24 مريضاً (72.2%) ، والوفاة في 7 مرضى (21.1%) ولم

يكن معروفاً في 2 من المرضى الذين فقدوا المتابعة (6.6%)



ANNEXES



la cryptococcose chez les patients vivant avec le VIH
Experience du service des maladies infectieuses au CHU
Mohammed VI de Marrakech
Fiche d'exploitation

N° d'ordre:

I : Interrogatoire

1. Age:ans

2. Sexe : M : ☐ F : ☐

3. La profession :

4. La situation familiale :

célibataire : ☐ marié(e) : ☐ veuf (ve) : ☐ concubinage : ☐

5. Origine : Rural ☐ Urbain ☐ Non précisé ☐

6. Niveau scolaire: aucun : ☐ primaire : ☐ secondaire : ☐

universitaire : ☐ non précisé : ☐

7. Antécédents personnels :

● Médicaux : Oui ☐ Non ☐

Si oui, lesquels :

● Toxiques : Tabagique : oui ☐ non ☐ Alcoolique : oui ☐ non ☐

Chirurgicaux : Oui ☐ Non ☐

Si oui, lesquels :

II : DONNEES SUR L'INFECTION A VIH

A -Mode de contamination VIH :

Rapport sexuel à risque : bisexuel ☐ hétérosexuel ☐ homosexuel ☐

● Autres : Materno-fœtale ☐ transfusion ☐ toxicomanie ☐ Inconnu ☐

Autres IST : Oui ☐ Non ☐

B - Circonstances de découverte :

● cryptococcose révélatrice oui ☐ non ☐

● un syndrome de restauration immunitaire ☐

● la survenue au cours du suivi VIH ☐

C : Statut immuno-virologique :

1- Taux initial de lymphocytes TCD4:.....

2- Charge virale (VIH) initiale :.....

3 – Taux initial de lymphocytes T CD4 au moment du diagnostic de la cryptococcose:.....

4- Charge virale initiale au moment du diagnostic de la cryptococcose:

D : Infection opportunistes, cancer s et maladies classant SIDA associé:.....

E- Stade de la maladie (CDC) au moment du diagnostic de la cryptococcose: Stade A ☐ Stade B ☐ Stade C ☐

F- Traitement antirétroviral :.....

III- DONNEES SUR L'INFECTION A CRYPTOCOQUE

III-1- DONNEES CLINIQUES

A - Délai par rapport à la découverte du VIH :.....

- Révélatrice ☐
- un syndrome de restauration immunitaire ☐
- la survenue au cours du suivi VIH ☐

B – Mode d'installation : Aigue ☐ Subaigue ☐ Chronique ☐

C - Durée d'évolution des symptômes avant l'hospitalisation:.....

D - Signes cliniques :

1- Signes généraux : Fièvre ☐ L'asthénie ☐
l'amaigrissement ☐ l'anorexie ☐

2- Signes neuroméningés

- Syndrome méningé : Céphalées ☐
Vomissements ☐
Raideur de la nuque ☐

Troubles de conscience ☐ Troubles de comportement ☐

Trouble de mémoire ☐ Convulsions ☐
Baisse de l'acuité visuelle ☐

-Déficit neurologique : oui ☐ non ☐
Si oui : Paires crâniennes ☐ Membres ☐

3- Signes extra-méningés

a- Signes pleuro-pulmonaires : Toux ☐ Dyspnée ☐

b- Signes cutanés

III 2-Données Paraclinique:

• Examen ophtalmologique : Fond d'oeil:.....

• Tomodensitométrie : oui ☐ non ☐

Si oui : Résultat :.....

• Imagerie par résonance magnétique : oui ☐ non ☐

Si oui : Résultat :.....

• Biologie:

a- Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR):

■ Aspect macroscopique du LCR:

Clair ☐ Trouble ☐ Hématique ☐

■ Pression du LCR :.....

■ Cytologie du LCR:.....

■ Chimie: Albuminorrachie :.....Glycorrachie :.....

■ Bactériologie : Recherche de germes pyogènes :.....

Recherche de BK :.....

■ Mycologie:

- Etude du LCR après coloration à l'encre de chine :.....

- Culture du LCR :.....

- Antifongogramme : oui ☐ non ☐

Si oui :

Résultat :.....

• Bilan d'extension: ■ Recherche d'antigène capsulaire cryptococcique:.....

Trouble de mémoire ☐ Convulsions ☐
Baisse de l'acuité visuelle ☐

-Déficit neurologique : oui ☐ non ☐
Si oui : Paires crâniennes ☐ Membres ☐

3- Signes extra-méningés

a- Signes pleuro-pulmonaires : Toux ☐ Dyspnée ☐

b- Signes cutanés

III 2-Données Paraclinique:

● Examen ophtalmologique : Fond d'oeil:.....

● Tomodensitométrie : oui ☐ non ☐

Si oui : Résultat :.....

● Imagerie par résonance magnétique : oui ☐ non ☐

Si oui : Résultat :.....

● Biologie:

a- Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR):

■ Aspect macroscopique du LCR:

Clair ☐ Trouble ☐ Hématique ☐

■ Pression du LCR :.....

■ Cytologie du LCR:.....

■ Chimie: Albuminorrachie :.....Glycorrachie :.....

■ Bactériologie : Recherche de germes pyogènes :.....

Recherche de BK :.....

