

## Profil épidémiologique des cryptococcoses diagnostiquées au laboratoire de parasitologie et mycologie du CHU Hassan II de Fès

Lebbar Zina<sup>1,2</sup>, Issaka Amidou Rabi<sup>1,2</sup>, Tlamcani Zineb<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire De Parasitologie-Mycologie Au Chu Hassan II De Fès, Maroc.

<sup>2</sup>Faculté De Médecine Et De Pharmacie De Fès, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc.

---

### Résumé :

La cryptococcose est une infection opportuniste due à des levures encapsulées *Cryptococcus neoformans* ou *Cryptococcus gattii*. Les symptômes peuvent se manifester sous forme de pneumonie, de méningite ou d'atteinte de la peau, des os ou des viscères. Le diagnostic repose sur des éléments cliniques et biologiques, confirmé à l'examen direct à l'encre de chine ainsi que la Recherche d'antigènes circulants. Le traitement, lorsqu'il est nécessaire, implique l'utilisation de dérivés azolés, d'amphotéricine B, avec ou sans flucytosine.

Dans cette perspective, l'objectif de notre travail est de scruter les caractéristiques épidémiologiques et biologiques de la cryptococcose, mettant particulièrement l'accent sur les cas diagnostiqués au sein du laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU HASSAN II de Fès.

**Mot clés :** Cryptococcose, levure encapsulée, encre de chine, antigènes circulants, amphotéricine B.

---

### Abstract:

Cryptococcosis is an opportunistic infection due to encapsulated yeasts *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii*. Symptoms may manifest as pneumonia, meningitis or damage to the skin, bones or viscera. The diagnosis is based on clinical and microscopic elements, confirmed by direct examination with Indian ink as well as the search for circulating antigens. Treatment, when necessary, involves the use of azole derivatives, amphotericin B, with or without flucytosine.

In this perspective, the objective of our work is to examine the epidemiological and biological characteristics of cryptococcosis, placing particular emphasis on cases diagnosed within the parasitology-mycology laboratory of CHU HASSAN II in Fez.

**Key Words:** Cryptococcosis, encapsulated yeast, Indian ink, circulating antigens, amphotericin B.

---

Date of Submission: 08-04-2024

Date of Acceptance: 18-04-2024

---

### I. Introduction :

La cryptococcose est une mycose cosmopolite opportuniste, due à une levure capsulée du genre *Cryptococcus neoformans*, survenant majoritairement chez les patients immunodéprimés VIH et non VIH, mais aussi chez de rares cas de patients immunocompétents.

Les cryptococcoses, maladies fongiques émergentes, captivent de plus en plus l'attention des chercheurs et des professionnels de la santé en raison de leurs impacts significatifs sur la santé publique. Les agents

pathogènes responsables de cette infection, suscitent des préoccupations croissantes en raison de leur prévalence croissante et de leur potentiel de gravité, notamment chez les individus immunodéprimés.

## II. Matériels Et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée au sein du laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU Hassan II de Fès incluant des malades hospitalisés au CHU, durant une période de 7 ans allant de janvier 2016 à décembre 2023, portant sur 14 cas de cryptococcose.

Cette analyse épidémiologique vise à explorer en profondeur le profil des cryptococcoses en parasitologie. Ainsi, l'objectif de ce travail est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques et biologiques de la cryptococcose diagnostiquée au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU HASSAN II de Fès.

Sont inclus dans la présente étude, tous les patients consultants et/ou hospitalisés au CHU pour cryptococcose neuro-méningée, ainsi que la localisation pulmonaire, cutanée ou systémique, confirmée par la présence de levures encapsulées dans le liquide céphalorachidien par l'examen direct à l'encre de chine ou la recherche d'antigène soluble cryptococcique positive dans le LCR ou le sérum.

Le diagnostic est avant tout mycologique, reposant sur la mise en évidence de la levure. Les analyses sont réalisées sur divers échantillons pathologiques tels que le liquide céphalorachidien (LCR), le liquide de lavage bronchoalvéolaire, le sang, les urines, le pus, ainsi que sur les prélèvements cutanés et d'organes ou les pièces opératoires.

L'examen direct est effectué après centrifugation du prélèvement, une goutte du culot de centrifugation est mélangée à une goutte d'encre de chine puis examinée au microscope. Les cryptococques se distinguent nettement sur un fond noir, leur capsule formant un halo incolore autour de la levure (figure 1).

Sur la culture, le *Cryptococcus neoformans* pousse facilement sur gélose de Sabouraud additionnée d'antibiotiques, mais dépourvue d'actidione, qui a une action inhibitrice sur ces levures (figure 2). L'incubation doit être faite à 30 °C et 37 °C. La culture se positive après 48 heures, les cultures négatives doivent être conservées pendant 4 à 6 semaines, les colonies sont d'aspect muqueux, coulant et de couleur blanche puis beige à ocre.

L'identification peut également se faire par la présence d'une activité uréase rapide avec un test à l'urée, positif en 3 heures signant l'appartenance au genre *Cryptococcus*.

Les hémocultures peuvent être réalisées en milieu liquide (Sabouraud, Fungus Médium ou Isolator), et pour des produits biologiques très contaminés, il est possible d'utiliser des milieux sélectifs à base de graines de Niger (*Guizotia abyssinica*). L'identification est basée sur l'absence de fermentation des sucres, la présence d'une uréase, l'assimilation de l'inositol et la présence d'une phénol-oxydase.

La recherche d'antigènes circulants polysaccharidiques de *Cryptococcus neoformans* se fait dans le sérum, le LCR, les urines ou le LBA. Il s'agit d'une technique d'agglutination de particules de latex portant des anticorps polyclonaux spécifiques anti-cryptococciques produits par le lapin pour la majorité des réactifs ou d'un anticorps monoclonal anti GXM. (figure 3) Ce test peut encore être sensibilisé en faisant agir la pronase sur le prélèvement à tester : cette enzyme dissocie l'antigène cryptococcique des éventuels complexes immuns qui auraient pu masquer sa présence. La réaction est très sensible et très fiable dans les méningoencéphalites. Chez un sujet atteint du sida, la recherche d'antigène permet un dépistage précoce de la cryptococcose. L'étude cinétique de l'antigénémie permet de suivre l'évolution, d'évaluer le pronostic et d'apprécier l'efficacité du traitement.

La sérologie n'a pas d'intérêt pour le diagnostic. Les anticorps sont présents à taux très faibles, indécélabes par les techniques classiques d'immunofluorescence ou immunoélectrophorèse. Certains laboratoires spécialisés ont mis au point des techniques immunoenzymatiques qui paraissent plus sensibles, mais elles ne sont pas réalisées en routine.

Le sérotypage des souches est effectué dans un but épidémiologique au Centre de référence des mycoses de l'Institut Pasteur. Cependant, ces tests peuvent être moins sensibles et spécifiques.

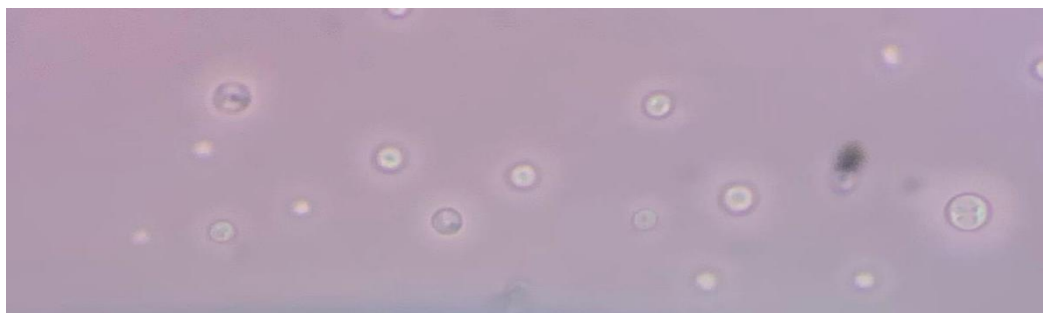


Figure 1. Examen direct à l'encre de chine



Figure 2. Culture sur milieu Sabouraud additionnée de chloramphénicol sans actidione



Figure 3 . Le test d'agglutination au latex

### III. Résultats :

Durant la période d'étude, 152 prélèvements incluant le LCR, le sérum, l'hémoculture et la biopsie cutanée ont été reçus au laboratoire de parasitologie et mycologie du CHU Hassan II de Fès.

En excluant les prélèvements de contrôles, 14 patients ont été diagnostiqués positifs. La prévalence globale de la cryptococcose est de 9.21 %.

