

ADN :	Acide désoxyribonucléique.
ARV :	Anti rétroviraux.
CNM :	Cryptococcose neuroméningée.
CHNU :	Centre Hospitalier National Universitaire.
CNRMA:	Centre national de référence Mycologie et Antifongiques (Institut pasteur)
CD4:	Cluster of Differentiation.
CO2:	dioxyde de carbone
C.neoformans:	<i>Cryptococcus neoformans</i> .
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
GXM :	Glucuronoxylomannane.
GalXM:	Galactoxylomannane.
HES:	Hématéine-éosine-safran.
IDSA:	Infectious Diseases Society of America.
LBA :	liquide broncho-alvéolaire.
LCR :	Liquide céphalo-rachidien.
LTCD4 :	Lymphocyte T CD4
MP :	Mannoprotéine.
PVVIH :	Patient vivant avec le VIH
SIDA :	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise.
SRG :	structure Reporter Group.
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine.

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1:</u> <i>Cryptococcus neoformans</i> - levure encapsulée (encre de chine)...	8
<u>Figure 2:</u> Cas 1 : lésions de molluscum contagiosum-like sur le front. Cas 2 : site d'ostéonécrose et tuméfaction de l'extrémité distale droite claviculaire (flèche blanche). Niveau liquidien pleural droit (flèche rouge).....	17
<u>Figure 3 :</u> Examen direct microscopique (encre de Chine) : levure encapsulée.....	20
<u>Figure 4:</u> Cryptocoques en culture.....	21
<u>Figure 5 :</u> coffret Pastorex TM CRYPTO PLUS.....	22
<u>Figure 6:</u> Cryptocoques anapathmucicarmin.....	25
<u>Figure 7:</u> Cryptocoques direct MGG (May - Grünwald - Giemsa).....	26
<u>Figure 8:</u> Répartition des patients selon le sexe.....	40
<u>Figure 9:</u> Répartition des patients en fonction de la zone géographique.....	41
<u>Figure 10:</u> Répartition selon le stade OMS.....	48
<u>Figure 11:</u> Répartition selon le sérotype.....	51
<u>Figure 12:</u> Répartition selon la recherche d'antigène cryptococcique.....	52
<u>Figure 13:</u> Répartition selon les diagnostics retenus.....	56
<u>Figure 14 :</u> Répartition selon les aspects évolutifs et pronostiques.....	60

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Tableau récapitulatif des principales différences entre les 4 sérotypes de <i>Cryptococcus neoformans</i> :.....	12
<u>Tableau II</u> :Répartition des patients ayant eu un dosage de l'antigénémie cryptococcique en fonction des périodes de l'étude.....	39
<u>Tableau III</u> :Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	40
<u>Tableau IV</u> : Répartition selon la profession.....	42
<u>Tableau V</u> :Répartition selon la situation matrimoniale.....	43
<u>Tableau VI</u> :Répartition selon les infections opportunistes antérieures...	44
<u>Tableau VII</u> : Répartition des patients selon le taux de LTCD4 initial.....	46
<u>Tableau VIII</u> :Répartition selon les pathologies chroniques sous-jacentes non liées au VIH.....	47
<u>Tableau IX</u> : Répartition selon les signes neurologiques.....	48
<u>Tableau X</u> : Répartition selon les signes extra-neurologiques.....	49
<u>Tableau XI</u> : Répartition selon les signes infectieux.....	50
<u>Tableau XII</u> : Répartition selon les résultats des examens parasitologiques du LCR.....	53
<u>Tableau XIII</u> : Répartition selon les données hématologiques.....	54
<u>Tableau XIV</u> : Répartition selon les LTCD4 au moment du diagnostic.....	55
<u>Tableau XV</u> : Répartition des patients selon le régime d'ARV.....	57
<u>Tableau XVI</u> : Répartition des patients selon la ligne de traitement ARV....	58
<u>Tableau XVII</u> :Répartition des patients selon l'évolution initiale sous traitement ARV.....	59
<u>Tableau XVIII</u> : Répartition par période de l'antigénémie cryptococcique...	61
<u>Tableau XIX</u> : Répartition par classe d'âge de l'antigénémie cryptococcique.....	62
<u>Tableau XX</u> : Répartition selon le sexe et l'antigénémie cryptococcique....	63
<u>Tableau XXI</u> : Répartition selon la profession et l'antigénémie cryptococcique.....	64
<u>Tableau XXII</u> : Répartition selon le protocole thérapeutique antirétroviral et l'antigénémie cryptococcique.....	65

<u>Tableau XXIII:</u> Répartition selon l'évolution du traitement ARV initial et l'antigénémie cryptococcique.....	66
<u>Tableau XXIV:</u> Répartition selon les antécédents d'infections opportunistes.....	67
<u>Tableau XXV:</u> Répartition selon les manifestations neurologiques.....	68
<u>Tableau XXVI:</u> Répartition selon les autres manifestations cliniques.....	69
<u>Tableau XXVII:</u> Répartition selon les données de l'hémogramme.....	70
<u>Tableau XXVIII:</u> Répartition selon les Taux de LTCD4+.....	71
<u>Tableau XXIX:</u> Répartition selon les résultats des examens du LCR.....	72
<u>Tableau XXX:</u> Répartition en fonction des résultats de la coloration à l'encre de chine dans le LCR.....	73
<u>Tableau XXXI:</u> Répartition selon l'évolution.....	73

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE.....	4
1. Définition.....	5
2. Historique	5
3. Epidémiologie	6
3.1. Agent pathogène.....	6
3.1.1. Classification	6
3.1.2. Morphologie.....	7
3.1.3. Biologie.....	8
3.2. Mode de contamination.....	11
3.3. Facteurs favorisants	11
3.4. Répartition géographique	11
4. Physiopathologie	13
5. Clinique	13
5.1. Atteinte neuro-méningée	13
5.2 Atteinte pulmonaire.....	15
5.3. Atteinte cutanée	16
5.4. Atteinte osseuse.....	17
5.5. Atteinte urinaire et prostatique	17
5.6. Atteinte oculaire.....	18
5.7. Forme disséminée	18
6. Diagnostic biologique.....	19
6.1. Diagnostic direct.....	19
6.1.1 Diagnostic mycologique.....	19
6.1.1.1 Prélèvements	19
6.1.1.2 Examen direct.....	19
6.1.1.3. Culture.....	20
6.2. Diagnostic indirect.....	21
6.2.1 Diagnostic immunologique	21
6.2.1.1 Recherche d'antigènes cryptococciques	21
6.2.1.2 Recherche d'anticorps.....	24
6.2.2. Diagnostic histologique.....	24
6.2.3. Diagnostic moléculaire.....	26

7. Prise en charge de la cryptococcose chez les patients VIH.....	27
7.1. Traitement curatif	27
7.1.1. But du traitement	27
7.1.2. Moyens.....	27
7.1.3. Indications.....	29
7.2. Prévention	31
7.2.1. Prévention primaire	31
7.2.2. Prévention secondaire	31
DEUXIEME PARTIE.....	32
1. METHOLOGIE	33
1.1. Cadre d'étude	33
1.1.1. Service des Maladies Infectieuses Ibrahima Diop Mar de Fann à Dakar	33
1.1.2. Le Laboratoire de Parasitologie et Mycologie de l'hôpital Fann	34
1.2. Malades et méthode	35
1.2.1. Type et période d'étude.....	35
1.2.2. Population d'étude.....	36
1.2.3. Méthode de sondage	37
1.2.4. Collecte des données	37
1.2.5. Saisie et analyse statistique.....	38
2. RESULTATS.....	39
2.1. Etude descriptive.....	39
2.1.1. Aspects épidémiologiques	39
2.1.1.1. Répartition selon la période	39
2.1.1.2. Répartition selon le sexe	40
2.1.1.3. Répartition selon l'âge	40
2.1.1.4. Répartition selon la zone géographique	41
2.1.1.5. Répartition selon la profession.....	42
2.1.1.6. Répartition selon la situation matrimoniale	43
2.1.2. Antécédents.....	44
2.1.2.1. Répartition selon les antécédents d'infections opportunistes	44
2.1.2.2. Répartition selon le stade OMS au moment du diagnostic.....	45
2.1.2.3. Répartition selon le taux de LTCD4 initial	46
2.1.2.4. Répartition selon les pathologies chroniques sous-jacentes non liées au VIH	47
2.1.3. Aspects cliniques	48

2.1.3.1. Répartition selon les signes neurologiques.....	48
2.1.3.2. Répartition selon les signes extra-neurologiques.....	49
2.1.3.3. Répartition selon les signes infectieux.....	50
2.1.4. Aspects paracliniques.....	51
2.1.4.1. Répartition selon le sérotype du VIH.....	51
2.1.4.2. Répartition selon les résultats d'antigénémie cryptococcique	52
2.1.4.3. Répartition selon les résultats du LCR.....	53
2.1.4.4. Données hématologiques	54
2.1.4.5. Données immunologiques	55
2.1.5. Diagnostics retenus.....	56
2.1.6. Aspects thérapeutiques évolutifs et pronostiques	57
2.1.6.1. Répartition selon le régime d'ARV.....	57
2.1.6.2. Répartition selon la ligne de traitement ARV	58
2.1.6.3. Répartition selon l'évolution initiale sous traitement ARV	59
2.1.6.4. Répartition selon les aspects évolutifs.....	60
2.2. Etude analytique	61
2.2.1. Aspects épidémiologiques	61
2.2.1.1. Répartition par période du dosage de l'antigénémie cryptococcique	61
2.2.1.2. Répartition par classe d'âge de l'antigénémie cryptococcique	62
2.2.1.3. Répartition selon le sexe et l'antigénémie cryptococcique	63
2.2.1.4. Répartition selon la profession et l'antigénémie cryptococcique	64
2.2.1.5 Répartition selon le régime d'ARV du dosage et l'antigénémie cryptococcique	65
2.2.1.6. Répartition selon l'évolution thérapeutique initiale et les résultats de l'antigénémie cryptococcique	66
2.2.1.7. Répartition selon les antécédents d'infections opportunistes	67
2.2.2. Aspects cliniques.....	68
2.2.2.1. Répartition selon les manifestations neurologiques	68
2.2.2.2. Répartition selon les autres manifestations cliniques.....	69
2.2.3. Aspects paracliniques.....	70
2.2.3.1. Répartition en fonction des résultats de l'hémogramme	70
2.2.3.2. Répartition en fonction du taux de LTCD4+	71
2.2.3.3. Répartition en fonction des résultats de la coloration de l'encre de chine et de la présence d'antigènes cryptococciques dans le LCR	72
2.2.3.4. Répartition en fonction des résultats de la coloration à l'encre de chine dans le LCR.....	73

DISCUSSION	74
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	82
BIBLIOGRAPHIE.....	86

INTRODUCTION

La cryptococcose est une infection fongique systémique due à une levure capsulée appelée *Cryptococcus neoformans*. Elle survient le plus souvent sur un terrain immunodéprimé. C'est une infection opportuniste dont l'épidémiologie a profondément évolué ces dernières années à cause de l'avènement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [26]. En Afrique de l'Ouest, les données de la littérature sur cette mycose sont parcellaires [37].

Elle se présente le plus souvent sous la forme d'une méningo-encéphalite responsable de plus de 600.000 décès par an à travers le monde [21]. La létalité de cette pathologie est de 100% en l'absence de prise en charge thérapeutique adaptée et de l'ordre de 20% malgré les traitements antifongiques [26]. Dans les pays développés, cette mortalité est comprise entre 10% et 30%, mais elle reste élevée dans les pays en voie de développement (40-70%) du fait d'une part de l'indisponibilité des traitements antifongiques et d'autre part des complications liées au retard diagnostique et à l'hypertension intracrânienne [59,72]. Ces différents facteurs peuvent expliquer le taux relativement élevé de décès chez les patients infectés par le VIH en Afrique [18, 32]. En Afrique subsaharienne où la prévalence du VIH est élevée, la méningite à cryptocoque est devenue une des principales causes de méningites communautaires à côté des méningites bactériennes [69]. De nombreux décès dus à la cryptococcose peuvent être évités par le dépistage de l'antigène cryptococcique dans le sang et de fournir un traitement antifongique préemptif avant que les symptômes de la méningite se développent [1,2]. L'antigène cryptococcique est détectable dans le sang plusieurs semaines à plusieurs mois avant l'apparition des symptômes cliniques manifestes [3]. Cette période subclinique prolongée de l'infection asymptomatique présente une opportunité pour

identifier les personnes atteintes de la maladie asymptomatique ou au début [8].

Cependant, l'arrivée des trithérapies a grandement amélioré le pronostic de ces patients prolongeant par la même occasion leur espérance de vie [69]. Au Sénégal, les rares études menées au service des maladies infectieuses du centre hospitalier national universitaire de Fann montrent que la prévalence de la cryptococcose neuro-méningée reste relativement élevée chez les patients vivant avec le VIH [24,47,64]. Depuis 2007, le dosage de l'antigénémie cryptococcique a été rendu plus accessible dans ce service grâce au partenariat ESTHER (Ensemble pour une Solidarité THérapeutique en Réseau) établi avec l'hôpital Saint Antoine de Paris. Depuis lors, la prescription de cet examen a été presque systématique chez les PvVIH admis dans le service. Afin d'évaluer l'intérêt du dépistage de la cryptococcose par l'antigénémie cryptococcique en milieu hospitalier, nous avons menés une étude rétrospective dont :

L'objectif général était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques de la cryptococcose chez les PVVIH au CHNU de Fann du 1er novembre 2009 au 31 octobre 2013.

Les objectifs spécifiques étaient de:

- Déterminer la prévalence de la cryptococcose chez les PVVIH au CHNU de Fann.
- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des PVVIH présentant une antigénémie cryptococcique positive.
- Déterminer les facteurs prédictifs d'une antigénémie cryptococcique positive.

PREMIERE PARTIE

1. Définition

La cryptococcose est une mycose systémique cosmopolite due à une levure capsulée du genre *Cryptococcus* appelée *Cryptococcus neoformans*. C'est une infection opportuniste favorisée par l'immunodépression due à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les hémopathies sévères, la maladie de Hodgkin, la corticothérapie, la sarcoïdose ou les greffes d'organes. La localisation méningo-encéphalique est la plus fréquente et la plus grave. [27,37]

2. Historique

Les grandes étapes des connaissances sur *Cryptococcus neoformans* comprennent:

- 1894: isolement pour la 1ère fois de *Cryptococcus neoformans* de jus de fruits en par l'Italien **F. Sanfelice**,
- 1894: isolement du germe de lésions humaines par un anatomopathologiste allemand **O. Busse**, qui observa des corpuscules ronds à ovalaires formant une lésion de type sarcome dans le tibia d'une jeune femme de 31 ans qui ultérieurement décéda d'une infection disséminée.
- 1895: description d'un cas similaire par, le Français **F. Curtis** qui baptisa la levure *Saccharomyces neoformans*,
- 1901: le germe est baptisé *Cryptococcus neoformans*
- 1914: diagnostic du premier cas de méningite à cryptococcoque par **Versé**.
- 1935: identification des variétés *neoformans* et *gattii* par **Benham**
- 1949: description des sérotypes par **Evans**.
- 1951: isolement de la levure du sol par **Emmons** en Virginie.
- 1975: découverte de la forme sexuée *Filobasidiella* par **Kwon-Chung**, qui décrit l'hétérothallisme de *C. neoformans* (signes a et

- a) permettant alors des études de génétique classique avec le sérotype D.
- 1997: études de génétique utilisant le sérotype A par la découverte de signe a jusqu'alors inconnue pour ce sérotype. [27]

3. Epidémiologie

3.1. Agent pathogène

3.1.1. Classification [48]

Cryptococcus neoformans appartient à la classification suivante:

- **phylum** des *Basidiomycotina*,
- **classe** des *Basidiomycètes* (possédant des éléments de reproduction appelés basides donnant naissance à des spores sexuées),
- **ordre** des *Filobasidiales*,
- **famille** des *Filobasidiaceae*
- **genre** *Cryptococcus*

Il existe quatre **espèces** :

- ✓ ***Cryptococcus neoformans*** qui est la plus pathogène pour l'homme
- ✓ ***Cryptococcus albidus***
- ✓ ***Cryptococcus difflucus***
- ✓ ***Cryptococcus laurentii***

Ces trois dernières espèces sont exceptionnellement pathogènes pour l'homme. Quant à *Cryptococcus neoformans*, il se présente sous trois **variétés** [30,31,48,66] :

- ***Cryptococcus neoformans var neoformans*** qui correspond au sérotype D
- ***Cryptococcus neoformans var gattii*** qui correspond au sérotype B et C

- ***Cryptococcus neoformans* var *grubii*** qui correspond au sérotype A.

Cependant, deux formes sexuées ont été décrites : *Filobasidiellaneoformans* pour la variété *neoformans*, et *Filobasidiellabasillospor* pour la variété *gattii*.