■ Mycologie:

- Etude du LCR après coloration à l'encre de chine :.....

- Culture du LCR :.....

- Antifongogramme : oui ☐ non ☐

Si oui :

Résultat :.....

● Bilan d'extension: ■ Recherche d'antigène capsulaire cryptococcique:.....

c- Traitement antirétroviral (ARV):.....

.....

.....

Délai par rapport à la découverte de la cryptococcose :.....

● Autres médicaments :.....

.....

.....

III – 4 - Evolution:

● Favorable : oui ☐ non ☐

● Défavorable :

Décès : oui ☐ non ☐

Si oui, - Causes du décès :.....

- Facteurs de mauvais pronostic :

.....

.....

.....

.....

● Rechute : oui ☐ non ☐

● Effets secondaires du traitement antifongique :.....

.....

.....



BIBLIOGRAPHIE



1. **Dromer F., Lortholary O.**
Cryptococcose. EMC Maladies infectieuses,
Paris : *Elsevier* 2004 ; 8-613A-10.
2. **Kwon-Chung KJ, Bennett JE.**
Medical mycology Cryptococcosis. Rev Inst Med Trop São Paulo.
déc 1992;34(6):504-504.
3. **Revest M, Decaux O, Frouget T, Cazalets C, Albert JD, Chevrier S, et al.**
Infections à cryptocoque chez des patients non VIH. À propos de quatre cas et revue de la littérature. Rev Médecine Interne.
mars 2006;27(3):203-8.
4. **Dromer F.**
Cryptococcose. In: Revue du praticien
2001, 51 : p738 — 741.
5. **Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, Lortholary O,**
the French Cryptococcosis Study Group. Determinants of Disease Presentation and Outcome during Cryptococcosis: The CryptoA/D Study. Perfect JR, éditeur. PLoS Med. 6
févr 2007;4(2):e21.
6. **Agoumi Abdelaziz, et al.**
Précis de Parasitologie médicale. Collection Médika, Edition Horizons Internationales,
avril 2003 : p.339-343.
7. **Dollo I, Marih L, El Fane M, Es-sebbani M, Sodqi M, Oulad Lahsen A, et al.**
Étude rétrospective de la cryptococcose neuroméningée chez les patients infectés par le VIH dans le service des maladies infectieuses du CHU de Casablanca, Maroc.
J MycolMédicale. déc 2016;26(4):331-6.
8. **Vecchiarelli A.**
Immunoregulation by capsular components of *Cryptococcus neoformans*.
Med Mycol. janv 2000;38(6):407-17.

9. El Fane M, Badaoui L, Ouladlalsen A, Sodqi M, Marih L, Chakib A, et al.
La cryptococcose au cours de l'infection à VIH.
J Mycol Médicale. déc 2015;25(4):257–62.
10. Kaoueche E, Kallel K, Belhadj S, Anane S, Ben Châabane T, Ben Fadhl K, et al.
Vingt-deux cas de cryptococcose neuroméningée en Tunisie.
Médecine Mal Infect. déc 2009;39(12):914–9.
11. Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Sodqi M, Benslama A, Motaouakkil S. Cryptococcose neuroméningée chez un sujet immunocompétent.
Médecine Mal Infect. nov 2005;35(11):549–51.
12. Girard P-M, Katlama C, Pialoux G.
VIH. 8e éd. 2011.
Rueil-Malmaison: Doin; 2011.
13. Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS, Mielke J, Mushangi E, Taziwa A, et al.
Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: a prospective study of 406 predominantly adult patients: AIDS.
Juill 2000;14(10):1401–7.
14. French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M, et al.
Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults: AIDS. *mai 2002;16(7):1031–8.*
15. Corbett EL, Churchyard GJ, Charalambos S, Samb B, Moloi V, Clayton TC, et al.
Morbidity and Mortality in South African Gold Miners: Impact of Untreated Disease Due to Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.*
mai 2002;34(9):1251–8.
16. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, Neuville S, Boibieux A, Alvarez M, et al.
Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy.
AIDS. 14 nov 2006;20(17):2183–91.

17. **Chen Y, Litvintseva AP, Frazzitta AE, Haverkamp MR, Wang L, Fang C, et al.**
Comparative analyses of clinical and environmental populations of *Cryptococcus neoformans* in Botswana.
Mol Ecol. juill 2015;24(14):3559–71.

18. **Li SS, Mody CH.**
Cryptococcus.
Proc Am Thorac Soc. 15 mai 2010;7(3):186–96.

19. **Coulibaly I.**
Cryptococcose neuroméningée à l'hôpital du point G, BAMAKO, MALI. Thèse pour l'obtention du doctorat d'état, 2004, Faculté de Médecine et de Pharmacie et d'OdontoStomatologie BAMAKO, MALI.

20. **Meyer W, Castañeda A, Jackson S, Huynh M, Castañeda E,**
the IberoAmerican Cryptococcal Study Group. Molecular Typing of IberoAmerican *Cryptococcus neoformans* Isolates.
Emerg Infect Dis. févr 2003;9(2):189–95.

21. **Garcia Hermoso D, Neuville S, Dromer F.**
Actualités épidémiologiques de *Cryptococcus neoformans*.
La lettre de l'infectiologue, Tome XVI, n° 3, mars 2001 : p.67 — 72. [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur:
<https://pascal-rancis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=989489>

22. **Goldman DL, Khine H, Abadi J, Lindenberg DJ, Pirofski L -a., Niang R, et al.**
Serologic Evidence for *Cryptococcus neoformans* Infection in Early Childhood.
PEDIATRICS. 1 mai 2001;107(5):e66–e66.

