



# LES CRYPTOCOCCOSES

MÉMOIRE Présenté par :

Docteur MERYEM KADIRI

Née le 09/04/1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Laboratoire d'Analyses Biologique Médicales

Sous la direction du : Professeur Tlamçani Zineb

Session Septembre 2024

Dr. Mustapha MAHMOUD  
Professeur  
Lecteur  
MAHMOUD  
Professeur

# PLAN

# *Remerciements*

*A notre Chère Rapporteur Professeur Tlamçani Zineb :*  
*Professeur de Parasitologie-mycologie.*

*Permettez-nous de vous exprimer notre admiration pour vos qualités humaines, scientifiques, et professionnelles.*

*Votre sérieux et votre sens du devoir nous ont énormément marqué. Nous tenons à vous remercier infiniment pour votre aide tout au long de notre passage au service de Parasitologie-mycologie et également de nous avoir confié des travaux riches d'intérêt dont ce travail qui vous est dédié en témoignage de notre profonde gratitude et respects.*

*A notre Cher professeur Mahmoud Mustapha : Chef de service de Bactériologie et du Laboratoire de Biologie Médicale.*

*Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis. Vos qualités humaines, votre érudition, et vos qualités scientifiques nous ont beaucoup marqué. Vous avez toujours été présents pour que nous travaillions et apprenions dans les meilleurs conditions possibles et donnons la meilleure version de nous-mêmes en tant que résidents. Que ce travail soit un témoignage de notre considération et remerciements les plus sincères.*

*A notre Cher professeur Amrani Moncef : Chef de service  
d'hématologie et Chef de Diplôme.*

*Permettez-nous de vous exprimer notre admiration pour vos qualités humaines, scientifiques, et professionnelles. Nous sommes très reconnaissants de la sympathie que vous témoignez à tous ceux qui vous sollicitent. Votre sérieux et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre estime, notre considération et notre profond respect.*

*A notre chère Professeur Yahyaoui Ghita : Professeur de  
Bactériologie*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil et encadrement. Vous représentez l'exemple du professionnalisme, humanité et bonté. Nous avons beaucoup appris de vous durant notre passage au service de Bactériologie spécialement et durant tout le cursus de résidanat. Votre sérieux et votre amabilité méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines ainsi que nos remerciements pour vos efforts fournis pour nous apporter un meilleur apprentissage et une meilleure formation.*

*A notre Chère Professeur Kouara Sara :Professeur de*  
*Bactériologie*

*Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis. De votre enseignement brillant et précieux nous garderons les meilleurs souvenirs. Nous sommes très touchés et reconnaissants de la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous nous avez accompagné durant notre cursus de résidanat. Que ce travail soit un témoignage de notre gratitude et notre profond respect.*

*A notre chère Professeur Ilamçani Imane : Professeur  
d'Hématologie*

*Permettez-nous de vous exprimer notre gratitude et considération pour tous les efforts fournis de votre part durant notre passage au service d'Hématologie. Vous avez toujours été proches et à l'écoute de vos résidents. Votre amabilité, gentillesse et sens du professionnalisme nous ont admirablement marqués. Ce travail est un témoignage de notre estime et profond respect.*

*A notre Chère Professeur Benbella Imane : Professeur de  
Biochimie*

*Vos qualités humaines, votre érudition, et vos qualités scientifiques nous ont énormément marqué. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous nous avez accompagnés durant notre passage en Biochimie et durant tout le cursus de résidanat. Nous avons toujours admiré votre professionnalisme, ambition, votre amour et votre passion pour votre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.*

*A notre chère Professeur Adadi Soukaina : Professeur de  
Parasitologie-mycologie*

*Tous les mots ne suffiront pas pour exprimer ma gratitude et mes remerciements pour tous vos efforts fournis pour nous accompagner et nous encadrer durant notre passage au service de Parasitologie-mycologie. Vos qualités humaines, professionnelles, votre sérieux et votre passion pour votre travail nous ont admirablement marqués. Nous avons beaucoup appris de vous et nous garderons les meilleurs souvenirs de votre brillant enseignement. Que ce travail soit un témoignage de nos respects et considération les plus sincères.*

**SOMMAIRE**

INTRODUCTION ..... 17

MATERIEL ET METHODES..... 20

RAPPELS ..... 25

I. EPIDEMIOLOGIE ..... 26

    1-Agent pathogène ..... 27

        a-Morphologie..... 27

        b-Classification ..... 27

    2-Répartition géographique et habitat ..... 29

    3-Mode de contamination..... 30

II. PHYSIOPATHOLOGIE..... 31

III. FACTEURS DE VIRULENCE ..... 33

IV. CARACTERES CULTURAUX ..... 35

RESULTATS ..... 36

    1-Fréquence..... 37

    2-Age..... 38

    3-Sexe ..... 39

    4-Terrain..... 39

    5-Circonstances de découverte et tableau clinique ..... 40

    6-Diagnostic positif..... 41

    7-Association des mycoses opportunistes..... 42

## LES CRYPTOCOCCOSES

---

8-Traitement.....	42
9-Evolution .....	42
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>44</b>
1-Epidémiologie .....	45
2-Terrain.....	46
3-Clinique .....	47
4-Diagnostic positif.....	50
5-Traitement.....	51
6-Evolution .....	53
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>56</b>

**LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Image microscopique d'une coloration du LCR à l'encre de chine entre lame et lamelle montrant l'aspect du cryptococcus sp avec sa capsule réfringente (x40) ..... 23

Figure 2: Test rapide positif à cryptococcus sp ..... 24

Figure 3: Test d'agglutination positif avec titrage ..... 24

Figure 4: schéma explicatif du mode de contamination et des organes cibles lors de l'infection à cryptococcus sp ..... 32

Figure 5: Schéma montrant la fréquence de l'atteinte cryptococcique dans notre série ..... 37

Figure 6: L'évolution de l'atteinte cryptococcique en fonction des années .... 38

Figure 7: Schéma montrant l'atteinte cryptococcique en fonction de l'âge .... 38

Figure 8: Répartition de l'atteinte cryptococcique en fonction du terrain ..... 40

Figure 9: Les différentes manifestations cliniques de l'infection à cryptococcus sp ..... 41

Figure 10: Schéma montrant l'évolution des patients atteints d'infection cryptococcique ..... 43

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1: Classification des différentes classes et sérotypes du cryptococcus sp ..... 28

Tableau 2: Actualités de la classification génotypique des espèces et sérotypes du cryptococcus sp..... 29

**LISTE DES ABREVIATIONS**

SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
TAR	Thérapie antirétrovirale
PL	Ponction lombaire
LCR	Liquide céphalo-rachidien
HTIC	Hypertension intracrânienne
MGG	May-Grunwald Giemsa

# INTRODUCTION

## LES CRYPTOCOCCOSES

---

La cryptococcose est une maladie infectieuse à distribution mondiale et aux présentations cliniques très variées, causée par des levures encapsulées pathogènes du genre *Cryptococcus sp.* Actuellement, il existe deux espèces de *Cryptococcus sp* qui causent couramment des maladies chez l'homme : *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii*. *C neoformans* a été identifié pour la première fois comme un agent pathogène humain à la fin du 19e siècle, mais n'a été reconnu comme une cause courante de maladie humaine qu'à la fin des années 1970. Au cours des dernières décennies, avec l'expansion des populations vulnérables, la méningite cryptococcique est devenue une infection d'importance mondiale, avec jusqu'à 1 million de nouvelles infections par an et une morbidité et une mortalité attribuables significatives, en particulier chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le SIDA. Bien que *C neoformans* et *C gattii* partagent de nombreuses caractéristiques d'une levure hautement évoluée et respectueuse de l'environnement, il existe d'importantes différences spécifiques à l'espèce et à la souche en ce qui concerne la distribution géographique, les niches environnementales, la prédilection de l'hôte et les manifestations cliniques qui doivent être soulignées. L'évolution des techniques moléculaires d'identification nous a permis de mieux comprendre la patho-biologie de ces levures encapsulées et leur capacité à s'adapter aux pressions environnementales, à exploiter de nouveaux environnements géographiques et à provoquer des maladies chez des hôtes immunodéprimés ou apparemment immunocompétents . Malgré l'augmentation de la disponibilité et du succès de la thérapie antirétrovirale (TAR), la charge mondiale et la mortalité associées aux cryptococcoses restent inacceptables. De nouvelles

stratégies de dépistage et de thérapie préventive sont très prometteuses pour avoir un impact durable et nécessaire sur cette mycose opportuniste [1].

