

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE  
Union - Discipline- Travail

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



**UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES**

ANNEE ACADEMIQUE : 2013-2014

N°1674/14

**THESE**

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**Mlle. HADDAD ANGE DÉSIÉE**

**Bilan des examens biologiques de diagnostic  
de la cryptococcose neuroméningée au  
CeDReS de 2006 à 2010**

Soutenue publiquement le 29 Juillet 2014

**COMPOSITION DU JURY**

Président : Monsieur MALAN KLA ANGLADE, Professeur Titulaire  
Directeur de Thèse : Monsieur MENAN EBY HERVE, Professeur Titulaire  
Assesseurs : Monsieur YAPI ANGE DESIRE, Professeur agrégé  
: Madame KIKI BARRO PULCHERIE, Maitre -assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL  
ENSEIGNANT DE L'UFR DES  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES**

## **HONORARIAT**

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †

## **I. ADMINISTRATION**

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Monsieur BLAY Koffi
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

## **II. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT**

### **1. PROFESSEURS TITULAIRES**

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique
M	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mmes	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

## 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacologie
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU SIRANSY N.	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUATTARA Mahama	Chimie Thérapeutique
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
MM	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF NangaYessé	Bactériologie-Virologie

### **3.MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

### **4.MAITRES ASSISTANTS**

MM AMARI Antoine Serge G. Législation  
AMIN N'Cho Christophe Chimie Analytique  
Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie  
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique  
CLAON Jean Stéphane Santé Publique  
DEMBELE Bamory Immunologie  
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie  
EZOULIN Miezan Jean Marc Toxicologie  
GBASSI K. Gildas Chimie Minérale  
Mme KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie  
MM MANDA Pierre Toxicologie  
OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie  
Mmes SACKOU KOUAKOU Julie Santé Publique  
SANGARE Mahawa Biologie Générale  
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie  
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie Moléculaire

### **5.ASSISTANTS**

MM ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie  
ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie  
Mmes AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie  
AKA-ANY GRA Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

MM	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'DedeyAsher	Bactériologie-Virologie
	DALLY Laba	Galénique
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mmes	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
Mme	LEKADOU KORE Sylvie	Santé Publique
M	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
Mme	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques, Biophysique

M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

## **6.IN MEMORIUM**

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

## **III.ENSEIGNANTS VACATAIRES**

### **1. PROFESSEURS**

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

### **2. MAITRES DE CONFERENCES**

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
MM	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie

### 3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique



**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE  
L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES**

**I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	ZINZENDORF NangaYessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
	OUASSA Timothée	Maître Assistant
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

**II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégée
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître-Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante

### **III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur	SAWADOGO Duni	Maître de Conférences Agrégée Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DEMBELE Bamory SANGARE Mahawa AFFI-ABOLI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebé AYE YAYO Mireille KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistant Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

### **IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
Docteurs	AMIN N'cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI K. Gildas BROU Amani Germain KPAIBE Sawa André Philippe TRE Eric Serge	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistant Assistant

## **V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

## **VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistante
	DJOHAN Vincent	Maître-Assistant
	ANGORA Kpongbo Etienne	Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Assistant
	KONATE Abibatou	Assistante
	VANGA ABO Henriette	Assistante

## **VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteurs	AMARI Antoine Serge G. AKA-ANY Grah Armelle A.S. DALLY Laba Ismaël N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant Assistante Assistant Assistant

## **VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistant Assistante Assistante

## **IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégée
Docteurs	AMICHIA Attoumou M. DJADJI Ayoman Thierry Lenoir EFFO Kouakou Etienne IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Assistant Assistant Assistant Assistante



# DEDICACES

*La volonté est une porte ouverte vers la réussite,  
Et le courage en est le moteur.  
Elle est une succession de mérites,  
Qui peut être brisée par la moindre erreur.  
La réussite fait majeure partie de ton bonheur,  
Mais certes n'empêchera pas certains malheurs.  
Par tes efforts pour l'acquérir, Confiance en toi, tu gagneras  
Et dans chaque étape à franchir,  
De plus en plus fort, tu sortiras.  
Puis un jour viendra,  
Le fruit de ton travail tu récolteras.*

*Je dédie cette thèse :*

## *A DIEU, le Père tout puissant,*

*Je te rends grâce pour les œuvres que tu as accomplies.*

*Tu es digne de recevoir la gloire, et je veux chanter tes louanges.*

*Je t'offre cette nouvelle vie qui commence pour moi.*

*Je la mets sous le signe de la fidélité*

*fais qu'elle soit une longue ascension vers Toi,*

*et que chaque jour me trouve*

*plus riche de foi et d'amour.*

*Je t'offre tous ceux que j'aime.*

*Ne permets pas que je leur fasse défaut,*

*mais plutôt que je sois pour eux*

*le canal invisible de ta grâce*

*et que ma vie leur manifeste ton amour.*

*Je t'offre cette thèse, mon travail ainsi que toutes les tâches qui me  
seront désormais attribuées ;*

*Gloire te soit rendue pour des siècles et des siècles.*

*« L'Eternel est mon berger : je ne manquerai de rien ».*

*Psaumes 23 :1.*



## *A la Vierge Marie*

*Tous les âges te diront bienheureuse car tu tends vers nous une oreille attentive.*

*Aide-moi à toujours marcher dans tes pas.*

*Merci de m'avoir guidé jusque-là.*

*Que ta miséricorde m'accompagne tous les jours de ma vie.*

*Je te confie cette thèse et ce nouveau départ*

*Sainte Marie, mère de Dieu, priez pour nous.*

## *A mon père Wadih HADDAD*

*Mon très cher papa, je voudrais te dire un Merci particulier car tu as su m'inculquer la foi, la persévérance et la détermination en les choses auxquelles on croit.*

*C'est pourquoi ta présence ici en ce jour spécial de ma jeune vie est pour moi d'une importance absolue.*

*Merci pour tout l'amour et l'attention que tu m'as accordés car tout cela a constitué les ressources dans lesquelles je puisais une partie de mes forces afin d'atteindre mon objectif.*

*Que Dieu te bénisse abondamment.*

*A mon père Antoine HADDAD*

*Que Dieu notre Père céleste continue de te bénir et de veiller sur toi.*

*Tu m'as donné la chance de parvenir à cette étape de ma vie, et je t'en  
sais infiniment gré.*

*Puisse ainsi notre Seigneur te conduire dans ses grâces.*

## *A ma mère Ismelda FREEDOM*

*Ma petite maman chérie,*

*Tu n'as jamais cessé de croire en moi.*

*Me voilà aujourd'hui à la fin de mon parcours universitaire, et tu peux être fière de moi parce que je me suis surtout servie de ton courage, ta détermination et ton ardeur dans le travail.*

*Tes conseils et tes prières ont fait de moi une personne mature et déterminée,*

*Merci pour tout l'amour dont tu nous as comblés et puisse notre Dieu permettre que je ne puisse jamais te décevoir. Je ferai tout pour que tu sois toujours fière de moi,*

*Cette thèse, je te la dédie pour toute l'estime et l'amour que je te porte !*

*Que notre Seigneur se souvienne toujours de toi, et qu'il te bénisse au-delà de tes espérances.*

*A ma mère feu Emilienne ZEREKALE*

*Tu n'as certes pas pu être physiquement présente à mes côtés.*

*Mais je sais que là où tu es, tu pries et intercèdes pour moi.*

*Accueille cette thèse et que ton âme repose en paix.*

*A ma sœur et mes frères Michelle, Yann, Aurelien, David*

*Nous avons formé une famille unie et joyeuse.*

*Je me souviens encore de tous nos moments passés pendant notre enfance.*

*Je ne cesserai de prier pour vous afin que vous réussissiez dans toutes vos entreprises et que vous fassiez la fierté de papa et maman.*

*Soyez bénis.*

## *A la grande Famille HADDAD*

*Je remercie notre Dieu de m'avoir donné une famille si unie, si joyeuse, si solidaire et si spéciale.*

*Je tiens à vous dire merci, oncles et tantes, cousins et cousines, neveux et nièces pour votre présence dans ma vie et pour toutes les fois où vous m'avez soutenue.*

*Que notre Seigneur nous accorde toujours sa paix et son amour.*

*Recevez cette thèse en signe de toute ma gratitude.*

*A mon bienaimé Georges KADJA*

*Notre rencontre n'a pas été le fruit d'un hasard mais bien au contraire le fruit de mes prières.*

*Je bénis le Seigneur pour ses œuvres dans notre vie, et je prie qu'il achève ce qu'il a si bien commencé.*

*Te dire merci serait si peu par rapport à tout ce que tu as déjà fait pour moi.*

*Cette thèse est la nôtre, je te la dédie avec tout l'amour que je te porte.*

*Puisse notre Dieu toujours nous guider et nous accompagner durant ce cheminement.*



### *A ma mère en Christ Maman Reine Sidoine*

*Je voudrais juste te dire merci pour tes prières ; merci de m'avoir orientée sur le chemin de notre Seigneur.*

*Que notre Dieu continue de te restaurer et de te bénir.*

### *Au Docteur Mamadou OUARTARA*

*Notre très cher « Maderz », je n'arrive pas à trouver les mots qu'il faut tant tu nous as soutenues durant notre parcours. Je me souviendrai toujours de tout ce que tu as fait pour nous, et je ne cesserai de te confier à notre Seigneur pour qu'Il t'élève.*

*Merci, merci et merci pour tout.*

*A mes Pupuces Love GUEI, Mariam TRAORE, Carène MIEZAN, Marie-stella AHANIN, Armandine ANGBO, Mawa SANOGO*

*Mes amies, mes sœurs, mes condisciples,*

*Je ne pourrai décrire ici toute l'estime que j'ai pour vous et combien vous comptez pour moi.*

*Nous avons fondé une petite famille au sein de notre « Faculté ». Nous nous sommes toujours soutenues mutuellement, et c'est ensemble que nous parvenons à la victoire.*

*Je vous souhaite que du bonheur dans tous les domaines de votre vie, et que ce diplôme nous ouvre de grandes portes vers le monde professionnel afin que nous puissions mettre à profit tout ce que notre Seigneur nous a permis d'apprendre durant notre formation.*

*Puisse notre Seigneur vous combler de grâces et de bénédictions.*

*A mes filleul(e)s Aron YEBARTH, Kira-lynn KORANDJI*

*Vous êtes ma source d'inspiration et de motivation.*

*Je bénis notre Seigneur de la grâce qu'Il m'a faite d'être votre marraine.*

*Je vous dédie cette œuvre.*

*Au Docteur Mariam DOUMBIA CISSOKO*

*Vous m'avez appris le sens du travail et des responsabilités à travers ce travail que vous m'avez accordé.*

*Merci pour tous vos conseils et encouragements.*

*Que Dieu vous bénisse.*

*Au Docteur Albert PITTE,*

*Je voudrais vous exprimer toute ma gratitude pour l'opportunité que vous m'avez donnée de saisir.*

*J'ai énormément appris, et je ne cesse d'en apprendre auprès de vous quant au sens de la responsabilité professionnelle et du travail bien fait.*

*Comme un père pour moi, vous m'avez insufflé l'assiduité et l'abnégation au travail ainsi que la culture des objectifs à atteindre.*

*Que DIEU vous bénisse.*

*A mes « collègues » Docteur Christian PITTE, Docteur Francine DJIDJI-PITTE, Docteur ETTE NATCHIA, Docteur Laurent KOUAME, Docteur Laulo KOBENAN, Docteur Valérie KODIA-NIANGORAN*

*Au milieu de vous, j'ai appris et expérimenté avec une totale satisfaction l'esprit d'équipe.*

*Ainsi dans l'optique des résultats qui nous ont souvent été assignés, nous avons toujours réussi à former un vrai groupe, voire une véritable famille.*

*Que la joie et la paix de Notre Seigneur continuent encore et toujours d'illuminer vos cœurs.*

*A mes amies Habiba BAKAYOKO, Carine HAIDARA Danielle AYIBA, Benedicte IDA, Monique FALOLA, Désirée DJOMAN-N'DORI*

*Seul notre Dieu sait combien j'ai de bonnes pensées à votre égard. Je voudrais juste vous dire merci d'être toujours là quand j'ai besoin de vous.*

*Merci de m'avoir apporté votre soutien et de m'avoir porté dans vos prières.*

*Je vous prie de bien vouloir accepter cette thèse.*

*Que notre Seigneur veille toujours sur vous et vous comble de grâces.*

# Remerciements

*Aux Docteurs :*

- *Hugues ALLANI*
- *Fulgence KASSI*
- *Alain KACOU*
- *Cyrille YORO*

*Vos prières et bénédictions m'ont conduite à ce jour.*

*Infini merci*

*A tous ceux pour qui j'ai de la sympathie et que je n'aurais pas cité.*

**A nos Maîtres  
et Juges**



## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

### **Monsieur le Professeur MALAN KLA ANGLADE**

- *Professeur Titulaire de Chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Doyen honoraire de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Directeur du Laboratoire National de la Santé Publique*
- *Membre du conseil national de l'Ordre des Pharmaciens*
- *Responsable du DESS de contrôle de qualité des médicaments, aliments, et produits cosmétiques*
- *Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie de France*
- *Membre de l'Académie des Sciences, des Cultures, des Arts et de la Diaspora (ASCAD)*
- *Membre de la Société des Experts Chimistes de France*
- *Officier dans l'ordre du mérite de l'Enseignement Supérieur*
- *Commandeur de l'ordre de l'Enseignement Supérieur*
- *Chevalier dans l'ordre de la Santé Publique*
- *Expert de l'OMS*

### ***Cher Maître,***

*La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail ne nous surprend pas ; vous vous êtes montré toujours disponible.*

*Vos solides connaissances, votre simplicité, votre humilité et surtout votre indéfectible sens de la perfection font de vous un enseignant admirable.*

*Veillez recevoir, Cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude et de notre profond respect.*

## **A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

### **Monsieur le Professeur MENAN Eby Ignace Hervé**

- *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan*
- *Chef du Département de Parasitologie – Mycologie – Zoologie – Biologie Animale*
- *Docteur ès Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Montpellier I*
- *Directeur du Centre de Diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS)*
- *Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire*
- *Officier supérieur des Forces Armées Terrestres de Côte d'Ivoire*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993)*
- *Lauréat du prix PASRES-CSRS des trois meilleurs chercheurs ivoiriens 2011*
- *Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM)*
- *Secrétaire Général adjoint de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP)*
- *Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNL*
- *Membre du groupe français des « Experts de Biologie du VIH » ESTHER*
- *Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire*
- *Membre du conseil scientifique de l'Université FHB*

***Cher Maître,***

*Permettez-moi de vous adresser mes sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail.*

*Vos qualités scientifiques et humaines font de vous un grand Maître. Ce travail, je l'espère, aura répondu à vos exigences de scientifique averti.*

*Veillez recevoir, Cher Maître, l'expression de notre haute considération et de notre profonde gratitude.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### **Monsieur le Professeur YAPI ANGE DESIRE**

- *Pharmacien ;*
- *Maître de conférences agrégé de Chimie Thérapeutique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan*
- *Chef du département de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Docteur de l'université de Montpellier I*
- *Ancien chef de service de la pharmacie du CHU de Yopougon*
- *Ancien Directeur de la pharmacie et du médicament*
- *Directeur général de la Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique (NPSP)*
- *Lauréat du prix de recherche 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique (Côte d'Ivoire)*
- *Membre de la Société Ouest-africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre du réseau africain des Pharmaciens hospitaliers*

### ***Cher Maître,***

*Votre simplicité et votre amour pour le travail bien fait ont suscité en nous une très grande admiration.*

*Veillez recevoir, Cher Maître, le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### **Madame le Docteur KIKI BARRO PULCHERIE**

- *Docteur en pharmacie ;*
- *Maître Assistante de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Pharmacienne hospitalière à la pharmacie du CHU de Treichville ;*
- *Biologiste des hôpitaux (CES de parasitologie-mycologie, CES de biochimie, CES d'Immunologie, DEA de Biologie humaine et tropicale) ;*
- *Ancienne Interne des hôpitaux d'Abidjan (lauréat du concours 1994) ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie.*