23. **Zaragoza O.**
Multiple Disguises for the Same Party: The Concepts of Morphogenesis and Phenotypic Variations in *Cryptococcus neoformans*? *Front Microbiol* [Internet].
2011 [cité 24 oct 2021];2. Disponible sur:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2011.00181/abstract>

24. **de S. Araújo GR, Fontes GN, Leão D, Rocha GM, Pontes B, Sant’Anna C, et al.**
Cryptococcus neoformans capsular polysaccharides form branched and complex filamentous networks viewed by high-resolution microscopy.
J Struct Biol. janv 2016;193(1):75–82.
25. **Zaragoza O, Telzak A, Bryan RA, Dadachova E, Casadevall A.**
The polysaccharide capsule of the pathogenic fungus Cryptococcus neoformans enlarges by distal growth and is rearranged during budding.
Mol Microbiol. janv 2006;59(1):67–83.
26. **Yoneda A, Doering TL.**
Regulation of *Cryptococcus neoformans* Capsule Size Is Mediated at the Polymer Level.
Eukaryot Cell. mars 2008;7(3):546–9.
27. **García–Rivera J, Chang YC, Kwon–Chung KJ, Casadevall A.**
Cryptococcus neoformans CAP59 (or Cap59p) Is Involved in the Extracellular Trafficking of Capsular Glucuronoxylomannan.
Eukaryot Cell. avr 2004;3(2):385–92.
28. **Feldmesser M, Kress Y, Casadevall A.**
Dynamic changes in the morphology of Cryptococcus neoformans during murine pulmonary infection.
Microbiology. 1 août 2001;147(8):2355–65.
29. **Okagaki LH, Strain AK, Nielsen JN, Charlier C, Baltes NJ, Chrétien F, et al.**
Cryptococcal Cell Morphology Affects Host Cell Interactions and Pathogenicity.
Mitchell AP, éditeur. PLoSPathog. 17 juin 2010;6(6):e1000953.
30. **Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S.**
Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-aids patients.
Chest. juin 2001;119(6):1865–9.

31. **Heiss C, Stacey Klutts J, Wang Z, Doering TL, Azadi P.**
The structure of *Cryptococcus neoformans* galactoxylomannan contains β -d-glucuronic acid.
Carbohydr Res. mai 2009;344(7):915–20.
32. **Gates MA, Thorkildson P, Kozel TR.**
Molecular architecture of the *Cryptococcus neoformans* capsule: *C. neoformans capsule*.
Mol Microbiol. 13 févr 2004;52(1):13–24.
33. **Kohno S.**
Clinical and Mycological Features of Cryptococcosis.
Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2003;44(3):159–62.
34. **Neuville S, Dromer F, Chrétien F, Gray F, Lortholary O.**
[Physiopathology of meningoencephalitis caused by *Cryptococcus neoformans*].
Ann Med Interne (Paris). sept 2002;153(5):323–8.
35. **Islam A, Ashraf I.**
Cryptococcal Meningitis: A Deadly Fungal Disease of Peoples Living with HIV/AIDS: Improving Access to Essential Antifungal Medicines: A Review Study.
J Prev Infect Control [Internet]. 2018 [cité 20 déc 2021];04(01). Disponible sur: <http://infectioncontrol.imedpub.com/cryptococcal-meningitis-a-deadly-fungal-disease-of-peoples-living-with-hiv-aids-improving-access-to-essential-antifungal-medicines.php?aid=22673>
36. **C@mpus National de Parasitologie Mycologie.**
Cryptococcose.
TICEM UMVF MAJ: 07/03/2006.
37. **Lamzaf L, Ammouri W, Berbich O, Tazi Mezalek Z, Adnaoui M, Aouni M, et al.**
Les complications oculaires au cours de l'infection par le VIH: expérience du pôle d'excellence Nord du Maroc.
J Fr Ophtalmol. févr 2011;34(2):75–82.

38. **Neuville S, Dromer F, Morin O, Dupont B, Ronin O, Lortholary O, et al.**
Primary Cutaneous Cryptococcosis: A Distinct Clinical Entity.
Clin Infect Dis. févr 2003;36(3):337–47.
39. **Casadevall A, Dadachova E, Pirofski L.**
Passive antibody therapy for infectious diseases.
Nat Rev Microbiol. sept 2004;2(9):695–703.
40. **Heitman J,**
American Society for Microbiology, éditeurs. *Cryptococcus: from human pathogen to model yeast.*
Washington, DC: ASM Press; 2011. 620 p.
41. **Cordero RJB, Frases S, Guimarães AJ, Rivera J,**
Casadevall A. Evidence for branching in cryptococcal capsular polysaccharides and consequences on its biological activity: Evidence for branching in *C. neoformans* capsular polysaccharide.
Mol Microbiol. févr 2011;79(4):1101–17.
42. **Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, et al.**
Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus–infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study.
Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mai 2003;36(10):1329–31.
43. **McFadden DC, Zaragoza O, Casadevall A.**
Immunoreactivity of Cryptococcal Antigen Is Not Stable under Prolonged Incubations in Human Serum.
J Clin Microbiol. juin 2004;42(6):2786–8.
44. **Fonseca FL, Nohara LL, Cordero RJB, Frases S, Casadevall A, Almeida IC, et al.**
Immunomodulatory Effects of Serotype B Glucuronoxylomannan from *Cryptococcus gattii* Correlate with Polysaccharide Diameter.
Infect Immun. sept 2010;78(9):3861–70.