# MATERIEL ET METHODES

## LES CRYPTOCOCCOSES

---

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de parasitologie-mycologie du CHU Hassan II de Fès, durant une période de huit ans, allant du mois de **Janvier 2016 au mois de Juin 2023**, et portant sur 79 patients.

Les patients inclus dans cette étude sont des malades hospitalisés dans les différents services du CHU Hassan II de Fès.

L'âge, le sexe, les manifestations cliniques, le profil sérologique ainsi que le résultat de l'examen direct et le titrage sont notés sur un registre pour tous les patients.

Le traitement des échantillons se fait en fonction de la nature du prélèvement.

Pour le LCR, l'échantillon est divisé en deux parties : une première partie est centrifugée, le culot est examiné au microscope optique, à faible et fort grossissement (x 10, x 40 et x 100) après coloration à l'encre de chine et le surnageant pour le diagnostic biochimique à l'aide du test à l'uréase et sérologique : test rapide et Agglutination sur particules de Latex sensibilisée par des anticorps monoclonaux. La deuxième partie de l'échantillon est mise en culture sur deux milieux gélosés : Sabouraud simple et Sabouraud additionné de chloramphénicol. Les prélèvements sont déposés à l'aide d'une oese de platine sur gélose inclinée. Les tubes sont par la suite incubés à l'étuve à 37°C et sont contrôlés à 24h puis chaque jour pendant 5 jours pour suivre l'évolution de la pousse.

## LES CRYPTOCOCCOSES

---

Le sérum est testé par méthodes sérologiques : Méthode immuno-chromatographique ou test rapide et la méthode d'agglutination sur particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux.

Pour les biopsies tissulaires, une partie est examinée au microscope optique, à faible et fort grossissement (x 10, x 40 et x 100) après coloration à l'encre de chine ou après colorations spéciales: GRAM ou MGG et l'autre partie est mise en culture sur milieux gélosés : Sabouraud simple et Sabouraud additionné de chloramphénicol avec incubation pendant 5 jours à 37°.

Un échantillon est considéré comme positif devant la mise en évidence d'une levure encapsulée à l'encre de chine avec un test à l'uréase positif et la constatation d'une agglutination de l'échantillon sur particules de latex.

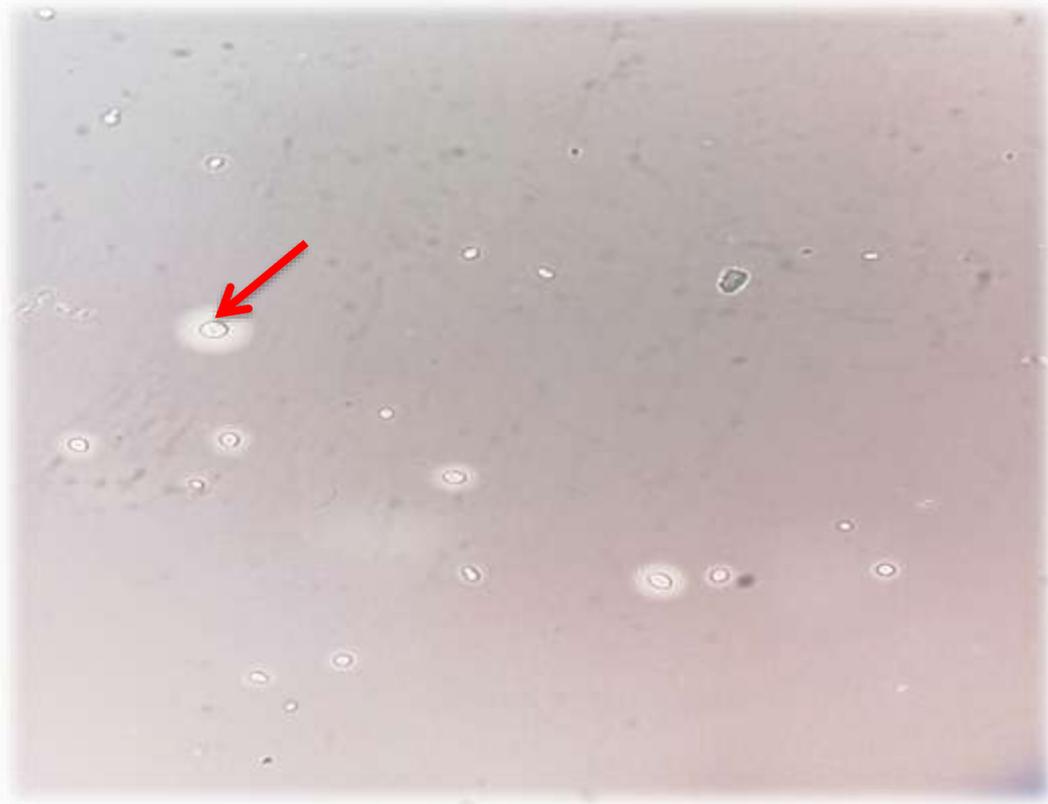


Figure 1:Image microscopique d'une coloration du LCR à l'encre de chine entre lame et lamelle montrant l'aspect du cryptococcus sp avec sa capsule réfringente (x40)



Figure 2: Test rapide positif à cryptococcus sp



Figure 3: Test d'agglutination positif avec titrage

# RAPPELS

### I. EPIDEMIOLOGIE

La cryptococcose était considérée comme une infection rare avant la pandémie du SIDA. Cependant, dans les années 1970, elle a été une mycose géante qui s'est réveillée car elle était associée à la malignité, à la transplantation d'organes et à certains traitements immunosuppresseurs. L'incidence de la maladie a augmenté de manière significative au milieu des années 1980, le VIH/SIDA représentant plus de 80 % des cas de cryptococcose dans le monde [2]. La méningite à *cryptococcus sp* survient de préférence chez les personnes dont l'immunité à médiation cellulaire est déficiente et constitue l'une des principales maladies opportunistes liées au SIDA lorsque le nombre de cellules CD41 tombe en dessous de 100 cellules/ml. Avec la mise en œuvre généralisée d'une thérapie antirétrovirale (TAR) efficace, l'incidence de l'infection par le VIH a diminué de plus de moitié de manière significative dans la plupart des pays développés [3]. En outre, la prévalence de la méningite cryptococcique, ainsi que la morbidité et la mortalité à cette dernière, restent inacceptablement élevées dans les contextes où l'accès au TAR et aux autres soins de santé nécessaires n'est pas assuré, en particulier en Afrique subsaharienne et dans certaines régions du monde. En effet, la mortalité a atteint un pic d'environ 600 000 décès par an au cours de la première décennie du XXIe siècle, aujourd'hui encore, il est probable que les décès liés à la méningite cryptococcique avoisinent plusieurs centaines de milliers par an [1]. *C neoformans* et *C gattii* peuvent également provoquer des maladies chez des hôtes apparemment immunocompétents, le pourcentage d'infections dues à *C gattii* chez ces patients immunocompétents étant plus élevé [4].

### 1 – Agent pathogène

#### a– Morphologie

Il s'agit d'une levure sphérique d'un diamètre de 4 à 6 µm qui produit une capsule contenant du glucuronoxylomannane, ce qui rend son diamètre à 25 µm voire plus. Le *cryptococcus sp* produit en général un seul bourgeon qui se sépare une fois la maturation achevée. *C. neoformans* peut également exister sous une forme pseudohyphale et peut se différencier en plusieurs formes morphologiques complexes (levure, chlamydospore, pseudohyphe, hyphe), mais il existe normalement sous forme de levure lorsqu'il cause une infection [5].

#### b– Classification

Seules deux espèces sont communément connues pour causer des maladies humaines, *C neoformans* et *C gattii*. Cet organisme provoque des maladies à la fois chez des hôtes immunodéprimés et apparemment immunocompétents. *C gattii*, à l'inverse, a toujours été considéré comme un pathogène des patients apparemment immunocompétents. Cependant, des pathologies préexistantes et des états d'immunodépression, y compris des déficiences immunitaires sub-cliniques, sont également signalés comme des facteurs de risque d'infection par ces espèces. [1,6]

Historiquement, le genre a été classé en 3 variétés, 5 sérotypes (basés sur les différences structurelles des polysaccharides capsulaires) et 8 sous-types moléculaires (tableau 1).