3.1.2. Morphologie

Les levures du genre *Cryptococcus* sont des micro-organismes unicellulaires. Au microscope optique, *Cryptococcus neoformans* se présente sous la forme d'une levure non filamenteuse de forme globuleuse ou ovoïde mesurant 2 à 6 µm de diamètre et présentant un bourgeon unique avec une base étroite. Elle est entourée d'une membrane épaisse doublée d'une capsule gélatineuse de nature polysaccharidique pouvant atteindre 10µm d'épaisseur. Elle est non colorable au Giemsa et plus facile à voir dans une goutte d'encre de chine [26].

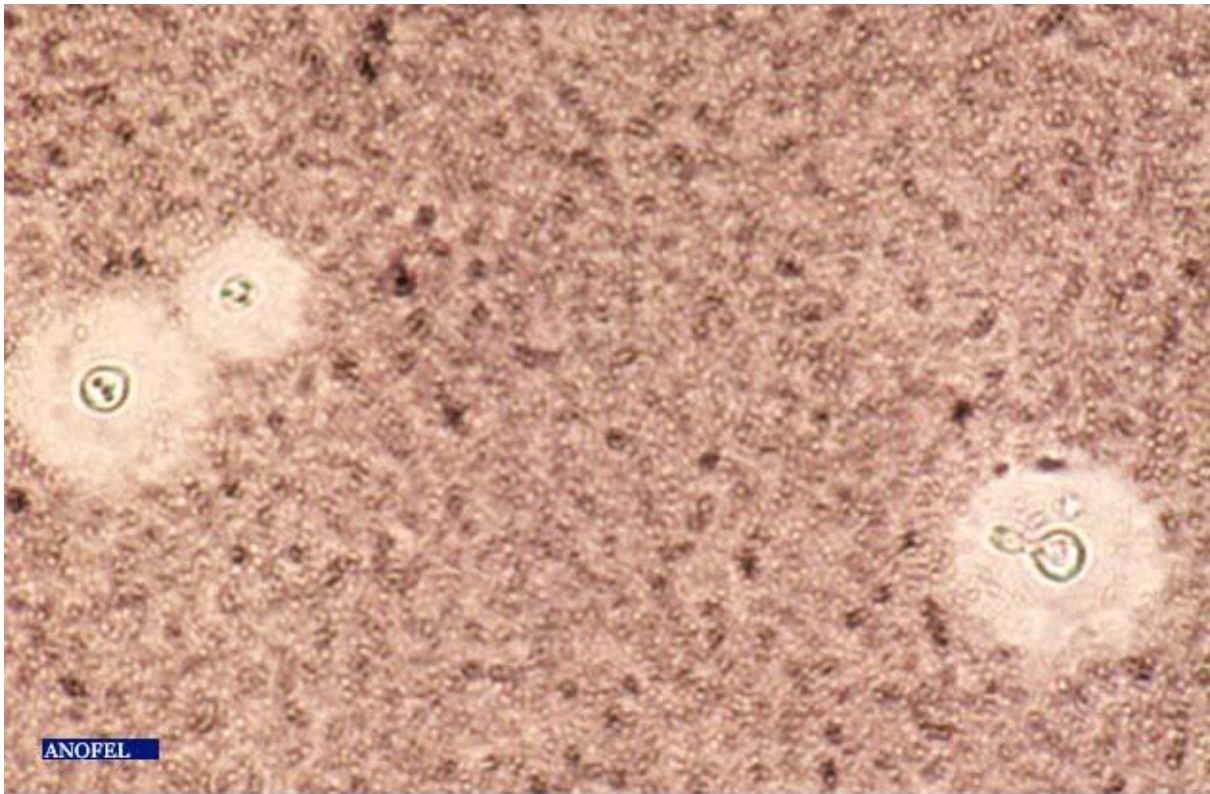


Figure 1 : *Cryptococcus neoformans*- levure encapsulée (encre de chine)

3.1.3. Biologie

a. Habitat

Cryptococcus neoformans var neoformans vit en saprophyte dans le milieu extérieur sur les fientes des pigeons, les guanos de chauve-souris et sur le sol riche en matière organique [67]. Les fruits et le lait peuvent également contenir le cryptocoque.

Cryptococcus neoformans var grubii est retrouvé dans les fientes des pigeons, les fruits et le lait.

Cryptococcus neoformans var gattii a été isolé dans les inflorescences d'*Eucalyptus camaldulensis* [12] .

b. Mode de reproduction

Cryptococcus neoformans se reproduit par bourgeonnement généralement unipolaire, mais parfois multipolaire. Les bourgeons sont

reliés à la levure mère par un col étroit pouvant former exceptionnellement des pseudo-filaments [34]. Il fait des hyphes pendant l'accouplement et crée finalement des basidiospores à la fin de l'hyphe avant de produire des spores. Dans les conditions favorables, les cellules produisent une capsule polysaccharidique caractéristique [44].

c. Nutrition

Cryptococcus neoformans est retrouvé fréquemment dans les fientes des pigeons très riches en acide urique, en xanthine, en guanine et en créatinine nécessaires à son développement et à la reproduction des formes sexuées [67].

d. Caractères biochimiques

Cryptococcus neoformans est incapable de fermenter les sucres et n'assimile pas le nitrate comme source d'azote comme tous les cryptocoques. Par contre, il assimile de nombreux hydrates de carbone et l'inositol. Cette levure produit une phénoloxydase qui jouerait un rôle protecteur contre les défenses de l'hôte et une uréase qui est très importante pour l'identification de *Cryptococcus neoformans*. Elle est très sensible à l'actidione [38].

e. Caractères antigéniques

La capsule polysaccharidique du genre *Cryptococcus* est composée majoritairement de glucuronoxylomannane (GXM) et d'environ 10% de galactoxylomannane (GalXM) et de mannoprotéines (MP) [16].

→Le Glucuronoxylomannane (GXM)

Le GXM est un polymère dont la taille n'est pas encore définitivement établie. Le motif général de sa structure pour tous les sérotypes de

cryptocoques est un squelette d' α -1,3-mannose portant des résidus β -D xylopyranosyl, acide β -D-glycopyranosyluronic et des branchements 6-O-acétyl [16]. En 1998, Cherniak et son équipe ont définis 6 structures élémentaires qu'ils ont nommées SRG (structure reporter group) allant de M1 à M6. Ces structures constituent les éléments de base du GXM. L'agencement et la proportion des différents résidus varient selon les espèces, les variétés et les isolats. Ainsi la structure du GXM de chaque souche peut être définie comme un mélange de plusieurs SRG. Il existe toutefois un SRG majoritaire spécifique de chaque sérotype et un ou plusieurs SRG minoritaires.

→ ***Le Galactoxylomannane (GalXM)***

Les structures complètes du GalXM et des mannoprotéines ont pu être déterminées par purification du polyoside et des protéines à partir d'une souche de sérotype D ne produisant plus de GXM (souche Cap67) [71]. Le GalXM est un polymère α (1,6)-galactose possédant des branchements β (1-3)-galactose, α (1.2)-mannose et des branchements α (1.2)-mannose plus ou moins β (1-3)- xylosylés.

→ ***Les Mannoprotéines (MP) :***

Les mannoprotéines capsulaires, quant à elles, sont immunogéniques et à l'origine d'une immunité protectrice. Par exemple, la protéine MP-98, présentant des homologies de séquences avec des chitinedésacétylases, a été décrite comme fortement immunogènes vis-à-vis des cellules T [43]. La structure de la capsule change même en fonction de l'environnement in vitro (milieux de culture, temps et températures de culture) [34]. Ainsi, certaines conditions de culture (milieux riches en acides aminés, sulfate d'ammonium, incubation en présence de CO₂) permettent d'induire une capsule plus large. La

structure et la taille de la capsule changent aussi très rapidement au cours de l'infection [16].

3.2. Mode de contamination

La contamination de l'homme se fait par inhalation de poussières infectantes contenant des spores issues du stade sexué de cette levure : *Filobasidiellaneoformans*. Cependant, elle peut se faire rarement à travers la peau par inoculation. Par contre, l'infection ne se transmet pas d'homme à homme [13].

3.3. Facteurs favorisants

La cryptococcose survient préférentiellement en cas d'immunodépression, plus précisément en cas de déficit de l'immunité à médiation cellulaire. Les patients séropositifs pour le VIH avec un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ sont particulièrement exposés. Depuis l'arrivée de la trithérapie, la cryptococcose est devenue plus rare (sauf en cas d'échappement aux antirétroviraux). La corticothérapie prolongée, la sarcoïdose, la maladie de hodgkin et certains lymphomes favorisent aussi la survenue d'une cryptococcose. La cryptococcose est aussi fréquente au cours du diabète. L'exposition au cryptocoque est fréquente en particulier chez les éleveurs de pigeons [38].

3.4. Répartition géographique

Cryptococcus neoformans var. *neoformans* et *grubii* sont cosmopolites [68]. En effet, ils se retrouvent aux Etats-Unis, en Europe, en Australie, en Extrême-Orient et en Afrique (Afrique centrale surtout). *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* est limité aux zones tropicales et subtropicales d'Afrique, d'Asie du Sud-Est [10]. Ils sont retrouvés aussi dans une aire très localisée des Etats-Unis, au sud de la Californie. [68]

Tableau I : Tableau récapitulatif des principales différences entre les 4 sérotypes de *Cryptococcus neoformans*:

Caractères différentiels	<i>C. neoformans</i>		
	<i>var. neoformans</i>	<i>var. gattii</i>	<i>var. Grubii</i>
Sérotipe	D	B et C	A
Habitat naturel	Sol, fientes de pigeons, fruits, lait	Forêt d'eucalyptus	Inconnu
Zones géographiques	Cosmopolite (USA, Europe, Argentine, Afrique)	Régions tropicales (Asie, Afrique)	Cosmopolite
Forme sexuée	Filobasidiellaneof rmans var neoformans	Filobasidiellaneof rmans var bacillispora	Filobasidiellaneof ormans var neoformans
Caractères biochimiques :			
Canavanine	Positif	Négatif	Positif
Glycine	Négatif	Positif	Négatif
Thymine	Positif	Positif	Négatif
Statut immunitaire de l'hôte infecté	Immunodéprimé	Immunocompétent	Immunodéprimé

4. Physiopathologie

Cryptococcus neoformans reste un redoutable agent responsable d'infections opportunistes à localisation neuro-méningée prédominante, mais également pulmonaire, cutanée ou disséminée (atteintes osseuses, oculaire ou rénales, prostatites). La contamination se fait essentiellement par voie respiratoire, par inhalation des levures présentes dans l'environnement [25]. Après pénétration dans les alvéoles pulmonaires, les levures entrent en dormance, probablement dans les macrophages alvéolaires, pendant de nombreuses années [33]. Lors de l'apparition d'un déficit immunitaire, elles peuvent se « réveiller » et se multiplier dans les poumons provoquant une pneumopathie [45]. Dans la majorité des cas, le pathogène passe alors dans la circulation sanguine et se dissémine dans l'organisme provoquant une méningo-encéphalite et l'atteinte d'autres tissus (peau, foie, rein) [27].

5. Clinique

La gravité de l'infection à *Cryptococcus* résulte des manifestations méningo-encéphalique évoluant sur un mode subaigu ou chronique. Les sidéens ($CD4 < 100 \text{ mm}^3$) sont particulièrement fréquemment infectés par cette levure. [35]

5.1. Atteinte neuro-méningée

Début insidieux et progressif (plusieurs semaines à plusieurs mois)

Céphalées rebelles aux antalgiques, fièvre modérée sont les signes les plus fréquents dans plus de 70% des cas.

Modification du caractère, irritabilité, vertiges, troubles de l'idéation, crise convulsive, obnubilation, voire coma, paralysie d'un nerf crânien, plus rarement déficit moteur peuvent apparaître dans 20 à 50 % des cas selon les séries, y compris chez des patients sans facteur de risque.

L'existence de troubles de conscience est associée à un fort risque de mortalité précoce.

Puis syndrome méningé plus franc (céphalées, vomissements, raideur de nuque, fièvre). Certaines méningites ont une évolution très aiguë. 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. Des troubles visuels aigus, attribués à une névrite optique, peuvent survenir de façon précoce, tandis qu'une baisse de l'acuité visuelle progressive est plus évocatrice d'hypertension intracrânienne avec, fréquemment associés, un œdème papillaire, une hypertension du liquide céphalorachidien (LCR) et une positivité de l'examen direct. La présence d'une atteinte méningée signe en général l'existence d'une infection disséminée. La fréquence de la dissémination est difficile à chiffrer, mais l'existence d'une localisation extra méningée est mise en évidence dans plus de 50 % des cas chez les patients immunodéprimés.

Ponction lombaire :

- Le LCR est hypertendu dans près d'un tiers des cas ($< 200 \text{ mm H}_2\text{O}$) chez les patients séropositifs pour le VIH, ce qui est un élément de pronostic défavorable.
 - ✓ liquide clair
 - ✓ formule mixte ou lymphocytaire (10 à 100 éléments/mm³)
 - ✓ hyperprotéinorachie
 - ✓ hypoglycorachie
 - ✓ présence de cellules rondes avec capsule, par test à l'encre de Chine (levures). En urgence, c'est la présence de levures encapsulées à l'examen à l'encre de Chine et la détection d'antigène polysaccharidique qui permettent le diagnostic.

- ✓ LCR peut être normal sur le plan cellulaire et chimique chez le sidéen. [26,35 ,38]

5.2 Atteinte pulmonaire

Porte d'entrée des particules infectantes étant pulmonaire, cette localisation est certainement très fréquente, mais le tableau clinique est très variable, allant d'une infection totalement asymptomatique à une pneumopathie grave.

Habituellement asymptomatique

Ou syndrome grippal guérissant spontanément

Exceptionnelles formes pseudo-tuberculeuses ou pseudo-néoplasiques

Symptomatologie est généralement modérée et non spécifique : toux avec ou sans expectoration, douleur thoracique, fièvre modérée ou absente, amaigrissement. [26, 36,38,51]

Enfin, il peut s'agir, lors d'un examen radiologique systématique chez un sujet sans déficit immunitaire connu, de la découverte d'un nodule pulmonaire isolé dont l'exérèse permet le diagnostic. 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 *C. neoformans* sérotype B, plus rarement d'images cavitaires, d'adénopathies hilaires ou de pleurésie.

Devant une pneumopathie chez un sujet séropositif ayant moins de 200 lymphocytes CD4+/mm³, il est impératif d'obtenir un examen de l'expectoration, voire d'un liquide de lavage broncho alvéolaire (LBA). La pneumopathie est en effet rarement isolée au cours de la cryptococcose et doit donc systématiquement faire rechercher d'autres localisations, en particulier une méningite chez les patients immunodéprimés.

5.3. 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. Les lésions cutanées associées à une dissémination sont généralement multiples, siégeant sur tout le corps. Toutes les formes cliniques peuvent être vues (papules, ulcérations, nodules, vésicules, abcès, cellulites ...), mais l'aspect typique évoque un *molluscum contagiosum* [27,51].

Lésions acnéiformes, pustuleuses, papuleuses, nodulaires ou ulcéronécrotiques parfois atypiques, aspect de *molluscum contagiosum*. Principalement situées au visage et aux extrémités des membres, absence d'adénopathies satellites, association possible à des ulcérations des muqueuses. [36,51]

Les lésions cutanées ont l'avantage d'être superficielles et de pouvoir être facilement prélevées. Il ne faut pas oublier non plus qu'elles peuvent être le reflet d'atteintes ostéoarticulaires sous-jacentes, fréquentes dans la série de cryptococcoses rapportées chez les patients transplantés traités par tacrolimus aux États-Unis. 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.

- La présence de levures capsulées à l'examen direct ou histologique du prélèvement cutané et la culture du champignon permet le diagnostic de cryptococcose, ce qui implique la recherche d'autres localisations chez tous les patients, a fortiori s'ils sont immunodéprimés, et même si le tableau clinique est évocateur de cryptococcose cutanée primaire [26,51].

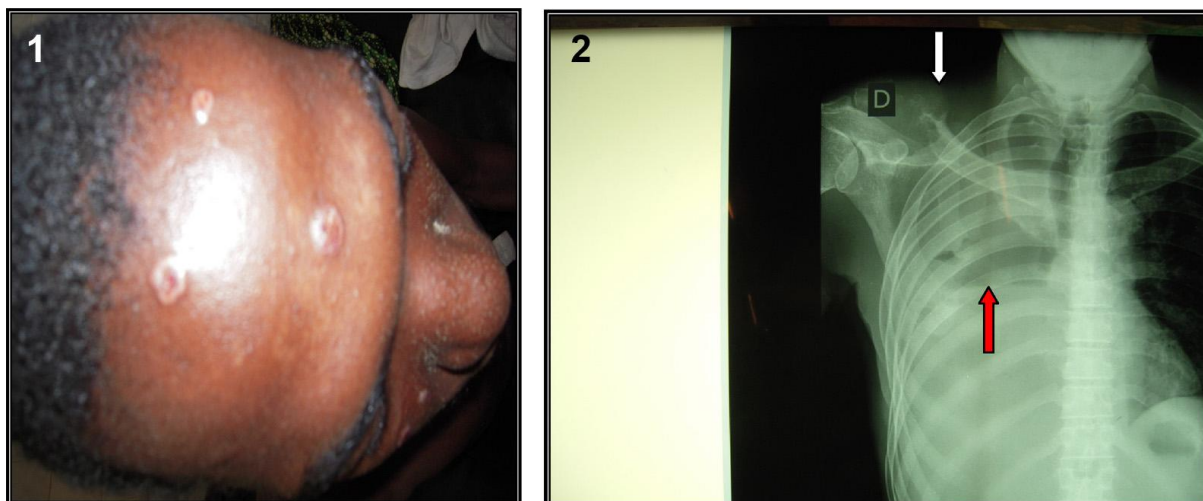


Figure 2 Cas 1: lésions de molluscum contagiosum-like sur le front. Cas 2 : site d'ostéonécrose et tuméfaction de l'extrémité distale droite claviculaire (flèche blanche). Niveau liquidien pleural droit (flèche rouge). [51]

5.4. Atteinte osseuse

Les atteintes ostéoarticulaires sont rares. Elles peuvent concerner tous les os et se manifestent par des douleurs locales, parfois associées à des abcès ossifluants ou à des localisations cutanées. [26,51]

Aspect d'abcès froids, pseudo-tuberculeux, siège préférentiel au niveau des os plats (crâne, côte) et des vertèbres

Ces abcès peuvent s'ouvrir à la peau.

Les lésions sont volontiers lytiques à l'examen radiographique. Des biopsies ostéomédullaires sont parfois positives sans signe clinique ou radiologique associé. [26, 36,51]

5.5. 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. Lorsque le bilan urinaire est fait dans le cadre d'une méningite à *C. neoformans*, les cultures d'urines sont positives à *C. neoformans* chez plus de la moitié des patients séropositifs et près de 40 % des patients séronégatifs dans les cas répertoriés au CNRMA. Dans le contexte d'une cryptococcose extra-méningée, les urines sont positives chez 20 à 30 % des patients. Pourtant, la localisation urinaire est particulièrement importante à rechercher chez les hommes ayant une infection à *C. neoformans*, puisqu'un gîte prostatique mal stérilisé a été incriminé dans les rechutes de l'infection cryptococcique. [26]

5.6. Atteinte oculaire

Elle se manifeste de façon non spécifique sous forme d'une chorioretinite ou d'une kératite. [27]

5.7. Forme disséminée

- Toutes les localisations peuvent se voir : ganglionnaires, hépatique, cardiaque avec endocardite, péritonéale avec ascite positive au cours d'une cirrhose éthylique, oculaire, musculaire. Les levures peuvent également être isolées de selles sans que des localisations tissulaires intestinales soient identifiées.
- Forme fréquente chez les sidéens,
- *Cryptococcus neoformans* est retrouvé dans le sang, les urines, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, le LCR et dans les tissus (peau, ganglions, rate, foie, moelle osseuse, prostate). [26,36]

6. Diagnostic biologique

6.1. Diagnostic direct

6.1.1 Diagnostic mycologique

Le diagnostic mycologique repose sur la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans*.

6.1.1.1 Prélèvements

Le diagnostic d'une cryptococcose repose sur un prélèvement adapté à la demande. Le prélèvement s'effectue dans des conditions d'asepsie rigoureuse. Il y a différents types de prélèvements : Le prélèvement du LCR qui s'effectue par ponction lombaire entre la 4ème et la 5ème vertèbre à l'aide d'une aiguille munie de mandrin.

Le prélèvement du sang qui se fait par ponction veineuse à l'aide d'une aiguille. Les prélèvements d'expectorants, d'urine, de biopsie, ou de ponction d'organes sont recueillis dans des flacons stériles puis acheminés rapidement au laboratoire. A défaut, ils seront conservés pendant 24h à 48h au réfrigérateur. Il est impératif de réaliser le prélèvement loin de tout traitement antifongique.

6.1.1.2 Examen direct

L'examen direct est la première étape du diagnostic au laboratoire. Il comprend : un examen macroscopique et un examen microscopique.

- **examen macroscopique** : le LCR se révèle à la ponction lombaire le plus souvent clair.
- **examen microscopique** : Les prélèvements sont centrifugés à 1500 tours/mn pour obtenir un culot que l'on examine dans une goutte d'encre de chine. Les cryptococques apparaissent sur fond noir avec une capsule formant un halo incolore autour de la levure. Le LCR est généralement clair avec une formule mixte ou lymphocytaire (10 à

100éléments/mm³) associé à une hypoglycorachie et une hyperprotéïnorachie cependant il peut être normal sur le plan cellulaire et chimique chez les sidéens [4].



Figure 3 : Examen direct microscopique (encre de Chine) : levure encapsulée

6.1.1.3. Culture

Elle se fait sur gélose de Sabouraud sans actidione (cycloheximide) qui a une action inhibitrice sur ces levures. La culture est positive en 3 à 5 jours parfois en 3 semaines. Les cultures négatives au bout de 48 doivent être gardées pendant 4 à 6 semaines. Les colonies sont lisses, brillantes, muqueuses, coulantes de couleur blanche à crème. L'identification de *Cryptococcus neoformans* se fait grâce à des profils d'assimilation de

sucre en particulier (galeries commercialisées). C'est une levure qui ne fermente pas, produit une Uréase et pousse à 37°C [4].

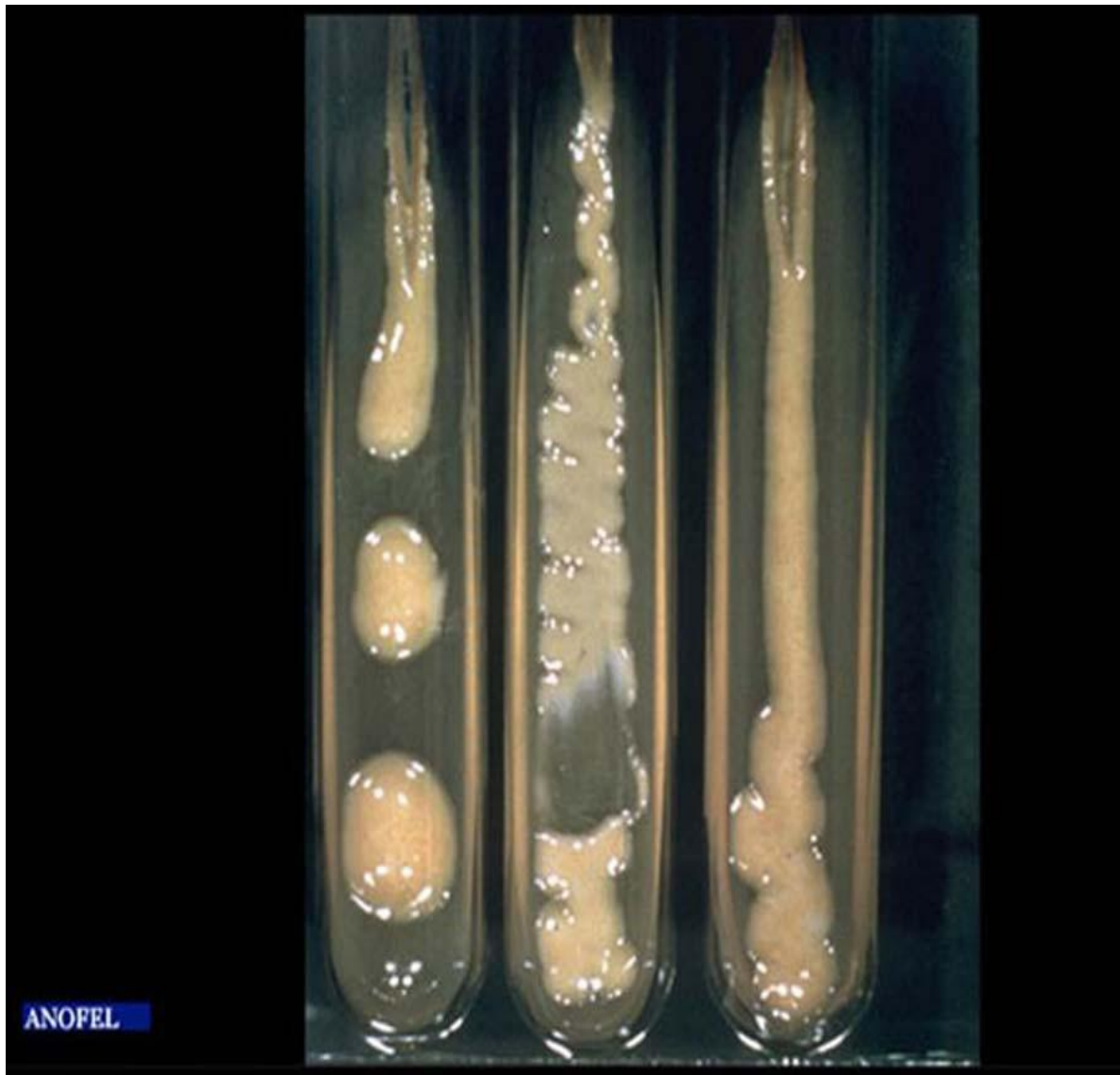


Figure 4 : Cryptocoques en culture

6.2. Diagnostic indirect

6.2.1 Diagnostic immunologique

6.2.1.1 Recherche d'antigènes cryptococciques

Les antigènes polysaccharidiques solubles ont un grand intérêt diagnostique. Ils sont habituellement recherchés dans le sérum et le LCR mais également dans le LBA.



Figure 5 : coffret PASTOREX™ CRYPTO PLUS [47]

Elle est réalisée grâce au coffret PASTOREX™ CRYPTO PLUS. Cette recherche s'effectue sur le surnageant obtenu après centrifugation du LCR ou sur le sérum du patient.

Le matériel nécessaire pour la réalisation comprend: un vortex, un agitateur, une pipette Gilson, un bain-marie et une boîte de PASTOREX™ CRYPTO PLUS.

➤ Préparation de l'enzyme Pronase

Il consistait à reconstituer le flacon de Pronase avec 1ml d'eau distillée et à préparer dans des tubes eppendorfs des aliquotes de 20µl par tube. Les tubes sont ensuite conservés à -20°C.

Technique : une quantité de 120µl du surnageant du sérum ou du LCR à tester est mise dans un tube eppendorf à bouchon hermétiquement fermé contenant 20µl de pronase. Ensuite, le tube est vigoureusement homogénéisé à l'aide d'un vortex puis chauffé au bain-marie à 56°C pendant 30mn. Dans un second temps, le tube est incubé à 100°C

pendant 5mn afin d'arrêter l'activité enzymatique pour les échantillons de LCR. Alors que pour le sérum, nous avons ajouté une goutte de solution d'arrêt conformément aux recommandations du fabricant. A la fin de cette étape, l'échantillon a été homogénéisé puis laissé sur la paillasse pendant 3 à 4mn avant de réaliser la réaction d'agglutination.

➤ La réaction d'agglutination

Elle se fait sur une carte d'agglutination à fond blanc constituée de 8 cercles.

Technique : Il consiste à déposer 40µl d'échantillon traité sur un cercle de la carte d'agglutination et une goutte de latex *Cryptococcus*. Ensuite, les gouttes ont été étalées avec un bâtonnet en plastique puis agitées à 160 tours/mn pendant 5mn.

Résultat : En cas de positivité, il apparait une agglutination des particules de latex avec l'échantillon testé.

Les titres antigéniques sont plus élevés dans le sérum que dans le LCR et nettement plus élevés chez les patients séropositifs que chez les patients séronégatifs [62].

Il peut y avoir des réactions faussement positives dues aux macroglobulines présentes dans le sérum des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, de sarcoïdose, de cirrhose, de syphilis, de sclérodermie, de psoriasis, de goutte, de lupus érythémateux disséminé [57].

Le traitement du prélèvement par une pronase permet d'éliminer ces fausses réactions positives et de libérer les antigènes cryptococciques intégrés à des complexes immuns. Il y a parfois des interférences dues à des communautés antigéniques avec certains champignons comme *Trichosporon beigeli* ou avec certaines bactéries (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella*) [57].

6.2.1.2 Recherche d'anticorps

L'étude de l'immunité humorale s'est toujours heurtée à l'absence ou au très faible taux d'anticorps spécifiques sériques : dépression immunitaire des malades, faible antigénicité de la levure ou faible diffusion des antigènes en raison de l'épaisseur de la capsule. Ces anticorps spécifiques sont très difficilement décelables par les techniques classiques (agglutination, immunofluorescence, immunoprécipitation en gel, ELISA) et leur recherche dans la cryptococcose n'a qu'un intérêt épidémiologique [22].

6.2.2. Diagnostic histologique

Il repose sur l'examen anatomo-pathologique qui est indispensable pour les prélèvements tissulaires. Les biopsies d'organes (tissu nerveux, peau, organes profonds) sont colorées par diverses techniques de coloration (hématoxyline-éosine-safran(HES), Gomori-Grocott, PAS, Mucicarmin, Bleu Alcian, May Grunwald Giemsa) pour révéler les levures dans les tissus.

La présence de *Cryptococcus neoformans* dans le tissu nerveux se caractérise habituellement par une réaction inflammatoire non spécifique peu intense. En histologie standard, après coloration en hématoxyline-éosine-safran (HES) s'observe une réaction cellulaire évocatrice lorsqu'elle montre un nodule mycosique (cryptococcome) composé en son centre d'une zone de nécrose plus ou moins suppurée, cernée d'une couronne d'histiocytes en palissade avec parfois quelques cellules épithélioïdes et géantes [48]. Il faut faire la coloration dans la zone de nécrose ou dans la couronne histiocyttaire. Le cryptocoque est colorable par l'hématoxyline éosine (HE) en rose pâle, et la capsule apparaît comme un halo légèrement réfringent. La méthode de Gomori-Grocott (imprégnation argentique) colore les levures en noir, mais ne permet pas

de visualiser la capsule. La capsule peut être colorée de façon spécifique soit par le bleu Alcian qui la colore en bleu, soit par la méthode de Mayer au Mucicarmin qui la colore en rouge [4]. *Cryptococcus neoformans* est la seule levure Mucicarmin positive et bleu Alcian positive. Le rouge Sirius confère à la capsule une coloration rouge et une biréfringence en lumière polarisée, avec des images en croix de Malte [34]. L'immunohistochimie permet de préciser la nature de la levure dans les tissus. Elle fait appel à des techniques d'immunofluorescence ou immunoenzymatique (peroxydase) réalisées à l'aide d'anticorps monoclonaux (anti-*Cryptococcus*).

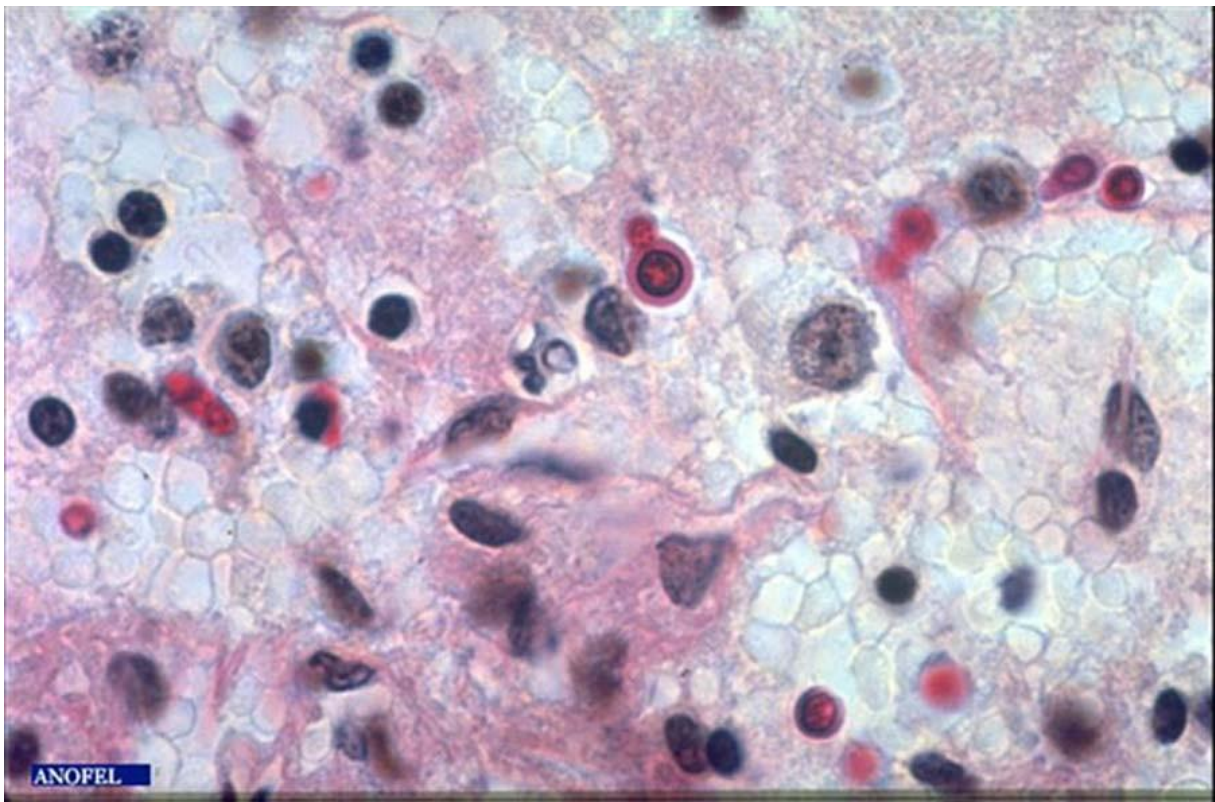


Figure 6 : Cryptocoques à l'examen d'anatomie pathologique après coloration au mucicarmin[4].

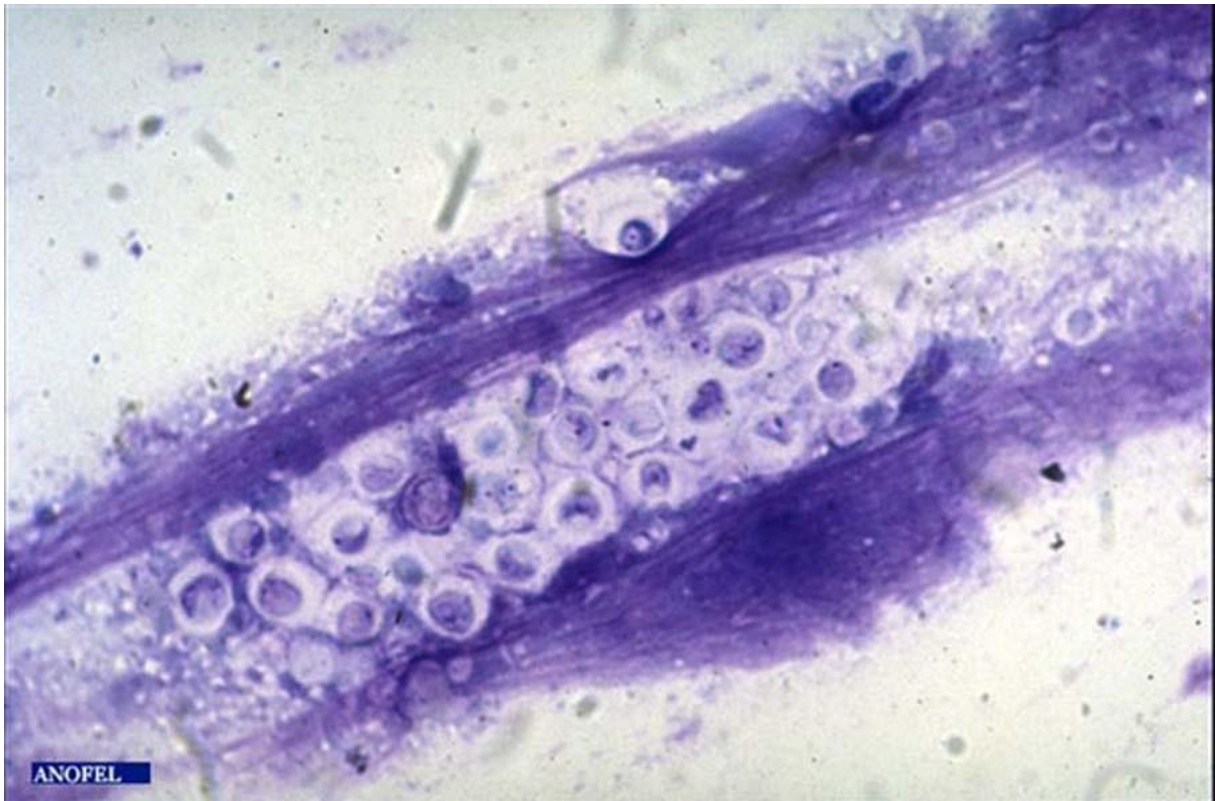


Figure 7: Cryptocoques à l'examen après coloration au May - Grünwald - Giemsa [4]

6.2.3. Diagnostic moléculaire

Il est basé sur la mise en évidence de l'ADN de l'agent pathogène directement à partir du prélèvement biologique. Cet examen repose sur les méthodes modernes de typage moléculaire qui représentent de précieux outils d'enquête épidémiologique en milieu hospitalier. Ces méthodes sont peu utilisées en routine.

Certains gènes sont utilisés en biologie moléculaire pour permettre la caractérisation de l'espèce, des variétés et du mating-type des souches de *C. neoformans* et *C. gattii*. Des amorces spécifiques des sérotypes A et D ont été dessinées pour amplifier des régions des gènes *GPA1* et *PAK1*. Le gène *GPA1* localisé sur chromosome 1 de *C. neoformans*[70] code pour la sous-unité alpha de la protéine G. Le gène *PAK1* code pour une protéine kinase impliquée dans la fusion cellulaire lors de la

reproduction sexuée [52]. Le gène *PAK1* n'est pas localisé dans le locus *MAT* et il n'est donc pas spécifique du mating-type.

7. Prise en charge de la cryptococcose chez les patients VIH

7.1. Traitement curatif

7.1.1. But du traitement

Le traitement de la cryptococcose repose sur la prescription d'antifongiques. Le but du traitement est 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.

7.1.2. Moyens

L'amphotéricine B, la 5-fluorocytosine et les triazolés (fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole) sont actifs sur les cryptocoques.

L'amphotéricine B (FUNGIZONE*) est présentée sous forme de suspension orale ou d'ampoule injectable. Seule la voie intraveineuse permet d'obtenir des concentrations sériques efficaces. Sa demi vie plasmatique est de 24 à 48h, et sa diffusion tissulaire est faible du fait de sa forte fixation aux protéines plasmatiques, son élimination est surtout biliaire. La diffusion méningée est très faible. Son efficacité dans les atteintes mycologiques, neurologiques est secondaire à la pénétration de cette molécule très lipophile dans les méninges et le cerveau [3]. C'est un produit toxique : rétention azotée, hypokaliémie, anémie, mauvaise tolérance veineuse nécessitant la mise en place d'un cathéter central, insuffisance rénale. D'autres formes galéniques d'amphotéricine B sont commercialisées, l'association de la molécule à un complexe lipidique lamellaire (ABELCET*) qui permet d'en diminuer la toxicité est destinée uniquement à la voie intraveineuse; Une inclusion dans un liposome (AMBISOME) formé de phosphatidylcholine,

distearoylphosphatidylglycerol, et de cholestérol est destinée à la voie intraveineuse. C'est également la forme la plus stable.[34, 68,74].

La 5-fluorocytosine (ANCOTIL*) est présentée sous forme de comprimé de 500mg et en solution pour perfusion à 1% (flacon en verre de 250ml). Son spectre d'activité est plus restreint que celui de l'amphotéricine B. la diffusion tissulaire est très bonne, sa fixation aux protéines plasmatiques étant faible. Dans le LCR sa concentration est voisine aux taux sériques. Sa demi-vie est de 4 à 6h. Elle est éliminée sous forme active dans les urines.

Elle est administrée par voie intraveineuse et par voie orale. Son principal effet secondaire est la toxicité hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie). Par voie orale, la fluorocytosine peut occasionner des troubles digestifs : nausées, diarrhées [34].

Les dérivés azolés

-Le fluconazole (TRIFLUCAN*) en perfusion de 100mg et en gélule de 50-100-200mg est administré par voie orale et par voie intraveineuse. Il est hydrosoluble et sa biodisponibilité est de 90%. Il est éliminé par voie urinaire sous forme active, sa demi-vie est 26h. Il diffuse très bien dans le LCR (concentration de 60 à 80% des taux sériques) en cas de pathologie méningée ou non [9] ; la tolérance est bonne.

-L'itraconazole (SPORANOX*) existe en comprimé de 100mg et en suspension buvable de 10mg/ml. Il est administré uniquement par voie orale. C'est une molécule liposoluble dont la biodisponibilité est très variable, améliorée en milieu acide et par l'absorption simultanée de graisse. Son taux de fixation aux protéines plasmatiques est très élevé. Son élimination est biliaire et urinaire sous forme de métabolites inactifs [20]. Sa tolérance est bonne. Le produit est concentré dans les phagocytes [34]. En dépit de sa faible pénétration dans le LCR et en raison de sa lipophilie, l'itraconazole est efficace dans les méningites

cryptococciques[20] mais il peut entraîner des effets secondaires digestifs : nausées, vomissements, ballonnements, épigastralgie, hépatotoxicité notée dans 50% des cas, syndrome néphrotique avec hypertension artérielle, oedèmes observés chez les diabétiques.

7.1.3. Indications

Le traitement était basé sur des recommandations simples avant l'avènement du SIDA. Mais aujourd'hui, de nombreuses études ont permis l'établissement d'un traitement beaucoup mieux codifié surtout pour les patients immunodéprimés par le VIH [69]. Ainsi le choix du traitement dépendra essentiellement du site anatomique de l'infection, de l'état clinique et du statut immunitaire du patient.

=> Traitement de la cryptococcose méningée isolée chez les patients séropositifs pour le VIH :

Les molécules utilisées sont l'amphotéricine B, le fluconazole, et la 5-fluorocytosine. Dans ce cas en traitement d'induction, le protocole recommandé est l'association amphotéricine B (0,7- 1mg/kg/j) +5-fluorocytosine (100mg/kg/j répartis en 4 doses journalières) ou amphotéricine B seule aux mêmes doses en cas de contre-indication de la 5-fluorocytosine pendant au moins 2 semaines. Un traitement à base de Fluconazole 1200 à 2000mg/j associé ou non à la Fluorocytosine peut être proposé en alternative. Si ce traitement est efficace, un traitement de consolidation de 8 à 10 semaines par le fluconazole (400mg/j) est préconisé.

Un traitement d'entretien par le fluconazole (200mg/j) est indispensable pour prévenir les rechutes [11] jusqu'à restauration durable d'une immunité efficace grâce aux traitements antirétroviraux. L'itraconazole peut être prescrit aux mêmes posologies à la place du fluconazole[60].

La formulation liposomale de l'amphotéricine B peut être utilisée en traitement d'attaque chez les patients ayant une insuffisance rénale mais les doses optimales n'ont pas été déterminées [23].

=> Traitement des cryptococcoses extra méningées isolées chez les patients séropositifs pour le VIH :

Le risque majeur est la dissémination chez ces patients, ce qui implique un traitement systématique de toute localisation extra pulmonaire. Les recommandations actuelles sont la prescription à vie de fluconazole (200- 400mg/j) ou à défaut d'itraconazole (200 à 400mg/j) à moins d'une reconstitution immunitaire durable. L'association fluconazole (400mg/j) + 5-fluorocytosine (100mg/j) a été proposée pendant 10 semaines [61]. En cas de symptomatologie sévère, l'amphotéricine B doit être utilisée jusqu'à résolution des symptômes.

=> Traitement d'une antigénémie positive chez un patient séropositif pour le VIH

Le risque majeur est que cette antigénémie soit un signe précurseur d'une cryptococcose disséminée. Dans ce cas, les recommandations habituelles sont de prescrire un traitement systématique par le fluconazole (200 à 400mg/j) si les lymphocytes CD4+ sont inférieur à 200/mm³. Cette attitude pourrait être modifiée selon que le patient soit sous antirétroviraux ou non et selon son état immunitaire [26].

=> Traitement des cryptococcoses extra méningées isolées chez les patients séronégatif pour le VIH

Chez les sujets non immunodéprimés, il est recommandé de prescrire le fluconazole (200 à 400 mg/j) pendant 3 à 6 mois si l'atteinte est asymptomatique et 6 à 12 mois si elle est symptomatique et peu grave. Mais si la symptomatologie est plus sévère, ces patients peuvent

prendre comme alternatif l'itraconazole selon le même schéma ou l'amphotéricine B (0,4 à 0,7mg/j) jusqu'à une dose totale de 1 à 2g. Si la symptomatologie est grave ou évolutive ou si le patient est immunodéprimé, le traitement est celui préconisé en cas d'atteinte méningée [26].

7.2. Prévention

7.2.1. Prévention primaire

Elle repose sur :

- La protection de l'immunodéprimé des zones susceptibles de renfermer le champignon et de l'interdiction de la profession d'éleveur d'oiseaux.
- La restauration de l'immunité par le traitement antirétroviral précoce chez les sujets infectés par le VIH.
- L'éviction de toute activité exposant à la dispersion de poussières, notamment de fientes.

7.2.2. Prévention secondaire

Il s'agit essentiellement de :

- Réduire l'exposition aux poussières (aération, ventilation, humidification du sol avant nettoyage) ;
- Donner un traitement d'entretien à vie avec le fluconazole à la dose de 200mg/j ou de l'itraconazole à la dose de 200mg/j pour éviter les rechutes spontanées chez l'immunodéprimé chronique du fait de la difficulté de stérilisation complète des foyers infectieux ;
- Elargir l'accès aux antirétroviraux [13,67].

DEUXIEME PARTIE

1. METHOLOGIE

1.1. Cadre d'étude

1.1.1. Service des Maladies Infectieuses Ibrahima Diop Mar de Fann à Dakar

Notre étude a pour cadre le service des maladies infectieuses du CHU de Fann. C'est le service de référence de la prise en charge des maladies infectieuses au Sénégal. C'est un service à triples vocations : les soins, la formation et la recherche. Ce service comprend (5) divisions dont une unité de soins intensifs avec une capacité totale de (50) lits.

Le personnel médical est composé de :

- Trois professeurs titulaires ;
- Trois maîtres de conférences agrégés;
- Un maitre-assistant ;
- Deux assistants chefs de clinique ;
- Trois internes des hôpitaux de Dakar
- Des médecins inscrits au Diplôme d'Étude Spécialisées (DES) de Maladies Infectieuses et Tropicales ;
- Un médecin dermatologue ;
- Des médecins fonctionnaires, spécialistes en maladies infectieuses.

Le personnel paramédical comprend :

- Une surveillante de service
- Douze infirmières, dont quatre majors responsables de division
- Deux sages-femmes
- Trois agents sanitaires
- Sept infirmiers brevetés
- Seize aide-infirmiers
- Cinq filles de salle
- Quatre brancardiers

- Trois assistants sociaux
- Trois secrétaires

1.1.2. Le Laboratoire de Parasitologie et Mycologie de l'hôpital

Fann

Il est logé dans le Service de diagnostic et d'imagerie médicale (SEDIM) qui comprend aussi le service de radiologie, les laboratoires de biochimie et bactériologie, le service d'accueil et d'urgence. Ce laboratoire a trois vocations : le diagnostic, la recherche et la formation sur les maladies parasitaires et fongiques.

Dans sa mission de santé publique, le département mène des activités d'analyses de laboratoire ainsi que des enquêtes parasitologiques. Cette activité de soins est orientée vers le diagnostic et le traitement des affections parasitaires endémiques et mycosiques sur le territoire national : les filarioses, le paludisme, les mycoses, les parasitoses intestinales, les bilharzioses ou schistosomiasés et les infections opportunistes du SIDA. Dans ce dernier cas, le laboratoire participe à un programme d'étude sur la prise en charge et le suivi des patients VIH+ par la recherche de germes opportunistes dans les selles (microsporidies, cryptosporidies, *Isospora belli*) et par des examens sérologiques (sérologie toxoplasmique, aspergillaire et recherche d'antigène cryptococcique) Dans le cadre de la formation, le laboratoire assure également l'encadrement des stagiaires, la préparation des mémoires de Technicien Supérieur de Biologie Médicale et des thèses de doctorat en médecine, en science et en pharmacie. Le laboratoire comprend 4 salles fonctionnelles:

- une salle des parasites sanguicoles
- une salle de mycologie
- une salle de coprologie et analyse des urines

- une salle de sérologie

Le personnel du service est constitué par :

- un chef de service : Maître de conférences agrégé
- une pharmacienne biologiste : Maître de conférences agrégé
- deux médecins assistants
- un médecin biologiste
- quatre internes
- un major
- trois techniciens supérieurs
- une secrétaire
- un aide laborantin

1.2. Malades et méthode

1.2.1. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique réalisée à partir des données des registres du laboratoire de parasitologie et des dossiers des malades hospitalisés au service des Maladies Infectieuses du CHNU de Fann.

Elle a porté sur les malades admis en hospitalisation entre le 1er novembre 2009 et le 31 octobre 2013. Nous avons distingués 4 périodes de 12 mois :

- Première période allant du 1er Novembre 2009 au 31 Octobre 2010 ;
- Deuxième période allant du 1er Novembre 2010 au 31 Octobre 2011;
- Troisième période allant du 1er Novembre 2011 au 31 Octobre 2012 ;
- Quatrième période allant du 1er Novembre 2012 au 31 Octobre 2013.

Le service a bénéficié durant la période du soutien du projet ESTHER (Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique en Réseau) réalisé en collaboration avec l'Hôpital saint Antoine de Paris. Cette collaboration a permis de réaliser gratuitement les antigénémies cryptococciques pour les malades hospitalisés à Fann.

1.2.2. Population d'étude

La population d'étude était constituée des patients infectés par le VIH hospitalisés au service des Maladies Infectieuses du CHNU de Fann à Dakar et chez qui un dosage de l'antigénémie cryptococcique a été réalisé.

❖ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients présentant les critères suivants :

- Age >15 ans
- Infection à VIH confirmée
- Avoir bénéficié de la recherche d'antigènes cryptococciques dans le sérum (antigénémie)

❖ Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus dans cette étude :

- les patients suivis en ambulatoire ou hospitalisés dans les autres services.
- les patients dont les dossiers étaient inexploitablement parce qu'ils ne comportaient pas d'informations essentielles telles que l'absence de données cliniques, le taux de CD4 et le traitement ARV.

1.2.3. Méthode de sondage

Un sondage exhaustif a été effectué tant au niveau du bureau d'archivage des dossiers du service des Maladies Infectieuses de Fann qu'au niveau des registres. Nous avons sélectionné et étudié tous les dossiers remplissant les critères d'inclusion.

1.2.4. Collecte des données

La collecte des données a été réalisée à partir des dossiers d'hospitalisation des malades, à l'aide d'une fiche standardisée (voir annexe), comprenant des informations sur:

- **les aspects épidémiologiques** : période, âge, sexe, profession, origine géographique, statut matrimonial et niveau socio-économique.
- **les antécédents** : sérotype du VIH, Taux de LTCD4 initial, régime ARV, évolution sous ARV, infections opportunistes et autres antécédents non liés au VIH.
- **les aspects cliniques** : signe neurologique, signes cutanés, autres signes, syndrome infectieux, signes généraux.
- **les aspects paracliniques** : antigénémie cryptococcique, antigène dans le LCR, coloration à l'encre de chine, hémogramme et Taux L TCD4.
- **les diagnostics retenus**
- **le traitement antifongique réalisé**
- **les aspects évolutifs** : décès, guérison, séquelle

1.2.5. Saisie et analyse statistique

La saisie et l'analyse des données ont été faites grâce au logiciel SPSS.16. Une étude descriptive et analytique des différentes variables a permis d'étudier la distribution. Ainsi, la fréquence des variables qualitatives a été déterminée, de même que les moyennes, l'écart type, les extrêmes et le mode des variables quantitatives. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

2. RESULTATS

2.1. Etude descriptive

2.1.1. Aspects épidémiologiques

Durant la période d'étude de 4 ans, 541 patients (12,5%) ont été inclus sur 4.346 malades hospitalisés.

2.1.1.1. Répartition selon la période

Tableau II: Répartition des patients ayant eu un dosage de l'antigénémie cryptococcique en fonction des périodes de l'étude

Période	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Nov2009- Oct2010	169	31,2
Nov2010-Oct2011	131	24,2
Nov2011-Oct2012	171	31,6
Nov2012-Oct2013	70	13,0
Total	541	100

Nous avons inclus 541 patients, soit une moyenne de 135 cas malades par an. Le maximum de malades (171 cas) a été hospitalisé durant la période allant de novembre 2011 à octobre 2012 et le minimum (70 cas) entre novembre 2012 et octobre 2013.

2.1.1.2. Répartition selon le sexe

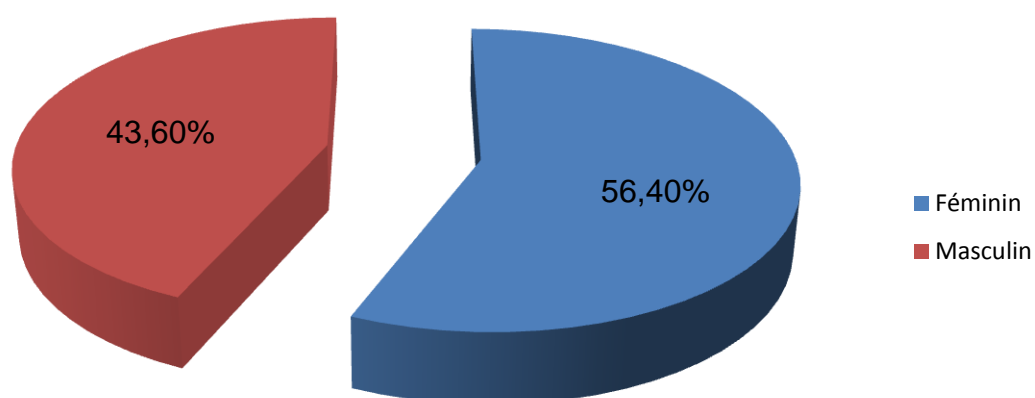


Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe

Le sexe féminin était prédominant (56,4 %), soit un sex ratio H/F : 0,77.

2.1.1.3. Répartition selon l'âge

Tableau III: Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranches d'âge	Effectif (n)	Pourcentage (%)
15-30 ans	93	17
31-45 ans	260	48
>45 ans	188	35
Total	541	100

La moyenne d'âge des malades était de 42 ± 11 ans. Les âges extrêmes étaient de 16 et 71 ans. Près de la moitié de la population (48%) appartenait à la tranche d'âge de 31 et 45 ans. Les adolescents et adultes jeunes (15-30 ans) représentaient 17% des cas.

2.1.1.4. Répartition selon la zone géographique

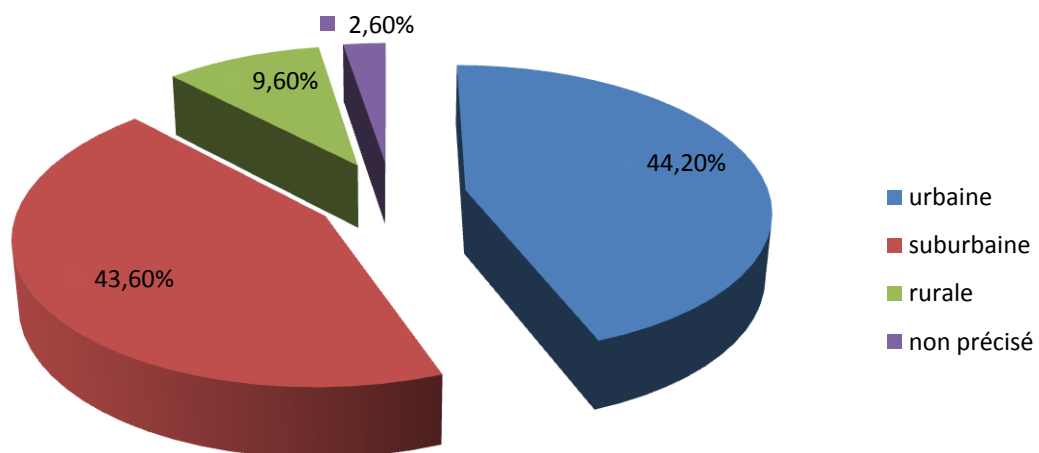


Figure 9: Répartition des patients en fonction de la zone géographique. La majorité des patients (44,2%) provenait de la zone urbaine, suivie de la zone suburbaine (43,6%).

2.1.1.5. Répartition selon la profession

Tableau IV: Répartition selon la profession

Profession	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Femme au foyer	191	35,3
Commerçant	90	16,6
Sans emploi	42	7,8
Agriculteur-Eleveur	16	3
Etudiant-Elève	12	2,2
Ouvrier-Artisan	11	2
Fonctionnaire	8	1,5
Autres	171	31,6
Total	541	100

Les femmes au foyer, les commerçants et les sans-emplois étaient les plus représentés avec respectivement 35,3% ; 16,6% et 7,8% des cas.

2.1.1.6. Répartition selon la situation matrimoniale

Tableau V: Répartition selon la situation matrimoniale

Situation matrimoniale	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Marié(e)	323	59,7
Divorcé(e)	72	13,3
Célibataire	69	12,8
Veuf (ve)	64	11,8
Non Précisée	13	2,4
Total	541	100

Dans notre étude les mariés (59,7%) et les divorcés (13,3%) étaient majoritaires.

2.1.2. Antécédents

2.1.2.1. Répartition selon les antécédents d'infections opportunistes

Tableau VI: Répartition selon les infections opportunistes antérieures

Infections opportunistes antérieures	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Tuberculose	95	17,6
Zona	25	4,6
Candidose	5	0,9
Cryptococcose	4	0,7
Toxoplasmose	3	0,6
Pneumocystose	1	0,2
Autres	61	11,4

Les antécédents les plus retrouvés dans la population étaient respectivement les diarrhées chroniques (18,6%), la tuberculose (17,6%) et la cryptococcose (0,7%).

2.1.2.2. Répartition selon le stade OMS au moment du diagnostic

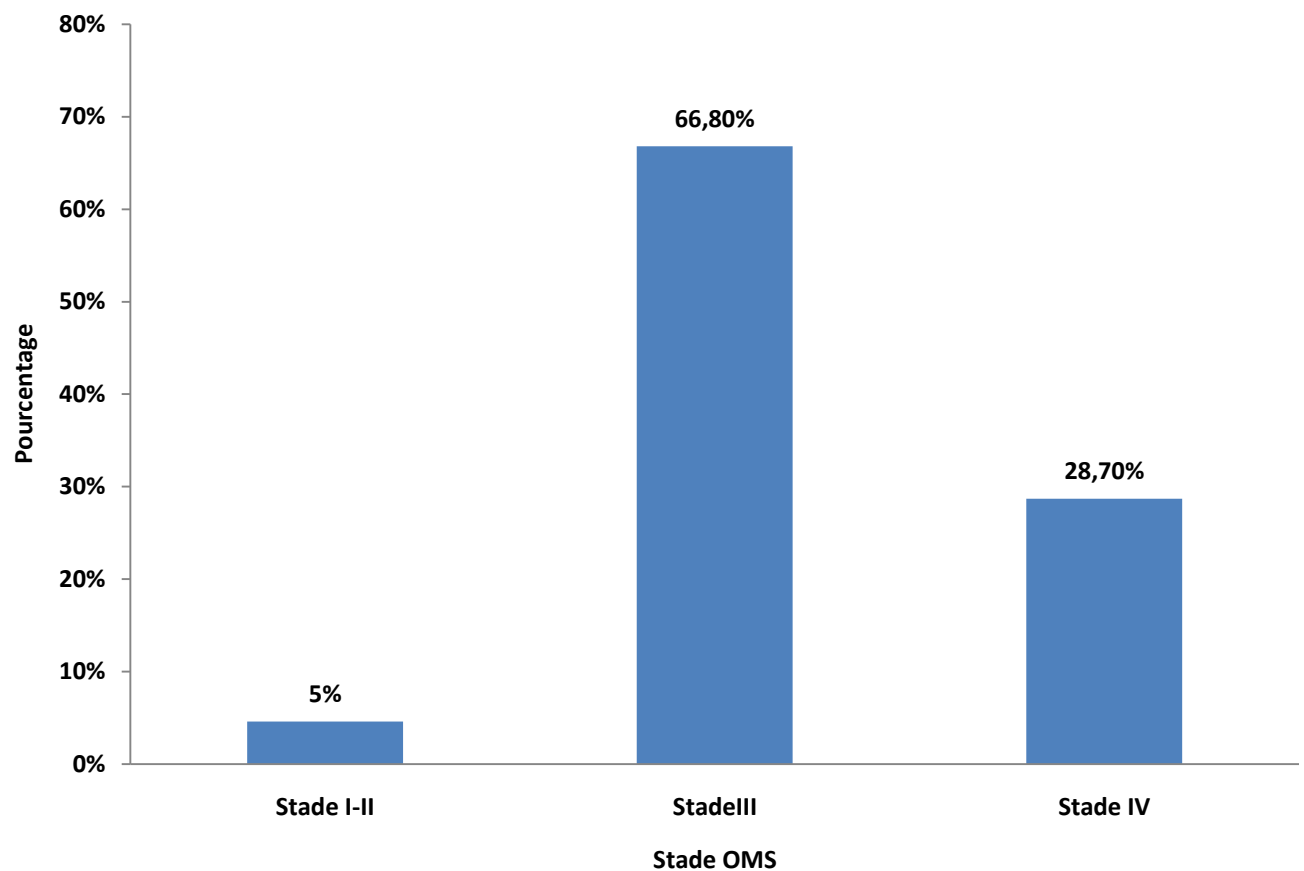


Figure 10: Répartition selon le stade OMS

Le stade III était prédominant (66,8%) chez nos patients, suivi du stade IV (28,7%). Peu de patients étaient aux stades I et II (5%).

2.1.2.3. Répartition selon le taux de LTCD4 initial

Tableau VII: Répartition des patients selon le taux de LTCD4 initial

Taux de LTCD4 (é/mm ³)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
0-50	81	15
51-100	25	4,6
101-150	15	2,8
151-200	6	1,1
201-250	4	0,7
251-300	1	0,2
301-350	6	1,1
>350	16	3
Non précisé	387	71,5
Total	541	100

Dans notre étude quinze pour cent (15%) des patients présentait un taux de LTCD4 initial compris entre 0 et 50/mm³. La majorité des cas (71,5%) n'avait pas de taux de CD4 initial précisé.

2.1.2.4. Répartition selon les pathologies chroniques sous-jacentes non liées au VIH

Tableau VIII: Répartition selon les pathologies chroniques sous-jacentes non liées au VIH

Pathologie non liée au VIH	Effectif (n)	Pourcentage (%)
HTA	34	6,4
Asthme	16	3,1
Diabète	11	2,1
Drépanocytose	1	0,2
Autres maladies	63	11,4

Dans les antécédents que présentaient les patients l'HTA (6,4%), suivi de l'asthme (3,1%) étaient dominants.

2.1.3. Aspects cliniques

2.1.3.1. Répartition selon les signes neurologiques

Tableau IX : Répartition selon les signes neurologiques

Signes	Effectif (n)	Pourcentage(%)
Céphalées	132	24,4
Obnubilation	65	11,9
Confusion	56	10,4
Coma	28	5,2
Raideur de nuque	54	10
Syndrome méningé	21	3,9
Syndrome d'HIC	6	1,1

Les troubles de la conscience étaient présents chez 27,5% dominés respectivement par l'obnubilation (11,9%); la confusion (10,4%) et le coma (5,2%). Les céphalées, le syndrome méningé et le syndrome d'HIC étaient notées respectivement chez 24,4%; 3,9% et 1,1%.

2.1.3.2. Répartition selon les signes extra-neurologiques

Tableau X : Répartition selon les signes extra-neurologiques

Signes	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Toux	276	51
Vomissements	106	19,6
Lésions cutanées	96	17,7
Autres signes digestifs	144	26,6
Autres signes pulmonaires	15	2,8

Les manifestations extra-neurologiques étaient dominées par les signes respiratoires tels que la toux (51%), suivies des signes digestifs tels que les vomissements (19,6%). Des lésions cutanées étaient notées chez 17,7% des cas.

2.1.3.3. Répartition selon les signes infectieux

Tableau XI: Répartition selon les signes infectieux

Signes	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Syndrome infectieux complet	214	39,6
Fièvre + frissons	52	9,6
Fièvre + sueurs	21	3,9
Fièvre isolée	159	29,4

Les signes infectieux étaient présents chez 82,5% des cas. Le syndrome infectieux complet représentait 39,6% suivi des fièvres isolées (29,4%).

2.1.4. Aspects paracliniques

2.1.4.1. Répartition selon le sérotype du VIH

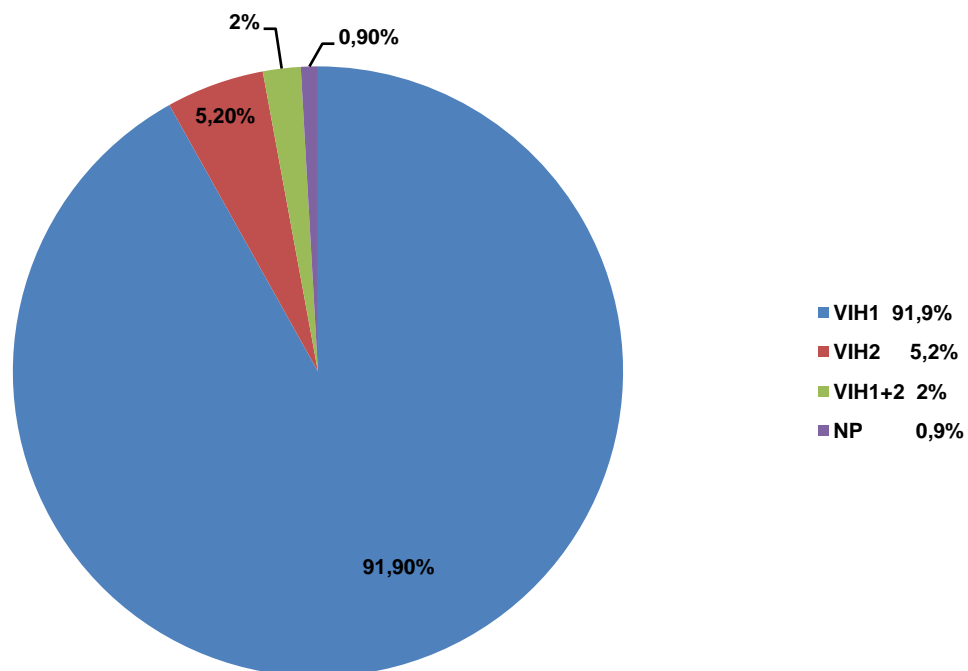


Figure 11 : Répartition selon le sérotype du VIH

La majorité des patients (92%) était infectée par le VIH1. Les cas de VIH2 représentaient 2% des malades.

2.1.4.2. Répartition selon les résultats d'antigénémie cryptococcique

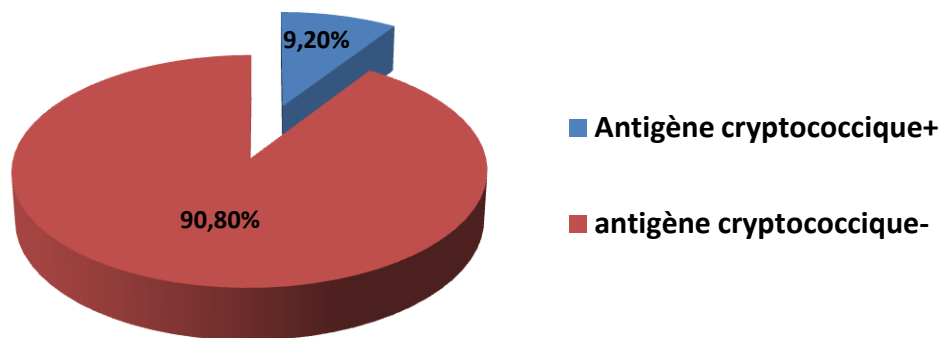


Figure 12: Répartition selon la recherche d'antigène cryptococcique

La recherche d'antigène cryptococcique était positive chez 9,2% des cas. Une moyenne de 12 cas d'antigénémie cryptococcique positive par an a été retrouvée.

2.1.4.3. Répartition selon les résultats du LCR

Tableau XII : Répartition selon les résultats des examens parasitologiques du LCR

Examens du LCR	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Antigène-/Encre de chine-	116	81,7
Encre de chine négative	9	6,3
Antigène+/Encre de chine-	8	5,6
Antigène+/Encre de chine+	7	5
Encre de chine positive	2	1,4

La ponction lombaire a été effectuée chez 142/541 patients (26,2%). La recherche d'antigène cryptococcique sur le LCR était positive chez 10,6% des cas (dont 5,6% des cas avait une coloration à l'encre de chine négative).

La coloration à l'encre de chine était positive chez 6,4% des cas (dont 5% des cas avait simultanément une recherche d'antigénémie cryptococcique positive).

2.1.4.4. Données hématologiques

Tableau XIII : Répartition selon les données hématologiques

Hématologie	Effectif(n)	Pourcentage(%)
Hémoglobine (g/dl)		
>12	41	7,6
7-12	354	65,4
<7	119	22
Non réalisé	27	5
Lymphocytes (/mm³)		
>1000	202	37,3
1000-500	181	33,5
<500	123	22,7
Non réalisé	35	6,5
Leucocytes (/mm³)		
>10000	59	10,9
4000-10000	250	46,2
<4000	205	37,9
Non réalisé	27	5

Une anémie était présente chez 87,4% des cas dont 22% d'anémie sévère avec un taux d'Hb<7g/dl. Un taux de lymphocytes<500/mm³ était noté chez 22,7% des cas. Une leucopénie<4000/mm³ était présente chez 37,9%.

2.1.4.5. Données immunologiques

Tableau XIV: Répartition selon les LTCD4 au moment du diagnostic

Taux LTCD4 (é/mm3)	Fréquence(n)	Pourcentage(%)
0-50	234	43,3
51-100	82	15,2
101-150	58	10,7
151-200	20	3,7
201-250	18	3,3
251-300	8	1,5
301-350	10	1,9
Non précisé	82	15,2
Total	541	100

Plus de la moitié des malades (58,5%) avaient un taux de CD4 compris entre 0 et 100 é/mm3.

2.1.5. Diagnostics retenus

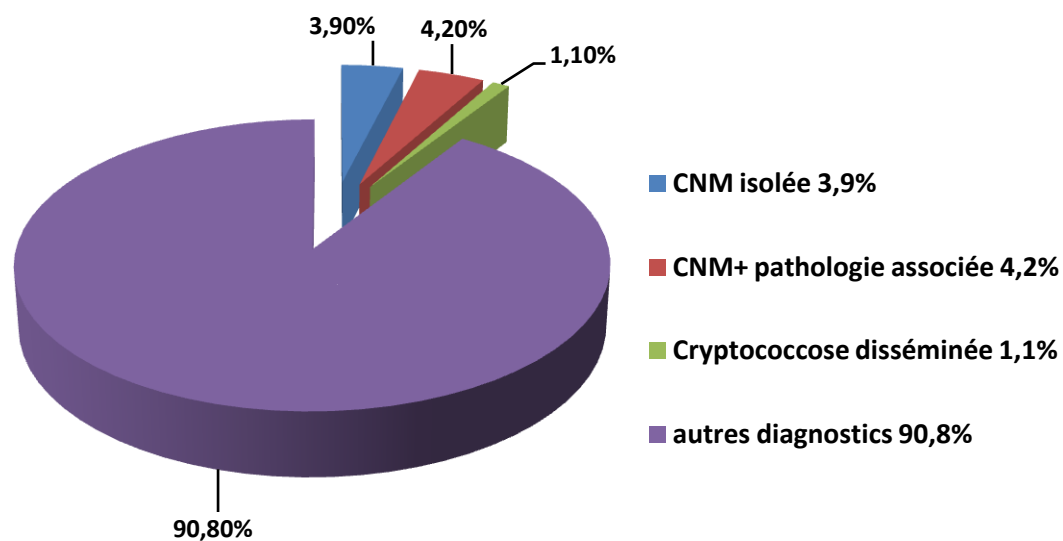


Figure 13 : Répartition selon les diagnostics retenus.

La cryptococcose était retenue chez 9,2% des malades dont 8,1% de cryptococcose neuroméningée et 1,1% cryptococcose disséminée.

2.1.6. Aspects thérapeutiques évolutifs et pronostiques

2.1.6.1. Répartition selon le régime d'ARV

Tableau XV: Répartition des patients selon le régime d'ARV

Régime ARV	Effectif (n)	Pourcentage (%)
2NUC/1NNUC	152	28,1
2NUC/1IP	27	5
3NUC	1	0,2
Patients naïfs	361	66,7
Total	541	100

Les patients naïfs d'ARV à leur admission constituaient la majorité des cas (66,7 %). Parmi les patients qui étaient sous traitement ARV prédominaient les cas sous régime à 2NUC/1NNUC (28,1%).

2.1.6.2. Répartition selon la ligne de traitement ARV

Tableau XVI: Répartition des patients selon la ligne de traitement ARV

Ligne de traitement	Effectif (n)	Pourcentage %
1	142	26,3
2	38	7
Non applicable	361	66,7
Total	541	100

Les patients sous ARV de première ligne était prédominant (26,3%), les patients en 2ème ligne représentaient 7% des cas.

2.1.6.3. Répartition selon l'évolution initiale sous traitement ARV

Tableau XVII: Répartition des patients selon l'évolution initiale sous traitement ARV

Evolution sous traitement ARV	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Echec clinique	163	30,2
Echec immunologique	10	1,8
Echec virologique	3	0,6
Succès	4	0,7
Non applicable	361	66,7
Total	541	100

L'échec clinique sous ARV représentait 30,2% des cas, suivi de l'échec immunologique 1,8%.

2.1.6.4. Répartition selon les aspects évolutifs

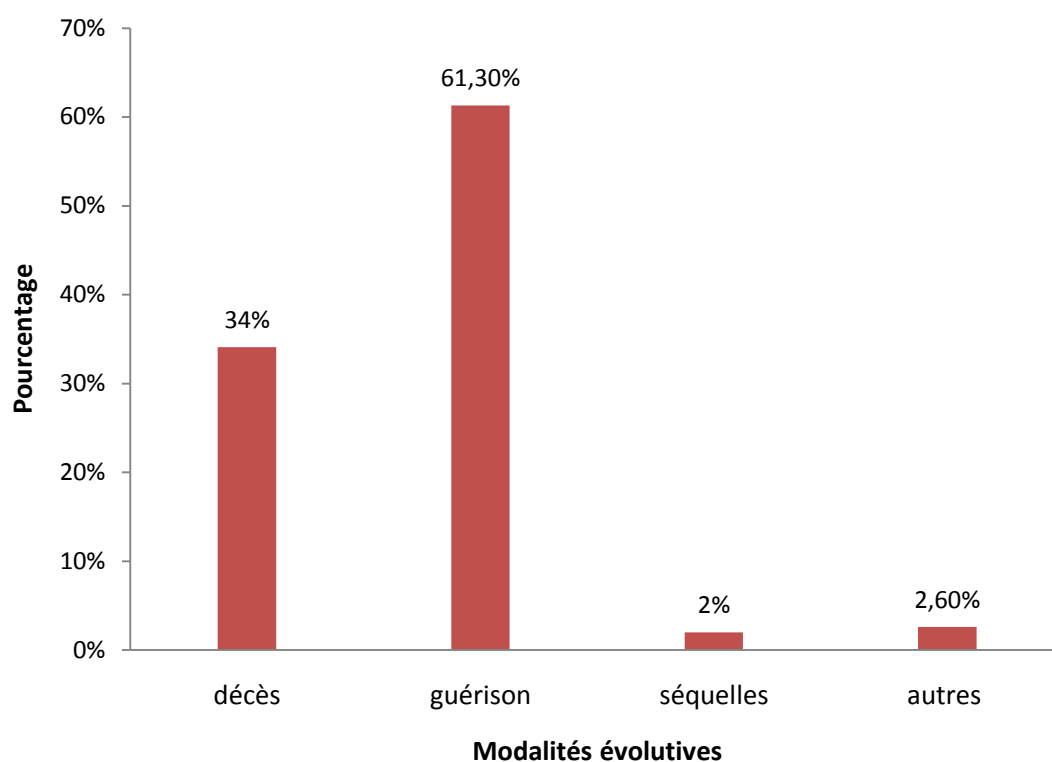


Figure 14 : Répartition selon les aspects évolutifs et pronostiques

L'évolution s'était soldée par la guérison dans 61,3% des cas et dans 34 ,1% des cas par un décès.

2.2. Etude analytique

2.2.1. Aspects épidémiologiques

2.2.1.1. Répartition par période du dosage de l'antigénémie cryptococcique

Tableau XVIII: Répartition par période de l'antigénémie cryptococcique

Antigénémie cryptococcique	Période d'étude			
	Nov2009- Oct2010	Nov2010- Oct2011	Nov2011- Oct2012	Nov2012- Oct2013
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
-positive	24 (14,2)	7 (5,3)	16 (9,4)	3 (4,3)
-négative	145 (85,8)	124(94,7)	155(90,6)	67(95,7)

La période de novembre 2009 à octobre 2010 (14,2%) correspondait à une proportion plus élevée d'antigénémie cryptococcique positive, suivie de novembre 2011 à octobre 2012 (9,4%).

2.2.1.2. Répartition par classe d'âge de l'antigénémie cryptococcique

TableauXIX: Répartition par classe d'âge de l'antigénémie cryptococcique

Age (ans)	Antigénémie cryptococcique		Valeur p
	Positive N (%)	Négative N (%)	
15-30	5 (10)	87 (17,7)	0,3
31-45	25 (50)	237 (48,3)	
>45	20 (40)	167 (34)	

Les sujets de moins de 30 ans avaient une prévalence d'antigénémie cryptococcique positive (10%) inférieure à celle des patients âgés de 31 à 45 ans (50%) et des sujets d'âge>45 ans (40%). La différence n'était pas significative.

2.2.1.3. Répartition selon le sexe et l'antigénémie cryptococcique

Tableau XX: Répartition selon le sexe et l'antigénémie cryptococcique

Sexe	Antigénémie cryptococcique		Valeur p
	Positif N (%)	Négatif N (%)	
Masculin	20 (40)	216 (44)	0,7
Féminin	30 (60)	275 (56)	

La prédominance féminine était plus importante chez les cas d'antigénémie positive (60%) comparés aux cas d'antigénémie négative (56%) sans différence statistiquement significative.

2.2.1.4. Répartition selon la profession et l'antigénémie cryptococcique

Tableau XXI: répartition selon la profession et l'antigénémie cryptococcique

Profession	antigénémie cryptococcique		Valeur p
	Positive N (%)	Négative N (%)	
Agriculteurs-éleveurs	7 (26)	20 (74)	0,04
Ouvriers-artisans			
Sans et autres professions	43 (12)	309 (88)	

Les travailleurs manuels tels que les agriculteurs, éleveurs, ouvriers et artisans avaient une prévalence significativement plus élevée que les sans professions et les autres professions (26% vs 12%) avec une valeur de $p=0,04$.

2.2.1.5 Répartition selon le régime d'ARV du dosage et l'antigénémie cryptococcique

Tableau XXII: répartition selon le protocole thérapeutique antirétroviral et l'antigénémie cryptococcique

Protocole	Antigénémie cryptococcique		Valeur p
	Positive N (%)	Négative N (%)	
2 NUC+1NNUC	17 (11)	136 (89)	0,02
2NUC+1IP	3 (11)	24 (89)	
3NUC	1 (100)	0 (0)	

L'antigénémie cryptococcique était positive chez 11% des patients sous régime à 2NUC + 1NNUC et sous régime à 2NUC + IP. Le seul patient sous régime 3NUC avait une antigénémie positive avec une différence statistiquement significative.

2.2.1.6. Répartition selon l'évolution thérapeutique initiale et les résultats de l'antigénémie cryptococcique

Tableau XXIII: Répartition selon l'évolution du traitement ARV initial et l'antigénémie cryptococcique

Evolution thérapeutique	Antigénémie cryptococcique		Valeur p
	Positive N (%)	Négative N (%)	
Echec clinique	20(12,3%)	143(87,7%)	0,5
Echec immunologique	1(10%)	9(90%)	
Echec virologique	0(0%)	3(100%)	
Succès	0(0%)	4(100%)	

L'antigénémie cryptococcique était plus souvent positive chez les patients en échec clinique (12,3%) ou immunologique (10%). Elle était absente chez les patients en échec virologique et en succès thérapeutique. La différence n'était pas significative.

2.2.1.7. Répartition selon les antécédents d'infections opportunistes

Tableau XXIV: répartition selon les antécédents d'infections opportunistes

Pathologies	Antigénémie cryptococcique		Valeur p
	Positive N (%)	Négative N (%)	
Cryptococcose	3 (75)	1 (25)	0,001
Autres IO	13 (5,7)	216 (94,3)	

La présence d'antécédents de cryptococcose était plus fréquemment associée à une antigénémie positive (75%), que les antécédents d'autres infections opportunistes (5,7%). La différence était statistiquement significative ($p=0,001$).

2.2.2. Aspects cliniques

2.2.2.1. Répartition selon les manifestations neurologiques

Tableau XXV: répartition selon les manifestations neurologiques

Signes	Antigénémie cryptococcique		
	Positive	Négative n=491	Valeur p
	n=50 N (%)	N (%)	
Céphalées			
oui	26 (52)	106 (21,6)	0,000008
non	24 (48)	385 (78,4)	
Signes méningés			
oui	19 (38)	56 (11,4)	0,000005
non	31 (62)	435 (88,6)	
Troubles conscience			
oui	24 (48)	125 (25,4)	0,001
non	26 (52)	366 (74,6)	
Syndrome HIC			
oui	0(0)	6(1,2)	0,9
non	50 (100)	485 (98,8)	

Parmi les signes plus fréquemment associés à une antigénémie positive nous avons noté: des céphalées (52%), des troubles de la conscience (48%) et des signes méningés (38%).

2.2.2.2. Répartition selon les autres manifestations cliniques

Tableau XXVI: Répartition selon les autres manifestations cliniques

Signes		Antigénémie Positive n=50 n(%)	cryptococcique Négative n=491 n(%)	Valeur de p
Syndrome infectieux complet		26 (52)	188 (38,3)	0,06
Toux		24 (48)	252 (51,3)	0,6
Fièvre		22 (44)	210 (42,7)	0,8
Vomissements		13 (26)	93 (18,9)	0,2
Lésions cutanées		13 (26)	83 (16,9)	0,1

L'antigénémie cryptococcique positive était plus fréquente en présence d'un syndrome infectieux complet, de vomissements et de lésions cutanées.

2.2.3. Aspects paracliniques

2.2.3.1. Répartition en fonction des résultats de l'hémogramme

Tableau XXVII: Répartition selon les données de l'hémogramme

Numération	Antigénémie cryptococcique		Valeur p
	Positive n (%)	Négative n (%)	
Hémoglobine (g/dl)			0,3
>12	7 (14)	37 (86)	
7-12	30 (9,3)	322 (90,7)	
<7	8 (6,7)	111 (93,6)	
Leucocytes (/mm3)			0,9
>10000	5 (8,4)	54 (91,6)	
10000-4000	23 (9,2)	227 (90,8)	
<4000	16 (7,8)	189 (92,2)	
Lymphocytes (/mm3)			0,4
>1000	21 (10,4)	181 (89,6)	
1000-500	12 (6,6)	169 (93,4)	
<500	11 (8,3)	112 (91,7)	

La présence d'une anémie ou d'une leucolymphopénie n'était pas associée à une plus grande fréquence d'antigénémie cryptococcique positive.

2.2.3.2. Répartition en fonction du taux de LTCD4+

Tableau XXVIII: Répartition selon les taux de LTCD4+

Taux LTCD4 (é/mm ³)	Antigénémie cryptococcique		Valeur p
	Positive n =44 n (%)	Négative n=413 n (%)	
0-150	36(81,8)	337(81,6)	0,6
151-300	3(6,8)	43(10,4)	
>300	5(15,4)	33(8)	

Les patients avec une antigénémie cryptococcique positive avaient en majorité 0 à 150 LTCD4/mm³ (81,8%). Le taux de LTCD4 était supérieur à 300/mm³ chez 15,4% des cas et compris entre 151 et 300 LTCD4/mm³ chez 6,8% des cas. La différence n'était pas statistiquement significative.

2.2.3.3. Répartition en fonction des résultats de la coloration de l'encre de chine et de la présence d'antigènes cryptococciques dans le LCR

Tableau XXIX: Répartition selon les résultats des examens du LCR

Résultats du LCR	examens	Antigénémie cryptococcique		Valeur p
		Positive N (%)	Négative N (%)	
Antigène -/EC -		8 (6,9)	108 (93,1)	0,000003
Antigène +/EC ±		9 (60)	6 (40)	

L'antigénémie cryptococcique positive était plus fréquemment associée à la présence d'antigènes cryptococciques +/- coloration à l'encre de chine positive dans le LCR (60% vs 6,9%), $p=0,000003$.

2.2.3.4. Répartition en fonction des résultats de la coloration à l'encre de chine dans le LCR

Tableau XXX: Répartition en fonction des résultats de la coloration à l'encre de chine dans le LCR

Résultats examens du LCR	Antigénémie cryptococcique		Valeur p
	Positive N (%)	Négative N (%)	
Encre Chine -	3 (33,3)	6 (66,7)	0,1
Encre Chine +	2 (100)	0 (0)	

L'antigénémie positive était plus souvent associée à un examen à l'encre de chine positif. Mais la différence n'était pas significative.

2.3. Répartition selon l'évolution

Tableau XXXI: Répartition selon l'évolution

Evolution	Antigénémie cryptococcique		Valeur p
	Positive N (%)	Négative N (%)	
Guérison	27 (54)	330 (67,2)	0,08
Décès	23 (46)	161 (32,8)	

La létalité était plus élevée chez les patients avec antigénémie cryptococcique positive (46% vs 32,8%), mais la différence n'était pas significative.

DISCUSSION

La cryptococcose est une infection opportuniste grave. Elle survient le plus souvent sur un terrain de déficit immunitaire en particulier au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Notre étude a porté sur 541 malades tous vivants avec le VIH et hospitalisés au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann du 1^{er} novembre 2009 au 31 octobre 2013. Elle a fourni des informations sur le profil épidémiologique des cas diagnostiqués, mais aussi sur l'intérêt du dosage systématique de l'antigénémie cryptococcique chez les PvVIH.

❖ Aspects épidémiologiques

L'incidence de la cryptococcose a nettement augmenté ces dernières années à cause de la prévalence élevée de l'infection à VIH surtout dans les pays en voie de développement [13,36,55]. Au Sénégal, il existe très peu d'études consacrées à la cryptococcose et elles ont toutes été réalisées au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann [24, 47, 63, 64, 65].

Notre étude a permis de colliger 541 patients chez qui une antigénémie cryptococcique a été réalisée sur une période de 4 ans (1^{er} novembre 2009 au 31 octobre 2013) soit en moyenne 135 analyses dont 12,5 positives par an. Nos chiffres sont proches de ceux d'une étude faite par Mansata[47] et d'autres auteurs africains tel que Oumar [54] au mali qui avaient colligés respectivement en moyenne 13,25 et 17 cas/an. Une étude menée dans le service menée entre 1999 et 2003 par Diouf a retrouvé 9 cas par an [24].

La prévalence globale de la cryptococcose à travers cette étude est de 9,2%. Ce chiffre est supérieur à ceux observés dans certains pays africains. En effet, Eholié a rapporté à Abidjan une prévalence de 5,4% faisant ainsi de la cryptococcose neuro-méningée la troisième affection opportuniste après la tuberculose et la toxoplasmose cérébrale mais la

première cause de méningites lymphocytaires non virales de l'adulte à Abidjan [29]. Ailleurs au Gabon Okomé avait rapporté des chiffres plus bas que nos résultats avec une prévalence de 1,7% [53].

Près de la moitié de nos patients étaient âgés de 31 à 45 ans, avec une moyenne d'âge de 42 ans. Ces données sont proches de celles rapportées de la littérature africaine. Ki-Zerbo avait noté une tranche d'âge majoritaire comprise entre 34 et 39ans [39]. En effet l'infection à VIH touche plus souvent la population sexuellement active, qui correspond aux adultes jeunes [56].

Les femmes sont plus exposées que les hommes à l'infection à VIH, ce phénomène est expliqué par la vulnérabilité des femmes qui est liée à des facteurs biologiques, socio-culturels et économiques [46].

Dans notre étude il existe une prédominance féminine chez les malades ayant une antigénémie cryptococcique avec un sex ratio H/F de 0,77. La prédominance féminine était également retenue dans l'étude éthiopienne de Beyene[8] contrairement à l'étude faite par Carter [49] qui avait retrouvé une prédominance masculine.

Nous avons noté dans notre population d'étude que les travailleurs manuels représentaient de manière significative, les professions les plus touchées ($p=0,04$). Les femmes au foyer étaient en nombre absolue les plus touchées et comme observé au Mali où elles représentaient 28,6% des patients présentant une cryptococcose. La contamination se produit le plus souvent par inhalation du champignon contenu dans des poussières infectantes [40]. C'est la raison qui pourrait expliquer la fréquence de cette pathologie chez ces individus qui sont en contact permanent avec la poussière.

❖ Aspects cliniques

L'infection se présente en général sous la forme d'une méningo-encéphalite torpide, souvent associée à d'autres localisations. En effet, *C. neoformans* envahit non seulement les méninges, mais aussi tout le parenchyme cérébral [26].

Dans notre série, les signes cliniques étaient dominés par la fièvre (96%), les céphalées (52%), la toux (48%) et les troubles de la conscience (48%) chez les malades ayant une antigénémie positive. Nos résultats se rapprochaient du constat fait par Beyene qui retrouvait des céphalées (73%), de la fièvre (62%), de la toux (54%) et des altérations mentales (31%) [8].

Ailleurs, d'autres auteurs ont rapporté la prédominance des céphalées et de la fièvre chez des patients qui présentaient une CNM [26,39, 41, 50, 53,73].

Dans notre étude la CNM était la localisation prédominante 46/50 cas diagnostiquée. Dans une série menée en Côte d' Ivoire [9] la CNM était révélatrice du SIDA chez la majorité des malades qui présentaient une méningo-encéphalite fébrile. Au Burundi [42], la classique prédominance de l'atteinte méningée et méningo-encéphalique est retrouvée dans 87% des cas.

Les troubles de la conscience et le syndrome méningé étaient retrouvés dans respectivement 48% et 38% des cas à antigénémie cryptococcique positive. D'autres signes témoignant d'une atteinte neurologique ont été rapporté par Diouf qui avait retrouvé 17,5% de cas avec des troubles du comportement [24]. Beyene avait retrouvé des troubles de la conscience dans 31% des cas d'antigénémie cryptococcique positive [9]. En Afrique les formes comateuses sont plus retrouvées [9,41]. Notre étude montre que tout patient VIH positif au stade d'immunodépression qui présente des céphalées et/ou des troubles neuropsychiques dans un

contexte fébrile, doit bénéficier d'une recherche d'antigènes cryptococciques dans le sang.

Les lésions cutanées et les vomissements représentaient respectivement 26% des cas avec une antigénémie cryptococcique positive dans notre série, comparable à l'étude éthiopienne de Beyene qui retrouvait dans 38% des cas des lésions cutanées et 12% de cas avec vomissements [8].

Chez nos patients, la CNM était plus souvent associée à d'autres affections: une candidose buccale, une tuberculose, une pneumopathie à germes banals, une infection génito-urinaire, un paludisme et des affections cutanées. Cette association de la CNM avec d'autres infections opportunistes a été retrouvée par de nombreux auteurs africains [9, 42,65]. Cette constatation nous fait dire que la CNM survient le plus souvent à un stade d'immunodépression majeure en même temps que d'autres infections opportunistes.

La présence d'un antécédent de cryptococcose ($p=0,001$) était plus fréquemment associée à une antigénémie positive (75%), que les antécédents d'autres infections opportunistes (5,7%) dans notre série. Elle traduit le risque de récurrence chez les patients ayant eu des antécédents de cryptococcose et l'intérêt d'un contrôle régulier de cet examen chez ces patients.

❖ Aspects paracliniques

Dans notre série, l'anémie était présente chez la majorité de nos malades (38 cas) qui avaient une antigénémie cryptococcique positive dont 8 malades qui avaient présentés une anémie sévère. Le même constat est fait par d'autres études menées par Diouf [24], Minta[51] et Sonko[63]. Il est constant de retrouver une anémie chez les malades hospitalisés pour une infection à VIH avec des infections opportunistes

multiples. Cette anémie est le plus souvent multifactorielle surtout au stade de SIDA.

Notre étude notait une prédominance de cas avec un taux de lymphocytes $>1000/\text{mm}^3$ (10,4%) chez les cas avec antigénémie cryptococcique positive. Par ailleurs, les cas avec taux de LTCD4 $<150/\text{mm}^3$ étaient majoritaires 36/44 cas (81,8%) chez les patients avec antigénémie cryptococcique positive ($p=0,6$). Nos résultats se rapprochaient de l'étude de Beyene qui retrouvait 18/26 cas (69,2%) de cas avec antigénémie positive [8].

Durant notre étude, la cryptococcose est survenue le plus souvent à un stade d'immunodépression majeure. Le même constat est fait par d'autres auteurs africains [8, 24, 63, 65], européens et asiatiques [19,28].

La recherche d'antigène cryptococcique dans le sang, était positive chez 50 malades (9,2%) des cas de notre série. Notre étude se rapprochait du constat de Beyene[8] qui retrouvait 10,2% de cas avec antigénémie positive. L'antigène cryptococcique dans le sang nous a permis de poser le diagnostic chez nos patients à cause de sa plus grande sensibilité par rapport à l'examen direct du LCR avec coloration à l'encre de chine, la recherche d'antigène cryptococcique et la culture.

C'est ainsi que l'antigénémie a été positive chez 33,3% des cas avec coloration à l'encre de Chine négative.

Cependant, la faible disponibilité de cet examen dans les pays en voie de développement, fait que la majorité des cas sont diagnostiqués par la positivité de l'encre de chine et la culture du LCR [26]. Nous pouvons citer comme exemple l'étude de Soumaré[64] qui avait objectivé des résultats positifs à l'encre de chine chez 77,8% des cas de cryptococcose.

❖ Aspects thérapeutiques, évolutifs et pronostiques

Dans notre série 45/50 malades à antigénémie positive avaient reçu du fluconazole en intraveineuse ou en per os.

Malgré un traitement antimycosique instauré, la létalité des cas avec antigénémie cryptococcique positive était plus élevée dans notre étude (46% vs 32,8%). Cette létalité se rapproche de ceux des études de Carter réalisée en Thaïlande, en Afrique du sud, en Ouganda et au Malawi qui retrouvait une létalité de 17% à la 2^{ème} semaine d'hospitalisation et 34% à la fin de la 10^{ème} semaine [49]. Des études faites précédemment à Dakar retrouvaient une létalité très élevée de 50 % dans l'étude de Sonko[63] et de 71,1% dans l'étude de Mansata[47]. D'autres auteurs africains, Yassibanda[73],Eholié[29],Bissagnégné[9] et Laroche[42] ont rapporté des taux de létalité respectifs de 42,3 %, 59 %, 77,1% et 80 %. Ces taux de létalité ont été notés chez des cryptococcoses confirmées et non des patients avec antigénémie cryptococcique positive. La létalité élevée des cas confirmés est liée à la non disponibilité d'antifongiques majeurs.

Les facteurs associés à une antigénémie cryptococcique positive dans notre étude étaient: des antécédents de cryptococcose ($p=0,001$), une profession manuelle ($p=0,04$), un protocole ARV initial à base de 3NUC ($p=0,02$). L'étude de Carter retrouve aussi les facteurs prédictifs de mortalité suivants: personnes plus âgées ($p=0,009$), convulsions ($p=0,007$), troubles de la conscience ($p=0,001$), faible taux de lymphocytes CD4 ($p=0,05$), faible taux d'hémoglobine ($p=0,02$), taux élevé de leucocytes ($p<0,001$), concentrations élevées de cryptocoques dans le LCR et utilisation de fluconazole ($p=0,005$) [49].

Les signes cliniques suivants étaient plus fréquemment retrouvés chez les patients avec antigénémie cryptococcique positive: troubles de la

conscience, faible taux de lymphocytes CD4, faible taux d'hémoglobine, taux de leucocyte > 1000/mm³.

De nombreux auteurs ont aussi mis en évidence des facteurs cliniques et paracliniques de mauvais pronostic :

- l'âge supérieur à 30 ans, la présence de signes neurologiques ou de tableau de méningo-encéphalites, le délai d'hospitalisation supérieur à 7 jours, la coexistence d'autres affections opportunistes et l'infection à VIH sous-jacente [9].
- l'immunodépression, la corticothérapie, l'hyperpression du LCR, la faible réaction cellulaire dans le LCR (leucocytes inférieurs à 20/ml), l'hypoglycorachie, une antigénémie élevée dans le LCR ou le sang et l'examen à l'encre de chine positif [26].

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La cryptococcose est une infection opportuniste grave due à une levure encapsulée *Cryptococcus neoformans*. Elle survient le plus souvent sur un terrain immunodéprimé et en particulier au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La cryptococcose se présente le plus souvent sous la forme d'une méningo-encéphalite disséminée responsable de plus de 600.000 décès par an à travers le monde. En Afrique sub-saharienne notamment au Sénégal, la prévalence de la cryptococcose neuro-méningée (CNM) reste relativement élevée chez les patients vivant avec le VIH. Elle est devenue la première infection opportuniste à localisation neuro-méningée chez ces patients. L'antigénémie cryptococcique est une méthode non invasive qui permet dépister cette affection. Sa plus grande disponibilité depuis plusieurs années dans le service des Maladies infectieuses de Fann, dans le cadre du partenariat ESTHER, nous a permis de réaliser cette étude, afin d'évaluer l'intérêt du dépistage systématique de l'antigénémie cryptococcique en milieu hospitalier. Les objectifs de notre travail étaient de déterminer la prévalence de l'antigénémie cryptococcique et de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques des PVVIH avec antigénémie cryptococcique positive.

Pour atteindre ces objectifs nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et analytique grâce à l'exploitation des dossiers d'hospitalisation des patients admis au service des Maladies Infectieuses du CHNU de Fann et des registres du laboratoire de parasitologie-mycologie de Fann.

Cette étude nous a permis d'atteindre les résultats suivants :

❖ **Au plan épidémiologique**

Une antigénémie cryptococcique a été réalisée chez 541 patients (12,5%) sur 4.346 malades hospitalisés.

Notre série a noté que 50 cas avaient un résultat positif soit une prévalence de 9,2%.

La moyenne d'âge des patients était de $42 \pm 10,817$ ans, avec une prédominance des sujets de 31 à 45 ans (48%). Il y avait une nette prédominance féminine avec un sex ratio H/F de 0,77. La majorité des malades étaient mariés (59,7%). Ils provenaient surtout des zones urbaines (44,2%) et suburbaines (43,6%) de Dakar.

❖ **Au plan clinique**

La grande majorité des cas (95,5%) était aux stades 3 ou 4 de l'OMS. Les patients à antigénémie positive présentaient de manière significative, plus de céphalées (52% vs 38,3%), de troubles de la conscience (48% vs 11,4%), de signes méningés (38% vs 11,4%), de lésions cutanées (26% vs 16,9%) et de vomissements (26% vs 18,9%).

❖ **Au plan Biologique**

La plupart des patients (91,9%) étaient infectés par le VIH1.

Ils présentaient une anémie avec un taux d'Hb < 7g/dl dans 9,3%, une leucopénie < 5000/mm³ (7,8%) et la lymphopénie < 500/mm³ (8,3%) et les taux de lymphocytes T CD4 < 150/mm³ (9,6%).

L'antigénémie cryptococcique était positive chez 9,2% des cas

Les patients avec une antigénémie cryptococcique positive avaient en majorité 0 à 150 LTCD4/mm³ (81,8%), sans différence significative avec les malades avec antigénémie négative. Les facteurs associés à une antigénémie positive étaient: l'exercice d'une profession manuelle

(agriculteur, éleveur, ouvriers et artisans) ($p=0,04$) et des antécédents de cryptococcose ($p=0,0001$).

❖ Aspects évolutifs

La létalité était de 46% chez les patients avec une antigénémie positive et de 32,8% chez les cas avec antigénémie négative ($p=0,08$).

Ces résultats nous ont permis de formuler les recommandations suivantes:

- **A l'endroit des autorités politiques et sanitaires**

Améliorer l'accès aux kits de détection de l'antigénémie cryptococcique.

- **A l'endroit du personnel de santé :**

Faire un dosage de l'antigénémie cryptococcique surtout chez les patients infectés par le VIH et présentant :

- des antécédents de cryptococcose
- des manifestations neurologiques telles que des céphalées, des troubles de la conscience et un syndrome méningé...
- un syndrome infectieux
- des lésions cutanées
- une immunodépression importante avec taux LT CD4<150/mm³

- **A l'endroit des PVVIH**

Consulter précocement devant l'apparition des signes cliniques ci-dessus pour la réalisation d'une antigénémie cryptococcique.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Abadi J, Nachman S, Kressel AB, Pirofski LA.** Cryptococcosis in children with AIDS. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (2): 309-13.
2. **Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG.** Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999; 115(3): 734-40.
3. **Abraham M, Matheus V, Ganesh A, John TJ, Matheus MS.** Infection caused by *Cryptococcus neoformans* var *gattii* serotype in an AIDS patient in India. *J Med V Mycol* 1977; 35 (4) : 283-4
4. **Anofel.** Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Collection abrégée connaissances et pratique. *Edition Elsevier Masson, Paris, 2007, 321pp*
5. **Atul K, Patel I, Ketan K, Rajiv R, Shalin S, Jagdish K.** Management of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: Experience from western India. *Indian J Sex Transm Dis* 2010; 31(1): 22–6.
6. **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 Méd* 2012 ; 22(1): 30-34.
7. **Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ et al.** A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *NEJM* 1979; 301(3): 126-31
8. **Beyene T, Woldeamanuel Y, Asrat D, Ayana G, Boulware DR.** Comparison of cryptococcal antigenemia between antiretroviral naïve and antiretroviral experienced HIV positive patients at two hospitals in Ethiopia 2013. PLoS One. 2013 Oct 4;8(10)
9. **Bissagnene E, Ouhon J, Krao KA.** Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Med Mal Infect* 1994; 24 : 580-5.
10. **Bothar JW.** Cryptococcal meningitis in a HIV negative patient with systemic sarcoidosis. *J Clin Pathol* 1999; 52 (12): 928-30.
11. **Bozzettes A, Larsen RA, Chiu J et al.** A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1991; 324: 580-4

12. **Campbel CK, Johnson EM, Philpot CM, Warnock DW.** Identification of pathogenic fungi. *Public Health Laboratory Service* 1996; 298 pp.
13. **Casadevall A, Perfect JR** :Cryptococcus neoformans. ASM Press, Washington, DC, 1998. ISBN 1-5581-107-8.
14. **Chariyalertsak S, Sirisanthan AT, Sengwonloey O, Nelson K.** Clinical presentation and risk behaviors of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994–1998: Regional variation and temporal trends. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 955–62.
15. **Charlier C, Chretien F, Baudrimont M, Mordelet E, Lortholary O, Dromer F.** "Capsule structure changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the blood-brain barrier". *Am J Pathol* 2005; 166(2): 421-32.
16. **Cherniak R, Sundstrom JB.** "Polysaccharide antigens of the capsule of *Cryptococcus neoformans*." *Infect Immun* 1994; 62(5): 1507-12.
17. **Chuck SL, Sande MA.** Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *NEngl J Med* 1989; 321: 794 - 799
18. **Corbett EL, Churchyard G, Charalambos S et al.** Morbidity and mortality in South African gold miners: impact of untreated disease due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1251–58
19. **Darras-joly C, Chevret S, Wolff M.** *Cryptococcus neoformans* infection in France: epidemiologic features of early prognostic parameters for 76 patients who were infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 369-376.
20. **De gans J, Portegies P, Tiessens G et al.** Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS* 1992; 6: 185-90

- 21. Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Mylonakis E.** update on the epidemiology and management of cryptococcal meningitis. *Expert Opinpharmacother* 2012; 13(6): 783-9
- 22. Desgeorges PT, Ambroisse-thomas P, Gouillier A.** Cryptococcose: séro-diagnostique par immuno-enzymologie (ELISA). *Nouv Presse Méd* 1979; 8 (13): 1055-6.
- 23. Diamond DM, Bauer M, Daniel BE et al.** Amphotericin B colloidal dispersion combined with flucytosine with or without fluconazole for treatment of murine cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 528-33.
- 24. Diouf Amadou Mactar:** Cryptococcose neuro-méningée au cours du SIDA: Etude rétrospective dans le service des maladies infectieuses du CHU de Fann. *Thèse Med.* Dakar, 2004, n°28.
- 25. Dromer F, Lortholary O.** Physiopathologie de la cryptococcose. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités, Elsevier* 2003: 147-59.
- 26. Dromer F, Lortholary O.** Cryptococcose. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2004 (8): 613 A10
- 27. Dromer F, Mathoulin-pelissier S, Launay O, Lortholary O.** "Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study". *PLoS Med* 2007 4(2): e21
- 28. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A,** and the French cryptococcosis study group. Epidemiology of cryptococcosis in France: A 9 year survey (1985-1993). *ClinInf Dis* 1996; 23: 82-90.
- 29. Eholie SP, Adou-brynh D, Domoua K.** Méningites lymphocytaires non virales de l'adulte à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull SocPatholExot* 2000; 93: 50-54
- 30. Franzot SP, Fries BC, Cleare W, Casa devall A.** Genetic relationship between *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* strains of serotypes A and D. *J ClinMicrobiol* 1998; 36 : 2200-4.

31. **Franzot SP, Salkini F, Casa devall A.** *Cryptococcus neoformans* var *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype a isolates. *J clin Microbiol* 1999; 37: 838-40.
32. **French N, Gray K, Watrea C et al.** Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1 infected Ugandan adults. *AIDS* 2002; 16: 1031–8.
33. **Garcia-hermoso D, Dromer F, Mathoulin-pelissier S, Janbon G.** "Are two *Cryptococcus neoformans* strains epidemiologically linked?" *J Clin Microbiol* 2001; 39(4): 1402-6.
34. **Gari-toussaint M, Mondain-miton V.** Cryptococcose. *Encycl Med Chir* 1996; 8- 613-A-10: 7p.
35. **Gumbo T, Kadzirange G, Mielke J, Gangaido IT, Hakim JG.** *Cryptococcus neoformans* méningo-encephalitis in African patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 54-56
36. **Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS et al.** Impact of HIV infection on meningitis in Harare: a prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS*; 14: 1401–7
37. **Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg K.** Review of human immunodeficiency virus type 1 related opportunistic infections in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 652–62. 73
38. **Jean philippe B, Marc P, Ludovic DG, Chabasse D.** Levures et levuroses : *Cahier de Formation Biologie Médicale* 2010; 44 : 28-138
39. **Ki- zerbo GA, Sawadogo A, Andonaba JB et al.** La Cryptococcose neuroméningée au cours du SIDA au centre hospitalier de Bobodioulasso : Etude préliminaire à l'hôpital de Bobodioulasso. *Med d'Afr. Noire* 1996; 43(1) : 63-5
40. **Korfel A, Menssen HD, Schwartz S, Thiel E.** Cryptococcosis in Hodgkin's disease : description of two cases and review of the literature. *Ann Hematol.* 1998; 76 : 283-6.
41. **Lamey B., Melameka N.** Aspects cliniques et épidémiologiques de la cryptococcose à Kinshasa : à propos de 13 cas personnels. *Med Trop.* 1982 ; 42 : 507-11.

- 42.Laroche R, Deppner M, Floch JJ et al.** La cryptococcose à Bujumbura, Burundi. A propos de 80 cas observés en 42 mois. Symposium Fluconazole et Mycoses au cours du SIDA, Laboratoire Pfizer, Dakar, 1997.
- 43. Levitz SM, Nong S, Mansour MK, Huang C, Specht CA.** "Molecular characterization of a mannoprotein with homology to chitin deacetylases that stimulates T cell responses to *Cryptococcus neoformans*". *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(18): 10422-7
- 44. Loftus BJ et al:** le génome de la levure basidiomycète pathogène humain et *Cryptococcus neoformans*. *Sciences* 2005; 307: 1321-4
- 45.Lortholary O, Nunez H, Brauner MW, Dromer F.** "Pulmonary cryptococcosis." *SeminRespirCrit Care Med* 2004; 25(2): 145-57
- 46.LOWNDES CM.** West Africa HIV/AIDS epidemiology and response synthesis: implications for prevention. Banque mondiale, Washington, DC, 2008.
- 47. MansataDjibala** cryptococcose neuroméningée au CHNU de Fann de 2004 à 2011 : aspects épidémiologiques et performance des méthodes de diagnostic utilisées au laboratoire. Thèse Pharm. Dakar, 2012, n°125
- 48. Maslin J, Morand JJ, Menard G, Camparo P.** Les cryptococcoses. *Med trop* 2002; 62: 480-484
- 49. Michael Carter.** Study identifies factors associated with mortality in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. Early ART would save lives. Published: 10 January 2014
- 50.Millogo A., KI-zerbo G. A., Sawadogo A. B., Ouedraogo A.** Manifestations neurologiques associées à l'infection par le VIH au Centre hospitalier de Bobo – Dioulasso (Burkina FASO). *Bull Soc PathExot* 1999; 92(1): 23-26.

51. Minta. D.K , Traoré. A.M , Coulibaly .I , Diallo.K. Cryptococcose extra-neuroméningée au cours du sida à Bamako, Mali (à propos de 2 observations) décembre 2013.<http://www.emconsulte.com/article/863736/cryptococcose-extra-neuromeningee-au-cours-du-sida>

52. Nichols CB, Fraser JA, Heitman J. "PAK kinases Ste20 and Pak1 govern cell polarity at different stages of mating in *Cryptococcus neoformans*". *Mol BiolCell* 2004; 15(10) : 4476-89.

53. Okome NM, Mbounjaloclo ME, Korbila M. Panorama des affections opportunistes au cours de l'infection par le VIH à Libreville, Gabon. *Cahier santé* 2000; 10 : 329-37

54. Oumar AA, DAO S, Poudiougou B, Minta D, Diallo M, Dolo A, Doumbo O. Epidémiologie de la cryptococcose neuro-méningée à Bamako- Mali. *Médecine d'Afrique Noire* - n° 5506 - Juin 2008 - pages 309-312

55 .Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 23: 525–530.

56. PISON G. Le sida va-t-il entraîner un recul de la population de l'Afrique au sud du Sahara. *Population et Sociétés*. 2002; 385 : 1-4

57 .Pongsai P , K Atamasirikul , Sungkanuparph S. The role of serum cryptococcal antigen screening for the early diagnosis of cryptococcosis in HIV-infected patients with different ranges of CD4 cell counts. *J Infect.* 2010 Jun;60(6):474-477.

58. Rajasingham R , Meya DB , Boulware DR. Integrating cryptococcal antigen screening and pre-emptive treatment into routine HIV care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 85–91.

59. Robinson PA, Bauer M, Leal ME et al. Early mycological treatment failure in AIDS associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 82–92

- 60. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR et al.** A comparison of itraconazole versus fluconazole(81) as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 291-296
- 61.Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA et al.** Practice guideline for the management of cryptococcal diseases. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 710-8.
- 62. Samba-Lefevre MC, Carme B.** La cryptococcose n'est pas synonyme de SIDA en Afrique central. A propos d deux observations sans contexte d'immunodépression. *Med Mal Inf* 1990; 20:585
- 63. Soko T.** Cryptococcose neuro-méningée au cours de l'infection à VIH (à propos de six observations colligées à l'hôpital Principal de Dakar). Thèse Med, 1998, n°67.
- 64. Soumaré M, Seydi M, Ndour CT, Dieng Y, Diouf AM, Diop BM.** Aspects actuels de la cryptococcose neuro-méningée à Dakar. *Med Trop* 2005; 65: 549-56
- 65. Sow P S, Diop BM, Dieng Y. et al.** Cryptococcose neuro-méningée au cours de l'infection à VIH à Dakar. *Med Mal Infect.* 1998; 28: 511-5.
- 66. Steenbergen JN, Casadevall A:** Prevalence of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype D) and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (serotype A) isolates in New York City. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1974-6.
- 67. Swinne D, Taelman H, Batungwa NJ, Bigirankana A.** Contribution à l'étude de l'écologie de *C. neoformans* en Afrique centrale. *Med trop* 1994; 54 : 53-5.
- 68. Tattevin P, Vittecoq D.** La cryptococcose : mise au point. *Lettre infectiol* 1998; 13 : 16-29.
- 69. Tihana B, Thomas S.** Harrison Cryptococcal meningitis. *British Medical Bulletin* 2004; 72: 99–118
- 70. TolkachevaT, McNamara P, Piekarz E, Courchesne W.** "Cloning of a *Cryptococcus neoformans* gene, GPA1, encoding a G-protein alpha-subunit homolog." *Infect Immun* 1994; 62(7): 2849-56.

- 71. Vaishnav V, Bacon BE, O'Neill M, Cherniak R.** "Structural characterization of the galactoxylomannan of *Cryptococcus neoformans* Cap67." *Carbohydr Res* 1998; 306(1): 315-30
- 72. Van der horst CM, Saag MS, Cloud GA et al.** Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1997; 337:15–21
- 73.Yassibanda S, Kamalo CG, Mbolidi CD et al.** Les infections neuro-méningées de l'adulte en milieu hospitalier à Bangui : aspects étiologiques, cliniques et évolutifs. *Med AfrNre*2002 ; 49 : 299- 303.
- 74.Hochart S, Barrier F, Durand-Joly I, Horrent S.** Les antifongiques systémiques : Partie 1 :éléments pharmaceutiques. *Le pharmacien Hospitalier*, volume 43, Issue 173, Juin 2008 ;Pages 103-109

ANNEXE

FICHE D'ENQUETE

Fiche N° :

I-ETAT CIVIL :

Nom :

Prénom(s) :

Age :ans Sexe M ☐ F ☐

..... Adresse
Zone : Urbaine ☐ Suburbaine ☐ Rurale ☐

Profession :

Date d'hospitalisation :

II- ANTECEDENTS

A-Infection à VIH :

-Sérotype : VIH1 ☐ VIH2 ☐ VIH1/VIH2 ☐ NP ☐

-Date du Diagnostic : / /Stade OMS :

Catégorie CDC :

-Taux CD4 :/mm3 (%)

-Circonstance de découverte :

-Traitement ARV : Oui ☐ Non ☐

Si Oui préciser : Le régime(2NUC/NNUC ☐ 2NUC/IP ☐ 3NNUC ☐)

La ligne :

-Evolution : Succès ☐ Echec virologique ☐ Echec Immunologique ☐ Echec Clinique ☐

B-Infections Opportunistes:

- Cryptococcose : Oui ☐ Non ☐
- Candidose : Oui ☐ Non ☐
- Tuberculose: Oui ☐ Non ☐
- Diarrhée Chronique: Oui ☐ Non ☐
- Pneumocystose: Oui ☐ Non ☐
- Toxoplasmose: Oui ☐ Non ☐
- Zona: Oui ☐ Non ☐

Autres Infections:

C-autres antécédents non lié au VIH

Diabète ☐ HTA ☐ Asthme ☐ Drépanocytose ☐ /Autres :

III-MODE DE VIE: Situation: Marié(e) ☐ Célibataire ☐ Divorcé(e) ☐ Veuf (ve) ☐

Niveau socio-économique : Bon ☐ Moyen ☐ Faible ☐

Hospitalisé : Oui ☐ Non ☐

IV-SIGNECLINIQUE:

Signes en faveur d'une cryptococcose évolutive : Oui ☐ Non ☐

→Neurologique : Céphalées : Oui ☐ Non ☐

Troubles de la conscience : Oui ☐ Non ☐ (Préciser.....)

Raideur de la nuque: Oui ☐ Non ☐

Syndromes méningés complet: Oui ☐ Non ☐

Syndromes d'HIC: Oui ☐ Non ☐

Autres Signes Neurologiques :

.....

.....

→Signes cutanés :

→Autres Signes :

.....

Syndromes infectieux : Fièvre ☐ Frisson ☐ Sueurs ☐

Autres signes Généraux :

.....

V- BILAN PARACLINIQUE

Antigénémie cryptococcique : Positive ☐ Négative ☐

Antigène dans le LCR : Positif ☐ Négatif ☐

→ Coloration encre de chine : Positive ☐ Négative ☐

→ Aspect macroscopique du LCR :

→ Cytologie..... é/mL Protéinorachie.....g/L Glycorachie.....g/L

NFS: Leucocytes...../mL Lymphocytes...../mL

Hb.....g/dL

Plaquettes...../mL

Taux de CD4...../mm³ (%) Charge virale.....copies/mL

VI- Diagnostics retenus

.....
.....
.....
.....

VII- Traitement Antifongique Non ☐ Oui ☐ **Lequel(s)**

Depuis combien de temps ?

VII- Evolution sous traitement:

Décès ☐

Guérison ☐

Séquelles ☐ (Préciser :
.....)

SERMENT D'HYPPOCRATE

« **E**n présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je jure et je promets d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.»

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :
Le président de jury

Vu :
Pour le doyen

Vu et *Permis d'imprimer*
Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar
Et par délégation

Le doyen