45. **Lipovsky MM, Tsenova L, Coenjaerts FEJ, Kaplan G, Cherniak R, Hoepelman AIM.**
Cryptococcal glucuronoxylomannan delays translocation of leukocytes across the blood–
brain barrier in an animal model of acute bacterial meningitis.
J Neuroimmunol. nov 2000;111(1-2):10–4.
46. **Ellerbroek PM, Hoepelman AIM, Wolbers F, Zwaginga JJ, Coenjaerts FEJ.**
Cryptococcal Glucuronoxylomannan Inhibits Adhesion of Neutrophils to Stimulated
Endothelium In Vitro by Affecting Both Neutrophils and Endothelial Cells.
Infect Immun. sept 2002;70(9):4762–71.
47. **Monari C, Bistoni F, Vecchiarelli A.**
Glucuronoxylomannan exhibits potent immunosuppressive properties.
FEMS Yeast Res. juin 2006;6(4):537–42.
48. **Gates MA, Kozel TR.**
Differential Localization of Complement Component 3 within the Capsular Matrix of
Cryptococcus neoformans.
Infect Immun. juin 2006;74(6):3096–106.
49. **Guerrero A, Jain N, Wang X, Fries BC.**
Cryptococcus neoformans Variants Generated by Phenotypic Switching Differ in Virulence
through Effects on Macrophage Activation.
Infect Immun. mars 2010;78(3):1049–57.
50. **Nosanchuk JD, Rosas AL, Lee SC, Casadevall A.**
Melanisation of *Cryptococcus neoformans* in human brain tissue.
The Lancet. juin 2000;355(9220):2049–50.
51. **Perfect JR.**
Cryptococcus neoformans: the yeast that likes it hot.
FEMS Yeast Res. juin 2006;6(4):463–8.

52. **Fonseca FL, Nimrichter L, Cordero RJB, Frases S, Rodrigues J, Goldman DL, et al.**
Role for Chitin and Chitooligomers in the Capsular Architecture of *Cryptococcus neoformans*.
Eukaryot Cell. oct 2009;8(10):1543–53.
53. **Dromer F, Lortholary O.**
Cryptococcose.
EMC–Maladies infectieuses 1 (2004), p 21–37.
54. **Charlier C, Chrétien F, Lortholary O, Dromer F.**
Cryptococcus neoformans change de capsule après la traversée de la barrière hémato-encéphalique.
médecine/sciences. août 2005;21(8-9):685–7.
55. **Mansour MK, Levitz SM.**
Interactions of fungi with phagocytes.
Curr Opin Microbiol. août 2002;5(4):359–65.
56. **Charles P, Loulergue P, Viard J–P, Dromer F, Lortholary O.**
Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.
EMC — Mal Infect. janv 2007;4(3):1–11.
57. **Direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies(DELM),**
Ministère de la santé, DELM/DMT, Service des IST–SIDA. Situation épidémiologique relative au VIH/SIDA au Maroc.
Données épidémiologiques au 31 décembre 2006.
58. **Fazouane M. A, Alami K, Khattabi H.**
L'impact du VIH/SIDA sur certaines économies d'Afrique du Nord.
Commission économique pour l'Afrique (CEA) bureau pour l'Afrique du Nord.
CEA–AN/PUB/05/3.

59. **World Health Organization.**
WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children.
2007;48.
60. **<https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>.**
61. **DELM.**
ministère de la santé. Maroc 2020
https://www.sante.gov.ma/Pages/ADM_Centrale/DELM.aspx.
62. **Dupont B, Crewe Brown HH, Westermann K, Martins MD, Rex JH, Lortholary O, et al.**
Mycoses in AIDS.
Med Mycol. 2000;38 Suppl 1:259–67.
63. **Millogo A, Ki-Zerbo GA, Andonaba JB, Lankoandé D, Sawadogo A, Yaméogo I, et al.**
[Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients at Bobo-Dioulasso hospital (Burkina Faso)].
Bull Soc PatholExot 1990. mai 2004;97(2):119–21.
64. **Aoussi EF, Ehui E, Dembélé JP, Kolia-Diafouka P, Elloh NF, Ouattara SI, et al.**
Cryptococcal meningitis and HIV in the era of HAART in Côte d'Ivoire.
Médecine Mal Infect. août 2012;42(8):349–54.
65. **Gbangba-Ngai E, Fikouma V, Mossoro-Kpinde CD, Tekpa G, Ouavene JO, YangbaMongba DSA, et al.**
La cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection à VIH à Bangui, à l'ère du traitement antirétroviral.
Bull Société PatholExot. mai 2014;107(2):106–9.
66. **Kadjo K, Ouattara B, Adoubryn KD, Kra O, Niamkey EK.**
Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée chez des sujets adultes infectés par le VIH dans le service de médecine interne du CHU de Treichville d'Abidjan (Côte d'Ivoire).
J Mycol Médicale. mars 2011;21(1):6–9.