**Tableau 1 [4] : Classification des différentes classes et sérotypes du *Cryptococcus* sp**

Serotype	Species and Varieties	Molecular Types
A	<i>C neoformans</i> var. <i>grubii</i> <sup>a</sup>	VN I, VN II
B	<i>C gattii</i>	VG I, VG II, VG III, VG IV
C	<i>C gattii</i>	VG I, VG II, VG III, VG IV
D	<i>C neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	VN IV
AD	<i>C neoformans</i>	VN III

a : Responsable de la majorité des infections à *Cryptococcus* sp

Les changements taxonomiques récemment proposés sur la base de la compréhension des études moléculaires ont divisé les espèces cryptococciques pathogènes en deux catégories. À l'heure actuelle, les divisions suivantes ont été proposées (tableau 2) : *C neoformans* var. *grubii* (sérotipe A) avec 3 génotypes (VNI, VNII, VNB), *C neoformans* var. *neoformans* (sérotipe D ou VNIV) et 5 autres espèces cryptiques, *C gattii*, *C bacillisporus*, *C deuterogattii*, *C tetragattii*, et *C decagattii* (sérotypes B/C ou VGI-IV) [7].

**Tableau 2[7] : Actualités de la classification génotypique des espèces et sérotypes du *Cryptococcus* sp**

Table 2 Proposed taxonomy changes for the <i>Cryptococcus neoformans</i> / <i>C gattii</i> complex		
Current Species Name	Genotype by RFLP	Proposed Species Name
<i>C neoformans</i> var. <i>grubii</i>	VNI VNII VNIII	<i>C neoformans</i>
<i>C neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	VNIV	<i>C deneoformans</i>
<i>C neoformans</i> intervariety hybrid	VNIII	<i>C neoformans</i> × <i>C deneoformans</i> hybrid
<i>C gattii</i>	VGI VGIII VGII VGIV VGIV/VGIIIc	<i>C gattii</i> <i>C bacillisporus</i> <i>C deuterogattii</i> <i>C tetragattii</i> <i>C decagattii</i>
<i>C neoformans</i> var. <i>neoformans</i> × <i>C gattii</i> AFLP4/VGI hybrid	—	<i>C deneoformans</i> × <i>C gattii</i> hybrid
<i>C neoformans</i> var. <i>grubii</i> × <i>C gattii</i> AFLP4/VGI hybrid	—	<i>C neoformans</i> × <i>C gattii</i> hybrid
<i>C neoformans</i> var. <i>grubii</i> × <i>C gattii</i> AFLP6/VGII hybrid	—	<i>C deneoformans</i> × <i>C deuterogattii</i> hybrid

## 2– Répartition géographique et habitat

Alors que *C neoformans* var. *grubii* (sérotyp A) est présent dans le monde entier, *C neoformans* var *neoformans* (sérotyp D) est principalement observé dans les pays européens et *C gattii* est limité géographiquement aux régions tropicales et subtropicales telles que le sud de la Californie, Hawaï, le Brésil, l'Australie, l'Asie du Sud-Est, l'Afrique du Sud, l'Amérique du Nord et l'Afrique centrale. Plus récemment, *C gattii* a été rencontré dans des climats tempérés tels que l'île de Vancouver, la région du nord-ouest du Pacifique, les États-Unis et certaines parties de l'Europe, ce qui laisse supposer un changement écologique [4]. Bien que *C gattii* soit à l'origine de 15 % de tous les cas de cryptococcose en Australie et en Nouvelle-Zélande, *C neoformans* reste l'espèce prédominante même dans ces régions endémiques. [1] Dans

certaines régions d'Afrique, autour du Botswana, où *C neoformans* et *C gattii* cohabitent dans l'environnement, une recombinaison sexuelle active a été signalée [8]. Bien que des épidémies de cryptococcose soient en cours parmi les populations immunodéprimées dans le monde entier, à ce jour, seules les souches de *C gattii* ont été signalées comme étant à l'origine d'une épidémie géographiquement définie. *C neoformans* est présent dans le monde entier en association avec les excréments de certains oiseaux, comme les pigeons des charognards environnementaux tels que les amibes et les cloportes, et dans une variété d'espèces d'arbres dans les pays en voie de développement. *C gattii* est généralement associé à plusieurs espèces d'eucalyptus dans les climats tropicaux et subtropicaux [1]. Toutefois, alors qu'il est apparu récemment comme un pathogène important capable de se répandre dans de nouvelles niches géographiques, notamment en Colombie–Britannique et dans le nord–ouest du Pacifique des États–Unis [4] il a été associé à des arbres tempérés, tels que des sapins et des chênes. [1]

### **3– Mode de contamination**

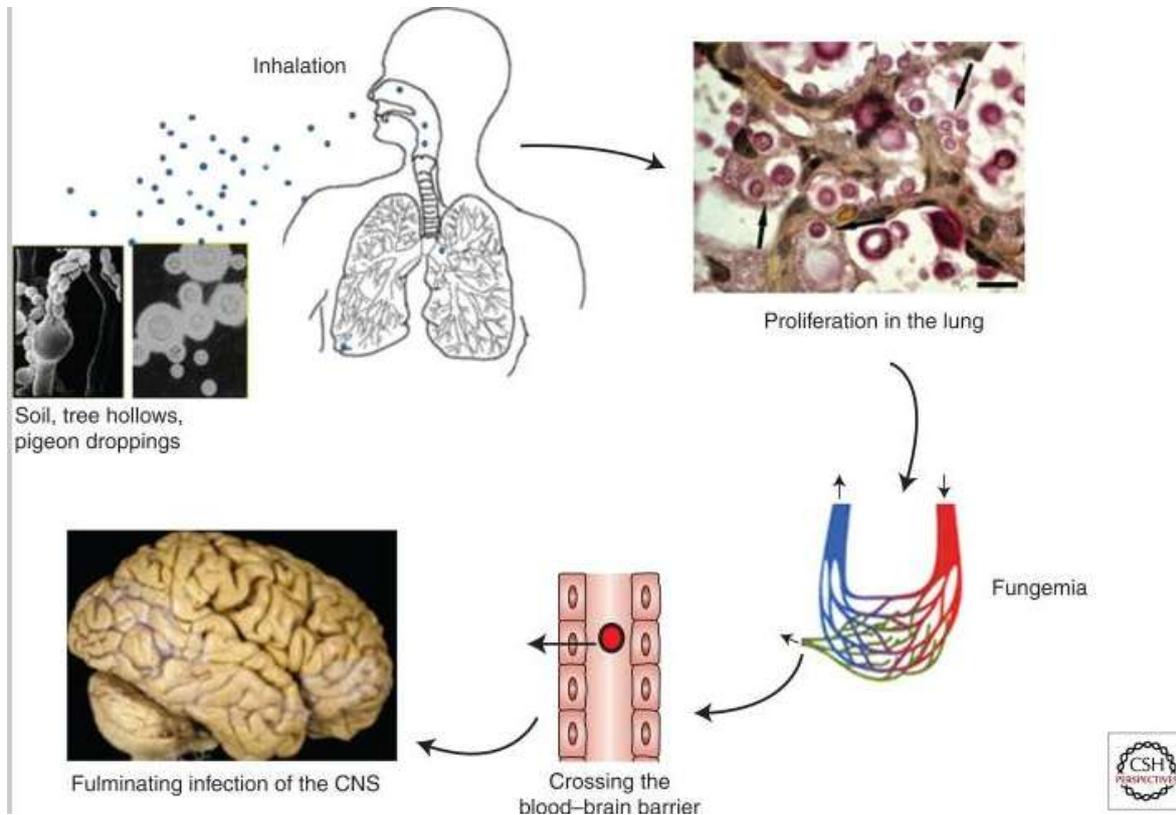
La contamination se fait principalement par inhalation de spores (primo–infection pulmonaire latente), de levure qui vit dans le milieu extérieur en saprophyte sur les fientes de pigeons ou le guano de chauve–souris, beaucoup plus rarement par inoculation transcutanée [9] (figure5).