***Cher Maître,***

*La femme de Science que vous êtes, exerçant son métier avec abnégation et rigueur, suscite en nous une admiration particulière.*

*Aussi, grande est notre satisfaction de vous avoir dans ce jury.*

*Veillez trouver ici, Cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.*



TABLE DES MATIERES

<b><i>Abréviations</i></b> -----	XXVIII
<b><i>Liste des tableaux</i></b> -----	XXX
<b><i>Liste des figures</i></b> -----	XXXI
<b>INTRODUCTION</b> -----	1
<b><i>Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE</i></b> -----	4
<b>CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA CRYPTOCOCCOSE</b>	
<b>NEUROMENINGEE</b> -----	5
<b>I-EPIDEMIOLOGIE DE LA CNM</b> -----	5
1-Agent pathogène-----	5
2-Repartition géographique-----	10
3-Mode de transmission et physiopathologie-----	11
3-1 Pathogénicité-----	11
3-2 Mécanismes de défense-----	12
3-3 Facteurs prédisposants-----	13
3-4 Raisons de l'atteinte élective du système nerveux central (SNC) -----	13
<b>II-ASPECTS CLINIQUES DE LA CNM</b> -----	14
A- Différents stades -----	14
B- Signes cliniques -----	15
<b>III-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA CNM</b> -----	20
<b>IV-TRAITEMENT DE LA CNM</b> -----	21
<b>CHAPITRE II : PRESENTATION DU CADRE DE L'ETUDE</b> -----	22
<b>I- SITUATION GEOGRAPHIQUE</b> -----	22
<b>II- HISTORIQUE</b> -----	22
<b>III- MISSIONS ACTUELLES</b> -----	23
<b>IV- ORGANISATION</b> -----	23
IV-1 Structure -----	23
IV-2 Personnel -----	24

IV-3 Equipement -----	24
<b>V- ACTIVITES -----</b>	<b>26</b>
<i>Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE-----</i>	<i>28</i>
<b>CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES-----</b>	<b>29</b>
<b>I- DESCRIPTION DE L'ETUDE -----</b>	<b>29</b>
I-1 Type d'étude -----	29
I-2 Lieu de l'étude -----	29
I-3 Population étudiée -----	29
<b>II- RECUEIL DES DONNEES -----</b>	<b>30</b>
<b>III- DESCRIPTION DES METHODES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE -----</b>	<b>30</b>
III-1 Examen direct à l'encre de Chine -----	31
III-2 Culture et identification-----	31
III-3 Recherche de l'antigène soluble -----	33
<b>IV- DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES -----</b>	<b>34</b>
<b>CHAPITRE II : RESULTATS-----</b>	<b>35</b>
<b>I- CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE -----</b>	<b>35</b>
I-1 Répartition de la population selon l'année -----	35
I-2 Répartition de la population selon le sexe -----	36
I-3 Répartition de la population selon l'âge -----	37
I-4 Répartition de la population selon l'origine-----	38
<b>II- TAUX DE POSITIVITE DES EXAMENS DE RECHERCHE DU CRYPTOCOQUE -----</b>	<b>39</b>
II-1 Taux de positivité des examens -----	39
II-2 Taux de positivité des examens selon l'année -----	40
II-3 Taux de positivité des examens selon le sexe -----	41
II-4 Taux de positivité des examens selon l'âge -----	43
II-5 Taux de positivité selon l'origine-----	45

<b>III- DONNEES PARACLINQUES -----</b>	<b>46</b>
III-1 Examen macroscopique du LCR -----	46
III-2 Examen cytologique du LCR -----	47
III-3 Paramètres biochimiques du LCR-----	48
III-4 Examen mycologique du LCR-----	49
III-5 Sérologie rétrovirale-----	50
III-6 Typage lymphocytaire -----	51
<b>CHAPITRE III : DISCUSSION-----</b>	<b>52</b>
<b>CONCLUSION-----</b>	<b>60</b>
<b>RECOMMANDATIONS-----</b>	<b>63</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES-----</b>	<b>65</b>



## **ABREVIATIONS**

<b>ANRS</b>	: Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales
<b>CeDReS</b>	: Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses
<b>CNM</b>	: Cryptococcose Neuroméningée
<b>EDEC</b>	: Examen direct à l'encre de chine
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance
<b>INFAS</b>	: Institut National de Formation des Agents de Santé
<b>LBA</b>	: Lavage broncho-alvéolaire
<b>LCR</b>	: Liquide Céphalorachidien
<b>MAE</b>	: Ministère des Affaires Etrangères
<b>NHLS</b>	: National Health Laboratory Service
<b>OR</b>	: Odds ratio
<b>ORL</b>	: Oto-Rhino-Laryngologie
<b>P</b>	: Variable de signification
<b>PAC-CI</b>	: Programme national de lutte contre le SIDA, Agence nationale recherche sur le SIDA, Coopération française en Côte d'ivoire
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>PL</b>	: Ponction lombaire
<b>PPH</b>	: Pneumo Phtisiologie

- QASI** : Programme international d'évaluation de la qualité pour la numération des sous-populations de lymphocytes T
- QBC** : Quantitative Buffy Coat
- RR** : Risque Relatif
- SC** : Sabouraud Chloramphenicol
- SCAC** : Service de Coopération et d'Actions Culturelles de l'ambassade de France
- SIDA** : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
- SMIT** : Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- USAC** : Unité de Soins Ambulatoires et de Conseils
- VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Répartition de la population selon l'âge-----	37
Tableau II: Taux de positivité des examens de recherche du cryptocoque-----	39
Tableau III : Tableau de contingence (sexe et cryptococcose) -----	42
Tableau IV : Tableau de contingence (âge et cryptococcose) -----	44
Tableau V : Taux de positivité des examens selon le centre de provenance-----	45
Tableau VI : Aspect macroscopique du LCR-----	46
Tableau VII : Examen cytologique du LCR des sujets infectés-----	47
Tableau VIII : Paramètres biochimiques du LCR-----	48
Tableau IX : Tableau de contingence (sérologie rétrovirale et cryptococcose)---	50
Tableau X : Typage lymphocytaire-----	51

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Ultrastructure de <i>Cryptococcus neoformans</i> -----	8
Figure 2 : Levures bourgeonnantes de cryptocoque à l'encre de Chine -----	31
Figure 3: Colonies de <i>Cryptococcus neoformans</i> après 3 jours -----	32
Figure 4 : Colonies de <i>Cryptococcus neoformans</i> après 7 jours -----	32
Figure 5 : Répartition de la population étudiée selon l'année-----	35
Figure 6: Répartition de la population selon le sexe-----	36
Figure 7 : Répartition de la population selon le centre de provenance-----	38
Figure 8: Taux de positivité des examens selon l'année-----	40
Figure 9: Taux de positivité des examens selon le sexe-----	41
Figure 10 : Taux de positivité des examens selon l'âge-----	43
Figure 11: Examen mycologique du LCR-----	49



# **INTRODUCTION**

La cryptococcose neuroméningée (CNM), encore appelée torulose ou blastomycose Européenne ou « maladie de BUSSE-BUSCHKE », est une mycose cosmopolite due à *Cryptococcus neoformans*, une levure encapsulée remarquable par son tropisme pour le système nerveux central et par l'expression de son pouvoir pathogène à la faveur d'une immuno dépression, notamment cellulaire [36]. Elle constitue la deuxième affection opportuniste fatale au cours du SIDA [49], et elle affecte surtout les malades à un stade avancé de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), dans les pays où les trithérapies sont insuffisamment utilisées.

Selon le rapport national de l'ONUSIDA sur la Côte d'Ivoire, la prévalence du VIH dans la population générale était estimée à environ 3,7 % en 2012 [7].

On estime ainsi que *Cryptococcus neoformans* est responsable de 650.000 décès chaque année chez les patients atteints du SIDA et de plus de décès en Afrique subsaharienne que la tuberculose [32].

Elle représente la première cause de méningite chez l'adulte en Afrique [52,70].

Le pronostic de cette affection est très souvent sévère, et le diagnostic est rarement établi du vivant du malade.

Le VIH ainsi que les maladies opportunistes qui l'accompagnent constituent aujourd'hui de véritables problèmes de santé publique et posent (surtout la cryptococcose) de réels problèmes diagnostiques et thérapeutiques [52,70].

Un diagnostic précis devant les principaux signes d'appels pourrait, de ce fait, améliorer le pronostic.

Une étude réalisée au Centre hospitalo-universitaire de Treichville à Abidjan (Côte d'Ivoire) en 2009, fait état d'une diminution de la prévalence de cette infection opportuniste chez les sujets au stade SIDA, en rapport avec une amélioration de l'accès à la trithérapie [8]. Cependant, la mortalité reste élevée, nécessitant d'intensifier les campagnes de lutte contre le VIH/SIDA en termes de dépistage de traitement.

Il nous est paru donc nécessaire d'étudier les aspects actuels de la CNM et de faire le point sur l'évolution de cette pathologie à Abidjan.

C'est dans ce cadre que nous nous sommes proposé de mener cette étude dont l'objectif principal est de faire le bilan des résultats des examens biologiques de diagnostic de la CNM au CeDReS de 2006 à 2010.

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- ❖ Calculer le taux de positivité de la recherche de la cryptococcose neuroméningée au CeDReS de 2006 à 2010 ;
- ❖ Déterminer les variables vrai positifs et vrai négatifs et calculer la sensibilité et la spécificité ;
- ❖ Rechercher l'influence des paramètres démographiques, sociaux et clinico-biologiques sur la survenue de la CNM.

Notre étude ainsi définie s'articule autour de deux grandes parties :

- la première partie est consacrée à la revue de la littérature sur la cryptococcose ;
- la deuxième, quant à elle, concerne notre étude expérimentale comportant entre autres, les résultats, la discussion qui en découle et des recommandations.

**PREMIÈRE PARTIE :**  
**REVUE DE LA LITTÉRATURE**



## CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA CRYPTOCOCCOSE NEUROMENINGEE

### I. EPIDEMIOLOGIE DE LA CNM

#### 1. Agent pathogène

La cryptococcose neuroméningée est une affection mycosique due à un champignon levuriforme appelé *Cryptococcus neoformans*, qui est l'espèce la plus pathogène pour l'homme [36].

##### ➤ Historique

Anciennement dénommée blastomycose européenne, torulose ou maladie de «Busse-Buschke », la cryptococcose a été décrite pour la première fois en 1894. Otto Busse et Abraham Buschke, deux médecins allemands, isolent un microorganisme à partir d'une lésion tibiale chez une jeune femme de 31 ans [51]. La même année, en Sardaigne, Franscesco Sanfelice isole la levure qu'il découvre capsulée dans une culture de jus fermenté de pêche [29]. Il nommera cette souche *Saccharomyces neoformans*. En 1895, il démontre sa pathogénicité en inoculant la souche à des animaux de laboratoire.

Puis en 1896, le français Ferdinand Curtis décrit un nouveau cas de cryptococcose. Il renommera cette souche isolée d'une lésion de la hanche *Saccharomyces subcutaneous tumefaciens* [9]. Par la suite, une cinquantaine de synonymes ont été utilisés [11].

Ainsi, dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, ces trois descriptions ont suggéré, d'une part, la nature saprophyte dans l'environnement et, d'autre part, le pouvoir pathogène de *C. neoformans* pour l'homme.

Depuis son identification, ce champignon levuriforme a été reconnu comme agent pathogène pour l'homme et d'autres mammifères (cheval, chien, chat, vache, singe...) [79, 31, 19, 72,41]. Cependant, les lapins et les oiseaux ne développent

pas la maladie car leur température corporelle élevée (supérieure à 40°C) empêche la croissance et la dissémination des levures.

Cette infection rare au cours de la première moitié du vingtième siècle, avec seulement 300 cas par an dans le monde, s'est répandue de façon exponentielle ces dernières années [72]. Au début des années 1980, on observe une nette recrudescence des infections dues à ce champignon du fait de la pandémie du SIDA. Elle constitue une des infections opportunistes les plus fréquentes au cours du SIDA.

Depuis, son incidence reste de 2 à 5% en Europe et aux Etats-Unis, mais elle atteint toujours les 15 à 35% en Afrique [23,70]. A partir de 1970, les travaux génétiques, biochimiques et épidémiologiques ont permis de subdiviser l'espèce *C. neoformans*, en 2 variétés différentes et d'individualiser l'espèce *C. gattii*.

### ➤ Morphologie

Les levures du genre *Cryptococcus* sont des organismes unicellulaires. Elles se présentent sous forme sphérique ou ovoïde de 3 à 7 µm en moyenne, avec une paroi épaisse doublée d'une capsule gélatineuse caractéristique. Cette capsule est plus ou moins épaisse selon les souches, leur environnement *in vivo*, la nature du milieu de culture (capsule importante sur milieu gélosé maltosé à 37°C). Ces levures sont capables de relarguer de l'amidon dans le milieu ambiant. Ce caractère métabolique constitue, par ailleurs, un des éléments du diagnostic différentiel avec les levures du genre *Rhodotorula* [8,35].

Elles se reproduisent par bourgeonnement, généralement unique, mais parfois multipolaire. Les bourgeons sont reliés à la levure mère par un col étroit et peuvent former exceptionnellement des pseudo filaments [8].

### ➤ **Ultrastructure (figure 1)**

En microscopie électronique, les différentes parties du cryptocoque sont [1,4] :

#### ▪ **La capsule**

Elle est de nature polysidique. Elle comprend deux macromolécules : le galactoxylomannane et le glucuronoxylomannane.

#### ▪ **La paroi**

Son épaisseur est de l'ordre de 50 nanomètres.

Elle comprend :

- une couche externe : dense aux électrons, riche en mannoprotéines et renfermant de la chitine,
- une couche moyenne : claire aux électrons, riche en glucanne,
- une couche interne : dense aux électrons, de nature protéique ou glycoprotéique.

#### ▪ **La membrane plasmique**

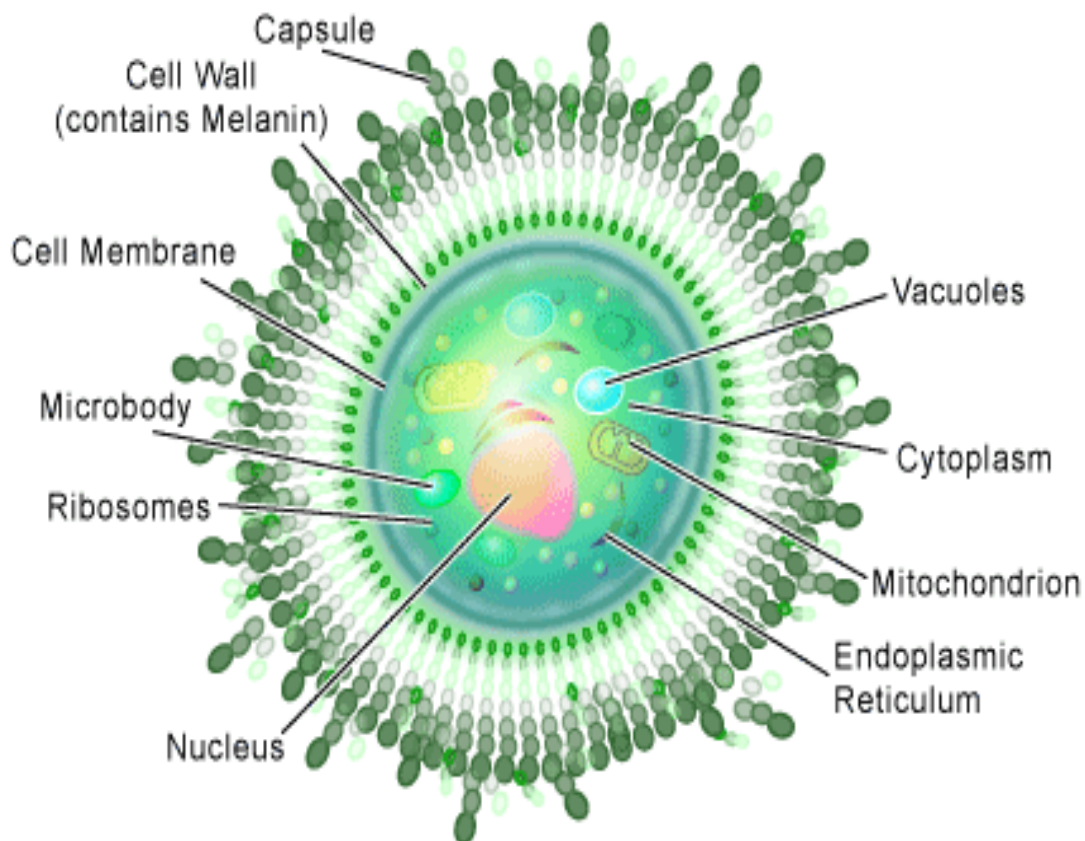
Elle adhère à la paroi.

#### ▪ **Le cytoplasme**

Il contient des mitochondries, des ribosomes, des vacuoles, des granules lipidiques, un réticulum endoplasmique.

#### ▪ **Le noyau**

Le noyau possède une membrane claire, et son matériel chromatique est généralement désintégré au lieu de former un nucléole défini.



**Figure 1 : Ultrastructure *Cryptococcus neoformans* [16]**

➤ Taxonomie

Le genre *Cryptococcus* appartient au [7]:

- Règne : Végétal
- Groupe : Eucaryotes
- Sous-groupe : Mycophytes
- Phylum : Eumycophyta
- Sous-phylum : Basidiomycophytina
- Ordre : Filobasidiales
- Classe : Basidiomycetes
- Famille : Cryptococcaceae
- Genre : *Cryptococcus*

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

\**Cryptococcus neoformans* (2 variétés) et *Cryptococcus gattii* (2 sérotypes) sont les deux espèces pathogènes majeures ;

\* *Cryptococcus albidus* a été isolé de LCR, de lésions pulmonaires et du sang chez quelques patients infectés par le VIH ou séronégatifs [52] ;

\* *Cryptococcus laurentii* est saprophyte des fruits, des graines, des débris végétaux et de l'eau de mer. Il a été isolé de lésions cutanées, d'un cas de méningite, d'abcès du poumon. Il pousse mal à 37°C, et son caractère pathogène est discutable [52] ;

\* *Cryptococcus curvatus* et *Cryptococcus diffluens* ont été isolés de LCR ou d'hémoculture de patients atteints de SIDA ;

\* *Cryptococcus uniguttulatus* a été isolé à partir d'un onyxis en 1934 et retrouvé chez des patients atteints de bronchites en France.

Les autres espèces ne sont *a priori* pas pathogènes chez l'homme ou l'animal, mais rapportées chez quelques patients (colonisation plutôt qu'infection?). On peut citer :

-*Cryptococcus ater* ;

-*Cryptococcus gastricus*.

### ➤ **Biotope**

*C. neoformans* vit à l'état libre en saprophyte dans la nature et dans le sol enrichi en matières organiques.

Il est retrouvé fréquemment dans les fientes de pigeons (très riches en acide urique, xanthine, guanine et créatinine) pour son développement et à la genèse des formes sexuées. On le retrouve parfois dans les fientes de moineaux, perdrix, serins, poules, aigles. Les fruits et le lait peuvent également le véhiculer [38, 68,77].

En Afrique, il a été retrouvé dans la poussière domestique récoltée au domicile de patients atteints de cryptococcose associée au SIDA [77].

Il est très résistant dans le milieu extérieur : plus de 16 mois dans le sable et 2 ans dans la terre humide et ombragée avec un pH de 6,8 à 7,2. Son développement s'arrête à partir de 39°C. C'est la raison pour laquelle il ne peut pas se multiplier dans le tractus digestif du pigeon [36], mais il survit dans le jabot où la température est nettement plus basse.

*C. neoformans gattii* n'a, à ce jour, pas été isolé du sol [36]. Sa niche écologique est constituée par les forêts d'*Eucalyptus camaldulensis* [68]. Cette variété a été décrite dans les fèces des animaux se nourrissant de cette plante.

## 2-Repartition géographique

Il existe deux variétés de *C. neoformans*: la variété *grubii*, ubiquitaire et responsable de la majorité des cas de cryptococcoses et la variété *neoformans*, présente principalement en Europe (responsable de 20% des cryptococcoses en France) [24].

Les souches de la variété *grubii* provoquent des maladies plus graves chez l'homme que les souches de la variété *neoformans* [25].

*C. gattii* serait limité aux zones tropicales et subtropicales d'Afrique, d'Asie du sud-est [50]. Cette levure est même endémique en Australie et en Papouasie Nouvelle-Guinée, mais des études récentes relatent à présent une distribution plutôt mondiale.

En effet, en 1999, *C. gattii* a été retrouvée en zone tempérée. Elle est ainsi devenue émergente sur l'île de Vancouver et en Colombie Britannique (Canada), avec une des incidences les plus élevées à travers le monde, créant ainsi un nouveau foyer endémique [32, 18]. De plus, il a été observé une propagation du champignon depuis l'île de Vancouver vers, d'une part, les basses terres continentales de la Colombie Britannique et d'autre part, vers les Etats de Washington et de l'Oregon aux Etats-Unis.

### **3- Mode de transmission et physiopathologie**

#### **3-1 Pathogénicité**

La contamination se ferait essentiellement par voie respiratoire, par inhalation des levures présentes dans l'environnement [22]. Après pénétration dans les alvéoles pulmonaires, les levures entreraient en dormance probablement dans les macrophages alvéolaires et, ce, pendant de nombreuses années [34]. Lors de l'apparition d'un déficit immunitaire, elles pourraient se « réveiller », se multiplier dans les poumons, provoquant une pneumopathie [61]. Dans la majorité des cas, le pathogène passe alors dans la circulation sanguine et dissémine dans l'organisme provoquant une méningo encéphalite et l'infection d'autres tissus (peau, foie, rein ...) [25]. Une méningite cryptococcique non traitée est fatale dans 100% des cas et même après traitement, le taux de mortalité reste de 10 à 15%.

Cela dit, l'infection ne se transmet pas d'homme à homme, sauf dans de rares cas de greffes d'organes contaminés.

*C. neoformans* serait aussi responsable de méningites ou de pneumopathies chez le cheval [72], ainsi que de graves mammites chez les bovins, les moutons et les chèvres. Le passage de levures dans le lait pourrait constituer un risque pour la santé publique, mais la pasteurisation permet la destruction des levures [3].

La cryptococcose demeure également la mycose profonde la plus fréquente chez le chat, provoquant le plus souvent des lésions du nasopharynx [62]. Elle survient souvent chez des chats infectés par le FIV (virus de l'immunodéficience féline), provoquant un équivalent de « SIDA ». Elle touche également les chiens qui développent des anomalies du système nerveux central et des yeux.

*C. gattii*, quant à lui, provoque des infections disséminées chez les koalas [55].

Dans tous les cas (infections par *C. neoformans* ou *C. gattii*), il n'y a pas de transmission de l'animal à l'homme.

### 3-2 Mécanismes de défense

L'immunité cellulaire est responsable de l'importante résistance naturelle à la maladie. Ces mécanismes ont été établis grâce aux études expérimentales.

Sur un modèle d'infection pulmonaire chez la souris, on a pu mettre en évidence que les polynucléaires neutrophiles (PN) détruisent dans un premier temps la plupart des cryptocoques.

Secondairement, l'infiltration monocyttaire devient prédominante [36]. Les PN et les monocytes humains peuvent ingérer et tuer les cryptocoques *in vitro*. Les macrophages, les cellules NK (Natural Killer) et les lymphocytes T peuvent également tuer, ou au moins inhiber la croissance des cryptocoques *in vitro*. Le principal facteur de résistance du cryptocoque à la phagocytose est sa capsule [59]. La protéine d'enveloppe gp 120 du VIH inhibe la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires humains envers le cryptocoque [36]. De même, dans des cultures cellulaires infectées par le VIH, une très forte accentuation de polysaccharide capsulaire cryptococcique augmente la production d'antigène (Ag) P24, suggérant la possibilité d'une stimulation de l'infection virale.

Il existe également des mécanismes de défense humoraux. Les anticorps anti-cryptococciques et le complément ne sont pas directement lytiques pour le champignon mais sont des éléments majeurs de certains mécanismes de défense cellulaire pour le champignon, notamment en stimulant l'action anti-cryptococcique des macrocytes et des lymphocytes [36].



### **3-3 Facteurs prédisposants**

Il existe une résistance naturelle importante à cette infection car les observations cliniques rapportées étaient relativement rares avant l'épidémie de SIDA (80 à 90 % des cas de cryptococcose).

La cryptococcose atteint également les patients porteurs d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire. L'infection survient lorsque le taux de CD4 est inférieur à  $100/\text{mm}^3$  [21, 58,80].

Après le SIDA, la transplantation est le principal facteur de risque en raison de l'emploi de doses importantes de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs.

La cyclosporine A ne semble pas prédisposer à l'infection car, bien que responsable d'une immunosuppression cellulaire, elle inhibe la multiplication de *C. neoformans in vivo* et *in vitro* [36].

La cryptococcose est également fréquente au cours des lymphomes et de la sarcoïdose. Certains patients n'ont pas de facteurs de risques apparents. Dans ce groupe, les hommes sont plus nombreux que les femmes, et l'existence d'une susceptibilité d'origine génétique a été rapportée [36].

### **3-4 Raisons de l'atteinte élective du système nerveux central (SNC) [36,80]**

Les facteurs solubles anti-cryptococciques, présents dans le sérum, sont pratiquement absents dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) qui est un bon milieu de culture pour le cryptococque. La réaction inflammatoire dans le LCR est quasiment absente, ce qui est sans doute en rapport avec une anomalie locale des facteurs chémotactiques et opsonisants.

Enfin, la concentration portale en dopamine du SNC pourrait servir de substrat à la production de mélanine par le cryptococque, permettant la prolifération de levures plus virulentes.

## II. ASPECTS CLINIQUES DE LA CNM

### A- Différents stades

#### 1) Au début

La présentation clinique de la cryptococcose dépend en partie, comme on l'a vu, de la variété de *C. neoformans* impliquée, voire à l'intérieur d'une même variété, du sérotype.

Elle est également différente selon le statut immunitaire de l'hôte : évolution plutôt aiguë chez l'immunodéprimé, avec une maladie souvent d'emblée disséminée ; évolution plus chronique chez l'immunocompétent, localisée, parfois fluctuante (le « Waxing and waning » des anglo-saxons), entrecoupée de périodes asymptomatiques [36].

#### 2) Phase d'invasion

La porte d'entrée est pulmonaire dans la très grande majorité des cas.

Cependant, des cas de transmission suite à une greffe d'organe ont été décrits [80]. Actuellement, aucun cas de transmission interhumaine directe par voie respiratoire n'a été décrit [36].

#### 3) Phase d'état

L'histoire naturelle de la maladie évolue en plusieurs phases : forme primaire, localisée aux poumons, asymptomatique ou non, dissémination par voie aérienne, sanguine et lymphatique responsable d'une forme neuroméningée et/ou septicémique [30].

#### 4) Évolution

Le délai moyen de la symptomatologie est de 15 jours pour les auteurs africains [47] et moins d'une semaine pour les séries européennes. Cela s'explique par des raisons socio-économiques.

## **B- Signes cliniques**

- Selon le terrain [80] :

Chez le sujet immunocompétent, les notions classiques ont été peu modifiées au cours des dernières années. Les principales particularités sont :

- le plus grand intérêt dans cette population de la recherche d'un mode de contamination (voyage en zone tropicale, contact avec une source potentiellement contaminante, inoculation cutanée);
- le début souvent insidieux de la maladie et l'évolution fluctuante, parfois spontanément résolutive, compliquant le diagnostic ;
- le caractère plus souvent plus localisé, avec des formes pseudo tumorales (notamment pulmonaires, cérébrales);
- la réponse plus lente face au traitement antifongique, nécessitant parfois le recours à la chirurgie : des séquelles plus importantes, mais une mortalité globale plus faible que chez l'immunodéprimé.

- Selon la symptomatologie :

→ Les formes asymptomatiques, découvertes de façon fortuite sur un examen systématique du LCR chez un patient immunodéprimé sévère dans un état de cachexie avec asthénie, somnolence, amnésie (forme chronique).

→ Les formes paucisymptomatiques, où on observe les céphalées isolées, fièvre isolée, des crises comitiales. Ces formes surviennent volontiers sur un déficit avancé de l'immunité à médiation cellulaire [31].

→ Les formes associées : ces formes sont découvertes suite à une recherche systématique de *Cryptococcus neoformans* dans le LCR. Cette ponction lombaire, légitime et justifié par la présence d'un syndrome méningé franc d'installation rapide, montrera après colorations et cultures sur milieux appropriés la présence de

bactéries cohabitant avec le cryptococque. Cette forme survient le plus souvent sur le terrain immunodéprimé [36].

- Selon la localisation

⇒ **L'Atteinte neurologique**

C'est la localisation la plus fréquente, et selon les régions du monde, elle peut atteindre jusqu'à 10 % des personnes souffrant de SIDA [58]. Elle survient dans un contexte d'immunodépression avancée ( $CD4 < 50$ ) [81].

Elle réalise une méningo-encéphalite subaiguë ou chronique. Les manifestations cliniques sont, en règle générale, d'installation d'autant plus rapide que le sujet est plus immunodéprimé (SIDA, patient sous corticothérapie à forte dose) bien que des observations de cryptococcose neuro-méningée de découverte fortuite aient été rapportées sur ce terrain [8,47,66].

Les patients porteurs d'une forme chronique peuvent présenter des manifestations atypiques (fatigue, amaigrissement, perte de mémoire) pendant plusieurs semaines ou mois entrecoupées de périodes totalement asymptomatiques [19].

Le symptôme le plus fréquent est la présence de céphalées (frontales, temporales ou rétro orbitaires), résistantes aux antalgiques.

Les nausées, l'irritabilité, la somnolence, les troubles du comportement et du caractère sont également fréquents. La fièvre est souvent présente, rarement supérieure à 39°C. Le syndrome méningé avec raideur de la nuque n'est retrouvé que dans environ 30 % des cas [36]. L'atteinte d'un nerf crânien est évocatrice dans 2 % des cas [36, 80].

Les crises convulsives surviennent, en général, tardivement dans l'évolution de la maladie. Devant l'existence de troubles neurologiques, fébriles ou de signes d'hypertension intracrânienne chez un sujet immunodéprimé, il est, en règle générale, réalisé un scanner cérébral. Celui-ci est habituellement normal ou révèle

des anomalies non spécifiques comme une atrophie cortico-sous-corticale ou une dilatation ventriculaire.

Le LCR est, en général, hypertendu et clair (la PL soulage transitoirement le patient). Les éléments y sont nombreux mais ne dépassent pas  $800/\text{mm}^3$  à prédominance de polynucléaires neutrophiles qui ont cependant été décrits [36]. La protéinorrachie est élevée (supérieure à 0,49 g/l et peut atteindre 6 g/l) [56], la chlorurachie basse, la glycorachie effondrée (inférieure à 0,30 g/l). Chez les patients très immunodéprimés, le LCR peut être normal sur le plan cellulaire et biochimique, mais le cryptocoque poussant en culture [39, 82].

#### ⇒ **L'atteinte pulmonaire**

Elle est souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Chez le sujet séropositif, elle s'accompagne de signes fonctionnels dans 5 à 25 % des cas : dyspnée, toux avec expectoration minime, parfois hémoptoïque, douleurs thoraciques, fièvre. L'auscultation est généralement normale. Chez le sujet très immunodéprimé, l'atteinte cryptococcique peut réaliser un syndrome de détresse respiratoire aiguë [10, 36].

Les aspects radiologiques sont variables [6, 39] :

- opacités très intra parenchymateuses, uniques ou multiples, siégeant préférentiellement au sommet, aspects plus volontiers retrouvés chez les patients immunocompétents;
- pneumopathie interstitielle, segmentaire ou bilatérale, et qui évolue volontiers vers la fibrose;
- l'atteinte pleurale, ganglionnaire ou l'existence de carence sont rares ;
- miliaires chez les patients sévèrement immunodéprimés.

En fait chez le sujet séropositif, rien ne peut distinguer cliniquement ou radiologiquement l'atteinte cryptococcique d'une autre infection opportuniste, et hormis la coexistence des signes pulmonaires avec une méningo-encéphalite, seul le lavage broncho alvéolaire (LBA) permettra d'établir le diagnostic [8].

Elle précède habituellement l'atteinte neuro-méningée [20].

⇒ **L'atteinte cutanée**

Elle résulte toujours d'une dissémination hématogène. L'atteinte cutanée survient dans 10 % des cas et témoigne de la dissémination de l'infection [36]. Les lésions sont d'aspect variable, indolores et prédominent à la face et au cuir chevelu [12].

La lésion typique est une papule qui grossit en pustule ombiliquée finissant par s'ulcérer, des masses sous-cutanées ou d'ulcérations à bords irréguliers. Chez les patients atteints de SIDA, elles peuvent ressembler à des lésions de *Molluscum contagiosum* [12].

Le siège préférentiel de ces lésions est le visage et les extrémités, sans adénopathie satellite associée. Certaines lésions atypiques simulent une vésicule d'herpès.

⇒ **L'atteinte osseuse**

Elle s'observe dans 5 à 10 % des cas. Elle se manifeste par des abcès froids d'aspect pseudo tuberculeux siégeant au niveau des os plats (crâne, côte) et des vertèbres (apophyses) [42]. Le cryptocoque a, comme les autres champignons, une préférence pour les épiphyses, les os du crâne et les vertèbres. L'os est, en général, lysé par le développement d'un abcès qui peut s'extérioriser à la peau [12]. Les lésions osseuses n'ont pas d'aspect radiologique caractéristique. La relative stabilité des lésions et l'absence de réaction périostée la différencient des autres mycoses osseuses. Les cas d'arthrite septique ont été décrits [36].

Au cours des cryptococcoses disséminées, tous les organes peuvent être atteints, et les hémocultures sont positives.

Il est à noter que cette affection peut atteindre tous les viscères profonds. Quatre autres organes sont plus fréquemment touchés. Il s'agit de :

**-l'œil**

Des troubles visuels divers allant jusqu'à la cécité peuvent être en rapport avec

une atteinte fongique directe des voies optiques, une arachnoïdite, une chorioretinite ou une hypertension intracrânienne. L'œdème papillaire existe dans 30 % des cas. Des cas de conjonctivites et d'endophtalmie ont été décrits [36].

**- Le cœur [80] :**

Il réalise de véritables myocardites, endocardites, péricardites.

**-La prostate**

Elle est considérée comme un foyer pouvant être à l'origine de rechutes après un traitement initial [28].

**-Le rein**

Chez le transplanté rénal, la pyélonéphrite cryptococcique est une cause de rejet de greffe [36].

Des atteintes digestives, sinusiennes, surrenaliennes, hépatiques, spléniques, thyroïdiennes, musculaires, placentaires ont été rapportées, ainsi qu'une observation de septicémie nosocomiale à cryptocoque [6] et d'infection de cathéter de dialyse péritonéale [58].

### III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA CNM

Il est basé sur la mise en évidence du cryptocoque : seul l'isolement du cryptocoque permet d'affirmer le diagnostic direct de certitude.

- **Examen direct du LCR** après coloration à l'encre de chine.

Il met en évidence des levures encapsulées (70 à 80 % de cas) [36]. Cet examen a une spécificité de 100 % et une très grande sensibilité 90 %. La cytochimie peut être normale ou anormale.

- **Culture du LCR**

Le critère formel du diagnostic de cryptococcose est apporté par la culture du LCR qui permet l'identification définitive et la détermination du sérotype de la levure. La culture est positive après 48 heures d'incubation. Les cultures négatives au bout de 48 heures doivent être gardées pendant 4 à 6 semaines.

Au cours du SIDA, la culture est positive dans près de 100 % des cas. Sa négativité peut être due à une très faible quantité de levure [36].

Il est à noter que *C. neoformans* pousse bien à 30 et 37°C alors que la variété *gatti* pousse à 30°C [25]. Les colonies sont crémeuses, à bords réguliers, brillantes, blanchâtres devenant acrées en une semaine.

Le cryptocoque peut être isolé dans d'autres liquides biologiques et tissus : hémoculture, lavage broncho alvéolaire, foie, moelle, urine, lésions cutanées.



#### **IV. TRAITEMENT DE LA CNM**

Lors d'atteinte neurologique (et quel que soit le statut immunitaire du patient), le traitement reste lourd. En effet, il repose sur une association double d'antifongiques : amphotéricine B (administrée par voie intraveineuse) et 5 fluorocytosine (par voie intraveineuse ou orale) durant 2 semaines. Il faudra ensuite poursuivre avec 10 semaines d'un troisième antifongique : le fluconazole.

Dans tous les cas, chez les patients immunodéprimés, un traitement préventif des rechutes par le fluconazole est préconisé pendant des durées variables en fonction des cas. Le traitement est identique mais souvent plus prolongé en cas d'infection par *C.gattii* [75].

Non traitée, la cryptococcose est toujours mortelle en moins d'un an, et l'infection reste mortelle dans 20% des cas malgré un traitement optimal [60, 70].

## **CHAPITRE II : PRESENTATION DU CADRE DE L'ETUDE**

### **I- SITUATION GEOGRAPHIQUE**

Notre étude a été réalisée au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS).

C'est un laboratoire intégré au Centre Hospitalier Universitaire de Treichville - Abidjan. Il est situé à proximité du service de Pneumo-Phtisiologie (PPH).

### **II- HISTORIQUE**

Le CeDReS a été créé par la convention du 18 Mars 1992. Ce laboratoire a été intégré au CHU de Treichville–Abidjan. Il a pour rôle l'amélioration du diagnostic de l'infection au VIH et des affections opportunistes.

La convention du 03 Octobre 1996 a fait du CeDReS, le laboratoire de référence du Programme national de lutte contre le SIDA, Agence nationale de recherche sur le SIDA, Coopération française (PAC-CI).

Il reçoit un soutien financier de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) de la France et du Ministère des Affaires Etrangères français (MAE).

Enfin, la convention du 27 Juin 2000 a précisé les participations financières du CHU de Treichville, du PAC-CI et du Service de Coopération et d'Actions Culturelles (SCAC).

Cette convention a aussi évalué le budget annuel du laboratoire.

### **III- MISSIONS ACTUELLES**

Les missions assignées au CeDReS sont :

- Le diagnostic de l'infection au VIH et des affections opportunistes,
- La recherche,
- L'assurance- qualité,
- Le contrôle- qualité inter- laboratoires,
- La formation.

### **IV- ORGANISATION**

#### **IV-1 Structure**

##### **➤ L'administration**

- la direction
- la comptabilité
- la commission de gestion

##### **➤ Les laboratoires**

- le laboratoire d'Hématologie
- le laboratoire de Parasitologie- Mycologie
- le laboratoire de Bactériologie
- le laboratoire de Mycobactériologie
- le laboratoire de Sérologie et Immunologie
- le laboratoire de Biologie moléculaire
- le laboratoire de Biochimie

## **IV-2 Personnel**

### ➤ **Personnel technique**

- ✓ Treize biologistes dont dix universitaires
- ✓ Six ingénieurs des techniques biologiques
- ✓ Treize techniciens supérieurs de laboratoire
- ✓ Cinq aide-techniciens de laboratoire
- ✓ Un technicien de surface

### ➤ **Personnel administratif**

- ✓ Un directeur
- ✓ Un comptable
- ✓ Un gestionnaire de stock
- ✓ Deux secrétaires
- ✓ Une caissière.

## **IV-3 Equipement**

Le CeDReS est doté d'un équipement performant et adapté aux examens de laboratoire.

### ➤ **Pour les examens hématologiques**

- un coulter sysmex

### ➤ **Pour le phénotypage lymphocytaire**

- un FACS CALIBUR

### ➤ **Pour la sérologie :**

- une chaîne Elisa;
- une chaîne Elisa automatisée (Evolis Twin plus) ;

➤ **Pour la bactériologie et la parasitologie**

- trois incubateurs
- des hottes à flux laminaire
- un équipement QBC

➤ **Pour la biologie moléculaire**

- des équipements PCR classiques incluant des thermocycleurs de marque Gene Amp PCR system 9700 (Applied Biosystem)
- des équipements PCR en temps réel incluant aussi des thermocycleurs de marque Gene Amp PCR system 7500 (Applied Biosystem)

➤ **Pour la biochimie**

- un COBAS intégra 400 plus
- un automate C311

➤ **Au niveau informatique**

- un logiciel de laboratoire Alysé
- une connexion Internet

➤ **Divers**

- un groupe électrogène
- un stabilisateur central
- un onduleur central
- une chambre froide
- une chambre chaude

## V- ACTIVITES

- Le diagnostic biologique des patients hospitalisés et des externes.
- La participation à des programmes de recherche : PACCI
- DITRAME PLUS : « Diminution de la transmission Mère Enfant du VIH. »
- COTRAME : « Etude de la tolérance et de l'observance de la prévention des infections opportunistes par cotrimoxazole chez les adultes infectés par le VIH 1. »
- PRIMO-CI : « Cohorte prospective de séroconvertisseurs à date de contamination connue. »
- EXPO-CI : « Mise en place de cohorte pré-vaccinale à Abidjan. »
- PROJET ENFANT : « Cohorte d'enfants infectés par le VIH. »
  
- La participation à des programmes d'intervention :
- FSTI : « Diminution de la transmission Mère-Enfant au VIH et accès au traitement. »
- TEMPRANO : « Comparer à 30 mois après la randomisation, chez des personnes adultes infectées par le VIH ayant entre 250 et 500 CD4/mm<sup>3</sup> et pas de critère clinique de mise en route immédiate d'un traitement ARV, l'efficacité de la stratégie actuelle consistant à attendre les critères OMS pour mettre en route le traitement ARV à celle de deux interventions actuellement non recommandées : six mois de chimioprophylaxie par isoniazide avant la mise sous ARV et début plus précoce du traitement ARV. »
- IEDEA VIH 2: « Mettre en place une cohorte de patients adultes co-infectés par le VIH et le VHB et mono-infectés par le VIH, traités par des ARVs au sein de la collaboration IeDEA West Africa. »
- MONOD : « Essai randomisé de phase 2-3 international pour évaluer deux stratégies simplifiées en une prise par jour du traitement antirétroviral chez

des enfants infectés par le VIH traités avant deux ans par trithérapie antirétrovirale systématique et en succès virologique en Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Rwanda). »

- FATI : « Evaluation d' une suppression virologique prolongée (ARN du VIH < 50 copies / ml) de trois doses différentes de Fozivudine (FZD) dans le contexte d'un régime standard de traitement antirétroviral incluant la zidovudine après 24 semaines de traitement chez des patients infectés par le VIH-1, sous-type non-B, naïfs de tout traitement antirétroviral et vivant en Tanzanie et en Côte d'Ivoire. »
- Flucocrypto : Evaluation d'une prise en charge standardisée de la cryptococcose méningée en Côte d'Ivoire, par fluconazole fortes doses et flucytosine, réalisation de ponctions lombaires déplétives et antirétroviraux à J15.

➤ La formation :

- Des étudiants des universités, INFAS, Grandes écoles publiques et privées ;
- Du personnel : par la participation aux séminaires, aux colloques et enseignements.

➤ La participation à des contrôles de qualité externes : QASI, NHLS.

➤ La démarche qualité.

**DEUXIÈME PARTIE :**  
**ETUDE EXPÉRIMENTALE**



## **CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES**

### **I- DESCRIPTION DE L'ETUDE**

#### **I-1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur l'ensemble des patients qui ont été adressés au CeDReS(Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les autres maladies infectieuses) pour des examens biologiques à la recherche de *Cryptococcus neoformans*. Cette étude s'est étendue sur une période de 5 ans, plus précisément du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2010.

#### **I-2 Lieu de l'étude**

Notre étude a été réalisée au CeDReS – CHU de Treichville - Abidjan.

#### **I-3 Population étudiée**

##### **▪ Critères d'inclusion**

- Patients adressés au CeDReS entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2010 pour la recherche de *Cryptococcus neoformans*, dont les résultats sont disponibles dans le logiciel Alysé.

##### **▪ Critères de non inclusion**

- Patients dont les prélèvements pour les analyses biologiques de recherche de cryptocoque ne sont pas parvenus au laboratoire du CeDReS ou dont les résultats sont absents du logiciel Alysé.

## II- RECUEIL DES DONNEES

L'étude a consisté au recensement, après consultation des archives du CeDReS enregistrées sur la base de données Alysé, pour chaque patient, des paramètres suivants : le sexe, l'âge, le centre de provenance, le bilan paraclinique.

### ➤ Autres données recueillies

- le taux de CD<sub>4</sub>
- la sérologie rétrovirale

## III- DESCRIPTION DES METHODES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic de la CNM est retenu sur la mise en évidence du *Cryptococcus neoformans* dans le LCR soit à l'examen direct sur encre de chine (EDEC), soit après culture sur milieu de SC. On a aussi recours à la recherche des antigènes solubles du cryptocoque avec des kits commerciaux.

Les examens biologiques ont été effectués sur le LCR recueilli sur tube sec par ponction lombaire.

Après réception au laboratoire, le LCR est centrifugé à 3 000 tours par minute pendant 10 minutes.

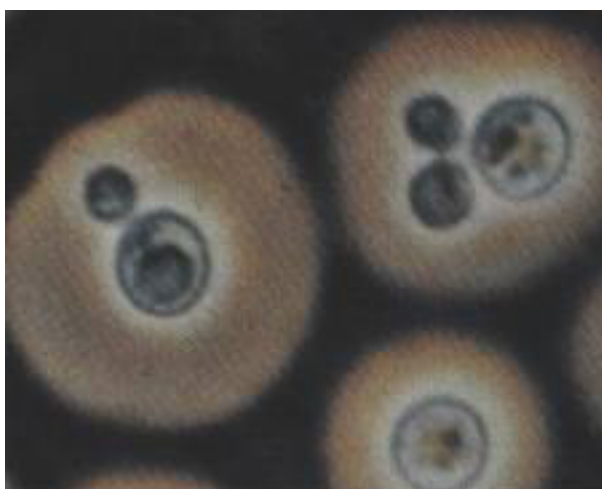
Sur le culot de centrifugation sont réalisés, l'EDEC et la culture.

### **III-1 Examen direct à l'encre de Chine**

Il consiste à mettre en évidence des levures encapsulées selon le mode opératoire suivant :

- ✓ Sur une lame porte-objet propre, mettre une goutte du culot et recouvrir d'une lamelle ;
- ✓ De part et d'autre de la lamelle, mettre une goutte d'encre de Chine diluée au 1/5<sup>e</sup> ; l'encre de Chine migre par capillarité ;
- ✓ Observer au microscope (Gx40).

**La positivité se matérialise par la présence des levures de taille variable 2 -15 µm entourées d'une capsule apparaissant en négatif sur fond noir.**

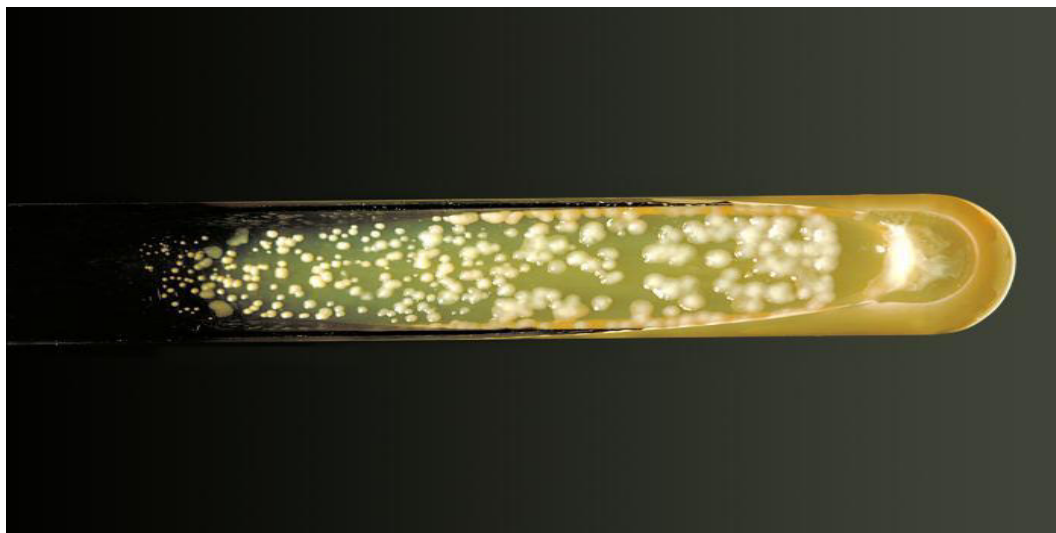


**Figure 2 : Levures bourgeonnantes de cryptocoque à l'encre de Chine (x 1000 ; 3cm = 1µm) [14]**

### **III-2 Culture et identification**

L'autre partie du culot de centrifugation estensemencée (par stries) sur milieu Sabouraud + Chloramphénicol (SC) autour de la flamme d'un bec bunsen.

Le tube est porté à l'étuve à 37°C. Les cultures positives laisseront apparaître sur le milieu SC des colonies muqueuses beiges dans les trois (3) premiers jours (figure 3), puis brunâtres, dégoulinantes au bout d'une semaine (figure 4).



**Figure 3**: Colonies de *Cryptococcus neoformans* après 3 jours [15]



**Figure 4** : Colonies de *Cryptococcus neoformans* après 7 jours [15]

### **III-3 Recherche de l'antigène soluble**

#### ➤ **Principe**

Il s'agit d'une réaction d'agglutination entre des particules de latex sensibilisées par les anticorps anti-cryptococciques de lapin [26] et l'antigène capsulaire présent dans le LCR.

#### ➤ **Mode opératoire**

Le test utilisé est le test d'agglutination au latex (Pastorex crypto plus).

La réalisation de ce test se fait comme suit :

- Centrifuger le LCR à 2 000 tours par minute pendant 5 minutes et recueillir le surnageant ;
- Mettre 120 µl d'échantillon à tester dans un tube à bouchon hermétique ;
- Chauffer à **100°C** pendant 5 minutes ;
- Homogénéiser ;
- Laisser refroidir 3 à 4 minutes avant de réaliser l'agglutination.

**NB** : - Lors du chauffage au bain-marie, éviter que l'eau ne pénètre dans les tubes (quel que soit le prélèvement), car cela risquerait de fausser le résultat.

- En cas de LCR trouble, mettre 120 µl d'échantillon à tester dans un tube à bouchon hermétique contenant de la pronase. Chauffer à 65°C pendant 5 minutes, puis à 100°C pendant 5 minutes ; homogénéiser et laisser refroidir 3 à 4 minutes avant de réaliser l'agglutination.

Sortir le kit de travail du réfrigérateur au moins 45 mn avant le début de la manipulation.

- Déposer 40 µl d'échantillon traité sur un cercle de la carte d'agglutination ;
- Déposer à côté une goutte de latex *Cryptococcus* ;
- Mélanger à l'aide d'un bâtonnet ;
- Réaliser un contrôle témoin négatif en mélangeant 40 µl de tampon de dilution avec une goutte de latex ;
- Placer la carte d'agglutination sur l'agitateur pendant 5 minutes à température ambiante (+18-30°C).

Une réaction positive se traduit par une agglutination des particules de latex avec l'échantillon testé et par une absence d'agglutination avec le témoin négatif (Latex + tampon de dilution).

#### **IV- DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES**

L'analyse statistique des résultats a été réalisée à partir du logiciel Epi-Info 6.04.

Nous avons utilisé le test du Chi-deux pour comparer les pourcentages d'observation dans les différentes classes.

La différence a été considérée significative lorsque  $p < 0,05$ .

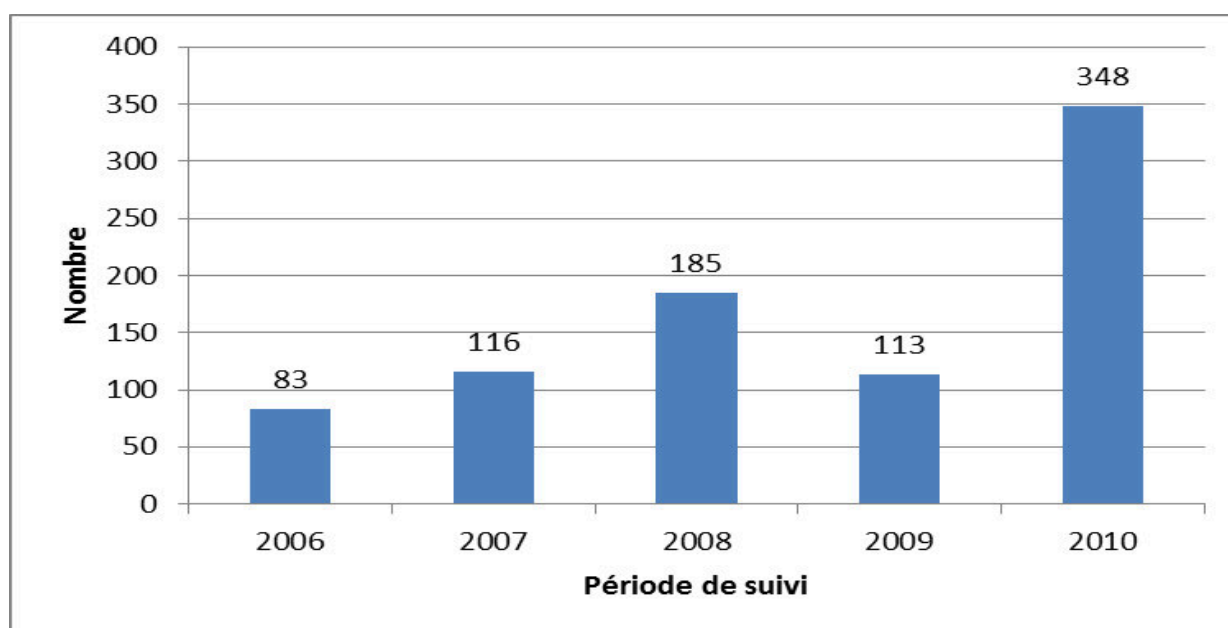
## CHAPITRE II : RESULTATS

### I- CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

#### I-1 Répartition de la population selon l'année

Notre échantillon était constitué de 845 patients.

La figure ci-dessous révèle le nombre de patients enregistrés par année d'étude.

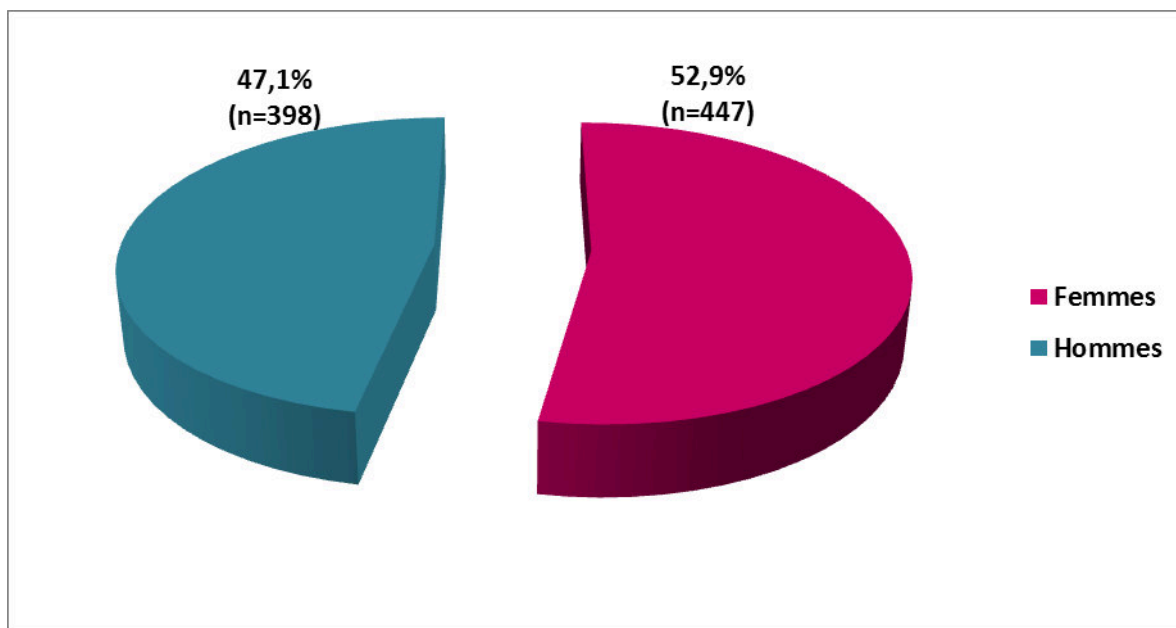


**Figure 5 : Répartition de la population étudiée selon l'année**

Dans notre série d'étude, l'année 2010 a été celle où l'on a enregistré le plus grand nombre de demandes d'examens, soit 348 sur 845.

## I-2 Répartition de la population selon le sexe

La figure ci-dessous représente le nombre de patients de sexe masculin par rapport à ceux de sexe féminin.



**Figure 6:** Répartition de la population selon le sexe

Nous avons recensé 447 patients de sexe féminin contre 398 patients de sexe masculin, le sex-ratio étant alors de 0,89.



### I-3 Répartition de la population selon l'âge

Le tableau ci-dessous représente le nombre de patients enregistrés en fonction de l'âge.

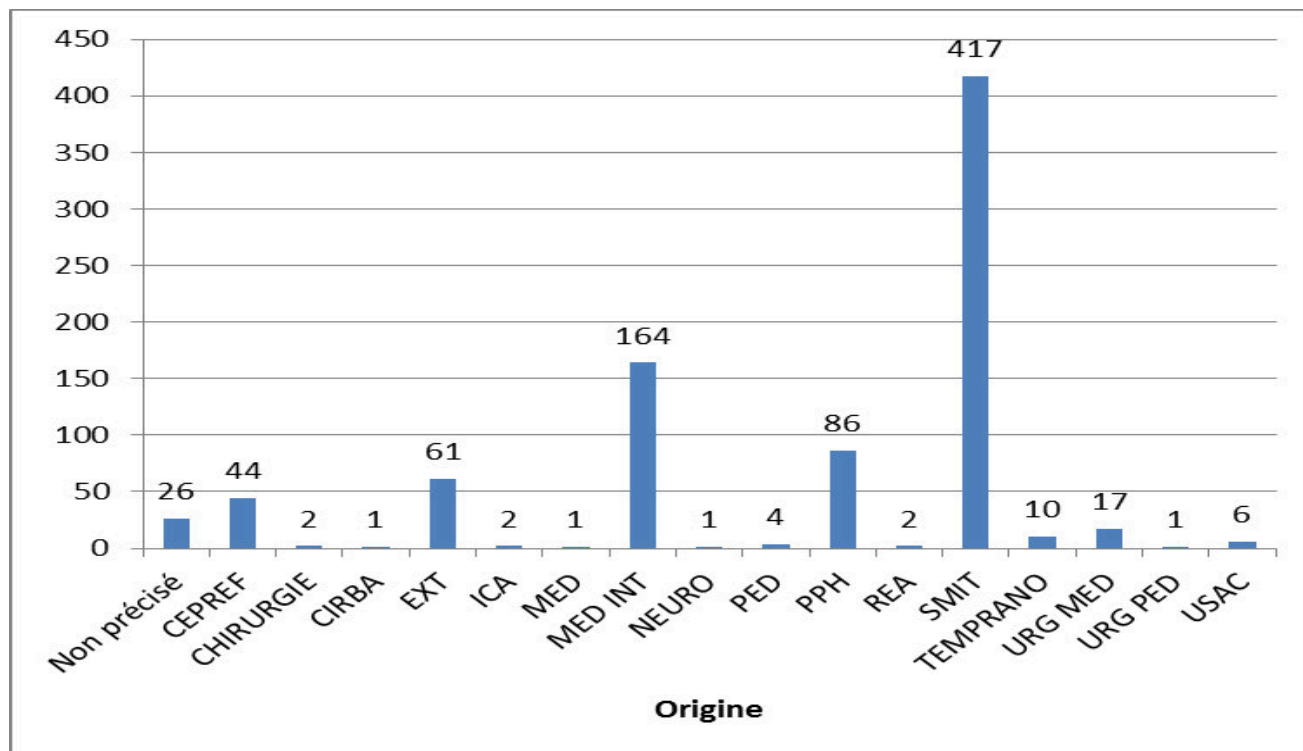
**Tableau I : Répartition de la population selon l'âge**

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
[0-15]	7	0,8
[16-30]	140	16,6
<b>[31-45]</b>	<b>350</b>	<b>41,4</b>
[46-60]	150	17,8
[61-75]	19	2,3
[76-90]	4	0,5
Non précisé	175	20,7
Total	845	100

L'âge de la population étudiée varie entre 9 et 85 ans, avec une moyenne de  $39,13 \pm 10,94$  ans. Les patients les plus représentés étaient ceux de 31 à 45 ans, soit 41,42% des cas.

#### I-4 Répartition de la population selon l'origine

La figure ci-dessous exprime le nombre de patients dont les prélèvements ont été adressés au CeDReS pour la recherche de cryptocoque en fonction de l'origine.



**Figure 7 : Répartition de la population selon l'origine**

La plupart de nos patients (49,3%) provenaient du service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville (SMIT).

## **II- TAUX DE POSITIVITE DES EXAMENS DE RECHERCHE DU CRYPTOOCOQUE**

### **II-1 Taux de positivité des examens**

Nous définissons le taux de positivité comme étant le rapport du nombre de sujets positifs à la CNM sur le nombre de sujets de l'échantillon.

Le tableau ci-dessous met en évidence les résultats de la recherche du cryptocoque dans notre échantillon.

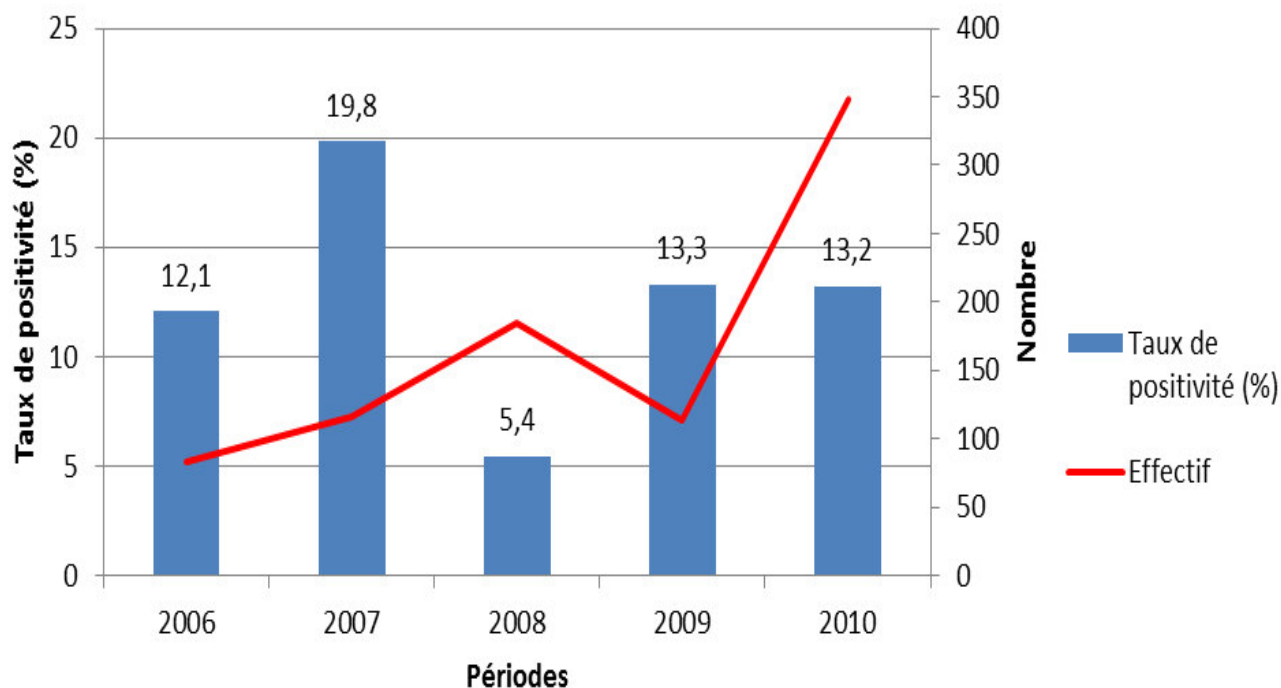
**Tableau II: Taux de positivité des examens de recherche du cryptocoque**

	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Négatif</b>	<i>741</i>	<i>87,6</i>
<b>Positif</b>	<i>104</i>	<i>12,3</i>
<b>Total</b>	<i>845</i>	<i>100,0</i>

Notre étude a dénombré 104 patients pour lesquels la recherche de cryptocoques s'est révélée positive, soit un taux de 12,3%.

## II-2 Taux de positivité des examens selon l'année

La figure ci-dessous représente la fréquence de la CNM par année d'étude.



**Figure 8: Taux de positivité des examens selon l'année**

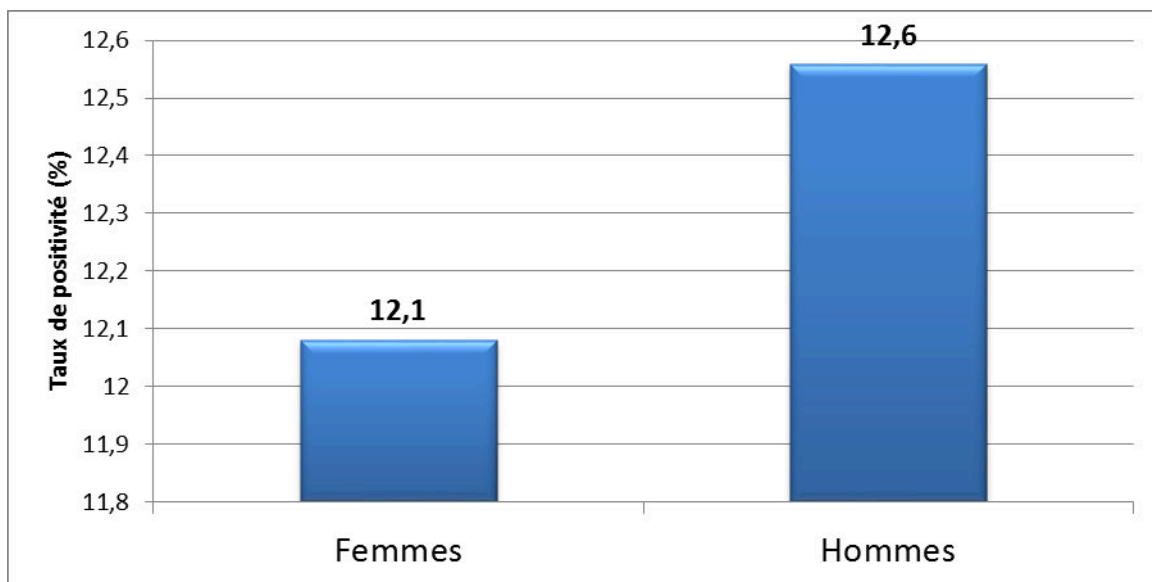
L'année 2007 a été celle où l'on a enregistré le plus grand nombre de cas de CNM. 21 cas de CNM en moyenne ont été enregistrés par an.

Le nombre de patients adressés au CeDReS pour la recherche de CNM augmente fortement à partir de l'année 2009 pour atteindre 348 patients en 2010.

L'année 2008 a été celle où nous avons enregistré le plus petit nombre de cas de CNM malgré un nombre de patients assez élevé.

### II-3 Taux de positivité des examens selon le sexe

La figure ci-dessous met en évidence le nombre de cas de CNM positifs en fonction du sexe.



**Figure 9:** Taux de positivité des examens selon le sexe

Chez les sujets de sexe masculin, 12,6% présentaient une CNM.

Par contre, cette pathologie se retrouvait chez 12,1% des sujets de sexe féminin.

**Tableau III : Tableau de contingence (sexe et cryptococcose)**

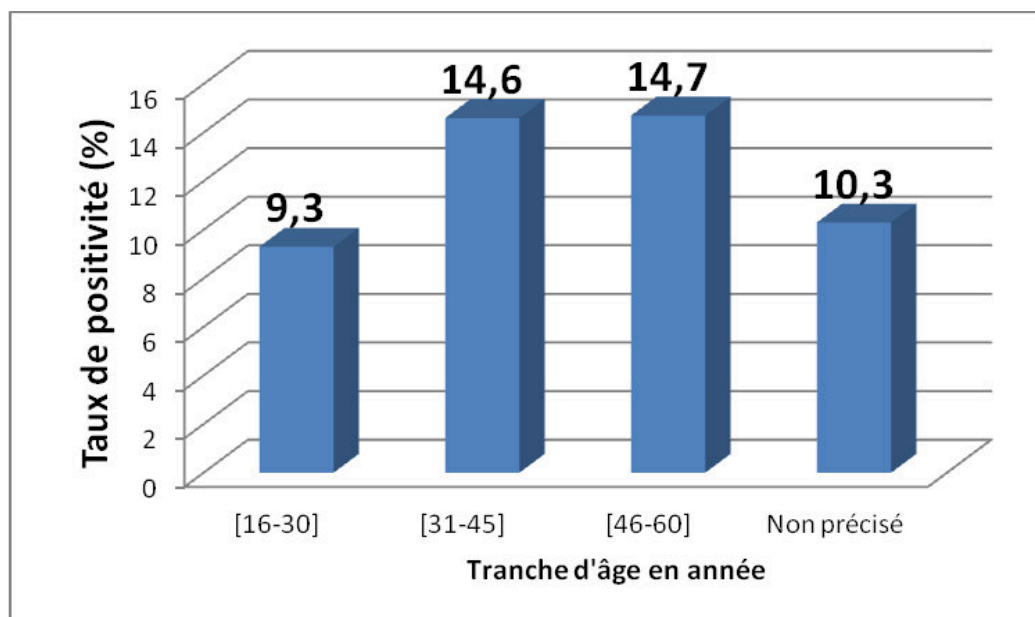
	Infectés	Non infectés	OR (IC95%)	p
Femmes	54	392	0,95	0,89
Hommes	50	345	(0,62-1,46)	

Le test de chi-deux révèle qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative ( $p > 0,05$ ) entre la maladie et le sexe.

La CNM n'est donc pas liée au sexe.

## II-4 Taux de positivité des examens selon l'âge

La figure ci-dessous met en évidence le nombre de cas de CNM positifs dans chaque tranche d'âge.



**Figure 10 : Taux de positivité des examens selon l'âge**

Les tranches d'âge les plus touchées sont celles comprises entre [31- 45] ans et [46-60] ans, avec des taux de positivité respectifs de 14,6% et 14,7%.

L'âge moyen des sujets atteints de CNM est de 40,25 ans.

**Tableau IV : Tableau de contingence (âge et cryptococcose)**

Age	Infectés	Non infectés	OR (IC 95%)	p
< 30	6(5,7%)	100(94,3%)	0,36	
≥ 30	80(14,3%)	481(85,8%)	(0,14-0,89)	0,023

Il existe une différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) entre le pourcentage de sujets infectés d'âge inférieur à 30 ans et le pourcentage de sujets infectés d'âge supérieur à 30 ans au risque 5 %.

Nous pouvons donc conclure que la CNM est liée à l'âge.



## II-5 Taux de positivité selon l'origine

Le tableau ci-dessous représente le nombre de cas de CNM dans notre échantillon en fonction de leur origine.

**Tableau V : Taux de positivité des examens selon le centre de provenance**

	Effectif	Cas positif	Taux de positivité
CEPREF	44	5	11,4
CHIRURGIE	2	0	0
CIRBA	1	0	0
EXT	61	9	14,8
ICA	2	0	0
MED	1	0	0
MED INT	164	22	13,4
NEURO	1	0	0
PED	4	0	0
PPH	86	5	5,8
REA	2	0	0
SMIT	417	55	13,2
TEMPRANO	10	1	10,0
URG MED	17	3	17,7
URG PED	1	0	0
USAC	6	2	33,3
<b>TOTAL</b>	<b>819</b>	<b>97</b>	

Nous n'avons pu identifier l'origine que pour 819 patients.

Notre étude révèle que le service de l'USAC a obtenu le plus fort taux de positivité, soit 33,33%. Mais, la majorité des patients atteints de CNM provenaient du SMIT et de la Médecine interne.

### III- DONNEES PARACLINIQUES

#### III-1 Examen macroscopique du LCR

Le tableau ci-dessous représente les différents aspects du LCR rencontrés lors de notre étude.

**Tableau VI : Aspect macroscopique du LCR et résultats positifs**

	<b>Effectif</b>	<b>Positifs</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Clair</b>	620	93	<b>79,0</b>
<b>Trouble</b>	110	19	14 ,0
<b>Louche</b>	9	0	1,1
<b>Hématique</b>	46	0	5,9
<b>Total</b>	<b>785</b>	<b>112</b>	<b>100</b>

Nous avons obtenu ces données que pour 785 patients parmi lesquels 620 ont présenté un LCR clair. Parmi eux, 93 ont présenté une CNM.

### III-2 Examen cytologique du LCR

Le tableau ci-dessous indique le nombre de cellules (leucocytes) retrouvé dans le LCR des patients infectés.

**Tableau VII : Examen cytologique du LCR des sujets infectés**

<b>Nombre de leucocytes (Nombre / mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Positifs</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>&lt; 500</b>	17	15,2
<b>[500- 1 000]</b>	30	26,8
<b>&gt; 1 000</b>	65	<b>58,0</b>
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100</b>

Nous avons obtenu les résultats de l'examen cytologique pour 112 patients parmi lesquels ,65 ont présenté une hyperleucocytose à l'examen cytologique.

### III-3 Paramètres biochimiques du LCR

Ce tableau met en évidence les taux de glucose (glycorrachie) et de protéine (protéinorrhachie) retrouvés dans le LCR des patients atteints ou non de CNM.

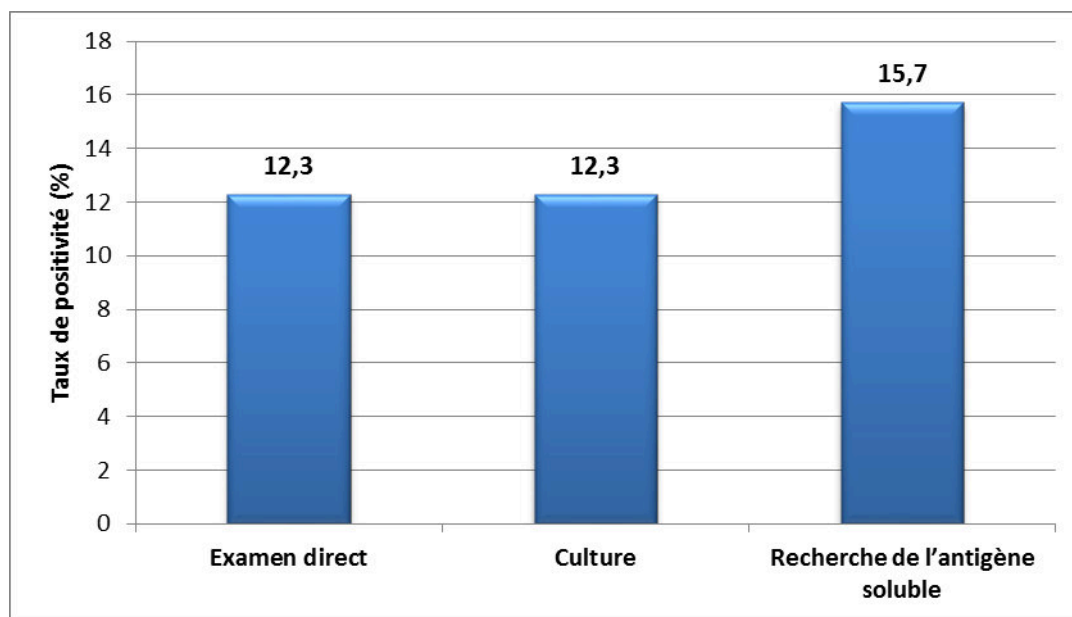
**Tableau VIII : Paramètres biochimiques du LCR**

		Effectif	Positifs	Taux de positivité (%)
<b>Glycorachie (g/l)</b>	<b>&lt; 1,62</b>	<b>717</b>	<b>81</b>	<b>11,3</b>
	<b>&gt; 1,62</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Protéinorrhachie (g/l)</b>	<b>&lt; 150</b>	<b>721</b>	<b>81</b>	<b>11,2</b>
	<b>&gt; 150</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

La CNM a été retrouvée à 11,3% et 11,2% chez les patients ayant respectivement une glycorrachie inférieure à 1,62 g/l et une protéinorrhachie inférieure à 150 g/l.

### III-4 Examen mycologique du LCR

La figure ci-dessous donne le nombre de cas de CNM révélés pour chaque examen mycologique.



**Figure 11: Examen mycologique du LCR**

L'examen direct et la culture se sont montrés positifs dans 104 cas sur 845, soit un taux de positivité de 12,3%.

La recherche de l'antigène soluble a révélé 14 cas positifs sur 89, soit un taux de positivité de 15,7%.

### III-5 Sérologie rétrovirale

Le tableau ci-dessous met en évidence le lien entre la CNM et la sérologie rétrovirale.

**Tableau IX : Tableau de contingence (sérologie rétrovirale et cryptococcose)**

	Infectés	Non infectés	p
VIH (+)	56	367	<b>0,049</b>
VIH (-)	0	5	

La différence entre le pourcentage de sujets séropositifs infectés et le pourcentage de sujets séronégatifs infectés est statistiquement significative au risque 5 % ( $p < 0,05$ ).

Tous les patients infectés par *Cryptococcus neoformans* étaient VIH positifs.

### III-6 Typage lymphocytaire

Le tableau X précise le nombre de cas de CNM recensé en fonction du taux de CD<sub>4</sub>.

**Tableau X : Typage lymphocytaire**

Taux de CD <sub>4</sub> (élts/mm <sup>3</sup> )	Effectif	Positifs	Taux de positivité (%)
< 200	91	11	12,1
[200 – 500]	24	4	16,7
> 500	4	0	0
Non précisé	726	89	12,3
<b>Total</b>	845	104	12,3

Dans notre étude, le typage lymphocytaire a été réalisé pour 119 patients parmi lesquels 15 patients ont été déclarés positifs à la CNM. Parmi eux, 11 ont présenté une lymphopénie sévère (< 200 éléments / mm<sup>3</sup>).

### **CHAPITRE III : DISCUSSION**

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les profils épidémiologique, clinique et biologique de la cryptococcose neuroméningée pendant une période de 5 ans (2006 à 2010) au CHU de Treichville, précisément au CeDReS, chez des sujets pour lesquels une analyse pour la recherche de cryptocoque aurait été demandée.

Notre étude s'est intéressée à tous les patients chez qui une ponction lombaire a été réalisée à la suite d'un examen clinique faisant suspecter ou évoquer une CNM.

Le diagnostic de la cryptococcose a été posé sur la base de la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* dans le LCR à l'examen direct, à la culture et/ou par la recherche de l'antigène soluble. En revanche, le manque de moyens financiers de la population a constitué un réel handicap pour notre étude. En effet, le coût élevé de l'analyse pour la recherche de l'antigène soluble a parfois obligé les médecins à exclure ce paramètre pour ne tenir compte que des résultats de l'examen direct et de la culture.

Notre étude s'est déroulée uniquement au CeDReS, sis au CHU de Treichville, alors que pour une bonne évaluation du taux de positivité, l'idéal aurait été de la réaliser dans les laboratoires des trois CHU d'Abidjan au moins, voire dans les centres de santé annexes.



## **I- TAUX DE POSITIVITE DES EXAMENS**

### **I-1 Taux de positivité**

Notre étude a rapporté un taux de positivité de 12,3%.

Des prévalences inférieures aux nôtres ont été rapportées dans des études similaires : BISSAGNENE et al. [7] au CHU de Treichville en 1989 (5%) et une étude prospective de mai- septembre 2001 [44], chez les patients VIH au centre des maladies tropicales à Ho Chi Minh-ville (Vietnam), avec une prévalence de 8 %.

Par contre, des prévalences élevées ont été également rapportées par KRE [54] en 2006 (14,3%) et SILVA (10 à 35 %) au Burundi en 1982.

Une étude réalisée au Centre Hospitalier et Universitaire de Treichville à Abidjan (Côte d'Ivoire), en 2009, fait état d'une diminution de la prévalence (0,6%) de cette infection opportuniste chez les sujets au stade SIDA [48].

Cette diminution de la fréquence est sans doute due à l'amélioration de l'accès à la trithérapie et par les moyens mis en place pour réduire la contamination par le VIH, le cryptocoque s'installant préférentiellement sur les terrains immunodéprimés [57].

### **I-2 Répartition selon le sexe**

La majorité des patients de notre étude étaient de sexe féminin (52,9%), soit un sex-ratio de 0,89.

Ils sont contraires à ceux de KRE [54] en 2006 au CeDReS (sex-ratio = 1,12 ) et de SOUMARE et al. [75] à Dakar (sex-ratio = 2).

### **I-3- Taux de positivité des examens selon le sexe**

Selon notre étude, il n'existe aucune différence significative ( $p= 0,89$ ) entre le sexe et le pourcentage de sujets infectés : la CNM n'est donc pas liée au sexe.

Le sex-ratio des malades atteints de CNM était de 0,93.

Ce résultat confirme celui de KRE [54] en 2006 qui a trouvé une différence non significative entre le sexe et le pourcentage de sujets infectés.

Par contre, KI-Zerbo et al. [33] ainsi que BISSAGNENE et al [7]. rapportaient, dans leur série, des sex- ratio respectifs de 1,8 et 2,3 en faveur du sexe masculin.

Les résultats de KADIO et al. [50] en 2007 en Côte d'Ivoire, révélaient un sex-ratio de 0,5 ; tout comme ceux de BEDIA, en 2012, [5] qui énonçait un sex-ratio de 0,75.

Cette prédominance féminine de la maladie constatée en Côte d'Ivoire contraste avec les données de la plupart des études africaines où le sexe masculin est préférentiellement touché [7,33]. Tout semble indiquer qu'il y a eu un changement dans l'épidémiologie de CNM qui a maintenant un visage féminin en raison de la féminisation de l'épidémie de l'infection à VIH en Afrique subsaharienne, où, en 2011, 6 adultes sur 10 vivant avec le VIH étaient des femmes [69].

### **I-4 Taux de positivité des examens selon l'âge**

L'âge moyen des sujets atteints de CNM dans notre étude était de 40,3 ans. Notre résultat est supérieur à celui de BEDIA Valérie [5] et BISSAGNENE [7] qui rapportaient, dans leurs études, des âges moyens respectifs de 34,3 et 33,2 ans.

Le test de chi-deux réalisé dans notre étude révèle qu'il existe un lien entre le pourcentage de sujets infectés par la CNM et l'âge,

Notre résultat se rapproche de celui de KRE [54], en 2006, qui trouvait un lien entre la CNM et l'âge.

Cela peut s'expliquer d'une part, par le fait que la cryptococcose est devenue un véritable indicateur de portage du VIH et d'autre part, confirme la thèse selon laquelle la CNM est une maladie de l'adulte immunodéprimé [7].

### **I-5 Taux de positivité des examens selon l'année**

Notre étude montre qu'il y a eu une recrudescence des cas de cryptococcose au cours de l'année 2007 (19,83 %), avec une moyenne de 20 cas par an.

Cette moyenne de cas est supérieure à celle observée par KRE [54] en 2006, soit 16 cas par an.

Cette augmentation du nombre de cas de cryptococcose neuroméningée par an s'expliquerait par le fait que le CeDReS est un laboratoire de référence qui reçoit plus de malades dont les produits biologiques proviennent non seulement du CHU de Treichville, mais également de ceux des deux autres CHU en raison de l'indisponibilité du plateau technique.

### **I-6 Taux de positivité des examens selon l'origine**

Près de la moitié des patients de notre étude provenaient du SMIT (49,6%) et parmi eux, le taux de positivité a été de 13,2%.

Ce taux pourrait s'expliquer par le fait que le SMIT héberge en grande partie des sujets immunodéprimés en l'occurrence VIH positifs, or nous savons que la CNM est une affection qui s'installe préférentiellement chez des sujets à immunité faible [49].

## **II-DONNNEES PARACLINIQUES**

### **II-1 Examen macroscopique du LCR**

Dans notre étude, le LCR des patients atteints de CNM était à majorité claire (83%).

Ce résultat est confirmé par la littérature [5, 33,7]. Par contre, certains auteurs, rapportaient une variabilité de l'aspect du LCR, surtout en cas d'association avec une infection bactérienne [57].

### **II-2 Examen cytologique du LCR**

Notre étude a révélé chez les sujets positifs à la CNM une hyperleucocytose dans 58 % des cas, avec une prédominance lymphocytaire.

Cette hypercytorachie est aussi rapportée par de nombreux auteurs [7, 43,76].

Les résultats de notre série sont conformes à ceux de la littérature.

Cette cytorachie, généralement constituée de lymphocytes, serait le reflet indirect et imparfait de l'infiltration des méninges par les cellules de l'inflammation.

### **II-3 Examen mycologique du LCR**

L'examen direct à l'encre de Chine et la culture se sont montrés positifs dans 104 cas sur 845, soit un taux de positivité de 12,3%.

La recherche de l'antigène soluble s'est montrée positive dans 14 cas, soit une sensibilité de 100%.

Nous avons eu recours systématiquement à l'examen direct et à la culture considérés comme des examens de référence.

La recherche de l'antigène soluble est aussi sensible que l'examen direct et la culture, car tous les cas positifs à l'examen direct et à la culture ont été trouvés positifs à la recherche de l'antigène soluble.

Dans les travaux de KRE en Côte d'Ivoire comme ceux de SOUMARE au Sénégal, la culture et la recherche de l'antigène soluble ont été efficaces à 100% [54,75].

Dans les travaux de KADJO, l'examen direct à l'encre de chine et la culture ont été efficaces à 72,7% contre 100% pour la recherche de l'antigène [48].

L'examen direct à l'encre de Chine est intéressant du fait de sa rapidité (quelques minutes). La confirmation se fait alors par confrontation avec des résultats contributifs de la culture. La culture de liquides biologiques s'avère également très efficace dans la détection du cryptocoque. Cependant, le délai de lecture relativement long réduit son utilisation (deux jours minimum)

La recherche de l'antigène soluble permet de préciser le stade évolutif de l'infection à cryptocoque, d'apprécier l'efficacité du traitement antifongique à partir du titre antigénique et de déceler d'éventuelles récurrences. Cependant, elle a été très peu utilisée dans notre étude à cause de son coût assez élevé.

Bien que la pratique de ces trois examens n'ait pas été positive à 100 % dans certaines études, il est tout de même intéressant voire indispensable de les réaliser en raison de l'intérêt spécifique que renferme chaque technique dans l'exploration biologique de la pathologie.

#### **II-4 Typage lymphocytaire**

Nous avons obtenu les données que pour 15 patients.

Chez ceux – ci 73, 33% avaient un taux de CD<sub>4</sub> inférieur à 200 / mm<sup>3</sup>.

Les travaux de KRE [54], SOUMARE [75] et TATTEVIN [80] confirment nos résultats, avec des taux moyens de CD<sub>4</sub> respectifs de 98, 26 et 45 éléments / mm<sup>3</sup>.

Pour ces auteurs, cette mycose profonde survient quand les taux de CD<sub>4</sub> sont inférieurs à 100 éléments / mm<sup>3</sup>.

Ces données confirment bien le fait que la CNM est une pathologie survenant généralement sur un terrain immunodéprimé [36, 49,37].

## II-5 Sérologie rétrovirale

L'analyse univariée réalisée dans notre étude montre qu'il y a un lien entre l'infection à VIH et la cryptococcose.

Aussi, KRA [25] confirme nos résultats dans son étude en 1991, au Service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville. Il relève, par ailleurs, chez les sujets atteints de cryptococcose, des antécédents de zona, de tuberculose et de toxoplasmose, qui sont des indicateurs de l'infection à VIH.

C'est aussi l'observation faite dans l'étude réalisée par BEDIA [5], d'autant plus que la totalité des patients de sa série ayant développé une cryptococcose avait aussi un terrain d'immunodépression lié au VIH.

L'étude de KRE [42], réalisée en 2006 au CeDReS, révélait un lien entre la CNM et la sérologie VIH.

Nos résultats rejoignent aussi les travaux de SOUMARE et al. à Dakar en 2003, qui enregistraient 10 cas de CNM sur 126 sujets séropositifs.

Le profil mycologique des infections fongiques profondes, établi par EHOLIE et al. [73] en 1997, rapportait que la CNM a été la plus observée, soit 89% des sites infectieux, devant les fongémies et les septicémies chez des sujets à VIH positifs.

La cryptococcose survient chez 58 % des patients au stade sida maladie [2]. Le risque de survenue de cette mycose augmente avec le degré de l'immunodépression ; il est huit fois supérieur lorsque le taux des lymphocytes T CD4 est inférieur à 100 éléments/mm<sup>3</sup> [2]. La baisse profonde de ce taux constitue donc un facteur de risque de mortalité lors de la cryptococcose [2].

## **II-6-Association de la CNM au terrain immunodéprimé**

La cryptococcose est une mycose opportuniste qui se développe essentiellement chez les sujets présentant un déficit de l'immunité cellulaire.

Jusqu'aux années quatre-vingt, cette levurose était favorisée par l'immunosuppression iatrogène (corticoïdes, immunosuppresseurs) ou lors d'hémopathie maligne.

L'avènement du sida a considérablement fait augmenter l'incidence de cette mycose. C'est aussi l'observation faite dans cette étude, d'autant plus que la totalité des patients de notre série ayant développé une cryptococcose avait aussi un terrain d'immunodépression lié au VIH.

La CNM, dans les atteintes neuroméningées chez les personnes atteintes du SIDA, vient confirmer d'une part, que le VIH est le principal facteur favorisant la survenue de la CNM de nos jours par la création d'une population nombreuse fortement compromise immunitairement dans laquelle *Cryptococcus neoformans* a trouvé un terrain favorable de virulence et d'autre part que, malgré la vulgarisation de l'accès aux trithérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) dans nos pays en développement, la CNM demeure toujours un problème de santé publique [46].

Les méningites cryptococciques témoignent du grand tropisme de cette levure pour le système nerveux central, comme l'attestent les données de notre série ainsi que celles d'autres études [63].



**CONCLUSION**



Notre étude rétrospective réalisée au CeDReS a porté sur 845 dossiers de patients chez lesquels une requête pour la recherche de cryptocoques avait été faite de Janvier 2006 à Décembre 2010.

Les résultats obtenus sont les suivants :

❖ Sur le plan épidémiologique :

- cent quatre (104) patients étaient porteurs de cryptocoques, soit 12,3% ;
- le sex-ratio était de 0,89 ;
- la moyenne d'âge était de 40,3 ans, avec un minimum de 16 ans et un maximum de 60 ans ;

❖ Sur le plan biologique :

- au plan macroscopique, le LCR était clair (83%), à prédominance lymphocytaire ;
- le taux de CD<sub>4</sub> était inférieur à 200 / mm<sup>3</sup> pour la plupart des patients ;
- tous les patients souffrant de la CNM étaient VIH positifs ;
- les examens mycologiques nous montrent que tous les cas positifs à l'examen direct et la culture se sont retrouvés positifs à la recherche de l'antigène soluble

La CNM est une affection opportuniste assez fréquente en Côte d'Ivoire. Son émergence est sans doute liée à la pandémie du VIH/SIDA, et son intérêt s'est considérablement élargi du fait de son polymorphisme clinique, des atypies au niveau du LCR, de son mode de découverte et des difficultés thérapeutiques.

Malgré le traitement antifongique, son pronostic reste redoutable chez les malades fortement immunodéprimés, avec une mortalité très élevée due à l'association de l'infection à d'autres maladies opportunistes.

Ainsi, la lutte contre la cryptococcose neuroméningée doit obligatoirement passer par la recherche systématique de cette affection chez les sujets VIH positifs présentant des céphalées, vomissement, un syndrome méningé ou non, la prescription d'antifongiques systémiques efficaces et par une prévention primaire reposant sur un élargissement de l'accès aux antirétroviraux en Afrique.



# **RECOMMANDATIONS**

Au terme de notre étude, nous faisons les recommandations suivantes :

#### **Aux Autorités**

- Renforcer les fonds d'aide pour la recherche sur le SIDA et les maladies opportunistes, notamment la CNM ;
- Focaliser plus d'attention et d'intérêt sur le traitement des différentes maladies opportunistes, surtout la cryptococcose neuroméningée associée aux VIH/SIDA ;
- Renforcer l'accessibilité aux antirétroviraux.

#### **Au personnel médical**

- Etablir une surveillance biologique accrue en vue d'un diagnostic précoce et plus exhaustif des affections opportunistes curables du SIDA, notamment la CNM ;
- Devant un tableau de méningoencéphalite fébrile ou non, pratiquer une PL, surtout chez les sujets immunodéprimés au VIH, avec une recherche systématique de *C. neoformans*;
- Faire systématiquement la culture du LCR et la recherche des antigènes cryptococciques quel que soit le résultat de l'examen direct à l'encre de chine, afin d'éviter la répétition des PL et garantir le diagnostic biologique.

**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **AL-Doory Y.** The ultrastructure of *Cryptococcus neoformans*. Sabouraudia, 1971; **9**: 113-118.
2. **Aoufi S., Agoumi A., Seqat M.** La cryptococcose neuroméningée chez le sujet immunodéprimé au CHU de Rabat (Maroc). **Ann Biol Clin.** Jan-fév 2008; 66 (1): 79-81
3. **Bada, R., R. Higgins and A. Cecyre (1992).** "Quebec. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from bovine milk." **Can Vet J** **33**(8): 553.
4. **Bastide J.M., Mallie M.** Ultrastructure et biologie de *Cryptococcus neoformans*. Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1986; **15** : 11-20.
5. **Bedia Valerie,** Recherche de cryptococcus neuroméningée chez des patients présentant des troubles neurologiques, 2012, page 64
6. **Behrman R E, Masci J R, Niholas P.** Cryptococcal skeletal infections: case report and review. **Rev Infect Dis** 1990; **12**: 181-90.
7. **Bissangnene E., Sylla-Koko D., Coulibaly M., et al.** Méningite à cryptocoques chez les malades atteints de SIDA en Cote d'Ivoire : problèmes diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques à propos de 13 observations. **Med.Afr.Noire.** 1989 ; 36(11):849-854.
8. **Bourée P, Thulliez.** Cryptococcose. **Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses**, 1985
9. **Bovers, M., F. Hagen and T. Boekhout (2008).** "Diversity of the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex." **Rev Iberoam Micol** **25**(1): S4-12.
10. **Cameron M L, Bartlett J A, Gallis H A, Waskin H A.** Manifestation of pulmonary cryptococcosis patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Rev Infect Dis** 1991; **13**: 64-7.
11. **Casadevall, A. And J. R. perfect (1998).** *Cryptococcus neoformans*. Washington, ASM Press.