67. **Bamba S, Barro–Traoré F, Sawadogo E, Millogo A, Guiguemdé RT.**
Étude rétrospective des cas de cryptococcose neuroméningée au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso depuis l'accessibilité aux antirétroviraux au Burkina Faso.
J Mycol Médicale. mars 2012;22(1):30–4.
68. **Aoufi S, Agoumi A, Seqat M.**
[Cryptococcal neuromeningitis in immunosuppressed subjects at Rabat University Hospital (Morocco)].
Ann Biol Clin (Paris). févr 2008;66(1):79–81.
69. **Kilani B, Ammari L, Marrakchi C, Tiouiri H, Kanoun F, Belhaj S, et al.**
Étude rétrospective des cas de cryptococcose neuroméningée chez des patients atteints de sida à l'hôpital La Rabta à Tunis (Tunisie).
J Mycol Médicale. juin 2005;15(2):114–5.
70. **Diagana M, Millogo A, Bouteille B, Preux P–M.**
Affections neurologiques en milieu tropical.
EMC – Neurol. janv 2005;2(1):1–17.
71. **Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al.**
Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus–Negative Patients in the Era of Effective Azole Therapy.
Clin Infect Dis. sept 2001;33(5):690–9.
72. **Graybill JR, Sobel J, Saag M, van der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al.**
Diagnosis and Management of Increased Intracranial Pressure in Patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis.
Clin Infect Dis. 1 janv 2000;30(1):47–54.
73. **Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al.**
Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease.
Clin Infect Dis. 1 avr 2000;30(4):710–8.

74. **Gomerep SS, Idoko JA, Ladep NG, Ugoya SO, Obaseki D, Agbaji OA, et al.**
Frequency of Cryptococcal Meningitis in HIV–1 Infected Patients in North Central Nigeria.
Niger J Med. 15 nov 2010;19(4):395–9.
75. **Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al.**
Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america.
Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 févr 2010;50(3):291–322.
76. **Lalloo D, Fisher D, Naraqi S, Laurenson I, Temu P, Sinha A, et al.**
Cryptococcal meningitis (*C. neoformans* var. *gattii*) leading to blindness in previously healthy Melanesian adults in Papua New Guinea.
Q J Med. juin 1994;87(6):343–9.
77. **Charlier C, Lahoulou R, Dupont B.**
Mycoses systémiques du sujet apparemment immunocompétent. J
Mycol Médicale. mars 2005;15(1):22–32.
78. **Droitcourt C, Adamski H, Arvieux C, Chevrier S, Le Gall F, Michelet C, et al.**
Cryptococcoses cutanées primitives chez des patients transplantés : à propos de deux observations.
Rev Médecine Interne. févr 2005;26(2):157–9.
79. **Souksouna G, MballaAmougou JC, Sendé–Ngondé C, Juimo AG.**
Lesionscerebrales au cours du sida correlees au taux de CD4 a l’hopitalgeneral de yaounde.
J Radiol. sept 2004;85(9):1448.
80. **Drouet A, Amah Y, Pavic M, Gérome P, Meyer X, Debourdeau P.**
Méningoradiculomyéloencéphalite subaiguë liée à une infection par *Cryptococcusneoformans*.
Rev Médecine Interne. mai 2005;26(5):403–8.

81. **Costa P, Luzzati R, Nicolato A, Perboni G, Scalzini A, Lazzarini L, et al.**
Cryptococcal Meningitis and Intracranial Tuberculoma in a Patient with Waldenstrom's Macroglobulinemia Treated with Fludarabine.
LeukLymphoma. janv 1998;28(5-6):617-20.
82. **Prieux-Klotz C, Larréché S, Delaune D, Sinayoko L, Corberand D, Ficko C.**
Cryptococcose disséminée révélée par une infection du liquide d'ascite.
Médecine Mal Infect. déc 2016;46(8):456-7.
83. **El-Kersh K, Rawasia WF, Chaddha U, Guardiola J.**
Rarity revisited: cryptococcal peritonitis.
Case Rep. 10 juill 2013;2013(jul10 1):bcr2013009099-bcr2013009099.
84. **Satishchandra P, Mathew T, Gadre G, Nagarathna S, Chandramukhi A, Mahadevan A, et al.**
Cryptococcalmeningitis: Clinical, diagnostic and therapeuticoverviews.
NeurolIndia. 2007;55(3):226.
85. **Gérôme P, Pavic M, Crozes C, Debourdeau P.**
Confusion fébrile et immunodépression non liée au VIH.
Revue Francophone des laboratoires — Novembre 2007, 39 : p.91-94.
86. **Vandenbos F, Roger PM, Mondain-Miton V, Burel F, Hofman V, Dellamonica P.**
Aspergillose cérébrale et cryptococcose neuroméningée chez un patient atteint du sida.
Médecine Mal Infect. juill 2000;30(7):474-6.
87. **Antinori S, Radice A, Galimberti L, Magni C, Fasan M, Parravicini C.**
The Role of Cryptococcal Antigen Assay in Diagnosis and Monitoring of Cryptococcal Meningitis.
J Clin Microbiol. nov 2005;43(11):5828-9.
88. **Dannaoui E, Abdul M, Arpin M, Michel-Nguyen A, Piens MA, Favel A, et al.**
Results Obtained with Various Antifungal Susceptibility Testing Methods Do Not Predict Early Clinical Outcome in Patients with Cryptococcosis.
Antimicrob Agents Chemother. juill 2006;50(7):2464-70.