### II. PHYSIOPATHOLOGIE

La levure peut potentiellement pénétrer par le tractus gastro-intestinal, bien que cette entrée soit moins systématique. L'infection pulmonaire est généralement considérée comme asymptomatique ou peu symptomatique en dépit des taux élevés de réactivité sérologique chez les enfants dans certains milieux urbains. L'élimination de l'infection par l'hôte peut se produire. Cependant, chez de nombreux individus, après que les levures soient dans les alvéoles, elles rencontrent les macrophages alvéolaires, qui jouent un rôle central dans la réponse immunitaire. La réponse de l'hôte à la cryptococcose est la même pour tous les individus. Elle implique principalement une réponse des cellules T auxiliaires avec des cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interféron- $\gamma$  et l'interleukine, ce qui entraîne une inflammation granulomateuse [2]. Dans de nombreuses circonstances, cette levure établira une infection latente dans le phagolysosome, avec des levures dormantes (mais viables) dans les ganglions lymphatiques thoraciques ou dans un granulome pulmonaire qui peut persister chez un individu asymptomatique pendant des années. Lorsque l'immunité locale est supprimée, la levure peut se développer et se disséminer en dehors de ces complexes de ganglions lymphatiques pulmonaires. Chez un patient dont l'immunité cellulaire est gravement compromise, les levures se réactivent et peuvent proliférer sur le site de l'infection initiale et peuvent se disséminer dans les phagocytes à travers la circulation sanguine et accéder à d'autres sites de l'organisme. L'invasion directe de la barrière hémato-encéphalique se fait via la transcytose de formes de levures libres par une série de mécanismes entre la levure et

## LES CRYPTOCOCCOSES

l'hôte et/ou le transport via les macrophages du SNC (mécanisme du "cheval de Troie"). [1, 10]



**Figure 4: [11] schéma explicatif du mode de contamination et des organes cibles lors de l'infection à cryptococcus sp**

### III. FACTEURS DE VIRULENCE

Les 3 facteurs de virulence classiques et prédominants de *C neoformans* sont la formation de la capsule, la production de pigments de mélanine et la thermo tolérance. La capsule de polysaccharides anti phagocytaires, qui est composée de glucuronoxylomannane, est unique aux espèces de *Cryptococcus sp* et est considéré comme un facteur de virulence essentiel qui a de multiples effets sur l'immunité de l'hôte et qui peut augmenter en taille avec l'exposition aux tissus et fluides corporels. En outre, *C neoformans* possède une enzyme qui catalyse la conversion des composés diphénoliques pour former de la mélanine, qui, lorsqu'elle est exprimée, peut avoir un rôle biologique pour protéger les levures des stress oxydatifs de l'hôte et qui pourrait expliquer en partie le neurotropisme de la levure dans des sites présentant des concentrations élevées de catécholamines diphénoliques. Enfin, la capacité à se développer à 37°C est un élément fondamental de la virulence de la plupart des champignons pathogènes pour l'homme, y compris *Cryptococcus sp*, et des études moléculaires ont établi un lien entre la croissance à haute température et de multiples voies de signalisation et enzymes que cette levure a acquise ou auxquelles elle s'est adaptée au fil du temps pour conserver ses propriétés. D'autres facteurs de virulence comprennent la production de phospholipases et d'uréases et de multiples enzymes associées à la protection contre les stress oxydatifs, conférant la survie au sein du phagolysosome. On estime que plus de 100 gènes sont importants pour une adaptation optimale de la levure dans les hôtes mammifères. La levure a même adapté des mécanismes sophistiqués pour

échapper à l'environnement intracellulaire en modifiant la perméabilité de la membrane du phagosome et par exocytose non lytique (vomocytose) [11].

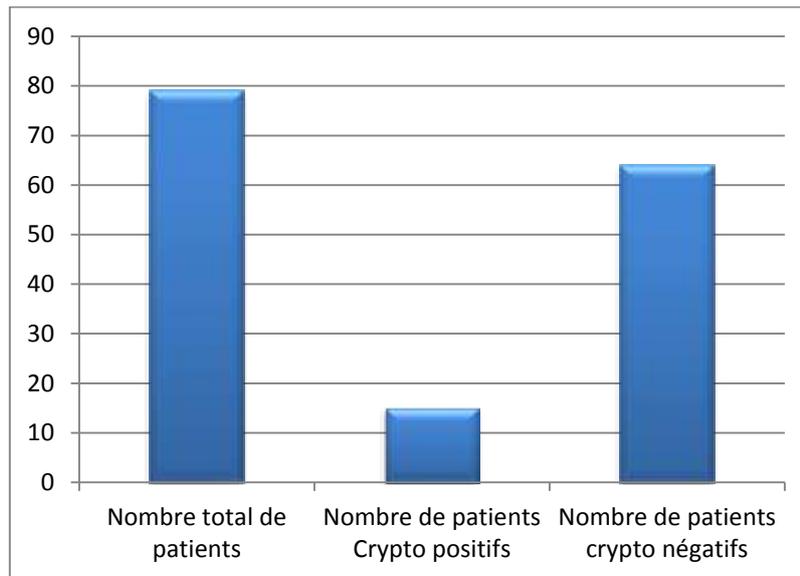
### IV. CARACTERES CULTURAUX

Le *Cryptococcus sp* peut pousser sur différents milieux cultureux. Sur gélose Sabouraud qui est la plus utilisée pour les cultures fongiques, les colonies sont généralement lisses et mucoïdes de couleur crème à brun clair. Ces colonies varient 2 à 5 millimètres de diamètre, en fonction de la souche et les conditions de la culture. Le *cryptococcus sp* est connu comme étant un aérobie obligatoire. Sa température optimale de croissance est de 30°C et est également identifiée en utilisant des tests biochimiques. Citons le test de l'uréase vu que cette levure peut produire de l'uréase. Elle peut également produire de la mélanine, qui est détectée à l'aide de tests de production de mélanine [12].

# RESULTATS

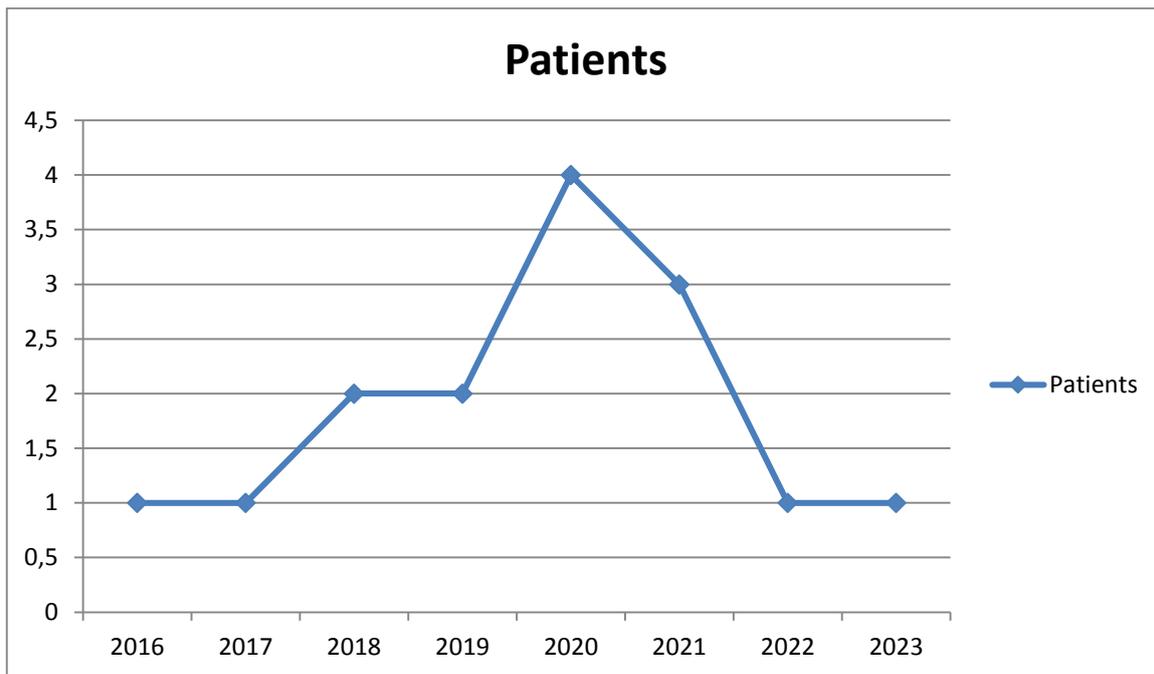
## 1- Fréquence

Dans notre série réalisée sur 79 patients, 15 personnes étaient positifs soit un pourcentage de 19% par rapport à un nombre de négatifs de 64 soit 81%.



**Figure 5:Schéma montrant la fréquence de l'atteinte cryptococcique dans notre série**

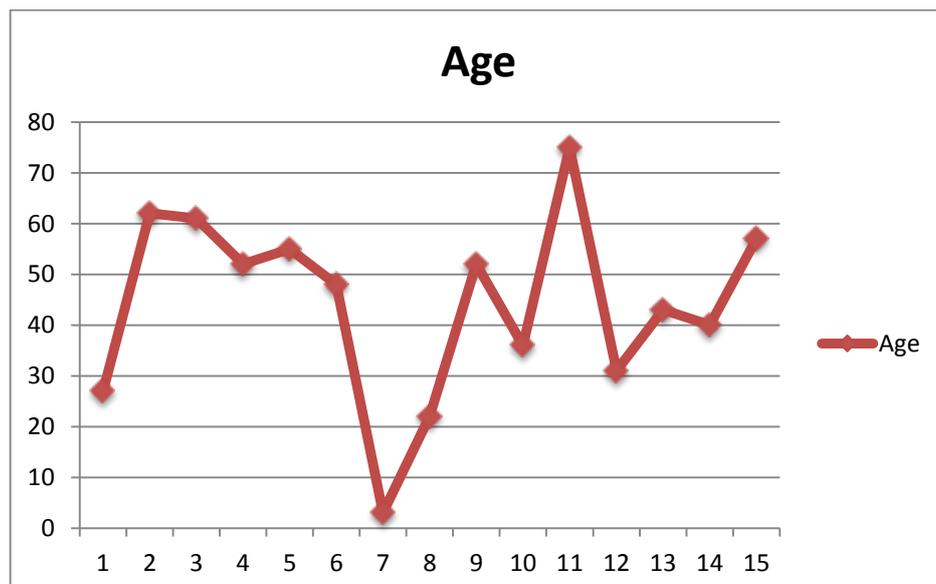
Sur une période de huit, nous avons constaté que la fréquence de l'infection cryptococcique a augmenté entre les années 2019 et 2022.



**Figure 6: L'évolution de l'atteinte cryptococcique en fonction des années**

## 2- Age

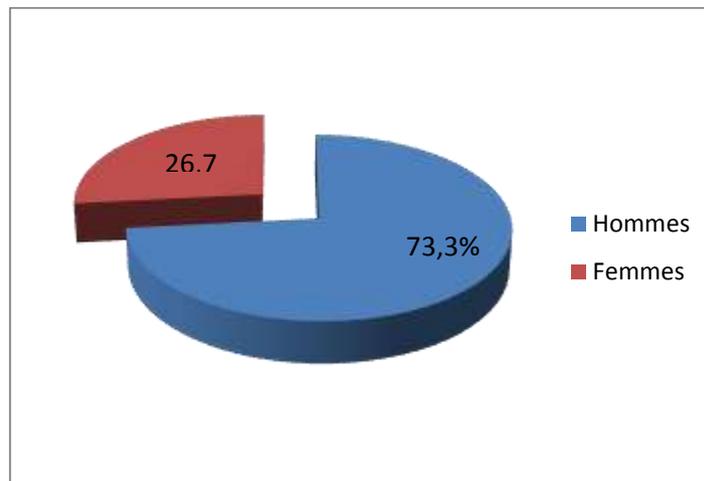
Parmi les 15 patients atteints de *cryptococcus sp*, l'âge moyen d'atteinte était de 44 ans avec un minimum de 3 ans et un maximum de 75 ans.



**Figure 7: Schéma montrant l'atteinte cryptococcique en fonction de l'âge**

### 3- Sexe

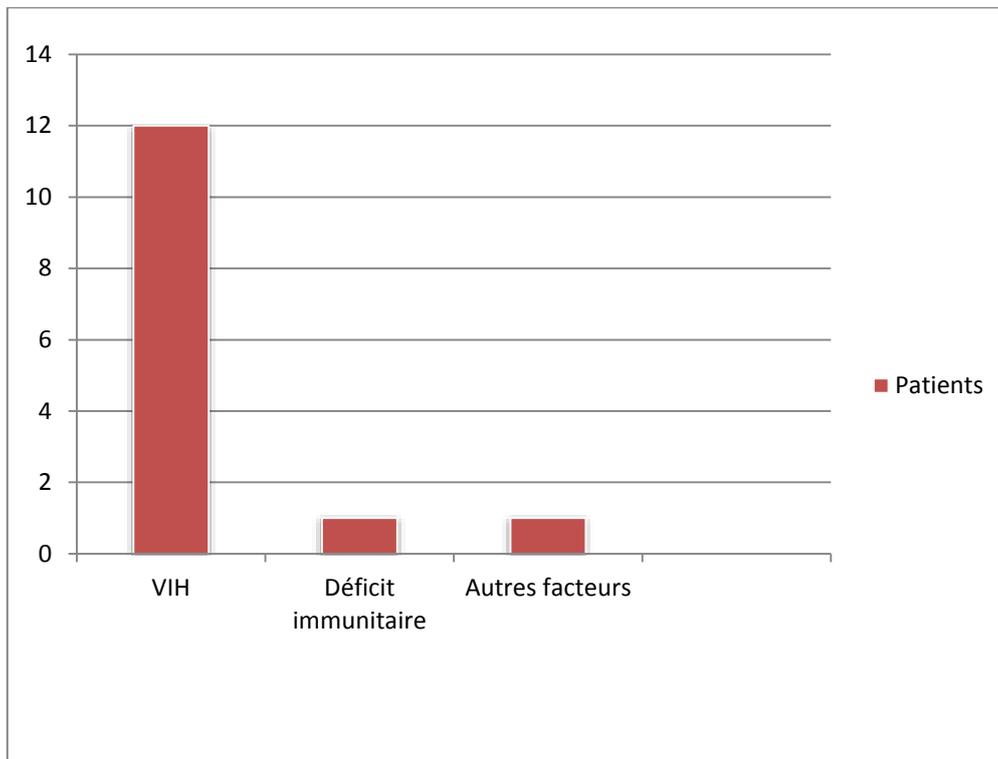
Dans notre série, le nombre total d'hommes touchés par le *cryptococcus sp* était de 11 soit un pourcentage de 73.3% par rapport à 4 femmes dont le pourcentage d'atteinte est de 26.7%. Nous constatons donc que les sujets de sexe masculin étaient le plus touchés par l'infection à *cryptococcus sp* mais sans rapport significatif évident.



**Figure 8 : Schéma indiquant le pourcentage d'infection cryptococcique en fonction du sexe**

### 4- Terrain

Dans cette série de 15 malades, 94% étaient immunodéprimés soit 14, patients. Le facteur d'immunodépression chez la plupart de nos malades immunodéprimés était le VIH avec un pourcentage de 80% chez 12 patients. Un patient qui était un enfant de 3 ans, était suivi pour déficit immunitaire idiopathique et un autre patient, était un adulte ayant comme antécédents un alcoolisme chronique. Seulement un seul de nos patients ne présentait aucun facteur de risque d'atteinte cryptococcique et était apparemment immunocompétent.



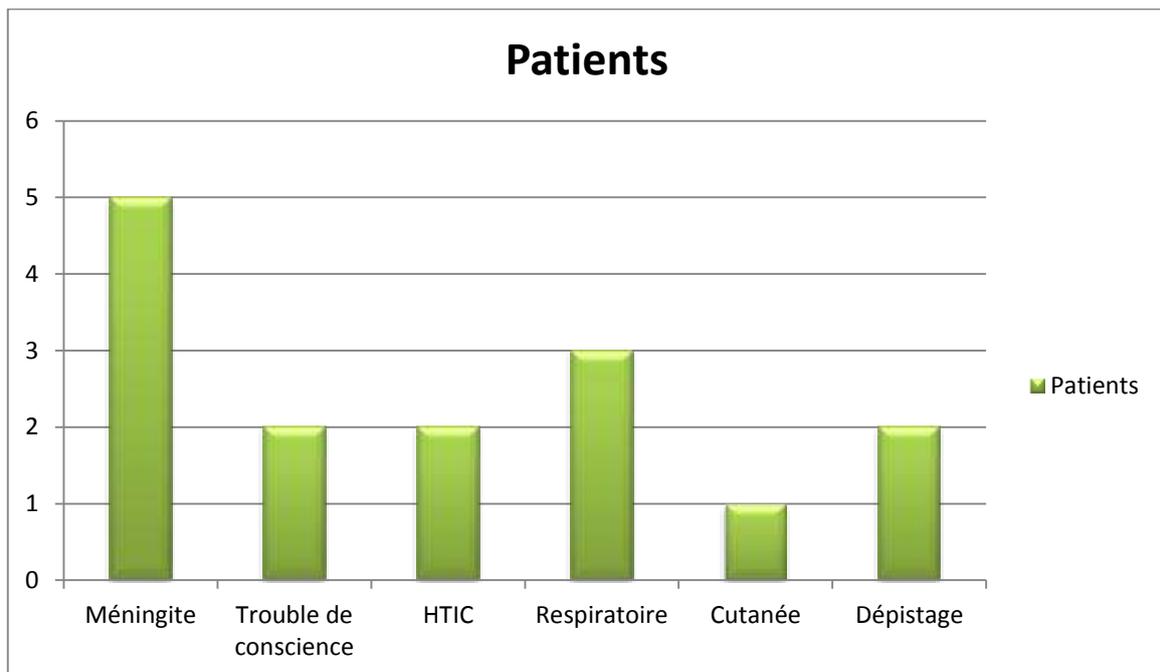
**Figure 8: Répartition de l'atteinte cryptococcique en fonction du terrain**

### **5- Circonstances de découverte et tableau clinique**

Concernant le motif d'hospitalisation de nos patients, neuf d'entre eux ont été admis dans le cadre d'un tableau neuro-méningé avec un pourcentage de 59,5% : Cinq patients ont présenté un syndrome méningé franc dans son tableau typique soit 33.3% ; deux malades (13.3%) se sont présentés dans un tableau d'hypertension intracrânienne et deux autres étaient en trouble de conscience.

Quatre de nos patients avaient consulté pour une symptomatologie extra-neurologique soit 26,66% : trois patients (20%) ont été hospitalisés pour symptomatologie respiratoire et un autre pour manifestations cutanées (6,66%).

Deux de nos malades : 13,33% ont été découverts fortuitement lors d'un dépistage systématique des maladies opportunistes dans le cadre du VIH mais sans aucune symptomatologie évidente.



**Figure 9: Les différentes manifestations cliniques de l'infection à *Cryptococcus sp***

### 6- Diagnostic positif

Le diagnostic positif de l'infection à cryptocoque pour nos patients a été réalisé sur trois types de prélèvements : Sérum, LCR et biopsie cutanée.

Les différents tests diagnostiques utilisés selon la nature des prélèvements et disponibilité.

Dix de nos patients (66,66%) ont été diagnostiqués par un test rapide et un test d'agglutination sur sérum avec titrage. Un seul patient (6,68%) qui présentait une méningite a été diagnostiqué sur LCR par l'encre de chine et test d'agglutination avec titrage. Trois patients, soit 36,66% ont été diagnostiqués par test rapide sur sérum, encre de chine sur LCR et test d'agglutination sur LCR et sérum avec titrage. Et un seul patient (6,68%) chez qui une biopsie cutanée a été réalisée sur laquelle un examen direct à l'encre de chine a montré la présence de levures encapsulées.

### **7- Association des mycoses opportunistes**

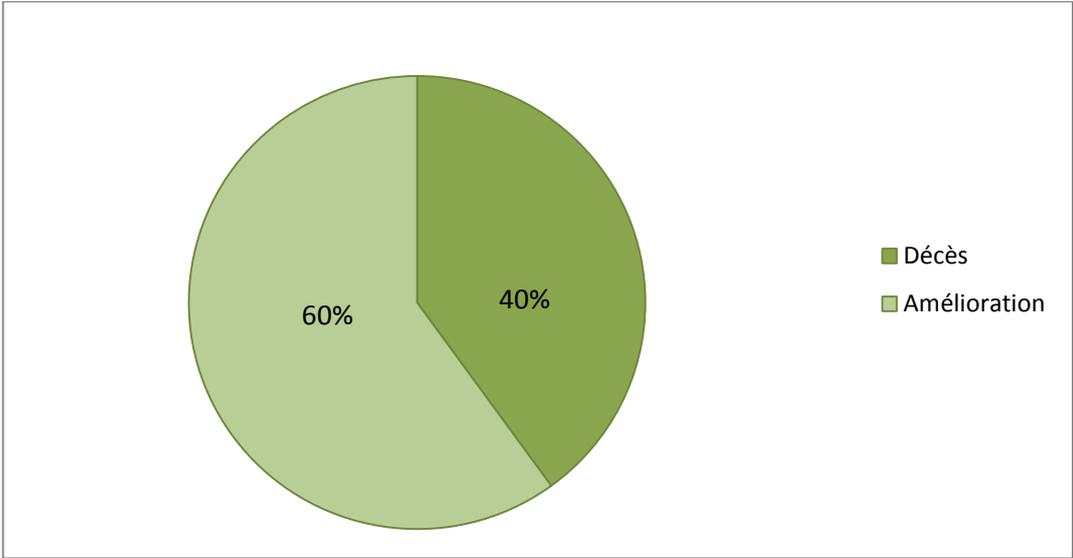
La seule infection mycosique opportuniste repérée chez les patients infectés par le *cryptococcus sp* était la pneumocystose, il s'agissait de trois patients sur quinze soit 20% et ils étaient tous immunodéprimés.

### **8- Traitement**

Tous nos patients ont été mis initialement sous amphotéricine B pendant 15 jours, puis le relai a été fait par du fluconazole.

### **9- Evolution**

Dans cette série, l'évolution a été marquée par le décès de six de nos patients, un chiffre qui représente 40%. En revanche, neuf patients, soit 60% avaient bien évolué aussi bien sur le plan clinique que biologique avec régression du titre des antigènes cryptococciques sériques après administration du traitement.



**Figure 10:Schéma montrant l'évolution des patients atteints d'infection cryptococcique**

# DISCUSSION

### 1 – Epidémiologie

La cryptococcose est une maladie opportuniste sporadique, dont l'incidence a augmentée durant les dernières décennies en particulier dans les pays à haute prévalence du VIH et où la thérapie antirétrovirale est moins accessible. Nous prenons l'exemple d'une étude réalisée au laboratoire de parasitologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat à propos de 40 cas de cryptococcose neuro-méningée sur une période étalée sur 21 ans et durant laquelle le nombre de cas est passé d'une moyenne de 3 cas tous les 3 à 4 ans entre 1993 et 2002 jusqu'à 3 à 6 cas par an à partir de 2003 [13]. Le même constat a été fait lors d'une étude rétrospective réalisée au CHU Ibn Rochd de Casablanca sur une période de cinq ans où la fréquence de l'atteinte cryptococcique est passée jusqu'à cinq à neuf cas par an [15]. Par ailleurs, certains pays ont noté une baisse de l'incidence de l'infection à *cryptococcus sp* suite à la sensibilisation au VIH et à l'instauration de la trithérapie antirétrovirale [14]. Dans notre série 19% des malades testés étaient infectés par la cryptococcose avec une nette augmentation du nombre de cas entre les années 2016 et 2022 et une diminution entre la fin de l'année 2022 et 2023. Nous pouvons expliquer cette diminution par l'instauration des campagnes de sensibilisation et l'accessibilité à la trithérapie.

### 2- Terrain

Dans les pays en voie de développement comme l'Afrique, la cryptococcose constitue la principale cause de méningite chez les patients atteints du VIH et est révélatrice du syndrome d'immunodéficience acquise dans le un tiers des cas, son incidence varie de 15 à 35 %. Ce pourcentage est élevé comparé à celui rapporté par les équipes anglo-saxonnes : 2 à 10 % [15]. Nous concluons que l'infection à *cryptococcus sp* est étroitement liée au facteur d'immunodépression et principalement au VIH. Au cours d'une étude réalisée à Marrakech, la cryptococcose a révélé le VIH dans 60% des cas [16] et également en Tunisie lors d'une étude incluant 22 cas où 16 cas d'entre eux étaient des VIH positifs [17]. La malignité, les médicaments, les anomalies génétiques et immunitaires sont des causes bien connues d'immunosuppression après le SIDA. A considérer que l'alcoolisme, le diabète sucré, la cirrhose représentent des états légers d'immunosuppression selon certaines études [18, 19].

Dans notre série, 94% de nos patients étaient immunodéprimés et la majorité de nos malades étaient suivis pour le VIH avec un pourcentage de 80% de l'ensemble des patients testés positifs à *cryptococcus sp*. Nous avons également rencontré d'autres facteurs d'immunodépression quoiqu'ils soient minimes notamment un cas d'un nourrisson avec un déficit immunitaire idiopathique et un cas d'alcoolisme chronique comme il a été décrit dans la littérature. En revanche l'atteinte des patients immunocompétents n'est pas exclue et des cas sporadiques de cryptococcose sans facteur d'immunosuppression en particulier le VIH ont été décrits. C'est ce qu'ont

rapporté des revues de la littérature à propos de la cryptococcose, l'une réalisée en 2003 en France et les deux dernières en Amérique réalisées en 2019 et 2022 [18, 19, 20].

Plusieurs pays comme le Maroc [13, 17, 21], le Cameroun [22], Abidjan [23] le Brésil [24] et la Chine [25] ont décrit une nette prédominance masculine dans l'infection à *cryptococcus sp.* Nos résultats concordent avec ceux de la littérature. Ceci peut-il être lié à la prédominance masculine dans l'infection à VIH ? Ces mêmes pays avaient noté une moyenne d'âge de survenue entre 20 et 50 ans. Notre moyenne d'âge est incluse dans cet intervalle décrit par la littérature.

### 3- Clinique

Bien que le poumon soit le site commun où l'agent pathogène pénètre dans le corps, la méningo-encéphalite est la manifestation clinique la plus courante [13,18].

L'atteinte neuroméningée se caractérise par une méningo-encéphalite associée à une atteinte basilaire et de la matière grise corticale dans 70 % à 90 % des cas [25]. La symptomatologie clinique n'est pas spécifique et est souvent trompeuse ce qui représente un retard dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Ça peut aller d'une simple fièvre chronique à une méningite fulminante. Les céphalées et la fièvre sont les symptômes les plus rencontrés dans 70% des cas et sont souvent d'installation progressive [26]. Le syndrome méningé franc survient dans 40 % [21]. Selon les études 20 % à 50 % des malades se sont présentés avec une paralysie des nerfs crâniens faciaux et

oculomoteurs, la parésie d'un membre, le changement de l'humeur, le trouble de comportement, associés à une fièvre [2]. Les déficits moteurs sont plus évocateurs de cryptococcome dont une partie du diagnostic se base sur une imagerie cérébrale. Le reste des symptômes est souvent diagnostiqué à la suite d'une ponction lombaire. [3,19] L'atteinte médullaire est possible mais elle est très rare et se manifeste souvent par une arachnoidite qui en est une complication redoutable. [21, 27]

En dehors de la localisation méningée, l'atteinte pulmonaire et cutanée sont les plus décelées. La localisation pulmonaire peut se traduire par un syndrome interstitiel clinique et radiologique, une toux, dyspnée, expectorations, fièvre et qui peut aller jusqu'à la détresse respiratoire aiguë [21]. Mais dans la majorité des cas, elle représente une forme de primo-infection et passe inaperçue.

Quant à l'atteinte cutanée, elle représente un signe de dissémination chez la plupart des patients. Mais, elle peut constituer un foyer infectieux primaire en étant une porte d'entrée, aussi bien chez l'immunocompétent que chez l'immunodéprimé comme ce qu'il a été décrit lors de plusieurs études [26]. Au cours de la cryptococcose cutanée, les lésions surviennent souvent au niveau du visage et des membres sous forme de papule qui évolue en pustule et ensuite en ulcère [21], de lésion granulomateuse, d'abcès, de lésions molluscum contagiosum-like et rarement comme une cellulite [26]. La présence de lésions mimant un molluscum contagiosum accentuées sur le visage peut constituer un élément de grande orientation sur un terrain VIH positif [26]. A noter que la localisation cutanée peut mimer des états cancéreux

comme le carcinome baso-cellulaire de la peau décrit sous forme d'un cas de VIH positif au cours d'une étude réalisée au service de dermatologie du CHU de Marrakech en 2015 [28]. Cette non spécificité et variété clinique imposent la réalisation de biopsie cutanée dans le but d'établir le diagnostic de certitude.

Moins fréquente, l'atteinte osseuse est causée par envahissement de l'os par voie hématogène secondairement à un foyer pulmonaire ou à un ganglion, l'inoculation cutanée directe reste rare. L'atteinte osseuse intéresse surtout les épiphyses, les os plats comme ceux du crâne et des vertèbres. Nous pouvons dire qu'elle mime une tuberculose osseuse [26]. Le diagnostic se fait également par biopsie osseuse.

La localisation prostatique a également été décrite et se manifeste par des symptômes urinaires. Souvent difficile à traiter et représente une forme fréquente de rechutes thérapeutiques, son diagnostic se base sur une culture des urines [21].

Les épanchements suite à l'atteinte des séreuses sont rares mais peuvent survenir le plus souvent sur un terrain de prise de corticoïdes au long cours ou à un traitement immunosuppresseur [21].

Des formes disséminées au cours des fongémies ont été décrite et on cite essentiellement les conjonctivites, les chorioretinites, les endocardites, myocardites, l'atteinte rénale, hépatique, du pancréas et surrénales [21].

En ce qui concerne notre étude, l'atteinte neuro-méningée était la plus dominante avec un pourcentage de 59,9%, suivie par l'atteinte respiratoire qui

a été représenté par 20% des cas. Un seul cas seulement sur 79 patients soit 6,66% avait une localisation cutanée.

#### 4- Diagnostic positif

Un examen direct mycologique à l'encre de chine dans les formes neuroméningées permet de confirmer le diagnostic de la cryptococcose sur LCR en mettant en évidence des levures encapsulées puis un examen direct à partir des colonies après mise en culture du LCR sur milieu Sabouraud simple et Sabouraud-Chloramphénicol. Un test d'agglutination du LCR sur particules de latex avec titrage ont été réalisés. Le diagnostic sérologique vient compléter l'examen mycologique et est basé sur la recherche de l'antigène cryptococcique par méthode immunochromatographique (test rapide) ou par agglutination sur particules de latex avec tirage a été réalisé chez tous nos patients indépendamment du site de l'infection. Tous nos patients avaient une sérologie positive et un titre supérieur à 1/10. Pour les cas de méningite, une ponction lombaire avait été réalisée. L'imagerie cérébrale était normale chez tous nos patients. Concernant le patient ayant une atteinte cutanée, une biopsie cutanée de la lésion a été réalisée puis mise en évidence de la levure à l'encre de chine entre lame et lamelle. Puis un antifongigramme a été lancé pour tous nos patients.

Le diagnostic de la cryptococcose neuroméningé repose essentiellement sur l'examen du LCR après coloration par l'encre de Chine. Cet examen est positif dans 72 à 84 % des cas, mais sa sensibilité n'est pas aussi fiable que celle de la culture du LCR qui varie de 94 à 100 % [33]. La recherche d'antigènes cryptococciques par test d'agglutination au latex ou par Elisa dans le LCR reste

la méthode de référence pour le diagnostic de la cryptococcose neuroméningée et permet un dans plus de 90 % des cas. Les méthodes indirectes précédemment citées permettent le diagnostic positif de la cryptococcose aussi bien sur le LCR et le sérum, que sur les autres liquides biologiques selon la localisation comme les urines dans l'atteinte prostatique par exemple. L'examen mycologique et sérologique, ensembles, permettent de confirmer le diagnostic, d'isoler et d'identifier la levure et de suivre l'évolution sous traitement par les méthodes de titrage [13, 21].

Selon qu'il s'agisse de cryptococcose cutanée primaire ou secondaire, la méthode diagnostique la plus sensible et spécifique est l'examen microscopique et la culture de la pièce de biopsie cutanée ou du matériel d'aspiration de la lésion [26]. Les lésions osseuses requièrent une ponction ou une biopsie pour établir le diagnostic. Le diagnostic histologique est établi après la mise en évidence des capsules de 10 à 20 mm de diamètre objectivé sur l'hématoxyline et l'éosine ou la coloration de Gram. Les colorations spéciales au mucicarmin et la méthamine argentée de Gomori peuvent être utilisées [26]. Le diagnostic est complété par la mise en culture du produit de biopsie et sa mise en évidence à partir des colonies poussées.

## 5- Traitement

Selon les lignes directrices 2010 de l'IDSA, les patients suspectés d'avoir une infection cryptococcique pulmonaire avec des symptômes légers à modérés peuvent être traités avec du fluconazole à la dose de 400 mg par jour pendant 6 à 12 mois. C'est également la recommandation de traitement pour la cryptococcose non méningée et non pulmonaire chez les patients pour

lesquels une maladie du SNC a été exclue. La prise en charge de la cryptococcose du SNC implique un traitement ciblant l'agent pathogène fongique, la réduction de la pression intracrânienne et l'amélioration du statut immunitaire du patient. Le traitement antifongique qui cible le *Cryptococcus sp* comprend une phase d'induction, de consolidation et d'entretien. L'amphotéricine B et la 5-fluorocytosine, pendant une durée minimale de 2 semaines, sont les traitements antifongiques recommandés pour la phase d'induction. Après deux semaines de traitement d'induction, il est recommandé de répéter l'examen du liquide céphalorachidien et la durée du traitement d'induction peut être prolongée si les cultures restent positives [29]. Le fluconazole, pendant une durée de huit semaines, est le médicament recommandé pour la phase de consolidation du traitement [30]. Le traitement d'entretien est recommandé avec le fluconazole après huit semaines de phases d'induction et de consolidation et la durée de la phase d'entretien est généralement d'un an.

### 6- Evolution

L'évolution de la cryptococcose est jugée sur la régression des symptômes au bout de 3 à 5 jours, la stérilisation des cultures mycologiques, la diminution des titres antigéniques au niveau des liquides biologiques [13, 21, 30]. L'absence d'une diminution ou l'augmentation témoignent de la sévérité de l'infection, d'un échec thérapeutique ou d'une dissémination de l'infection. La surveillance est effectuée au début du traitement, à la 2ème, 4ème et 10ème semaine du traitement [21, 30].

La cryptococcose neuro-méningée représente la forme la plus grave de cette infection opportuniste et est accompagnée souvent d'une évolution souvent fatale, avec une mortalité aiguë de 100 % en l'absence de prise en charge thérapeutique. Elle représente la troisième cause de mortalité pouvant atteindre 44 % au cours de l'infection à VIH malgré les traitements antifongiques et les antirétroviraux [21, 26]. Une autre étude menée au Maroc en 2013 a montré un taux de décès par cryptococcose de 13 %, trois fois plus que celui des pays industrialisés [31]. Cette mortalité est liée à la durée d'évolution des symptômes, à la mauvaise observance thérapeutique, l'association à la tuberculose et surtout à l'HTIC qui est fortement associée avec la mortalité précoce [21]. Dans notre étude, nous avons noté un taux de décès de 40%. Ceci était liée à plusieurs facteurs essentiellement le retard de prise en charge thérapeutique, un stade évolutif du SIDA et pour un de nos cas qui était celui d'un nourrisson souffrant d'un déficit immunitaire idiopathique chez qui la cryptococcose sur un terrain de tuberculose pulmonaire.

# CONCLUSION

La cryptococcose est une infection fongique très fréquente chez les sujets immunodéprimés et souvent rencontrée au cours du VIH. Qui peut également survenir chez des sujets immunocompétents. Peut survenir sous plusieurs formes, la plus rencontrée est la forme neuro-méningée qui reste aussi une forme très grave pouvant être mortelle devant tout retard diagnostic. Son diagnostic est difficile vu la non spécificité des symptômes. L'examen mycologique et sérologique prennent une place très importante et représentent des outils indispensables pour établir le diagnostic de la cryptococcose peu importe sa localisation. Nos cas illustrent le fait que la cryptococcose est un élément important à prendre en compte lors du traitement des personnes immunodéprimées telles que les patients atteints du VIH/SIDA. Ces populations peuvent avoir des présentations cliniques très variées et que les cliniciens doivent rester attentifs à la possibilité d'infections fongiques dans ce contexte. Des lignes directrices pour son diagnostic précoce, son traitement et sa prophylaxie sont nécessaires.

# BIBLIOGRAPHIE

- 1– Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Mar;30(1):179–206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006. PMID: 26897067; PMCID: PMC5808417.
- 2– Perfect JR. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 2934–48.
- 3– Bratton E, El Husseini N, Chastain C, et al. Comparison and temporal trends of three groups with Cryptococcosis: HIV–infected, solid organ transplant, and HIV–negative/non–transplant. *PLoS One* 2012;7(8):e43582.
- 4– Phillips P, Galanis E, MacDougall L, et al. Longitudinal clinical findings and outcome among patients with *Cryptococcus gattii* infection in British Columbia. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1368–76.
- 5– Shea, Y. R. (2007). Algorithms for Detection and Identification of Fungi. In P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. A. Pfaller & M. L. Landry (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology*. (9th ed., pp. 1745–1761). Washington, USA: ASM press.
- 6– Saijo T, Chen J, Chen S, et al. Anti–granulocyte macrophage colony–stimulating factor autoantibodies are a risk factor for central nervous system infection by *Cryptococcus gattii* in otherwise immunocompetent patients. *MBio* 2014;5(2): e00912–4.
- 7– Hagen F, Khayhan K, Theelen B, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gatti*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol* 2015;78:16–48.

- 8- Chen Y, Litvintseva A, Frazzitta A, et al. Comparative analyses of clinical and environmental populations of *Cryptococcus neoformans* in Botswana. *Mol Ecol* 2015;24(14):3559-71.
- 9- Christianson J, Engber W, Andes D. Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Med Mycol* 2003;41(3):177-88.
- 10- Casadevall A. Cryptococci at the brain gate: break and enter or use a Trojan horse? *J Clin Invest* 2010;120(5):1389-92.
- 11- Kwon-Chung, K. J., Fraser, J. A., Doering, T. L., Wang, Z. A., Janbon, G. and Idnurm, A. 2014. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosi. *Cold Spring Harb Perspect Med*. doi: 10.1101.
- 12- Wang, L., & Lin, X. (2011). Mécanismes de l'accouplement unisexué chez *Cryptococcus neoformans*. *Génétique et biologie fongiques*, 48(7), 651-660.
- 13- Fatima-Zahra Bandadi, & Chaimae Raiss, Aziza Moustachi, Mohamed Lyagoubi, Sara Aoufi. Quarante cas de cryptococcose neuroméningée diagnostiqués en 21 ans au laboratoire de parasitologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. 2019.
- 14- Minta DK, Traoré AM, Coulibaly I, et al. Cryptococcose extraneuroméningée au cours du sida à Bamako, Mali (à propos de 2 observations). *J Mycol Med* 2013;24:65-71.
- 15- I. Dollo , L. Marih , M. El Fane , M. Es-sebbani , M. Sodqi , A. Oulad Lahsen , A. Chakib , F. El Kadioui , A. Hamdani , M.J. El Mabrouki , M. Soussi Abdallaoui , Z. Karima c , S. Hassoune , A. Maaroufi , K. Marhoum El Filali. Étude rétrospective de la cryptococcose neuroméningée chez les patients

infectés par le VIH dans le service des maladies infectieuses du CHU de Casablanca, Maroc. 2016.

- 16– Etoughe FN , Raiteb M , Komba YB , Ihibbane F , Moutaj R , Tassi N. Les infections à *Cryptococcus neoformans* chez les patients infectés par le VIH : à propos de 27 cas. 2020 18
- 17– E. Kaouech , K. Kallel , S. Belhadj, S. Anane , T. Ben Châabane , K. Ben Fadhl , A. Khedher , B. Meddeb , S. Ben Lakhal , E. Chaker. Vingt-deux cas de cryptococcose neuromeningée en Tunisie. 2009.
- 18– Mada PK, Jamil RT, Alam MU. *Cryptococcus*. [Updated 2022 Oct 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- 19– Poley M, Koubek R, Walsh L, McGillen B. Cryptococcal Meningitis in an Apparent Immunocompetent Patient. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. janv 2019;7:232470961983457.
- 20– M. Diop N.–M. Gaye D. Ka A. Dieye A. Massaly N.–M. Fall V.–MP. Cisse–Diallo K. Diallo–Mbaye N.–A. Lakhe L. Fortes–Deguenonvo C.–T. Ndour M. Soumare M. Seydi. Méningoradiculite craniospinale cryptococcique chez un sujet apparemment immunocompétent.2018
- 21– M. El Fane , L. Badaoui, A. Ouladlarsen, M. Sodqi, L. Marih, A. Chakib, K. Marhoum El Filali. La cryptococcose au cours de l'infection à VIH. Service des maladies infectieuses, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc. 2015
- 22– M. Diop N.–M. Gaye D. Ka A. Dieye A. Massaly N.–M. Fall V.–MP. Cisse–Diallo K. Diallo–Mbaye N.–A. Lakhe L. Fortes–Deguenonvo C.–T. Ndour M. Soumare M. Seydi. Méningoradiculite craniospinale cryptococcique chez un sujet apparemment immunocompétent.2018

- 23– Mbuagbaw J, Bihilong M, Alfred KN. Cryptococcal meningitis and HIV in the internal medicine service at the yaoundé university teaching hospital, Cameroon. *AJNS* 2006;25:13—2.
- 24– Ouattaraa B, Eholieb SP, Adoubrync KD, et al. Retrospective study of bacterial and cryptococcal meningitis occurring in HIV adult patients in Abidjan. *J Mycol Med* 2007;17:82—6.
- 25– Bamba S, Barro–Traoré F, Sawadogo E, et al. Étude rétrospective des cas de cryptococcose neuroméningée au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso depuis l’accessibilité aux antirétroviraux au Burkina Faso. *J Mycol Med* 2012;22:30—4.
- 26– Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH. Wolters Kluwer France, Rueil–Malmaison: Doin éditeurs; 2011: 340.
- 27– Kadjoa K, Ouattaraa O, Adoubrynb K, et al. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée chez des sujets adultes infectés par le VIH dans le service de médecine interne du CHU de Treichville d’Abidjan (Côte d’Ivoire). *J Mycol Med* 2011;21:6—9.
- 28– H. Atarguine , O. Hocar , F. Abbad , H. Rais , M. Idalene , N. Tassi , N. Akhdari , R. Moutaj , S. Amal. Cryptococcose cutanée mimant un carcinome basocellulaire et révélant une atteinte systémique sur immunodéficience acquise. Chu de Marrakesh. 2015
- 29– Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clin Epidemiol.* 2014;6:169–82.
- 30– Pradeep Kumar Mada; Radia T. Jamil; Mohammed U. Alam. *Cryptococcus.* 2023.

- 31– Sodqi M, Marih L, Oulad Lahsen A, et al. Causes de décès de 91 patients ayant une infection à VIH traités par des antirétroviraux. Presse Med 2012;41:386—90.