12. **Chabasse D, Guiguen Ci, Contet A N.** Cryptococcose : J Mycol Med, 1; 324.
13. **Corbett, E. L., G. J. Churchyard, et al. (2002).** "Morbidity and mortality in South African gold miners: impact of untreated disease due to human immunodeficiency virus." Clin Infect Dis **34**(9): 1251-8
14. **Cryptococcus neoformans : coloration à l'encre de Chine.**  
<http://www.geniebio.ac-aix-marseille.fr/zimages/IMG/jpg>; 12 janvier 2004.
15. **Cryptococcus neoformans : culture.**[http://education.med.nyu.edu/about/47-15\\_CRYPT.n\\_YAD.gif](http://education.med.nyu.edu/about/47-15_CRYPT.n_YAD.gif); 28 juin 2006.
16. **Cryptococcus neoformans : ultrastructure.**[http:// www.websters-online-dictionary.org/coreimages](http://www.websters-online-dictionary.org/coreimages); 6 mars 2006.
17. **Cryptococcus neoformans: culture.**<http://www.mycology.adelaide.edu.au/images/crypto3.gif>; 28 juin 2006.
18. **Datta, K., K. H. Bartlett, et al. (2009).** "Spread of Cryptococcus gattii into Pacific Northwest region of the United States." Emerg Infect Dis **15**(8): 1185-91.
19. **Dismukes W E.** Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. J Infect Dis 1988 ; **157** (4): 624-28.
20. **Driver J A, Saunders C A, Heinze L B, Sugar A M.** Cryptococcal pneumoniae in AIDS: is cryptococcal meningitis preceded by clinically recognizable pneumoniae. A J Acquir Immuno defic syndr Hum Retrovirol 1995; **1** (2) 168-71.
21. **Dromer F, Aucouturier P, Clauvel J P, Saimot G, Yen P.** *Cryptococcus neoformans* antibody levels in patients with AIDS. Scand J Infect Dis 1988; **20**: 283-85.

22. **Dromer, F. and O. Lortholary (2003).** Physiopathologie de la cryptococcose. Annales de l'Institut. Pasteur/actualités: Les Mycoses. Dromer F. and Lortholary O, Elsevier: 147-159.
23. **-Dromer, F. and O. Lortholary (2004).** "Cryptococcose " Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Traité de maladies infectieuses **8**: 613 A10 (I-2004)
24. **Dromer, F., S. Mathoulin, B. Dupont and A. Laporte (1996).** "Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). French Cryptococcosis Study Group." Clin Infect Dis **23**(1): 82-90.
25. **Dromer, F., S. Mathoulin-Pelissier, O. Launay and O. Lortholary (2007).** "Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study." PLoS Med **4**(2): e21
26. **DROUHET E., DUPONT B., REYES G.** Antigènes de *Cryptococcus neoformans* et réponse immunologique dans la cryptococcose. Mycose d'actualité et mycose de l'avenir. Bull. Soc. Fr. Méd., 186 ; **15** :21-29.
27. **DROUHET, E. (1997).** "Milestones in the history of *Cryptococcus* and cryptococcosis." Journal of Medical Mycology **7**(1).
28. **Eric D, Spitzer G, Spitzer L F, Freundlich A C.** Persistence of initial infection in recurrent *Cryptococcus neoformans* meningitis. Lancet 1993; **341**: 6.
29. **Faugere, B., S. Dunan, J. Hulin, M. Sardou and M. Quilici (1987).** "A propos d'un cas de cryptococcose chez le chien." Bulletin de la Société française de mycologie médicale **16**(2): 321-324
30. **Feingin D S.** Pulmonary cryptococcosis : radiologic pathologic correlate of three forms. AJR 1983; **141**: 1263-72.
31. **Fernandez Ode F, Costa TR, Costa M R, Soares A J, Pereira AJ, Silva M.** *Cryptococcus neoformans* isolated from patient with AIDS. Rev Soc Bras Med Trop 2000 ; **33** (1) : 75-8



32. **Fraser, J. A., S. S. Giles, et al. (2005).** "Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island *Cryptococcus gattii* outbreak." *Nature* **437**(7063): 1360-4.
33. **G. KI- Zerbo , A .Sawadogo ,A .Millogo et al**  
La cryptococcose neuroméningée au cours du sida:etude préliminaire à l'hopital de bobo dioulasso( burkina faso) *Medecine d' afrique noire*, 1996 , 43
34. **Garcia-Hermoso, D., F. Dromer, S. Mathoulin-Pelissier and G. Janbon (2001).** "Are two *Cryptococcus neoformans* strains epidemiologically linked?" *J Clin Microbiol* **39**(4): 1402-6.
35. **Gargni G, Pini G.** Caractères mycologiques et sensibilité aux antifongiques des souches de *Cryptococcus neoformans* isolées de patients atteints du SIDA ou d'autres provenances. *J Mycol Med* 1992 : 140-3.
36. **Gari-Toussaint M, Mondain-Miton V –** Cryptococcose. *Encycl.Méd. Chir* (Elsevier, Paris), Maladie infectieuse, 8-613-A-10,1996; 7p
37. **Gari-Toussaint M., Mondain-Miton V.** Cryptococcose. *Encycl. Méd. Chir.* (Elsevier, Paris). Maladies Infectieuses, 8-613-A-10, 1996 :5p.
38. **Girardi P M, Katlama C, Pialoux G.** La cryptococcose neuroméningée caractérise le stade avancé de l'immunodépression. *In. SIDA* 1998 ; 510 : 231-4
39. **Gudesblost M, Gerber O, Vaillan P D, Dronster D.** Liquide céphalo-rachidien quasi-normal chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise et d'une méningite à cryptocoque. *Rev Neurol* 1987 ; **143** : 290-3
40. **Gudesblost M, Gerber O, Vaillan P D, Dronster D.** Liquide céphalo-rachidien quasi-normal chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise et d'une méningite à cryptocoque. *Rev Neurol* 1988; **143**: 290-3.

41. **Helke, K. L., M. C. Denver, E. Bronson and J. L. Mankowski (2006).** "Disseminate Cryptococcosis in a guenon (*Cercopithecus ascanius*)." *Vet Pathol* **43**(1): 75-8.
42. **Hernandez A D.** Cutaneous cryptococcosis. *Dermatol Clin* 1989 ; **7** : 269-4.
43. **HOVETTE P., CAMARA P., RAPERCHER G., SOKO T., BURGEL** Prévalence de la cryptococcose cérébro-méningée associée au SIDA à Dakar. *La Presse Médicale*, 10 Avril 1999, **28 (14)**: 741-742
44. **Huynh T. , Nguyen H., VO Minh Q., et al.** Méningite à *Cryptococcus neoformans* chez les patients infectés par le VIH\sida dans le contexte du Centre des maladies tropicales, Ho Chi Minhville (Vietnam).
45. **IMWIDTHAYA P., POUNGVARM N.** Cryptococcosis in AIDS. *Postgrad. Méd. J.*, 2000 Feb, 76, **892**: 85-88
46. **Institut Pasteur. Paris.** Cryptococcose. 2007. (Consulté le 01/04/2014). < <http://www.pasteur.fr/> >
47. **Kadjo K, Ouattara B, Kra O, Yao H, Diby K, Touré M, Toutou T, Niamkey E K.** La cryptococcose neuroméningée dans les services de Médecine interne et de maladies infectieuses du CHU de Treichville (Côte D'ivoire) *Med. Afr. Noire* 2007 ; **54** (2): 65-8.
48. **Kadjo K., Ouattara B., Adoubryn K D., O. Kra O.** 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). *Journal de Mycologie Médicale*. Mars 2011 ; 21 (1) : 6-9
49. **Katlama C-** Manifestations neurologiques au cours de l'infection à VIH. IN : Sida, infection à VIH : aspects en Zone tropicale. Ellipses/Aupelf, 1989; pp. 129-140
50. **Kidd, S. E., P. J. Bach, et al. (2007).** "Cryptococcus gattii dispersal mechanisms, British Columbia, Canada." *Emerg Infect Dis* **13**(1): 51-7.

51. **Knoke, M. AND G. SCHWESINGER (1994).** "One hundred years ago: the history of cryptococcosis in Greifswald. Medical mycology in the nineteenth century." *Mycoses* **37**(7-8): 229-33
52. **Kordossis, T., A. AVLAMI, ET AL. (1998).** "First report of cryptococcus laurentii meningitis and a fatal case of cryptococcus albidus cryptococcaemia in aids patients." *med mycol* **36**(5): 335-9.
53. **Kra O.** Cryptococcose neuroméningée : Aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques actuels. Abidjan. Th. Doct. Méd., Abidjan (CI), 1991-1992; **1319**: 96p.
54. **Kre Christelle.** Bilan des examens biologiques de diagnostic de la cryptococcose neuroméningée relise au CeDReS (CHU Treichville) de 1999à2005.116 p. **Th. Pharma: Abidjan**, 2006.1091.
55. **Krockenberger, M. B., P. J. Canfield and R. Malik (2003).** "Cryptococcus neoformans var. gattii in the koala (Phascolarctos cinereus): a review of 43 cases of cryptococcosis." *Med Mycol* **41**(3): 225-34
56. **Kumar R K, Lykk Awj.** Disseminated cryptococcosis with ocular involvement. *Aust N Z J Med* 1979; **9**: 444-7.
57. **Lamey B., Melaneka N.** Aspects cliniques et épidémiologiques de la cryptococcose à Kinshasa : à propos de 15 cas. Méd. Trop., 1982 ; **5** :507-511
58. **Lee S C, Dickson D W, Casadevall A.** Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol* 1996; **27** (8); 839-47.
59. **Levits S M.** The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis* 1991; **13**: 1163-9

60. **Lortholary, O., A. Fontanet, N. Memain, A. Martin, K. Sitbon and F. Dromer (2005).** "Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France." *Aids* **19**(10): 1043-9.
61. **Lortholary, O., H. Nunez, M. W. Brauner and F. Dromer (2004).** "Pulmonary cryptococcosis." *Semin Respir Crit Care Med* **25**(2): 145-57.
62. **Malik, R., P. Martin, et al. (1997).** "Nasopharyngeal cryptococcosis." *Aust Vet J* **75**(7): 483-8.
63. **Mbugbaw J., Biholong, Njamnshi A.** Cryptococcose neuroméningée et l'infection au VIH dans le service de médecine du centre hospitalier et universitaire de Yaoundé, Cameroun. *AJNS*.2006 ; 25 (2) : 13-20
64. **Minta Dk et coll ;** la cryptococcose neuroméningée au Mali ; *Med Trop* 2011 ; **71** : 5891-595
65. **Mitchell, T. G. and J. R. Perfect (1995).** "Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*." *Clin Microbiol Rev* **8**(4): 515-48
66. **Muyembe Tamfum J.J, Mupapap Kibadi D, Luki Nganda, Ngwala B D, Tondouanda K, Izzia K W, Vande P J.** Cryptococcose à *Cryptococcus neoformans* var *gattii* : à propos d'1 cas associé au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) à Kinshasa (Zaïre). *Med Trop* 1992; **52**; 435-8.
67. **Natchia K.M.** Caractères épidémiologiques et biologiques de 103 souches de cryptocoques isolées du LCR. CHU Treichville. Abidjan. 2003, Th. Doct. Méd., Abidjan (CI), 2003, **3577** : 107p.
68. **Okome-Nkoumou M, Mbounja-Loclo M E, Kombila M.** Panorama des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH à Libreville, Gabon. *Cahiers Santé* 2000 ; **3** : 329-37.

69. **ONUSIDA .Genève.** Ensemble nous mettrons fin au SIDA. Genève, Décembre 2012.  
(Consulté le 01/ 04/ 12).  
[mediatheque.lecrips.net/doc\\_num.php?explnum\\_id=3802188](http://mediatheque.lecrips.net/doc_num.php?explnum_id=3802188)
70. **Park, B. J., K. A. Wannemuehler, B. J. Marston, N. Govender, P. G. Pappas and T. M. Chiller (2009).** "Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS." *Aids* **23** (4): 525-30.
71. **Perfect, J. R., W. E. Dismukes, et al. (2010).** "Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america." *Clin Infect Dis* **50**(3): 291-322
72. **Riley, C. B., J. R. Bolton, J. N. Mills and J. B. Thomas (1992).** "Cryptococcosis in seven horses." *Aust Vet J* **69**(6): 135-9.
73. **S.P.Eholié, L.N'Gbocho, E.Bissagnéné** Mycoses profondes au cours du SIDA à Abidjan, 1997
74. **SILVA D.** Blastomycoses. Encycl. Méd. Chir. (Paris). Maladies Infectieuses, Fasc. 8126, B-10 (11-1977).
75. **Soumaré M., Seydi M., Ndour C.T., Dieng Y., Adiouf A.M.** Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à dakar. *Médecine Tropicale.* 2005 ; 65 :559-562
76. **Sow P S., Diop B M., Dieng Y., et al.** Cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection à VIH à Dakar. *Med Mal Infect.* 1998; 28: 511-515
77. **Swinne D, Taelman H, Batungwanayo J, Bigirankana A, Bogaerts J.** Contribution à l'étude de l'écologie de *Cryptococcus neoformans* en Afrique centrale. *Med Trop* 1994 ; **54** : 53-5.
78. **Swinne D., Deppner M., Laroche R., Floch J., Kadende P.** Short communication: isolation of *Cryptococcus neoformans* from houses of AIDS associated cryptococcosis patients in Bujumbura (Burundi). *AIDS.* 1999; 3 : 389-390.

79. **Swinne-Desgain, D. (1976).** "Cryptococcus neoformans in the crops of pigeons following its experimental administration." *Sabouraudia* **14**(3): 313-7.
80. **TATTEVIN P., VITTECOQ D.** La cryptococcose : mise au point. La lettre de l'infectiologue, 1998 ; **13** :16-24.
81. **Valero G, Gmaybil J.** Successful treatment of cryptococcal meningitis with amphotéricin B colloidal dispersion: report of four cases. *Antimicrobial Agents Chemother*, 1995; **39**: 2588-90.
82. **Venkateswalu K, Taylo M, Manning N J, Rinaldi M G, Kelly S L.** Fluconazole tolerance in clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrobial Agents Chemother* 1997; **41**: 748-51.

# RÉSUMÉ

**Justifications :** Depuis l'avènement de l'infection par le VIH/SIDA, la fréquence des affections opportunistes, notamment de la cryptococcose neuromeningée, s'est accrue, et la mortalité de cette affection reste élevée, surtout chez les sujets à immunité faible. En Côte d'Ivoire, malgré l'amélioration de l'accès à la trithérapie, la prévalence de la cryptococcose reste tout de même élevée, et c'est dans le souci de faire le point sur l'évolution de cette pathologie à Abidjan que nous avons mené une étude rétrospective au CeDReS (CHU de Treichville).

**Objectif :** Faire le bilan des résultats des examens biologiques de diagnostic de la cryptococcose neuromeningée au CeDReS.

**Matériel et méthodes :** Cette enquête s'est déroulée du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2010 et a concerné l'ensemble des malades ayant sollicité le CeDReS pour des examens biologiques à la recherche de cryptocoques.

Les informations ont été collectées après consultation des archives enregistrées sur la base de données Alysée, portant sur le sexe, l'âge, le bilan paraclinique et les antécédents pathologiques.

**Résultats :** A l'issue de cette étude, 845 patients ont été recensés, et les résultats suivants ont été obtenus :

- Sur le plan épidémiologique :
  - un taux de positivité de 12,3% et un sex-ratio de 0,89 ;
  - une moyenne d'âge de 40,3 ans, avec un minimum de 16 ans et un maximum de 60 ans
- Sur le plan biologique :
  - au plan macroscopique, un LCR clair dans 83% à prédominance lymphocytaire ;
  - le taux de CD<sub>4</sub> était inférieur à 200 / mm<sup>3</sup> pour la plupart des patients ;
  - tous les patients souffrant de la CNM étaient VIH positifs ;
  - l'étude mycologique montre que la recherche de l'antigène soluble est aussi sensible que l'examen direct et la culture.

**Conclusion :** La CNM est une affection opportuniste assez fréquente en Côte d'Ivoire. Son émergence est sans doute liée à la pandémie du VIH/SIDA, et son intérêt s'est considérablement élargi du fait de son polymorphisme clinique, des atypies au niveau du LCR, de son mode de découverte et des difficultés thérapeutiques.

**Mots clés :** Cryptococcose – prévalence – VIH/SIDA