89. **Adoubryn KD, Ouhon J, Cisse–Camara M, et al.**
Biochemical and serotypical study of 40 strains of *Cryptococcus neoformans* isolated from HIV+ patients in Abidjan (Côte-d’Ivoire).
J Mycol Med 2006;16:95–9.
90. **Bissagnene E, Ouhon J, Kra O, Kadio A.**
Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan.
Médecine Mal Infect. juin 1994;24:580–5.
91. **Yassibanda S, Kamalo CG, Mbolidi CD, et al.**
Les infections neuromeningées de l’adulte en milieu hospitalier à Bangui aspects étiologiques, cliniques et évolutifs
Semantic Scholar [Internet]. 2021 [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Les-infections-neuromening%C3%A9es-de-l%27adulte-en-milieu-Yassibanda-Kamalo/5b94c9b5e284ebe9dc9ba48c66a33979f23e7446>
92. **Agoumi Abdelaziz, et al.**
Précis de Parasitologie médicale.
Collection Médika, Edition Horizons Internationales, avril 2003 : p.339–343.
93. **Dromer F, Lortholary O.**
Cryptococcose.
EMC–Maladies infectieuses 1(2004), p 21–37.
94. **Maziarz EK, Perfect JR.**
Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.*
mars 2016;30(1):179–206.
95. **Millogo A, Ki–Zerbo GA, Andonaba JB, Lankoandé D, Sawadogo A, Yaméogo I, et al.**
[Cryptococcal meningitis in HIV–infected patients at Bobo–Dioulasso hospital (Burkina Faso)].
Bull Soc PatholExot 1990. mai 2004;97(2):119–21.

96. Lortholary O, Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Fitting C, Improvisi L, Cavaillon J, et al. Immune Mediators in Cerebrospinal Fluid during Cryptococcosis Are Influenced by Meningeal Involvement and Human Immunodeficiency Virus Serostatus. *J Infect Dis.* 15 janv 2001;183(2):294–302.
97. Soumaré M, Seydi M, Ndour CT, Dieng Y, Diouf AM, Diop BM. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Dakar. *Med Trop Rev Corps Sante Colon.* nov 2005;65(6):559–62.
98. Maslin J, Morand JJ, Menard G, Camparo P. [Cryptococcosis]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon.* 2002;62(5):480–3; quiz 484.
99. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal Susceptibility Testing: Practical Aspects and Current Challenges. *Clin Microbiol Rev.* oct 2001;14(4):643–58.
100. Thompson GR, Wiederhold NP, Fothergill AW, Vallor AC, Wickes BL, Patterson TF. Antifungal Susceptibilities among Different Serotypes of *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2009;53(1):309–11.
101. Dromer F., Lortholary O. Cryptococcose. *EMC Maladies infectieuses, Paris : Elsevier 2004 ; 8–613A–10.*
102. Chapeland–Leclerc F, Hennequin C, Papon N, Noël T, Girard A, Socié G, et al. Acquisition of Flucytosine, Azole, and Caspofungin Resistance in *Candida glabrata* Bloodstream Isolates Serially Obtained from a Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2010;54(3):1360–2.
103. Hagen F, Illnait–Zaragozí M–T, Meis JF, Chew WHM, Curfs–Breuker I, Mouton JW, et al. Extensive Genetic Diversity within the Dutch Clinical *Cryptococcus neoformans* Population. *J Clin Microbiol.* juin 2012;50(6):1918–26.

104. Odds FC, Bounoux M–E, Shaw DJ, Bain JM, Davidson AD, Diogo D, et al.
Molecular Phylogenetics of *Candida albicans*.
Eukaryot Cell. juin 2007;6(6):1041–52.
105. Mbuagbaw J, Bihlong M, Alfred KN.
Cryptococcal meningitis and HIV in the internal medicine service at the yaoundéuni–
versity teaching hospital, Cameroon.
AJNS 2006;25:13–20.
106. Kwon–Chung KJ, Sorrell TC, Dromer F, Fung E, Levitz SM.
Cryptococcosis: clinical and biological aspects.
Med Mycol. 2000;38 Suppl 1:205–13.
107. Pierini LM, Doering TL.
Spatial and temporal sequence of capsule construction in *Cryptococcus neoformans*:
Capsule growth in *C. neoformans*.
Mol Microbiol. 21 déc 2001;41(1):105–15.
108. Daniel A. Johnson and Douglas A. Jabs.
Ophthalmologic Aspects of HIV Infection. AIDS and Other Manifestations of HIV Infection.
Fourth Edition, edited by Gary P. Wormser. Copyright © 2004, Elsevier (USA).
109. Pichith K.
Aspects cliniques du Sida à l'hôpital Calmette à propos de 356 malades.
Cahiers d'Etudes et de Recherches Francophones/santé 2001 ; 11(1) : 17–23.
110. Mohan S, Ahmed SI, Alao OA, Schliep TC.
A case of AIDS associated cryptococcal meningitis with multiple cranial nerve
neuropathies.
Clin NeurolNeurosurg. sept 2006;108(6):610–3.
111. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, Martinez E, de Quiros JCLB, Cinque P, et al.
Discontinuation of Maintenance Therapy for Cryptococcal Meningitis in Patients with AIDS
Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy: An International Observational Study.
Clin Infect Dis. 15 févr 2004;38(4):565–71.