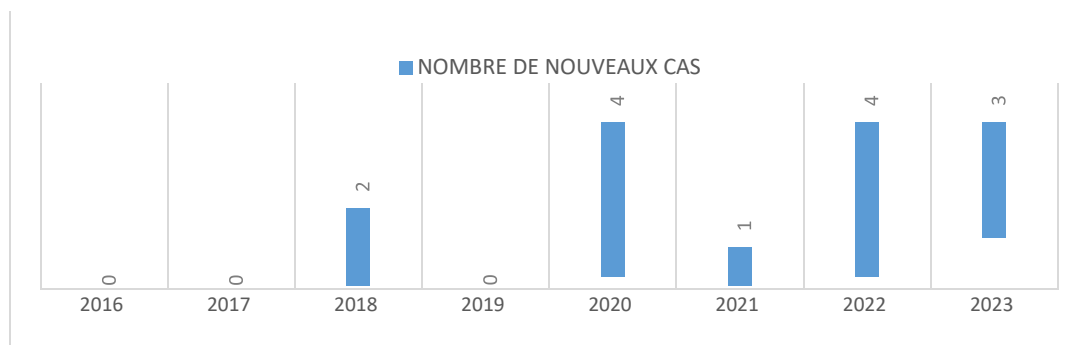


Figure 4. Répartition annuelle des nouveaux cas

L'âge moyen des participants était de 41,87 ans, avec une variabilité significative dans les extrêmes d'âge, s'étendant de 19 à 73 ans. Une nette prédominance du sexe masculin a été observée, avec un sexe ratio de 6.

Sur ces 14 patients positifs, 7 cas de cryptococcose neuro-méningée soit 50 % dont deux cas étaient associés à une tuberculose pulmonaire, un cas de cryptococcose cutanée soit 7.14 %, 6 cas d'atteinte pulmonaire soit 42.86 % dont trois cas sont associés à une pneumocystose et un cas à une tuberculose pleuropulmonaire et neuro méningée et un cas une tuberculose pulmonaire isolée.

Parmi ces 14 patients, 11 cas avaient une sérologie VIH positive soit 78.57 % alors que 3 patients étaient immunocompétents soit 21.43 %. La cryptococcose est une infection opportuniste déterminant le SIDA généralement associée à un taux de CD4 < 100/mcL.

Divers aspects cliniques ont été observés, avec une prédominance de la cryptococcose neuro-méningée. Selon la présentation clinique, l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) avec un examen direct à l'encre de Chine a montré une positivité de 100%, de même que la culture sur milieux Sabouraud et la détection de l'antigène cryptococcique par les tests d'agglutination au latex du LCR et du sérum. Cependant, il est à noter que le test rapide était négatif chez deux patients malgré un test d'agglutination positif.

Le traitement initial consistait en une administration intraveineuse d'amphotéricine pendant une semaine. L'évolution était favorable chez 8 patients, représentant 57,14 % des cas, avec une diminution des symptômes cliniques. Par ailleurs, 4 patients étaient perdus de vue, soit 28,57 %, tandis que deux patients étaient décédés, constituant 14,29 % des cas.

### IV. Discussion :

La cryptococcose constitue une infection sévère, relativement peu courante, se développant généralement chez des individus présentant une immunité cellulaire affaiblie, notamment en présence du VIH.

Cette affection, transmise par inhalation, a tendance à cibler principalement les poumons. De nombreux patients présentent initialement des lésions pulmonaires asymptomatiques et limitées. Chez les individus immunocompétents, ces lésions pulmonaires isolées ont souvent la capacité de guérir spontanément, sans propagation ultérieure ni nécessité d'une intervention thérapeutique.

À la suite de l'inhalation, le *Cryptococcus* a la capacité de se propager, souvent en direction du cerveau et des méninges, se manifestant généralement par des lésions intracérébrales microscopiques multifocales. On peut observer l'apparition de granulomes méningés et de lésions cérébrales locales plus prononcées. Bien que les atteintes pulmonaires soient rarement dangereuses, la méningite cryptococcique représente une menace vitale et nécessite un traitement intensif. Des foyers de dissémination peuvent également se former au niveau de la peau, des extrémités des os longs, des articulations, du foie, de la rate, des reins, de la prostate, et d'autres tissus. Mis à part les lésions cutanées, ces atteintes provoquent généralement peu ou pas de symptômes.

Au Maroc, peu d'études ont été menées sur la prévalence de l'incidence de la cryptococcose surtout la forme neuro-méningée qui est la plus fréquente. Quelques cas ont été rapportés, 14 cas au CHU Ibn Rochd de Casablanca de 1987 à 1998 (1) et 43 cas au même centre sur une période de 5 ans (du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 30 juin



2015) soit 1.4% (2), 40 cas à l'hôpital Ibn Sina de rabat sur une période de 21 ans (de 1993 à 2014) (3), et 16 cas au CHU Mohammed VI de Marrakech soit 3.37% (4). Cependant, dans les autres pays d'Afrique, la prévalence de la cryptococcose présente une grande variabilité. L'augmentation de la prévalence de la cryptococcose dans ces pays est en partie due à l'accroissement du nombre de personnes vivant avec le VIH. Cette augmentation affaiblit le système immunitaire, exposant ainsi les individus infectés à un risque plus élevé d'infections opportunistes. Les pays africains, confrontés à une charge élevée de VIH, font face à des défis majeurs en matière de santé publique. Les ressources limitées, les obstacles à l'accès aux soins de santé, et d'autres facteurs socioéconomiques contribuent également à la propagation de la cryptococcose. (5)

Cette infection, rare pendant la première moitié du vingtième siècle, a connu une propagation exponentielle au cours des dernières années, principalement en raison de la pandémie du VIH. Elle caractérise le stade du SIDA dans 58% des cas et se révèle être un indicateur de l'infection au VIH dans 29% des cas (6). Son incidence est de 5 à 10% parmi les patients atteints du SIDA en Europe et aux États-Unis, et de 15 à 35% en Afrique centrale (7). Toutefois, sur le continent africain, la cryptococcose présente une létalité encore plus élevée (8).

La cryptococcose se manifeste plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes. La plupart des recherches analysées corroborent cette prédominance, attribuable à la prévalence plus élevée de l'infection à VIH chez les individus de sexe masculin. Dans le cadre de cette étude, l'âge moyen est établi à 41,87 ans, avec une prévalence plus marquée chez les individus de moins de 40 ans. Cette tendance pourrait s'expliquer d'une part par le fait que la cryptococcose agit comme un indicateur significatif de la portance du VIH, et d'autre part, du fait que cette tranche d'âge correspond à une période de vie généralement active sur le plan sexuel. Cette prévalence chez les adultes jeunes est corroborée par plusieurs études antérieures (5).

Dans notre série, 11 patients ont développé une cryptococcose sur un terrain d'immunodépression lié au VIH, alors que 3 cas étaient immunocompétents, un faible rapport ce qui rejoint les données de la littérature (9). Cette infection opportuniste survient souvent au stade tardif du SIDA avec des taux de CD4 généralement inférieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup>, où le risque de survenue de l'infection est multiplié par 8. Au Maroc, En 2022, selon les chiffres publiés par le ministère de la Santé et de la Protection sociale, 21.200 personnes vivaient avec le VIH, et 21 % des personnes vivant avec le VIH ne connaissaient pas leur statut sérologique, 760 personnes ont été nouvellement infectées par le VIH, ainsi la prévalence du VIH reste faible dans la population générale à 0,08 %. Cela dit, elle est disproportionnellement élevée chez les populations clés, plus exposées aux risques d'infection. Une catégorie particulièrement vulnérable regroupant les travailleuses du sexe, les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes et les personnes usagères de drogues injectables (10).

L'atteinte neuro-méningée demeure la localisation prédominante, en accord avec les constatations fréquemment observées dans diverses séries, notamment dans le contexte d'infections au VIH. Dans ces cas, l'infection à *Cryptococcus neoformans* peut se disséminer et affecter divers organes. Nous avons identifié un cas de cryptococcose cutanée, généralement considérée comme une manifestation secondaire d'une infection pulmonaire primaire à diffusion hémotogène. Cette observation concorde avec les résultats rapportés par d'autres auteurs (10). L'examen du LCR était le plus souvent clair avec une formule à prédominance lymphocytaire avec une hyperprotéinorachie et une hypo-glycorachie, ce qui est décrit dans la littérature (8). L'examen à l'encre de chine avait permis d'identifier la levure chez 6 patients soit 42.85 %, ce pourcentage est similaire à celui retrouvé dans les autres pays d'Afrique (5). La culture était positive dans tous les cas où elle était effectuée. La recherche de l'antigène cryptococcique réalisée chez 10 patients était positive dans tous les cas ce qui concorde avec les résultats de Kalini et al (11). Le traitement de référence de la cryptococcose comporte une bithérapie associant l'amphotéricine B à raison de 1 mg/kg/j par voie intraveineuse et de la 5-fluorouracil à 100 mg/kg/j per os en quatre prises, non adopté par tous nos patients. L'évolution de nos patients était marquée par une bonne amélioration chez la majorité alors que 4 cas ont été perdus de vue et deux cas décédés soit un résultat comparable à celui retrouvé dans d'autres études (12).

## V. Conclusion :

La cryptococcose est une mycose opportuniste avec des manifestations sévères, surtout la forme neuroméningée chez les patients infectés par le VIH. C'est une infection dotée d'une forte mortalité, et doit être évoquée devant tout signe d'appel chez tout immunodéprimé ainsi que les immunocompétents, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce et un traitement adapté afin d'améliorer le pronostic.

**Références :**

- [1] Halim I, Badaouil, El Kadioui F, Sodqui M, Marhoumfilali K, Soussi Abdellaoui M. La Cryptococcose Au Chu Ibn Rochd De Casablanca. *J Mycol Med.* 2014. Doi : 10.1016/J.Mycmed.2014.01.076
- [2] Dollo I, Marih L, El Fane M, Es-Sebbani M, Sodqi M, Oulad Lahsen A Et Al. Étude Rétrospective De La Cryptococcose Neuroméningée Chez Les Patients Infectés Par Le Vih Dans Le Service Des Maladies Infectieuses Du Chu De Casablanca, Maroc. *Journal De Mycologie Médicale.* 2016. Doi : 10.1016/J.Mycmed.2016.06.004
- [3] Bandali F, Raiss C, Moustachi A, Lyagoubi M, Aoufi S Quarante Cas De Cryptococcose Neuroméningée Diagnostiqués En 21 Ans Au Laboratoire De Parasitologie De L'hôpital Ibn Sina De Rabat The Pan African Medical Journal. 2019;33:249. Doi:10.11604/Pamj.2019.33.249.18011
- [4] Etoughe Fn , Raiteb M , Komba Yb , Ihibbane F , Moutaj R, Tassi N Les Infections A Cryptococcus Neoformans Chez Les Patients Infectés Par Le Vih : A Propos De 27 Cas Chu Mohammed Vi-Université Cadi Ayyad-Marrakech N 2018. Doi: <https://doi.org/10.53597/Remim.V15i1.1560>
- [5] Kadjo K, Ouattara B, Adoubryn Kd, Kra O, Niamkey Ek. Aspects Actuels De La Cryptococcose Neuroméningée Chez Les Sujets Adultes Infectés Par Le Vih Dans Le Service De Médecine Interne Du Chu De Treichville D'abidjan Côte D'ivoire. *J Mycol Med.* 2011. Doi : 10.1016/J.Mycmed.2010.11.007
- [6] Mbuagbaw J, Biholong, Njamnshi Ak. La Cryptococcose Neuro Méningée Et L'infection Vih À Yaoundé, Cameroun. *Afr J Neurol Sc.*2006 ; 25:13–9. 6
- [7] Brian P, Curie And Cassadeval A. Estimation Of Prevalence Of Cryptococcal Infection Among Patient Infected With The Hiv In New-York City. *Clinical Infect Dis.* 1994 ;19 :1029-33. Doi: 10.1093/Clinids/19.6.1029
- [8] Mbuagbaw J, Biholong, Njamnshi Ak. La Cryptococcose Neuro Méningée Et L'infection Vih À Yaoundé, Cameroun. *Afr J Neurol Sc.*2006 ; 25:13–9.
- [9] Bedia-Tanoh Av, Kassi Kf, Barro-Kiki Pc M, Angora Ke, Bosson-Vanga Ah, Konate A Et Al. Cryptococcose Neuroméningée À Abidjan. *Rev Int Sc Méd -Rism-*2018;20,4:301-5.
- [10] Cryptococcose Cutanée Primitive Profuse Chez Un Sujet Non Infecté Par Le Vih
- [11] J.B. Andonaba, I. Konaté, B. Diallo, I. Sangaré Et Al *Annal De Dermatologie Et Vénérologie* Volume 143, Issue 4, Supplement 1, April 2016, Page S42 Doi : 10.1016/S0151-9638(16)30191-0
- [12] El Maataoui.H , El Mabrouki.J , Soussi Abdallaoui.M Apport De La Recherche De L'antigène Capsulaire De Cryptococcus Neoformans Dans Les Urines. Laboratoire De Parasitologie-Mycologie, Chu Ibn Rochd, 1, Rue Des Hôpitaux, Casablanca, Maroc. Faculté De Médecine Et De Pharmacie, Université Hassan Ii De Casablanca Maroc . Doi : 10.1016/J.Mycmed.2017.04.072
- [13] Konaté I, Sissoko A , Soumaré M , Maïga I, Dao S. Épidémio-Cliniques Et Thérapeutiques De La Cryptococcose Neuroméningée Au Department De Maladies Infectieuses Et Tropicales Du Centre Hospitalier Universitaire Du Point G. Service De Maladies Infectieuses, Chu Du Point G, Bamako Mali. *Rev Mali Infect Microbiol* 2021, Vol 16 N°3 .