112. **The Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) Mycoses Interest Group, Chen SCA**
Cryptococcosis in Australasia and the treatment of cryptococcal and other fungal infections with liposomal amphotericin B.
J Antimicrob Chemother. 1 janv 2002;49(suppl_1):57–61.
113. **Andrès E, Tiphine M, Letscher–Bru V, Herbrecht R.**
Nouvelles formes lipidiques de l'amphotéricine B.
Revue de la littérature. Rev Médecine Interne. févr 2001;22(2):141–50.
114. **Lumbreras C, Lizasoain M, María Aguado J.**
Antifúngicos de usosistémico.
EnfermedadesInfeccMicrobiolClínica. janv 2003;21(7):366–80.
115. **Deroure B, Charpentier B, Saliba F, Dürrbach A.**
Néphrotoxicité de l'amphotéricine B : mise au point.
J MycolMédicale. juin 2006;16(2):82–6.
116. **Odds FC, Brown AJP, Gow NAR.**
Antifungal agents: mechanisms of action.
Trends Microbiol. juin 2003;11(6):272–9.
117. **Larabi M, Gulik A, Dedieu J–P, Legrand P, Barratt G, Cheron M.**
New lipid formulation of amphotericin B: spectral and microscopic analysis.
BiochimBiophys Acta BBA – Biomembr.
août 2004;1664(2):172–81.
118. **Hereć M, Islamov A, Kuklin A, Gagoś M, Gruszecki WI.**
Effect of antibiotic amphotericin B on structural and dynamic properties of lipid membranes formed with egg yolk phosphatidylcholine.
Chem Phys Lipids. juin 2007;147(2):78–86.
119. **Buxeraud J, Skrzypek A.**
Sporanox® —itraconazole.
Actualités pharmaceutiques • n° 473 • Avril 2008, p.53–55.

120. **Lamb D, Kelly D, Kelly S.**
Molecular aspects of azole antifungal action and resistance.
Drug Resist Updat. déc 1999;2(6):390–402.

121. **Faure. S.**
Antifongiques systémiques.
Actualités pharmaceutiques 2009, 483 : p.49–52, Mars 2009.

122. **Meyohas MC, Meynard JL, Poirot JL, Frottier J.**
Apport des azolés dans le traitement des cryptococcoses.
Médecine Mal Infect. nov 1995;25:58–62.

123. **Miller JL, Schell WA, Wills EA, Toffaletti DL, Boyce M, Benjamin DK, et al.**
In Vitro and In Vivo Efficacies of the New Triazole Albiconazole against *Cryptococcus neoformans*.
Antimicrob Agents Chemother. févr 2004;48(2):384–7.

124. **van Duin D, Cleare W, Zaragoza O, Casadevall A, Nosanchuk JD.**
Effects of Voriconazole on *Cryptococcus neoformans*.
Antimicrob Agents Chemother. juin 2004;48(6):2014–20.

125. **Schwarz P, Janbon G, Dromer F, Lortholary O, Dannaoui E.**
Combination of Amphotericin B with Flucytosine Is Active In Vitro against Flucytosine–Resistant Isolates of *Cryptococcus neoformans*.
Antimicrob Agents Chemother. janv 2007;51(1):383–5.

126. **Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al.**
Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america.
Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 févr 2010;50(3):291–322.

127. **Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen R, Manosuthi W, Filler S.**
Fluconazole plus amphotericin B (AmB) versus AmB alone for primary treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis: results of a phase II trial.
47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago (USA); 2007, 7: p. 448–456.
128. **Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al.**
A Comparison of Itraconazole Versus Fluconazole as Maintenance Therapy for AIDS-Associated Cryptococcal Meningitis.
Clin Infect Dis. févr 1999;28(2):291–6.
129. **Ouattara B, Eholie SP, Adoubryn KD, Kra O, Tia H, Kouadio-Yapo CG, et al.**
Étude retrospective des méningites bactériennes et à cryptocoques chez des sujets adultes infectés par le VIH à Abidjan (Côte d'Ivoire).
J Mycol Médicale. juin 2007;17(2):82–6.
130. **Rollot F, Bossi P, Tubiana R, Caumes E, Zeller V, Katlama C, et al.**
Discontinuation of secondary prophylaxis against cryptococcosis in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy:
AIDS. juill 2001;15(11):1448–9.
131. **Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al.**
Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ».
2018;60. In.
132. **Takayanagui OM, Vitali LH, Kress MRVZ, Martinez R, Nascimento E, Tonani L.**
Refractory and/or Relapsing Cryptococcosis Associated with Acquired Immune Deficiency Syndrome: Clinical Features, Genotype, and Virulence Factors of *Cryptococcus* spp. Isolates.
Am J Trop Med Hyg. 4 mai 2016;94(5):975–81.
133. **Kelly SL, Lamb DC, Taylor M, Corran AJ, Baldwin BC, Powderly WG.**
Resistance to amphotericin B associated with defective sterol Δ^{8-7} isomerase in a *Cryptococcus neoformans* strain from an AIDS patient.
FEMS Microbiol Lett. sept 1994;122(1–2):39–42.
-

134. **Jenny-Avital ER, Abadi M.**
Immune Reconstitution Cryptococcosis after Initiation of Successful Highly Active Antiretroviral Therapy.
Clin Infect Dis. 15 déc 2002;35(12):e128–33.
135. **Shelburne, III SA, Darcourt J, White, Jr. AC, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, et al.**
The Role of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in AIDS-Related *Cryptococcus neoformans* Disease in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy.
Clin Infect Dis. avr 2005;40(7):1049–52.
136. **Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, et al.**
Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy.
AIDS. 4 mars 2005;19(4):399–406.
137. **Alcaix D.**
SIDA et syndrome de restauration immunitaire.
Rhumatos Vol. 8, N°72. 2011:pp.361–365.
138. **Meyohas MC, Meynard JL, Bollens D, Roux P, Deluol AM, Poirot JL, et al.**
Treatment of non-meningeal cryptococcosis in patients with AIDS. Centre d’Informations et de Soins de l’Immunodéficience Humaine de l’Est Parisien.
J Infect. juill 1996;33(1):7–10.
139. **Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiere O, Letenneur L, French**
Cryptococcosis Study Group. Comparison of the Efficacy of Amphotericin B and Fluconazole in the Treatment of Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus–Negative Patients: Retrospective Analysis of 83 Cases.
Clin Infect Dis. 1 mai 1996;22(Supplement_2):S154–60.
140. **Galanis E, Macdougall L, Kidd S, Morshed M,**
British Columbia *Cryptococcus gattii* Working Group. Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999–2007.
Emerg Infect Dis. févr 2010;16(2):251–7.

141. **Atarguine H, Hocar O, Abbad F, Rais H, Idalene M, Tassi N, et al.**
[Cutaneous cryptococcosis mimicking basal cell carcinoma and revealing systemic involvement in acquired immunodeficiency].
J MycolMedicale. juin 2015;25(2):163-8.
142. **Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, et al.**
Epidemiology and Host- and Variety-Dependent Characteristics of Infection Due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand.
Clin Infect Dis. août 2000;31(2):499-508.
143. **Laurenson IF, Trevett AJ, Lalloo DG, Nwokolo N, Naraqi S, Black J, et al.**
Meningitis caused by *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* and var. *neoformans* in Papua New Guinea.
Trans R Soc Trop Med Hyg. janv 1996;90(1):57-60.
144. **Taelman H, Bogaerts J, Batungwanayo J, Van de Perre P, Lucas S, Allen S.**
Failure of the Cryptococcal Serum Antigen Test to Detect Primary Pulmonary Cryptococcosis in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus.
Clin Infect Dis. 1 janv 1994;18(1):119-20.
145. **Morgan J, McCarthy KM, Gould S, Fan K, Arthington-Skaggs B, Iqbal N, et al.**
Cryptococcus gattii Infection: Characteristics and Epidemiology of Cases Identified in a South African Province with High HIV Seroprevalence, 2002-2004.
Clin Infect Dis. 15 oct 2006;43(8):1077-80.
146. **Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoum K, et al.**
Cryptococcal Disease of the CNS in Immunocompetent Hosts: Influence of Cryptococcal Variety on Clinical Manifestations and Outcome.
Clin Infect Dis. 1 mars 1995;20(3):611-6.
147. **Lalloo D, Fisher D, Naraqi S, Laurenson I, Temu P, Sinha A, et al.**
Cryptococcal meningitis (*C. neoformans* var. *gattii*) leading to blindness in previously healthy Melanesian adults in Papua New Guinea.
QJ Med. juin 1994;87(6):343-9.

148. Jenney A, Pandithage K, Fisher DA, Currie BJ.
Cryptococcus Infection in Tropical Australia.
J Clin Microbiol. août 2004;42(8):3865–8.
149. World Health Organization.
Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [Internet].
2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 [cité 21 oct 2021]. 429 p. *Disponible sur:* <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>
150. Revision des directives nationales en matiere de prevention et traitement par les antiretroviraux 2019.
151. Larsen RA.
Fluconazole Compared with Amphotericin B plus Flucytosine for Cryptococcal Meningitis in AIDS: A Randomized Trial.
Ann Intern Med. 1 août 1990;113(3):183.
152. Gellen–Dautremer J, Lanternier F, Dannaoui E, Lortholary O.
Associations antifongiques dans les infections fongiques invasives.
Rev Médecine Interne. janv 2010;31(1):72–81.
153. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK, CDC, et al.
Treating opportunistic infections among HIV–infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America.MMWR Recomm Rep Morb Mortal *Wkly Rep Recomm Rep.* 17 déc 2004;53(RR–15):1–112.
154. Seboxa T, Alemu S, Assefa A, Asefa A, Diro E.
Cryptococcal meningitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in prehaart era at Gondar College of Medical Sciences Hospital northwest
Ethiopia. Ethiop Med J. juill 2010;48(3):237–41.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقّر من علّمني، وأعلّم من يصغرنني،
وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على البر

والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما
يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة 086

سنة 2022

داء المستخفيات عند المرضى المتعاشين مع فيروس
نقص المناعة البشرية - تجربة مصلحة الامراض
التعفن في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/03/01

من طرف

السيد **يونس اولشكر**

المزداد في 14 شتنبر 1994 بتارودانت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية :

مستخفية مورمة - التهاب السحايا - فيروس فقدان المناعة البشري
سيدا- مضادات الفيروسات الرجعية

اللجنة

الرئيسة

ن. الطاسي

السيدة

أستاذة في طب الأمراض التعفن

المشرفة

ف. احبين

السيدة

أستاذة مبرزة في طب الأمراض التعفن

ر. موتاج

السيد

أستاذ في علم الطفيليات

الحكام

ن. صراع

السيدة

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة