

**REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE**

**UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE FELIX HOUPHOUËT-BOIGNY**



**UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**Année : 2012 – 2013**

**THESE**

**N° 1625/13**

Présentée en vue de l'obtention du

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

Par

**KACOU AHOUMIN DIANE**

**Histoplasmose pulmonaire et la cryptococcose pulmonaire  
chez les personnes séropositives au VIH à bacilloscopie  
négative**

*Soutenue publiquement le 20 Décembre 2013*

**Composition du jury**

Président	: Monsieur <b>MONNET DAGUI</b> , Professeur titulaire
Directeur de thèse	: Monsieur <b>MENAN EBY HERVE</b> , Professeur titulaire
Assesseurs	: Monsieur <b>YAVO WILLIAM</b> , Maître de conférences agrégé
	: Monsieur <b>KOUASSI BOKO ALEXANDRE</b> , Maître de conférences agrégé

# INTRODUCTION

Le Syndrome de l'Immunodéficience Acquise (SIDA) est une pandémie due à deux types de rétrovirus identifiés : le VIH1 et le VIH2.

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constitue, depuis son apparition et plus encore aujourd'hui, l'un des problèmes majeurs de santé publique mondiale [80].

Dans son rapport de 2012, le programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) estimait à environ 34 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde à la fin de l'année 2011, avec 23,5 millions soit 2/3 résidant en Afrique subsaharienne.

Près de 2,5 millions de nouvelles infections et 1,7 millions de décès dus au SIDA ont été enregistrés la même année [80].

En 2012, la Côte d'Ivoire était l'un des pays d'Afrique de l'ouest les plus touchés par le VIH, avec une prévalence de 3,4% chez les adultes.

Cette infection est caractérisée par une destruction sélective des Lymphocytes TCD<sub>4</sub>+(LTCD<sub>4</sub>), favorisant le développement d'infections opportunistes telles que: la tuberculose, l'histoplasmose et la cryptococcose [79]. Celles-ci causent la plupart des décès parmi les sujets séropositifs au VIH. Ces affections surviennent chez plus de 50% des malades atteints du SIDA [14]. La cryptococcose, encore appelé Torulose ou Blastomycose européenne ou maladie de BUSSE-BUSCHKE [32], est une affection mycosique systémique due à un champignon levuriforme encapsulée appelé *Cryptococcus neoformans*. Elle constitue la troisième infection opportuniste majeure qui complique le SIDA, après la tuberculose et la toxoplasmose cérébrale [10].

En 1995, en Côte d'Ivoire, parmi 1105 patients VIH positifs explorés au service des maladies infectieuses, 64 ont présenté une infection fongique profonde. Parmi ceux-ci, 58 cas de cryptococcoses neuroméningées dues à *Cryptococcus neoformans* ont été diagnostiqués [25].

A l'instar de la cryptococcose, l'histoplasmose est une maladie infectieuse, causée par un champignon appelé *Histoplasma capsulatum*, qui se multiplie en produisant de petits spores appelés conidies dont la taille est de 2µm de diamètre, assez fins pour s'infiltrer dans les poumons par voie respiratoire et s'y loger.

Cependant cette infection peut parfois s'étendre à d'autres parties du corps en prenant une forme systémique d'évolution souvent mortelle chez les personnes les PVVIH.

Les chiffres nationaux n'existent pas encore dans la bibliographie. Néanmoins, il semble que cette maladie commence à constituer un problème de santé publique. L'histoplasmose et la cryptococcose présentent une grande similitude clinique posant ainsi un problème de diagnostic différentiel avec la tuberculose [5, 67,89].

Des lors, il serait impérieux de savoir quelle approche clinique et paraclinique appropriée adopter face à une infection pulmonaire chez une personne vivant avec le VIH. En d'autres termes, comment faire un diagnostic exact afin de différencier l'histoplasmose, la cryptococcose d'avec la tuberculose dans nos centres de santé?

Afin de lever un pan de voile sur cette question, une étude portant sur l'histoplasmose, la cryptococcose chez les patients VIH positifs consultant au centre anti tuberculeux d'Adjamé et au service de pneumo phtisiologie du CHU de Cocody a été menée.

Les objectifs assignés à ce travail sont:

**OBJECTIF GENERAL:**

L'objectif général de ce travail était de poser le diagnostic de l'histoplasmose et de la cryptococcose chez les patients vivants avec le VIH (PVVIH) à Abidjan.

## **OBJECTIFS SPÉCIFIQUES :**

Les objectifs spécifiques fixés pour atteindre notre but étaient:

- Déterminer la prévalence de l'histoplasmose dans les expectorations ;
- Déterminer la prévalence de la cryptococcose dans les expectorations ;
- Faire le diagnostic discriminatoire de l'histoplasmose avec la cryptococcose.

Pour mener à bien notre étude, nous avons adopté un plan bipartite:

- ✓ une première partie comprenant les généralités sur les infections à VIH, l'histoplasmose et la cryptococcose ;
- ✓ une deuxième partie qui comprendra la méthodologie, les résultats la discussion, la conclusion et les recommandations qui en découlent.

# **PREMIERE PARTIE: GENERALITES**

# **CHAPITRE I: INFECTION A VIH**

## **I. HISTORIQUE**

Découvert en 1980 chez trois malades homosexuels présentant des signes cliniques voisins associés à un taux de CD4 anormalement bas, ce syndrome est nommé, entre autres, le « gay syndrome ». Fin 1981, ont été mises en évidence les transmissions par voie sexuelle et sanguine. Les homosexuels n'étaient pas les seuls touchés. En mai 1983, le Pr Luc Montagnier et son équipe ont isolé l'agent responsable du SIDA. C'est un rétrovirus nommé alors LAV (Lymphadenopathy Associated Virus) [47].

En 1986, un deuxième virus est cultivé à partir de patients originaires d'Afrique de l'Ouest, le VIH2. En fin 1986, l'efficacité du premier médicament antirétroviral, la zidovudine, est démontrée, et son utilisation a été largement répandue dans les pays industrialisés [15].

L'année 1995 fut celle du développement de la bithérapie et la détermination de la charge virale. C'est en 1996 qu'apparaît le développement de la trithérapie [6].

En résumé, l'origine du VIH semble être antérieure à l'épidémie récente du SIDA. La controverse quant à l'origine simienne ou humaine du virus pourrait s'établir sur un compromis raisonnable : un réservoir de virus commun à l'ensemble des primates humains et non humains, modelé par des transmissions inter-espèces survenant sporadiquement, et des adaptations pouvant entraîner une spécificité d'hôte [14].

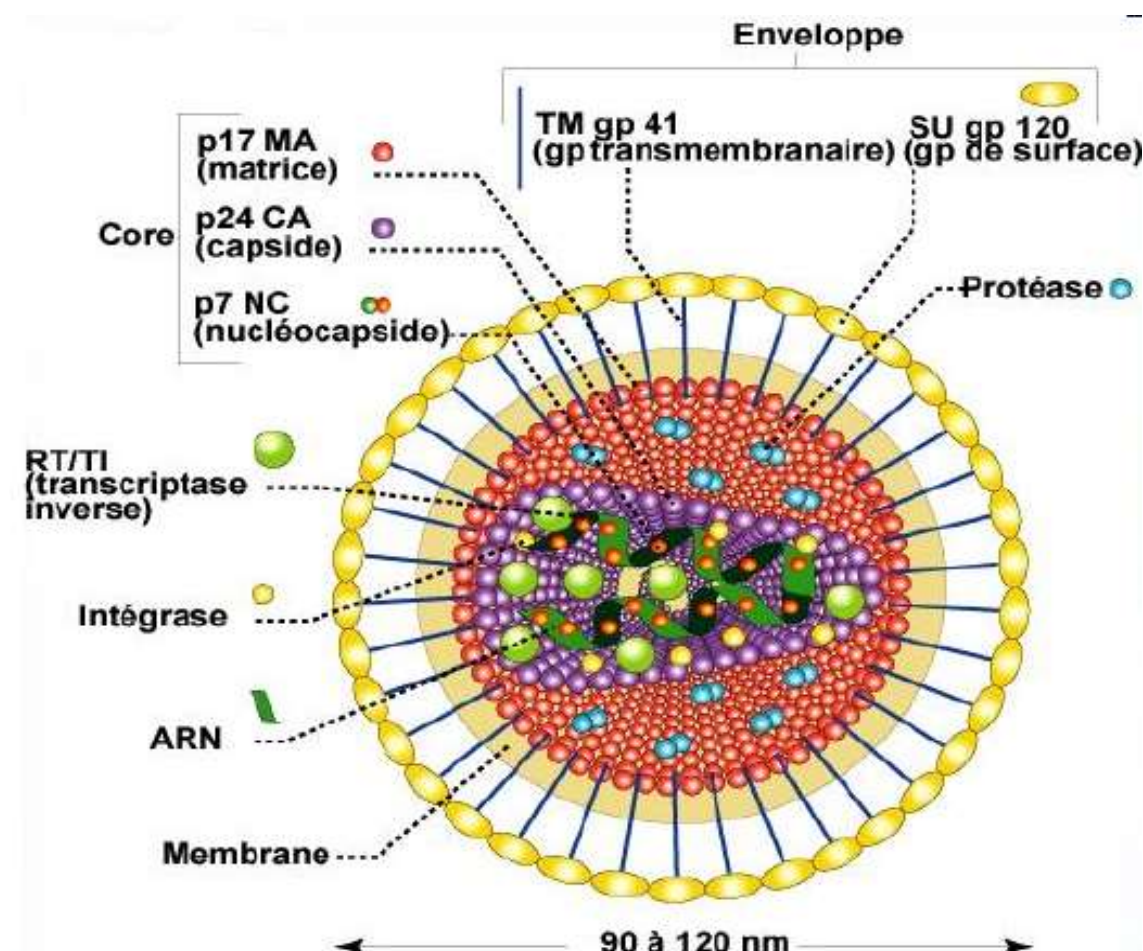


## **II. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION A VIH**

### **II.1. STRUCTURE DU VIH**

Le VIH est un virus à Acide Ribonucléique (ARN). Il possède deux molécules d'ARN identiques associées à la transcriptase inverse (reverse transcriptase) dans un core cylindrique composé d'une protéine de 24 000 ou 25 000 daltons de poids moléculaire selon les équipes; p24 ou p25. Une protéine de 18 000 daltons (p18), la protéine de matrice, est située entre le core et l'enveloppe [54].

Cette enveloppe, qui est une émanation de la membrane cytoplasmique cellulaire, porte des glycoprotéines virales très importantes ; la gp41 (41 000 daltons) en position transmembranaire et la gp110 ou gp120 (110 000 ou 120 000 daltons selon les équipes) à la surface du virus. Cette gp120 permettra la fixation du virus sur son récepteur cellulaire (**Figure 1**) [54].



**Figure 1:** Structure du VIH [54]

## II.2. Mode de transmission du VIH

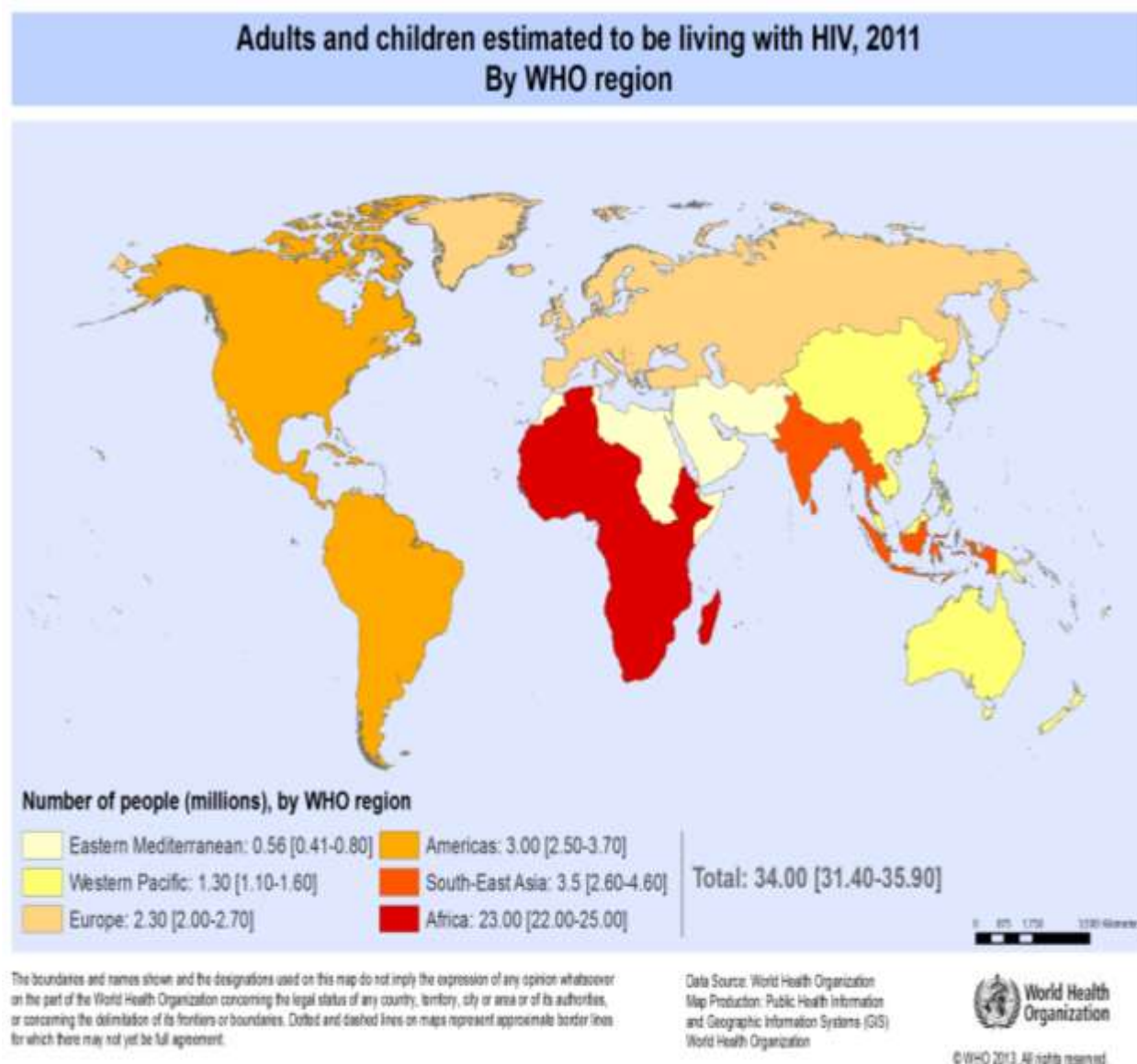
Le VIH a été isolé dans la plupart des liquides biologiques humains : le sang, l'urine, le liquide céphalorachidien, le sperme, les sécrétions vaginales, le lait maternel, les larmes et la salive [54].

Toutefois, la transmission du VIH nécessite une porte d'entrée, et il existe trois modes de transmission du VIH que sont la voie sexuelle, la voie sanguine et la voie materno-fœtale [54].

## II.3. Répartition géographique

### II.3.1. Dans le monde

Dans son rapport mondial 2012, l'ONUSIDA estimait le nombre de personnes infectées par le VIH vivant dans le monde à 34 millions, avec encore 23,5 millions de personnes en Afrique subsaharienne [94]. Cette région de l'Afrique reste la plus gravement touchée, et le SIDA y est toujours la première cause de mortalité (Figure 2).



**Figure 2 : Statistiques et caractéristiques régionales du VIH en 2011**

### **II.3.2. En Côte d'Ivoire**

A l'instar des autres pays du monde, la Côte d'Ivoire n'a pas échappé à l'épidémie du VIH/SIDA. Elle fait partie des pays les plus touchés en Afrique de l'Ouest. La dernière enquête démographique et de santé a estimé la prévalence nationale du VIH chez les adultes à 3,4% [80]. Le VIH/SIDA existe aussi bien en zone rurale qu'en zone urbaine. Les jeunes, les femmes et les prostituées sont les groupes les plus vulnérables. Les deux sérotypes du virus (VIH-1 et VIH-2) coexistent en Côte d'Ivoire, comme dans toute la zone de l'Afrique de l'Ouest, avec la possibilité d'infection par l'un et/ou l'autre.

## **III. PHYSIOPATHOLOGIE**

### **III.1. Cellules cibles, récepteurs**

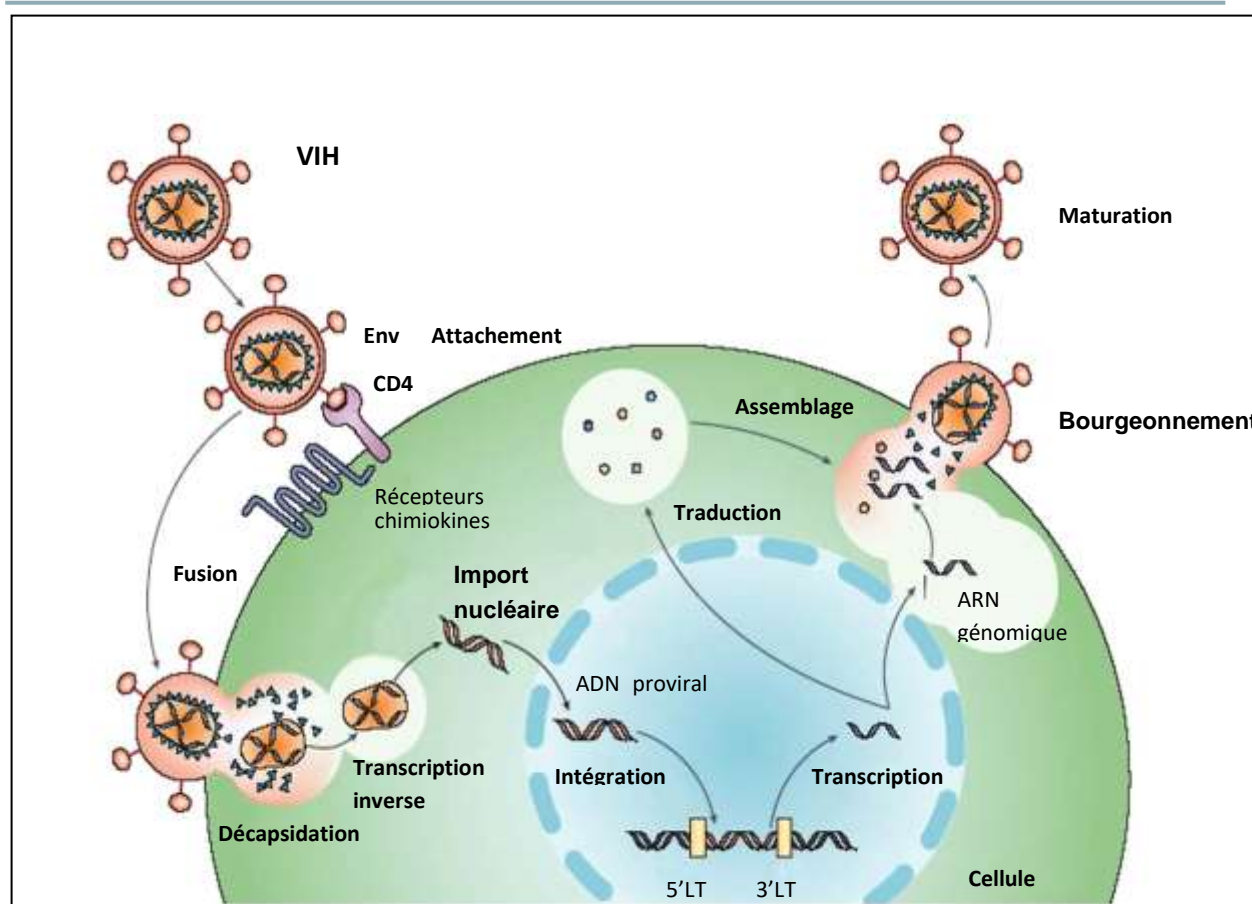
Le lymphocyte T CD<sub>4</sub> est la principale cible du VIH. Le CD<sub>4</sub> est exprimé en forte quantité à la surface des lymphocytes T auxiliaires qui constituent la clé de voûte du système immunitaire, car leur destruction progressive conduit à une immunodépression importante. Les autres cellules ciblées du VIH, mais à un degré moindre, sont les cellules présentatrices d'antigènes que sont les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Le lymphocyte T CD<sub>4</sub> fonctionne comme un récepteur de haute affinité pour la gp120 du VIH. Des récepteurs accessoires (corécepteurs) tels que CCR<sub>5</sub> et CXCR<sub>4</sub> sont nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule hôte [81]. Ces corécepteurs sont des récepteurs de chimiokines. Les chimiokines ou chemo-attractants sont des molécules solubles proches des cytokines, qui ont pour fonction d'attirer les cellules immunocompétentes vers le site de la réponse immunitaire et de la réaction inflammatoire. Les virus à tropisme macrophagique utilisent le

récepteur de  $\beta$ -chémokines CCR<sub>5</sub> et représentent 90% des souches à transmission sexuelle du VIH. Les virus à tropisme T utilisent le récepteur  $\alpha$ -chémokine CXCR<sub>4</sub> (fusine). Le nombre et la nature des corécepteurs sur les cellules cibles sont des déterminants importants de la progression de la maladie.

### **III.2. Cycle de réplication du VIH**

La connaissance du cycle de réplication du VIH est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de cette infection et à la recherche de molécules actives bloquant une ou plusieurs étapes de ce cycle [92].

Le VIH se fixe sur les récepteurs CD<sub>4</sub> et les corécepteurs présents à la surface des cellules cibles. L'enveloppe du VIH va fusionner avec la membrane de la cellule hôte et déverser ses enzymes et son matériel génétique dans le cytoplasme de la cellule. Ensuite, la transcriptase inverse recopie l'ARN viral en double brin tandis que l'intégrase incorpore ce double brin obtenu dans l'ADN de la cellule infectée. Lorsque celle-ci se multiplie, elle produit des protéines et l'ARN viral à partir de l'ADN intégré ou provirus. Puis, la protéase découpe les protéines virales synthétisées qui, assemblées à l'ARN viral, vont former de nouvelles particules virales infectieuses ou virions. Celles-ci bourgeonnent à la surface de la cellule infectée, se détachent, puis vont infecter d'autres cellules (**Figure 3**) [87].



**Figure 3** : Cycle de réplication du VIH [86]

## IV. DIAGNOSTIC

### IV.1 Diagnostic clinique

Il repose sur les aspects cliniques de l'infection à VIH. Chez les personnes infectées par le VIH, il faut distinguer :

- les porteurs asymptomatiques ;
- les personnes atteintes de formes mineures qui présentent une variété de troubles banaux non caractéristiques d'une infection à VIH, parfois associés à des signes biologiques variés révélés par un examen sanguin ;



- les personnes atteintes de formes intermédiaires avec multiplication des symptômes (amaigrissement, fièvre, diarrhée, éruption cutanée, etc.) associés le plus souvent à des signes biologiques ;
- les personnes atteintes de forme majeure qui correspond au stade SIDA, avec des infections dites opportunistes, des cancers ou des atteintes neurologiques [38].

Il existe à ce jour deux principales classifications de l'infection à VIH chez l'adulte :

- la classification CDC 1993 (Centers of Disease Control) ; dans cette classification (**Tableau I**), trois nouveaux critères cliniques (la tuberculose pulmonaire, les pneumopathies bactériennes récurrentes et le cancer invasif du col de l'utérus) et un critère biologique (le nombre de LTCD<sub>4</sub>) ont été rajoutés à la première classification CDC de 1986 (**Annexe 1**). Une variante de cette classification existe pour les cas pédiatriques (**Annexe 2**) ;
- la classification OMS 2006, dans laquelle de nouveaux critères cliniques (Stomatite ulcéronécrotique aiguë, gingivites ou périodontites, isosporose chronique, leishmaniose atypique disséminée) et biologiques (anémie < 8g/dl, neutropénie <500 10<sup>6</sup>/l et/ou une thrombopénie chronique) ont été rajoutés à la classification OMS de 1990 (**Annexe 3**).

**Tableau I** : Classification CDC 1993 de l'infection VIH pour les adultes et adolescents [80]

Taux de lymphocytes CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Catégories cliniques		
	A	B	C
	Patient asymptomatique, ou primo infection aiguë, ou lymphadénopathies persistantes généralisée	Patient symptomatique sans critères de A ou C	SIDA
> 500/mm <sup>3</sup> ou >29%	A1	B1	C1
200-499/mm <sup>3</sup> ou 15-28%	A2	B2	C2
< 200/mm <sup>3</sup> ou < 15%	A3	B3	C3

## IV.2. Diagnostic biologique

L'infection à VIH peut être diagnostiquée de deux manières :

- le diagnostic direct par la mise en évidence du virus ou l'un de ses antigènes ;
- le diagnostic indirect ou sérologique par la détection des anticorps dirigés contre le VIH.

Le diagnostic sérologique indirect reste l'approche la plus pertinente et la plus accessible. La méthode directe peut être utile dans les situations d'échec du diagnostic indirect, en particulier pendant la fenêtre sérologique [48].



#### **IV.2.1. Diagnostic direct**

Le diagnostic direct repose sur la détection du virus lui-même ou de certains de ses composants antigéniques. Il peut se faire par trois méthodes :

- la détection de l'antigène p24 (ELISA), essentiellement utilisée en cas de suspicion de primo-infection ;
- l'isolement viral par culture cellulaire, qui peut être intéressant pour le diagnostic chez le nouveau-né de mère infectée;
- la détection d'acides nucléiques viraux par la biologie moléculaire (PCR)

Toutes les méthodes de diagnostic direct peuvent être utilisées à des fins quantitatives, pour estimer le niveau de réplication du VIH dans l'organisme infecté à travers deux paramètres : la charge virale (virémie plasmatique) et l'ADN proviral (virus intégré dans les cellules sanguines mononuclées) [48].

La charge virale est utilisée pour le suivi thérapeutique des patients.

#### **IV.2.2. Diagnostic indirect**

Le diagnostic indirect ou sérologique de l'infection repose sur la détection des anticorps sériques. Il reste, dans la majorité des cas, la démarche la plus pertinente et la plus accessible.

- Détection des anticorps anti-VIH : IgG, IgM, IgA.
- Antigènes utilisés : protéines virales matures ou recombinantes ou synthétiques.
- Tests de diagnostic :
  - ✓ dépistage : ELISA, agglutination, spot ;
  - ✓ confirmation : Western Blot (WB), Immunoblot (Inno-LIA) [48].

## **V. TRAITEMENT**

Malgré l'évolution des recherches sur le VIH, il est encore impossible d'éradiquer complètement le virus chez le sujet infecté. Le but de la chimiothérapie antirétrovirale est de réduire la charge virale et de maintenir les LTCD<sub>4</sub> à un taux acceptable [42].

Il existe plusieurs familles d'antirétroviraux (ARV) :

- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse (INTI) : Zidovudine ou AZT, Didanosine ou DDI, Stavudine ou D4T, Lamivudine ou 3TC, Abacavir ou ABC ;
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (INNTI) : Névirapine ou NVP, Efavirenz ou EFV, Delavirdine ou DLV ;
- les inhibiteurs de la protéase (IP) : Saquinavir ou SQV, Indinavir ou IDV, Ritonavir ou RTV ;
- les inhibiteurs de fusion ou d'entrée : Enfuvirtide dans Fuzeon® ;
- les inhibiteurs de l'intégrase : Raltegravir ;
- les antagonistes du CCR5 : Maraviroc [54].

En Côte d'Ivoire, les différentes familles d'ARV disponibles permettent de réaliser trois lignes de traitements [23].

Ainsi, pour les sujets infectés par le VIH-1 :

- première ligne: 2 INTI + 1 INNTI ;
- deuxième ligne: 2 INTI + 1 IP ou 2 INTI + 1 IP/ RTV ;
- troisième ligne: le dossier du malade doit être transmis au centre de référence.

Pour les sujets infectés par le VIH-2 ou ayant les deux sérotypes du VIH (VIH dual), la prise en charge thérapeutique commence par la deuxième ligne.

En Côte d'Ivoire, le traitement antirétroviral est initié chez tous les sujets symptomatiques, pauci-symptomatiques ayant un taux de LTCD<sub>4</sub> inférieur à 350/mm<sup>3</sup> et chez les sujets asymptomatiques dont le taux de LTCD<sub>4</sub> est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> [23].

## **VI. PREVENTION DE L'INFECTION A VIH**

Face à la progression de l'épidémie, la prévention demeure l'arme incontournable de lutte contre l'infection à VIH/SIDA [80]. En l'absence de vaccin, la prévention de l'infection passe par une rupture de la chaîne de transmission du VIH. Pour cela, plusieurs mesures combinées sont utilisées :

- la sensibilisation pour une responsabilisation dans le comportement sexuel par le moyen de campagnes d'éducation sanitaire de masse ou ciblées, même si celles-ci se heurtent quelques fois à des barrages socioculturels. L'objectif est d'aboutir à l'abstinence, à la fidélité dans les couples et à l'utilisation de préservatifs masculins ou féminins ;
- la sécurisation des dons de sang et d'organes par le dépistage systématique des produits prélevés chez un donneur en utilisant des tests très sensibles ;
- l'utilisation de matériels d'injection à usage unique ;
- la prévention de la transmission mère-enfant par le dépistage chez les femmes enceintes, puis l'administration, selon un schéma court, d'antirétroviraux aux femmes enceintes dépistées positives ainsi qu'à leurs enfants [15]. Cette mesure est couplée soit à l'allaitement maternel exclusif, soit à l'allaitement artificiel de l'enfant ;
- le traitement en post-exposition du personnel soignant victime d'un accident d'exposition aux produits biologiques.

## **CHAPITRE II : HISTOPLASMOSE**

## **I. DEFINITION**

L'histoplasmose est une affection mycosique due à l'inhalation ou l'ingestion d'un champignon du genre *Histoplasma*. Selon la variété du champignon responsable, on distingue :

- l'histoplasmose américaine à *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum*, qui infecte principalement les poumons ;
- l'histoplasmose africaine à *Histoplasma capsulatum* variété *duboisii*, qui atteint la peau, les ganglions et les articulations.

Depuis une quinzaine d'années, il y a une augmentation importante des cas d'histoplasmose en raison de l'immunodépression due au SIDA [73].

## **II. HISTORIQUE**

L'histoplasmose a été découverte par Darling lors de l'autopsie d'un sujet martiniquais en 1906. La nature mycosique, suspectée dès 1912 par Da Rocha Lima, a été confirmée 20 ans plus tard. Le mode de croissance du champignon est mis en évidence : filamenteuse à température ambiante et levure à 37°C, définissant le caractère dimorphique du champignon [71]. Vers 1940, des calcifications pulmonaires multiples ont été reliées à cette infection en raison d'une intradermo-réaction à l'histoplasmine positive chez un patient et négative à la tuberculine, faisant ainsi un diagnostic différentiel avec la tuberculose [9].

En 1982, une histoplasmose disséminée à *Histoplasma capsulatum* est décrite chez les sujets atteints de SIDA. Cette mycose est incluse dans la liste des infections opportunistes des sujets immunodéprimés en 1985 [71].

En 1943, Duncan isole en Afrique un agent microbien dont la forme mycélienne est identique à celle de *Histoplasma capsulatum*, mais dont la forme intra-tissulaire est caractérisée par de grandes levures bien différentes des petites levures observées dans la maladie de Darling. Il décrit en 1958 la pathologie en

tant qu'histoplasmose africaine et baptise l'agent causal *Histoplasma duboisii* [36].

### **III. EPIDEMIOLOGIE**

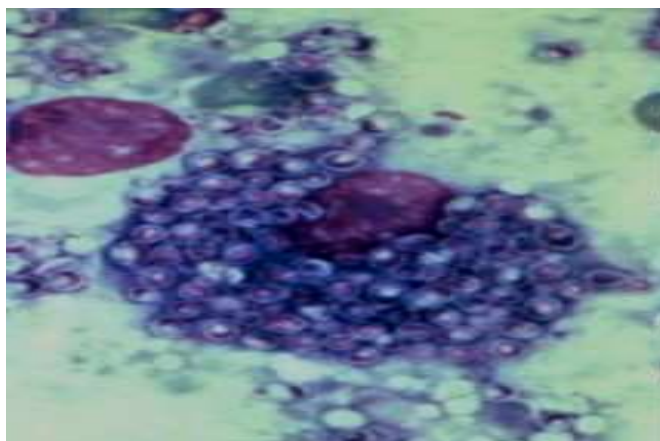
#### **III.1. Agents pathogènes**

##### **❖ *Histoplasma capsulatum***

Ce sont des levures ovoïdes de très petite taille (2 à 5 µm / 1 à 3 µm) ; intracellulaires, dans les histiocytes ou macrophages, ou extracellulaires. La paroi est épaisse, non colorée. Le bourgeonnement, rare, se fait dans le grand axe de la levure (unipolaire), sur une base étroite. Le cytoplasme est très souvent rétracté dans la levure sous forme de croissant coloré. C'est l'espèce responsable de l'histoplasmose américaine ou maladie de Darling ou encore histoplasmose à "petites formes".

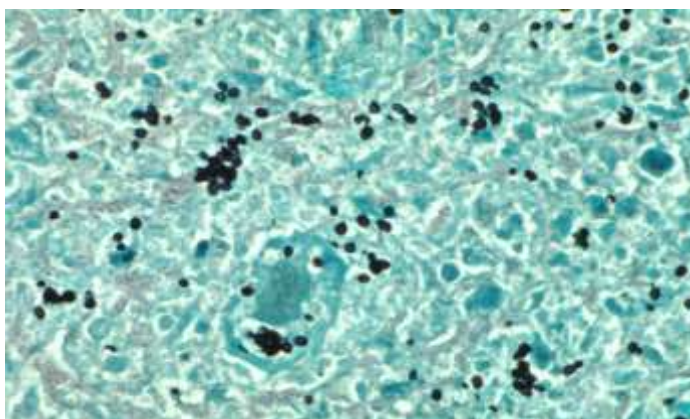
*Histoplasma capsulatum* se multiplie en produisant de petites spores appelées conidies de 2 µm de diamètre [77].

A la coloration au May Grünwald-Giemsa (MGG), c'est un élément levuriforme, réfringent, apparaissant limité par une pseudo-capsule avec un bourgeonnement unipolaire à base étroite, intra-macrophagique, ovalaire ou rond, de 3 à 4 µm de diamètre, contenant un noyau volumineux occupant plus de la moitié de la cellule (**Figure 4**) [77].



**Figure 4 :** *Histoplasma capsulatum* au Giemsa [83]

A la coloration argentique de Gomori-Grocott, la membrane des levures est colorée en noir (**Figure 5**) tandis qu'au PAS les levures sont rose pourpre ; leur membrane non colorée étant vue en négatif [78].



**Figure 5 :** *Histoplasma capsulatum* colorée au Gomori-Grocott [83]

#### ❖ *Histoplasma duboisii*

Ce sont des levures ovoïdes de grande taille (8 à 15/4 à 6µm) avec une paroi épaisse et très réfringente lui donnant parfois un aspect pseudo-capsulé en «verre de montre », également avec un bourgeonnement unipolaire sur une base étroite, parfois en chaînes courtes de 2 à 3 levures. Elles sont intra ou extracellulaires et contiennent 1 ou 2 globules graisseux au centre [85].

Cette espèce est responsable de l'histoplasmose africaine ou histoplasmose à "grande forme"

Le diagnostic différentiel essentiel est la blastomycose. A ce stade et dans les cas douteux, sont disponibles actuellement des anticorps spécifiques d'espèce utilisables en immuno-histochimie (immunofluorescence ou immuno peroxydase) que l'on peut utiliser sur des prélèvements biopsiques [85].

### **III.2 Mode de transmission**

#### **❖ *Histoplasma capsulatum***

La porte d'entrée du champignon est essentiellement respiratoire. Les petites spores de *Histoplasma capsulatum* atteignent les alvéoles lors de l'inhalation et, au fil du temps, provoquent une réaction granulomateuse intense. La transmission humaine de *Histoplasma capsulatum* se fait par voie respiratoire. Il n'y a pas de contamination interhumaine [87].

#### **❖ *Histoplasma duboisii***

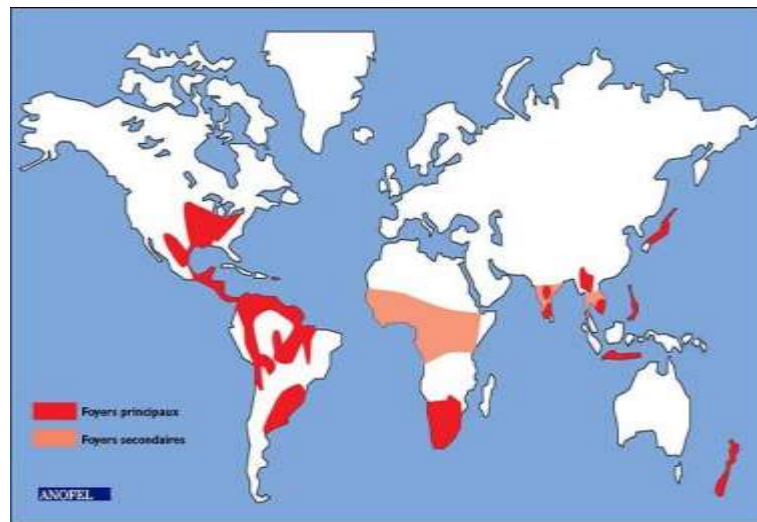
La contamination de *Histoplasma duboisii* est présumée d'origine aérienne par inhalation de spores, mais on incrimine aussi une origine transcutanée (par blessure tellurique) ou même digestive. Le champignon atteignant le site définitif où il prolifère par voie hématogène [87].



### **III.3 Répartition géographique**

#### **❖ *Histoplasma capsulatum***

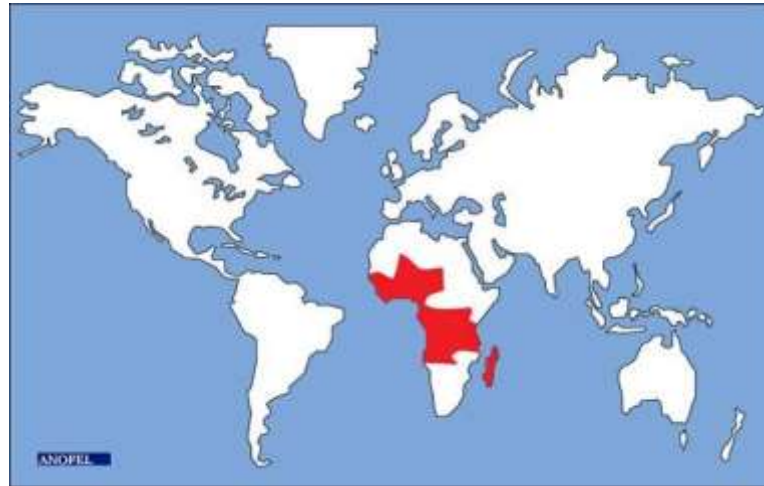
Les régions d'endémie sont les Etats-Unis (Etats du centre, du Nord et de l'Est), l'Amérique centrale et du Sud. L'Afrique intertropicale, du Sud, l'Asie et l'Océanie (notamment la Nouvelle Calédonie). L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* est absente sur le continent européen, sauf dans un foyer en Italie (**Figure 6**) [94].



**Figure 6** : Principaux foyers de l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* [94]

#### **❖ *Histoplasma duboisii***

Les régions d'endémies semblent limitées à l'Afrique sub-sahélienne et l'île de Madagascar (**Figure 7**).



**Figure 7** : Principaux foyers de l'Histoplasmose à *Histoplasma duboisii* [94]

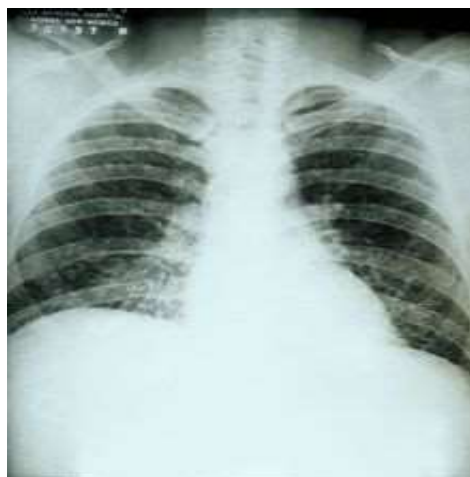
#### **IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES**

##### **IV.1 Histoplasmose américaine**

Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes. Lorsque l'inoculation est importante (forte infestation), différentes formes sont décrites [85].

##### **❖ Formes pulmonaire aiguë primitive ou primo-infection**

Après 5 à 10 jours d'incubation, cette forme se manifeste par un syndrome pseudo grippal avec fièvre, toux, dyspnée. La radiographie thoracique montre habituellement des adénopathies uni ou bilatérales, un infiltrat parenchymateux ou des images macro ou micronodulaires qui vont secondairement évoluer vers des calcifications. Des réactions immunoallergiques, comme un érythème noueux, accompagnent parfois la primo-infection (**Figure 8**) [94].



**Figure 8 :** Radiographie des poumons d'un patient avec une histoplasmose pulmonaire aiguë [85]

#### ❖ Formes disséminées ou extensives

Ces formes cliniques particulières surviennent plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après la forme primitive. Elles sont rencontrées sur un terrain fragilisé, immunodéprimé, notamment chez les sujets VIH positifs. Elles se caractérisent par des atteintes viscérales multiples (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie), des lésions buccales (chute des dents, ulcères de la langue et du palais). D'autres localisations plus profondes sont décrites, notamment surrénaliennes (fréquentes), digestives, hépatiques, cardiaques et neurologiques [94].

#### ❖ Formes tertiaires ou pulmonaire chroniques

Ces formes ressemblent à la tuberculose avec toux, hémoptysie, dyspnée associés à des aspects cavitaires au cliché radiologique. Elles évoluent vers l'insuffisance respiratoire et le cœur pulmonaire chronique. Le pronostic est sombre [94].

## **IV.2 Histoplasmose africaine**

L'atteinte pulmonaire passe souvent inaperçue. Plusieurs localisations sont individualisées [94].

### **❖ Formes localisées**

Les formes cutanées sont les plus fréquentes. Elles prennent l'aspect de papules ou de nodules souvent ombiliqués siégeant sur les membres, le visage (ressemblant au *molluscum contagiosum*). Des ulcères, notamment au niveau des plis, sont souvent aussi observés (**Figure 9**) [94].



**Figure 9** : Histoplasmose à *Histoplasma duboisii* [85]

Les formes sous-cutanées prennent la forme d'abcès ou de masses sous-cutanées, parfois volumineuses siégeant sur le thorax, mais aussi d'adénopathies (axillaires, cervicales inguinales) pouvant être volumineuses (**Figure 17,18**).



**Figure 10** : Ganglion : Histoplasmose à *Histoplasma duboisii* [94]



**Figure 11** : Peau : Histoplasmose à *Histoplasma duboisii* [94]

Les formes osseuses sont des atteintes lytiques au niveau du maxillaire, mais aussi du crâne, du genou, de la colonne vertébrale, simulant à ce niveau un mal de Pott (**Figure 12**).



**Figure 12** : Histoplasmose africaine - lésion osseuse au niveau lombaire [94]

### ❖ Formes disséminées

Ce sont les atteintes viscérales. L'atteinte pulmonaire est plus fréquente dans les formes disséminées du sujet profondément immunodéprimé, notamment par l'infection VIH [75].

Dans ces formes, d'autres organes peuvent être touchés comme le foie, la rate, le tube digestif, les reins... Les signes généraux (fièvre, frissons) sont possibles [44].

## **V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

Les méthodes biologiques de détection directe permettent un diagnostic de certitude de l'histoplasmose. Ce sont la PCR (cette méthode est rapide et très spécifique, mais onéreuse), l'examen microscopique et la culture [85].

### **V.1 *Histoplasma capsulatum***

#### **V.1.1 Diagnostic mycologique**

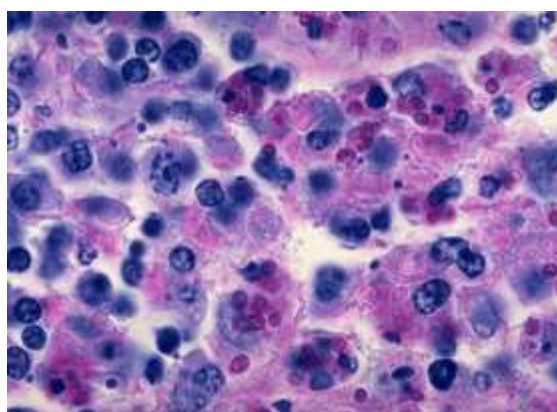
##### **V.1.1.1 Prélèvement**

Il se fait à partir de produits pathologiques : expectoration, ponction de moelle, lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA), liquide céphalo-rachidien (LCR), produits de biopsies...

##### **V.1.1.2 Examen microscopique direct**

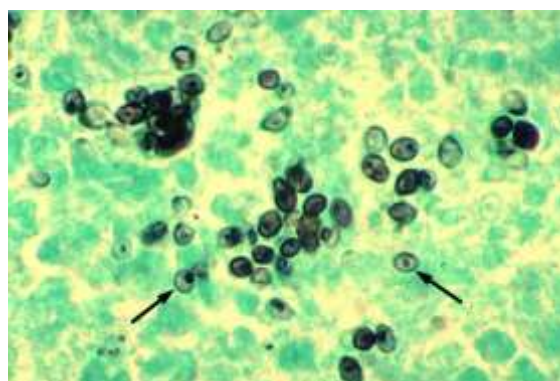
Il est réalisé après une technique de coloration. Il met en évidence le champignon sous forme de petites levures (« les petites formes »). Elles sont ovoïdes, sphériques, de 3 à 5 µm de diamètre, colorées intensément en violet et

entourées d'un halo clair (membrane non colorée par le MGG). Elles restent à l'état de blastospores ne produisant aucun filament et sont habituellement intracellulaires. Les levures sont aussi Gram + et colorées en rouge par le PAS (Acide Périodique de Schiff) (**Figure 13**) [85].



**Figure 13** : Petites levures ovalaires pourpres colorées au PAS [83]

L'imprégnation argentique de Gomori-Grocott est la coloration complémentaire de référence, qui montre la paroi colorée en noir des levures en position intra histiocytaires ou dispersées dans la nécrose (**Figure 14**) [85].



**Figure14**: Histoplasmose à *H. capsulatum* (imprégnation argentique de Gomori-Grocott) [83]

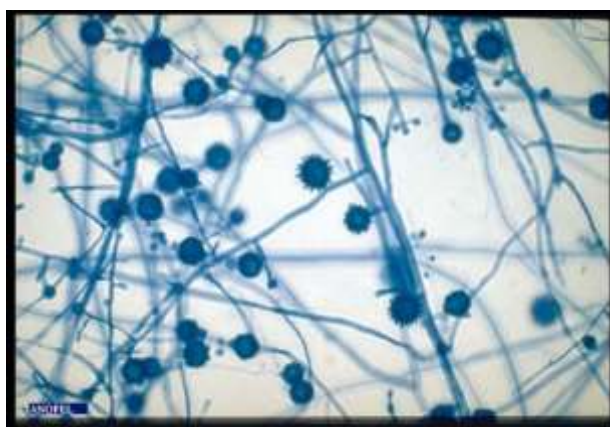


### V.1.1.3 Culture

La culture doit être réalisée avec une extrême précaution. Elle ne peut être faite que dans les laboratoires, sur milieu de Sabouraud à 25-30°C. D'autres milieux enrichis peuvent être utilisés :

- ✓ Sabouraud, gélose glucosée à la pomme de terre (PDA) ;
- ✓ gélose cœur-cerveau (BHI agar additionné de 8 à 10 % de sang de cheval stérile) ;
- ✓ gélose à l'extrait de levure + phosphate (YEP agar) ;
- ✓ milieu de Kurung et Yegian ;
- ✓ milieu synthétique de Pine et Drouhet... [83]

Les colonies observées après culture sont blanches et duveteuses. L'examen microscopique montre sur le mycélium des grosses spores spiculées (macroconidies) caractéristiques, associées à des petites spores ou microconidies. Ces formes saprophytiques filamenteuses, très contaminantes, représentent un réel danger pour le personnel des laboratoires (**Figure 15**) [83].



**Figure 15** : *H. capsulatum*, aspect microscopique (forme filamenteuse) [94]



### **V.1.2 Diagnostic anatomopathologique**

Plusieurs types de lésions histopathologiques, correspondant aux réactions de l'hôte, peuvent être observées. Par analogie avec la tuberculose, on distingue schématiquement plusieurs formes selon l'état immunitaire sous-jacent du sujet [83].

#### **❖ Forme tuberculoïde**

Cette dernière correspond habituellement à une inoculation habituellement faible et une réponse tissulaire (de l'hôte) efficace. Elle montre des infiltrats lympho-histiocytaires ou granulomateux, riches en macrophages activés et en lymphocytes T CD4 progressivement recrutés *in vivo*. Les histoplasmes se présentent comme de rares levures ou blastopores de 2 à 3 µm de diamètre entourés d'un halo clair, à l'intérieur de cellules histiocytaires [83].

L'évolution de cette forme se fait, par analogie à la tuberculose, par une nécrose caséiforme.

#### **❖ Forme anergique**

Cette forme, habituelle chez les patients séropositifs au VIH, révèle à l'opposée, une réaction tissulaire faible ou nulle. Les macrophages locaux (histiocytes) restent inactifs. L'aspect typique est celui d'une abondance de levures intracellulaires dans les cellules, mais aussi à l'extérieur. Beaucoup d'organes sont touchés (foie, rate, tube digestif, surrénales, os, moelle osseuse, etc.) [83].

### ❖ Forme mixte

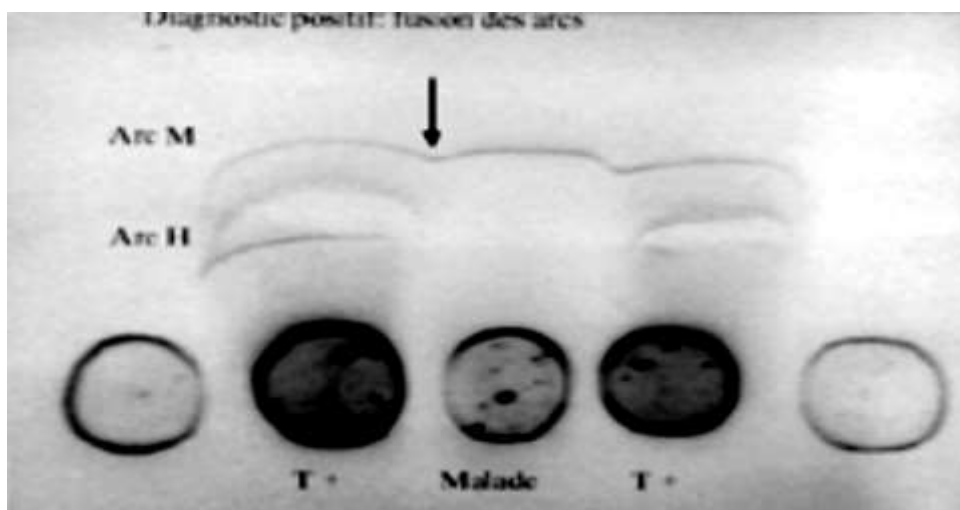
Elle représente une forme intermédiaire entre la forme tuberculoïde (réactionnelle) et la forme anergique (chez l'immunodéprimé) [83].

### ❖ Forme séquellaire

Dans cette forme, prédomine la fibrose cicatricielle. On peut retrouver (après coloration argentique) de rares levures qui peuvent être à l'origine d'une rechute ou d'une éventuelle réactivation [83].

## V.1.3 Diagnostic immunologique

La recherche d'anticorps peut conforter le diagnostic par des réactions de précipitation qui mettent en évidence deux fractions spécifiques (**Figure 16**) [77].



**Figure 16 :** Sérologie histoplasmique par électrophorèse : exemple de patient positif pour l'arc M. L'arc M est en continuité avec les arcs des témoins positifs [77].

La bande H, porteuse d'une activité glucuronidase, témoin d'une histoplasmose aiguë, se négative dans les 6 mois suivant l'infection.

La bande M, porteuse d'une activité catalase, persiste beaucoup plus longtemps. Elle témoigne d'une histoplasmose aiguë ou d'une infection chronique.

La spécificité est proche de 95 %. La sensibilité est de 80 % chez les immunocompétents et 50 % chez les immunodéprimés.

Les méthodes de fixation du complément ou d'immunodiffusion doivent être considérées comme complémentaires. La recherche d'antigènes circulants est en cours de développement et semble intéressante pour les immunodéprimés en cas de maladie disséminée [85].

**Tableau II** : Valeur comparée des tests diagnostiques en fonction de la clinique de l'histoplasmose [83]

	Guérison spontanée	Pulmonaire aiguë sévère	Pulmonaire chronique	Disséminée
Sérologie	+++ Très utile	+ présomptif	+++ Très utile	++ Négative dans 30% des cas
Antigènes circulants	+ Exceptionnel	+++ Très utile	+ Si preuve clinique de maladie disséminée	+++ Rapide Très utile
Histologie		+++ Très utile	+ Faux négatifs fréquents	++ Si recherche d'antigènes négative
Culture	+ Exceptionnel	+ (sang, moelle osseuse, urine) Expectorations souvent négatives	+++ Très utile	+++ Obligation pour confirmation

## **V.2 *Histoplasma duboisii***

### **V.2.1 Diagnostic mycologique**

#### **V.2.1.1 Prélèvement**

Il s'agit de prélèvements de peau, de pus, de sérosités ou des appositions de ganglions [83].

#### **V.2.1.2 Examen direct**

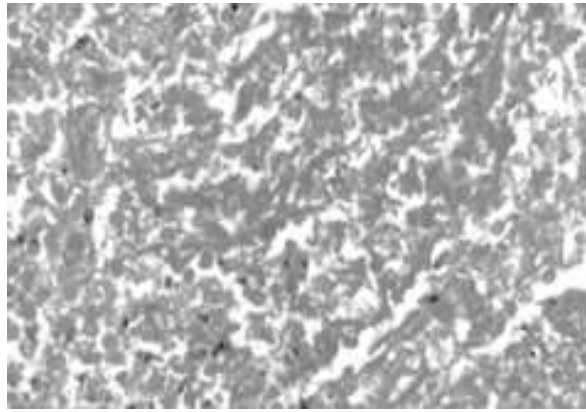
L'examen met en évidence, à l'état frais ou après coloration (MGG), les "grandes levures" de 5 à 20 µm de long à paroi en double contour en forme de 8 ou de citron (base fine d'implantation du bourgeonnement) [83].

#### **V.2.1.3 Culture**

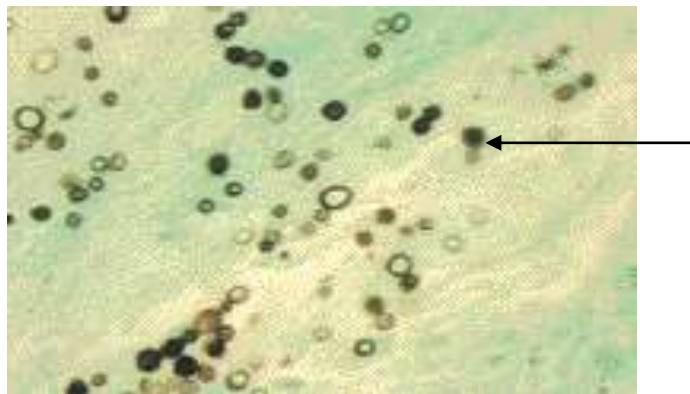
La culture sur milieu de Sabouraud à 25° C ou 37°C, non indispensable au diagnostic, est dangereuse et doit être réservée à un laboratoire spécialisé [83].

### **V.2.2 Diagnostic anatomopathologique**

Il montre habituellement une réaction granulomateuse à "cellules géantes", avec des plasmods contenant de grandes levures arrondies ou ovalaires en position intra-histiocytaire (**Figure 17, 18**) [83].



**Figure17** : Coupe histologique colorée au Gomori-Grocott (Gx40), granulome tuberculoïde, avec des levures qui apparaissent en noir [83]



**Figure18** : *Histoplasma duboisii* (coloration de Gomori-Grocott) [85]

La coloration par le PAS colore ces formes en rose pourpre, avec la pseudo capsule visible en négatif.

## **VI. TRAITEMENT**

### **VI.1 Traitement de l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum***

#### **VI.1.1 Chez l'immunocompétent**

Les formes pulmonaires aiguës isolées ou pauci-symptomatiques guérissent habituellement spontanément. C'est le cas de la majorité des observations chez le sujet immunocompétent. Les indications thérapeutiques sont :

- formes pulmonaires chroniques ;
- formes disséminées ou endovasculaires ;
- formes méningées [83].

#### **❖ Histoplasmose pulmonaire chronique**

- Amphotéricine B :
  - ✓ efficacité : 75 % des cas ;
  - ✓ durée du traitement : 6 semaines à 4 mois.
- Kétoconazole :
  - ✓ efficacité : 84 % des cas ;
  - ✓ posologie recommandée : 400 mg / jour ;
  - ✓ durée de traitement : 6 à 12 mois.
- Itraconazole :
  - ✓ efficacité : 65 % dans les formes cavitaires et 100 % dans les formes parenchymateuses nodulaires ;
  - ✓ posologie recommandée : 200 à 400 mg / jour ;
  - ✓ durée médiane de traitement : 9 mois.

➤ Fluconazole :

- ✓ efficacité : 46 % des cas ;
- ✓ posologie : 400 mg / jour ;
- ✓ durée médiane de traitement : 7 mois [83].

❖ **Histoplasmose disséminée**

➤ Amphotericine B : rechutes dans 5 à 23 % des cas

➤ Kétoconazole :

- ✓ efficacité : 55 à 100 % des cas;
- ✓ posologie recommandée : 400 mg / jour ;
- ✓ durée de traitement : supérieur à 6 mois.

➤ Itraconazole :

✓ 50 à 100 mg/jour pendant 6 mois : 97 % d'amélioration et 31 % de guérison ;

- ✓ 200 à 400 mg/j pendant 9 mois : 100 % d'efficacité ;
- ✓ enfant : 7,2 mg kg/jour, pendant au moins 3 mois.

➤ Fluconazole :

- ✓ efficacité : 71 % des cas ;
- ✓ posologie : 200 à 800 mg/jour ;
- ✓ durée médiane de traitement : 11 mois [84].

❖ **Histoplasmose méningée**

- Rechutes dans 50 % (surveillance prolongée) ;
- inefficacité du kétoconazole (pas de pénétration dans le LCR) ;
- place de l'itraconazole et du fluconazole non précisée ;
- surveillance du LCR pendant 1 an après la guérison [83].

### **VI.1.2 Chez l'immunodéprimé infecté par le VIH**

Le traitement comporte une phase d'attaque et une prophylaxie secondaire. L'amphotéricine B reste le traitement de référence des formes sévères (hypotension, hypoxie, troubles neuro-psychiatriques, myosite, CIVD). L'itraconazole est le traitement de choix pour les formes non menaçantes et la prophylaxie secondaire [83].

#### **❖ Traitement d'attaque**

- Amphotericine B :
  - ✓ 80 % de rémission obtenue rapidement ;
  - ✓ posologie : 1 mg/kg/jour pendant 14 jours, puis relais par l'itraconazole.
- Kétoconazole : non indiqué dans l'histoplasmosse au cours du SIDA (réponse < 20 %).
- Itraconazole :
  - ✓ réponses dans 84 % des cas à 600 mg/jour pendant 3 jours, puis 400 mg / jour pendant 3 mois ;
  - ✓ rémission chez 7/12 patients ;
  - ✓ rapidité d'efficacité moindre qu'avec l'amphotéricine B ;
  - ✓ surveillance des taux sériques et des interférences médicamenteuses ;
  - ✓ rechutes avec souches résistantes [83].



### ❖ Prophylaxie primaire

Dans les régions d'endémie, le bénéfice d'une prophylaxie par l'itraconazole contre placebo a été démontré pour les patients VIH+ (200 mg/j chez les sujets ayant moins de 150 CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup>). Il n'y a pas de diminution de l'incidence sous fluconazole [83].

### ❖ Prophylaxie secondaire

La récurrence est observée chez 35 à 80% des patients atteints du SIDA, ce qui explique la nécessité absolue d'une prophylaxie secondaire à vie [96].

#### ➤ Amphotéricine B :

- ✓ toutes les semaines ou tous les 15 jours : efficacité de 80 à 95 % contre 50 % avec le kétoconazole, 80 % de rémission obtenues rapidement ;
- ✓ contre-indiquée si atteinte neurologique initiale ;
- ✓ infections des voies veineuses centrales fréquentes.

#### ➤ Itraconazole :

- ✓ efficacité : 95 % (200 mg ± x 2/jour) après induction par amphotéricine B ; médiane de survie = 109 semaines ;
- ✓ efficace dans l'endocardite et dans les formes neurologiques ;
- ✓ prophylaxie secondaire de choix ; possibilité d'interruption si CD<sub>4</sub> > 150 / mm<sup>3</sup>.

➤ Fluconazole : rechutes dans 12 % des cas à la posologie de 100 - 400 mg / jour [83].

## **VI.2 Traitement de l'histoplasmose à *Histoplasma duboisii***

L'amphotéricine B est la molécule de référence. La dose totale est au moins de 2 g par cure (à raison de 0,7 à 1 mg/kg/j). Le relais est habituellement pris par les azolés : kétoconazole ou itraconazole (200 à 400 mg/j) pendant 1 an. Le drainage et la mise à plat d'un abcès ou d'une masse sous-cutanée facilement extirpable, permettent de diminuer la charge parasitaire.

A l'arrêt du traitement, la surveillance clinique et biologique est nécessaire en raison du risque fréquent de récurrences [83].

# **CHAPITRE III : LA CRYPTOCOCCOSE**

## **I-DEFINITION**

La cryptococcose est une mycose opportuniste cosmopolite à évolution subaigüe ou chronique et à localisation diverse due à *Cryptococcus neoformans*, elle se développe essentiellement chez les sujets porteurs d'un déficit immunitaire.

La localisation clinique la plus fréquente et la plus grave est méningo encéphalique suivi d'une localisation pulmonaire.

## **II- HISTORIQUE**

*Cryptococcus neoformans* a été isolé pour la première fois en Sardaigne (France) par San Felice dans le jus de pêche en 1894, sous le nom de *Saccharomyces neoformans* [34], car il provoquait des réactions pseudo-tumorales après inoculation intra-péritonéale chez le cobaye. BUSSE et BUSCHKE le reconnaissent, la même année, comme l'agent d'une mycose mortelle chez un malade présentant un abcès du tibia.

Considérée autrefois comme exceptionnelle et strictement limitée à l'Europe (blastomycose européenne), la cryptococcose est devenue, actuellement, une des plus importantes mycoses opportunistes.

Après avoir été appelée «le géant en sommeil» par AJELLO en 1970, elle fut rebaptisée «le géant réveillé» par KAUFMAN et BLUMER [43], en 1977, puis « la mycose de l'avenir » par DROUHET [35], en 1986. En effet, le nombre de cas mondiaux, d'environ 300 entre 1900 et 1955, passe à 1 254 cas cliniques prouvés uniquement aux Etats-Unis entre 1965 et 1977 [35].

Cette levure a été classée par le microbiologiste nancéen VUILLEMIN en 1901 dans le genre *Cryptococcus*. Ce genre décrit en 1833, et ainsi nommé, du fait de l'absence d'ascospores chez les deux souches étudiées, a connu de

nombreux changements d'appellations, de genre et d'espèce. C'est la découverte, en 1975, de *Cryptococcus* et en 1976 par KWON-CHUNG de la forme parfaite, *Filobasidiella neoformans*, qui a permis le rattachement définitif de *Cryptococcus neoformans* aux *Basidomycètes* de l'ordre des *Filobasidiales* [35].

Le genre comprend plusieurs autres espèces dont les plus rencontrées chez l'homme sont :

- *Cryptococcus albidus* : isolée en 1922 par SAITO dans l'air de Tokyo ;
- *Cryptococcus laurentii* : isolée en 1920 par KUFFERATH dans le vin de palme au Congo ;
- *Cryptococcus terreus* : isolée en 1954 par DIMENNA dans le sol en Nouvelle Zélande ;
- *Cryptococcus uniguttulatus* : isolée en 1934 par ZACHS et WOLFRAM à partir d'un onyxis.

Ces quatre dernières espèces sont des *Cryptocoques* cosmopolites saprophytes à faible pouvoir pathogène. Cela est dû au fait qu'elles poussent difficilement à 37°C, leur température optimum de croissance étant de 30°C [35].

### III- EPIDEMIOLOGIE DE LA CRYPTOCOCCOSE

#### III.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 [33].

Les levures du genre *cryptococcus* sont des organismes unicellulaires. Elles se présentent sous forme ovoïde ou sphérique, mesurant en moyenne 3 à 7 micromètres. Elles ont une paroi épaisse doublée d'une capsule gélatineuse,

polysaccharidique. On note aussi la présence de caroténoïdes variables selon les souches et donnant des colonies beiges à ocre. Leur température de croissance est de 37°C.

### III.1.1- Taxonomie

Le tableau suivant donne la taxonomie de cette espèce :

**Tableau III :** Taxonomie de l'espèce *Cryptococcus neoformans*

<b>Règne</b>	<i>Végétal</i>
<b>Groupe</b>	<i>Eucaryotes</i>
<b>Sous-groupe</b>	<i>Mycophytes</i>
<b>Phylum</b>	<i>Eumycophyta</i>
<b>Sous-phylum</b>	<i>Basidiomycophyta</i>
<b>Classe</b>	<i>Basidiomycètes</i>
<b>Ordre</b>	<i>Filobasidiales</i>
<b>Famille</b>	<i>Cryptococcaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Cryptococcus</i>
<b>Espèces</b>	<i>Neoformans</i>
<b>Variétés</b>	- <i>neoformans</i> - <i>gattii</i>

Chaque variété présente des caractéristiques propres.

**Tableau IV :** Caractéristiques des différentes variétés de *Cryptococcus* [24,68]

VARIETE	<i>Neoformans</i>	<i>Gattii</i>
SEROTYPE	A, D	B, C
REPARTITION GEOGRAPHIQUE	Ubiquitaire	tropicale subtropicale
ECOLOGIE	Sol, fientes de Pigeons	Eucalyptus
TEMPERATURE DE CROISSANCE	pousse bien à 30°C et 37°C	pousse mieux à 30°C, Culture lente à 37°C
MORPHOLOGIE	Arrondie	Oblongue
HOTE DE PREDILECTION	Immunodéprimé	immunocompétent immunodéprimé
PRESENTATION CLINIQUE	maladie disséminée	maladie localisée
HEMOCULTURES	souvent positives	souvent négatives
REPONSE IMMUNITAIRE	Faible	Positive

### III.1.2- Ultrastructure

La microscopie électronique a mis en évidence les différentes parties du cryptocoque [1] :

✓ La capsule mucilagineuse, de nature polysidique, est constituée de deux macromolécules : *la galactoxylomannane* (GalXmM), représentant 12% des polysides capsulaires, *la glucuronoxylomannane* (GXM), représentant 88% du matériel polysidique total. La GXM est à l'origine de la spécificité du sérotype. On distingue quatre sérotypes :

- les sérotypes A, B, C, mis en évidence en 1950 par EVANS ;
- le sérotype D, décrit par WILSON, BENNET et BAILLET en 1968.

Ces sérotypes se repartissent comme suit, en deux variétés [7, 34] :

- *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* pour les sérotypes A et D ;
- *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* pour les sérotypes B et C.

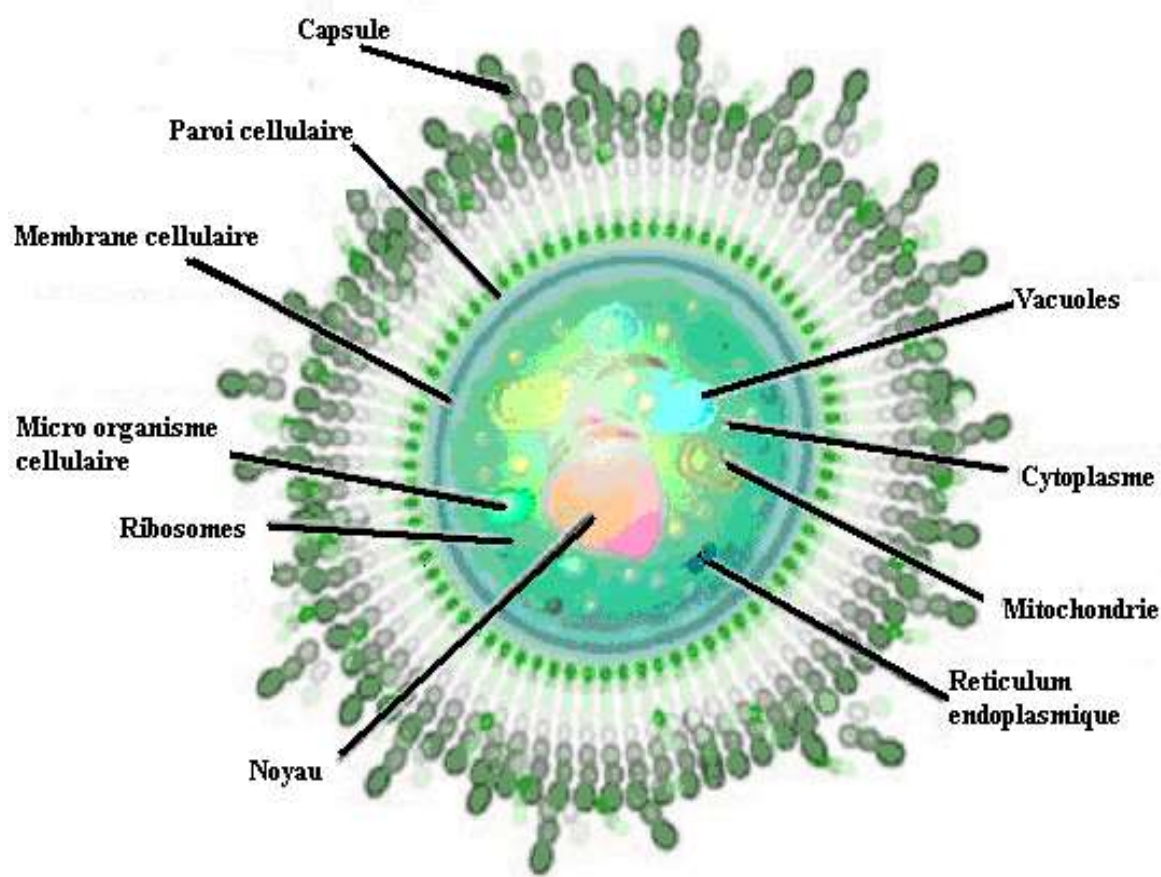
Cette capsule comprend une zone claire aux électrons qui la sépare de la paroi.

✓ La paroi est située sous la capsule, et est constituée de trois couches : une couche externe dense aux électrons et riche en complexes mannoprotéiques renfermant de la chitine, une couche moyenne claire aux électrons principalement constituée de glucanes et enfin, une couche interne dense aux électrons est surtout de nature protéique ou glycoprotéique.

✓ La membrane plasmique adhère à la paroi. Elle est fine et lisse, et peut présenter des invaginations cytoplasmiques à type de mésosomes. Elle est constituée d'une couche lipidique.

✓ Le cytoplasme contient un noyau, des mitochondries, des ribosomes, du réticulum endoplasmique, des vacuoles et des granules lipidiques.





**Figure 20** : Ultrastructure de la levure : *Cryptococcus neoformans*

### **III.2- Prévalence**

#### **○ En Amérique**

La cryptococcose connaît un regain d'actualité dans le monde. Avant 1980, le nombre de cas de cryptococcoses déclarées aux Etats-Unis n'excédait pas 300 par an. Entre 1980 et 1989, son incidence annuelle y a été multipliée par cinq. Pour la seule année 1992, cette incidence est passée à 2 543 cas sur les 46 335 cas de SIDA déclarés au CDC [68]. Les auteurs s'accordent à considérer que la prévalence de la cryptococcose au cours du SIDA se situerait entre 5 et 10% aux Etats-Unis. Dans ce même pays, on estime que 80 à 90% des cryptococcoses sont liées au VIH [16].

#### **○ En Europe**

- Selon KILANI et collaborateurs [59], l'incidence est de 3 à 6% en Europe.

- Pour MOLEZ JEAN, la fréquence de la cryptococcose neuroméningée associée au SIDA est de 5 à 8% sur le continent.

- En France, d'après un travail réalisé par TATTEVIN [91], l'incidence varie fortement selon la région concernée, comprise entre 0,03/100000 habitants (à l'ouest) et 0,94/100000 habitants (Ile-de-France). L'infection à VIH représente le principal facteur de risque. Elle est associée à 81,6% des cryptococcoses en France.

○ **En Afrique**

Les données sont parcellaires :

- Dans une série de KALLEL, en Tunisie [55], la prévalence est de 6% chez les patients infectés par le VIH et de 4,5% chez les patients VIH négatif.
- Pour HOVETTE et CAMARA [49] de l'hôpital principal de Dakar, la prévalence est de 7,32% chez les sidéens du service. Ces mêmes auteurs situent cette prévalence entre 6 et 13% en Afrique Centrale.
- Pour MOLEZ JEAN, la fréquence des cas de cryptococcose neuroméningée associés au SIDA en Afrique est de 5 à 36%.

○ **En Côte d'Ivoire**

- Le premier cas de cryptococcose neuroméningée a été publié en 1969 par PENE et coll. [66].
- Entre 1985-1993, le service des maladies infectieuses du CHU de Treichville en a diagnostiqué 149, soit 30 à 40 fois plus.
- En 1995, parmi 1105 patients VIH positifs explorés au service des maladies infectieuses, 64 ont présenté une infection fongique profonde. Parmi ceux-ci, 58 cas de cryptococcoses neuroméningées dues à *Cryptococcus neoformans* ont été diagnostiqués [25].
- De janvier à décembre 1997, EHOLIE a diagnostiqué 70 cas de cryptococcoses neuroméningées sur 131 malades hospitalisés dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville pour méningites lymphocytaires non virales.

### **III-3- MODE DE TRANSMISSION**

Le contact entre l'hôte et la levure a lieu bien avant le développement de l'infection. En effet, il a été détecté des anticorps dirigés contre le polysaccharide capsulaire dans le sérum de plus de 80% des individus sans antécédents de cryptococcose [20].

#### **III-3-1- Acquisition de l'infection**

Les modes de contamination les plus rencontrés sont l'inhalation de particules infectantes, l'inoculation directe par voie cutanée de liquides biologiques contaminés ou à partir de matériels contaminés par un liquide biologique, par des fientes d'oiseaux ou par des morceaux de bois contenant des cryptocoques [62]. Il n'a pas encore été décrit de contamination interhumaine.

#### **III.3-2- Dissémination de l'infection**

Une fois dans l'organisme, on assiste à une propagation du germe par voie sanguine (fongémie) et lymphatique, responsable de la forme neuroméningée [33]. La fongémie survient plus ou moins rapidement à la faveur d'un déficit de l'immunité cellulaire, au cours de laquelle les cryptocoques circulent librement dans le sang ou dans les monocytes. Cette fongémie est intermittente, et son importance est corrélée à la charge fongique dans les organes périphériques (poumon, rate) [56]. Le cryptocoque semble avoir une prédilection pour le tissu nerveux. Cette sélectivité est due à la faible teneur de ce tissu en lymphocytes et en immunoglobulines.

Les levures traversent la barrière hémato-encéphalique par passage direct à travers l'endothélium et les espaces de Virchow-Robin.

Elles peuvent aussi utiliser un monocyte qui, par diapédèse, les entraîne vers l'espace périvasculaire ou encore peuvent être phagocytées directement par une cellule endothéliale, la capsule polysaccharidique, constituant l'élément clé de cette phagocytose [42].

### **III-3-3- Facteurs de virulence**

Ce sont la capsule et la mélanine produite par *Cryptococcus neoformans*.

#### **\* La capsule**

C'est le GXM, principal composant de la capsule, qui est à l'origine de la virulence. Ce GXM correspond à l'antigène soluble détecté dans le LCR, et le titre antigénique serait le reflet de la charge fongique. Cependant, seule son évolution dans le LCR aurait une valeur pronostique [64]. Le GXM, largué au cours de l'infection, induit directement des effets délétères pour l'hôte, en particulier. Il peut être responsable d'œdème cérébral, et donc d'une hypertension intracrânienne à l'origine de la plupart des décès au cours des méningo-encéphalites [37].

In vitro, la capsule peut augmenter l'infectivité des macrophages par le VIH. Le GXM est capable d'induire une inhibition globale de la réponse immunitaire de l'hôte en diminuant le chimiotactisme des leucocytes, la phagocytose des cryptocoques par les macrophages, la présentation de l'antigène et la réponse anticorps [10,70].

#### **\* La mélanine**

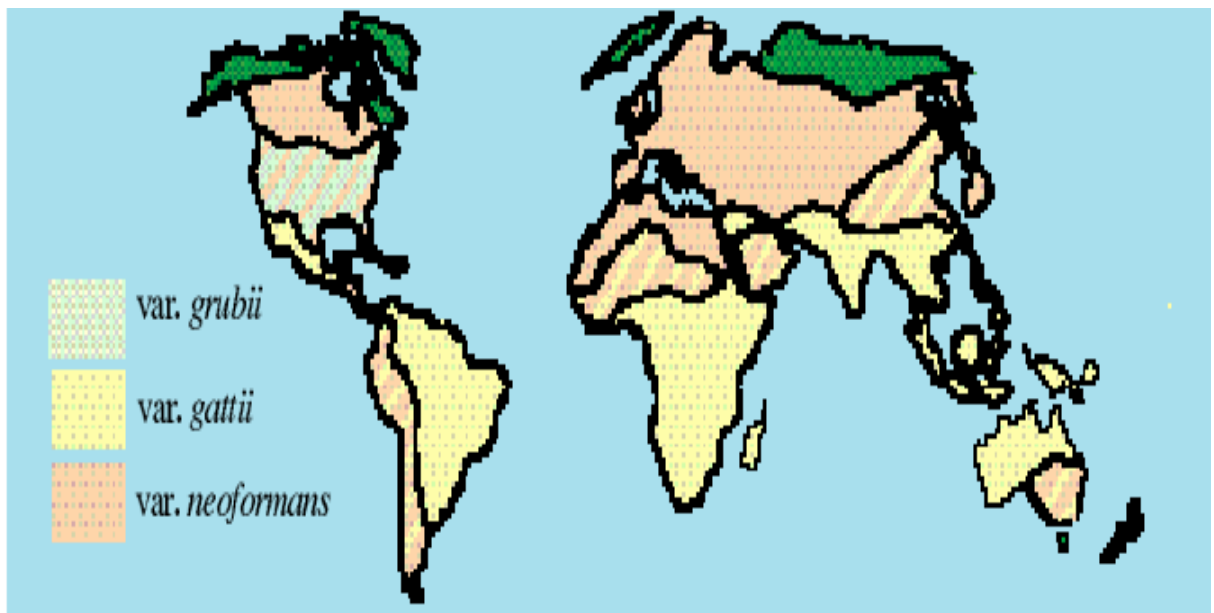
*Cryptococcus neoformans* est capable de produire de la mélanine pour augmenter sa résistance à l'environnement et cela, par le biais d'une phénol-oxydase dont la présence est un facteur de virulence [68].

### **III.3.4- Répartition géographique**

*Cryptococcus neoformans*, variété *neoformans*, est cosmopolite. La majorité des souches isolées en France correspondent aux sérotypes A et D. Le sérotype A est largement dominant aux Etats-Unis d'Amérique, aussi bien dans l'environnement qu'en pathologie humaine.

En Afrique, on trouve *Cryptococcus neoformans*, variété *gattii*, dans les zones tropicales et subtropicales d'Afrique. Cette affection ne touche pas tous les pays de la même façon ; elle a une grande prédominance au Rwanda, au Burundi et en Côte d'Ivoire.

La variété *gattii* est aussi retrouvée en Asie, en Australie et quelquefois aux Etats-Unis d'Amérique [33].



**Figure 19** : Zones de prédominance des variétés de *Cryptococcus*

### **Réservoir**

Le réservoir du champignon est représenté par les fientes de pigeon.

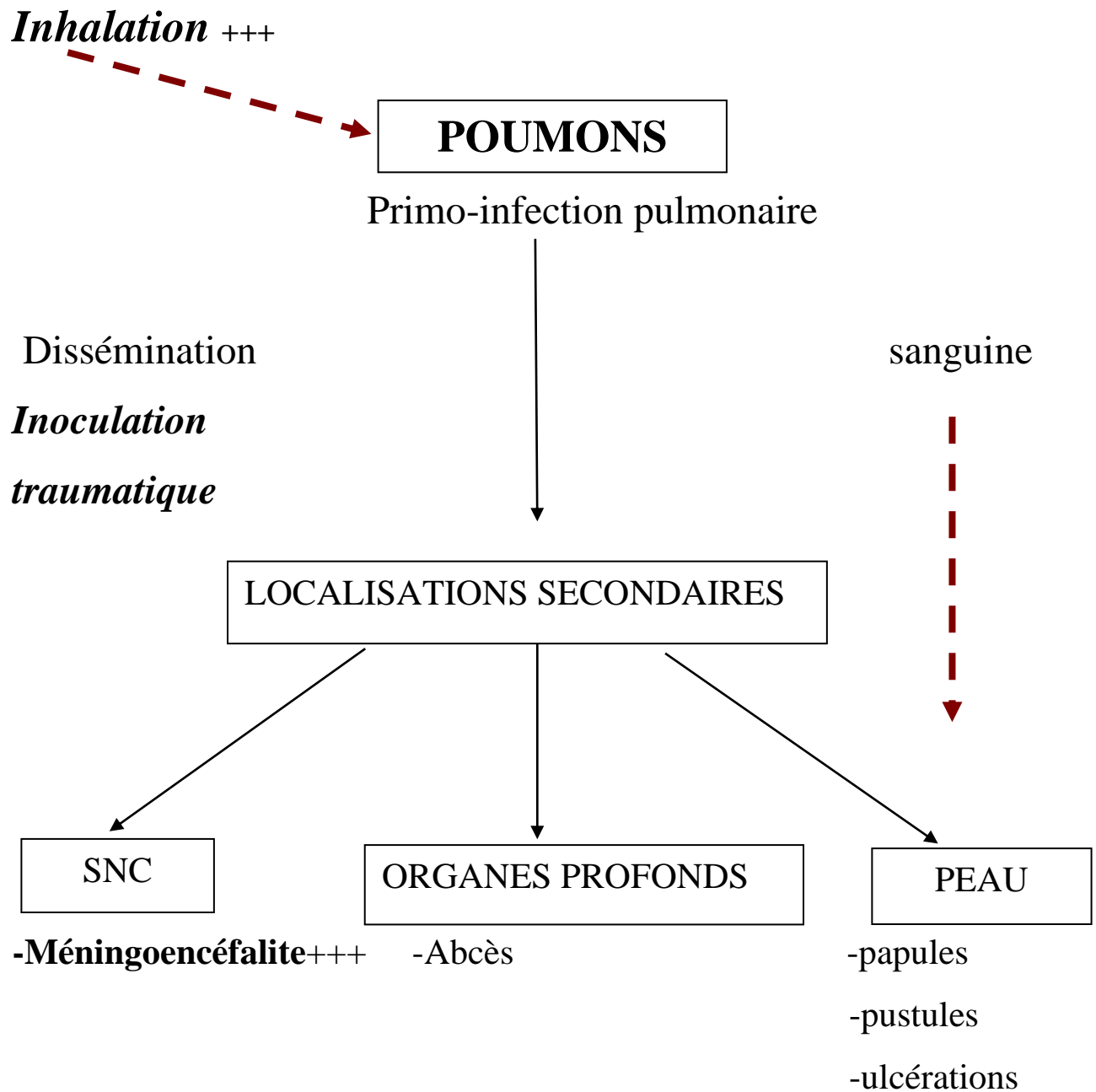
## **IV- PHYSIOPATHOLOGIE**

### **IV.1- Facteurs prédisposants**

Actuellement, 80 à 90% des infections à cryptocoque surviennent chez les sujets séropositifs pour le VIH. L'infection survient lorsque le taux de CD4 est inférieur à 100/mm<sup>3</sup>. La cryptococcose atteint également les patients porteurs d'une lymphopénie CD4 idiopathique et les patients porteurs d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire. Après le SIDA, la transplantation est le principal facteur de risque, en raison de l'emploi de doses impotentes de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. Certains patients n'ont pas de facteurs de risque apparent : dans ce groupe, les hommes sont plus nombreux que les femmes, et l'existence d'une susceptibilité d'origine génétique a été rapportée [33].

### **IV.2- Pathogénie**

La voie d'entrée pulmonaire est la voie de contamination admise chez l'homme. On estime que, dans la majorité des cas, l'infection pulmonaire guérit spontanément. Chez quelques sujets, en particulier lors d'une dépression de l'immunité cellulaire, l'infection pulmonaire (quelle guérisse ou non) est à l'origine de métastase par voie hématogène, avec un tropisme particulier pour le système nerveux central, la peau et les os [24]. Cette sélectivité du système nerveux central peut être due à la faible teneur de ce tissu en lymphocytes et en immunoglobulines [33].



**Figure 21:** Physiopathologie de la cryptococcose



## **V- MANIFESTATIONS CLINIQUES**

La gravité de l'infection à *Cryptococcus* résulte des manifestations meningo-encéphaliques évoluant sur un mode subaigu ou chronique. [56]

La clinique de la cryptococcose dépend en partie de la variété de *Cryptococcus neoformans* impliquée, voire du sérotype et du statut immunitaire de l'hôte [12]. Les sujets (CD4 < 100 mm<sup>3</sup>) sont particulièrement fréquemment infectés par cette levure [56].

La maladie évolue en plusieurs phases : phase primaire, localisée aux poumons, symptomatique ou non, phase sanguine et lymphatique, responsable des formes neuroméningées et/ou septicémiques [32]. On note aussi des atteintes de la peau, des os et des articulations, mais tous les organes peuvent être touchés.

La présentation clinique de la cryptococcose neuroméningée est celle d'une méningo-encéphalite qui décrit à la fois un syndrome méningé et un syndrome encéphalitique :

❖ Le syndrome méningé résulte d'une irritation pathologique des enveloppes méningées (arachnoïde et pie-mère) s'accompagnant constamment de modifications biologiques du LCR. Il comprend des :

- Signes fonctionnels (*céphalées, vomissement, constipation*),
- Signes physiques (*La raideur méningée, des signes pyramidaux*).

❖ Le syndrome encéphalitique résulte de l'inflammation de l'encéphale et se traduit par des signes de dysfonctionnement du SNC, notamment :

- des troubles de la conscience (pouvant aller jusqu'au coma) ;
- des crises convulsives (focalisées ou généralisées) ;
- des signes de focalisation: mono ou hémiplégie, paralysie des nerfs crâniens, mouvements anormaux (tremblements) ;
- des troubles du comportement ;

- des troubles neurovégétatifs: irrégularité du pouls, de la tension artérielle (TA) et de la température.

### **V.1- Atteintes pulmonaires [33]**

Elle est souvent asymptomatique et de découverte fortuite.

Chez le sujet immunodéprimé, elle s'accompagne de signes fonctionnels dans 5 à 25% des cas :

- dyspnée ;
- toux avec expectoration minimales parfois hématique ;
- douleurs thoraciques ;
- fièvre.

L'auscultation est généralement normale.

Cette atteinte pulmonaire chez le sujet très immunodéprimé, peut parfois réaliser un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

### **V.2- Atteintes neurologiques**

C'est la plus fréquente. Elle survient dans un contexte d'immunodépression sévère ( $CD4 < 15\%$ ) [69]. Elle réalise une méningo-encéphalite subaiguë ou chronique. En règle générale, les manifestations cliniques sont d'installation, d'autant plus rapide que le sujet est immunodéprimé.

Les symptômes les plus rencontrés sont :

- fièvre rarement supérieure à  $39^{\circ}\text{C}$  ;
- céphalées frontales, temporales ou rétro-orbitaires, résistantes aux antalgiques ;
- nausées ;
- irritabilité ;

- somnolence ;
- troubles du comportement ;
- crises convulsives survenant tardivement ;
- raideur de la nuque dans environ 30% des cas [33].

L'atteinte d'un nerf crânien est évocatrice dans 2% des cas [33, 68].

Les patients, porteurs d'une forme chronique, peuvent présenter des manifestations suivantes : fatigue, amaigrissement, perte de mémoire, pendant plusieurs semaines ou mois entrecoupées de périodes totalement asymptomatiques [18].

### **V.3- Autres localisations**

#### **V.3.1- Atteintes cutanées [11, 33]**

Elle survient dans 10% des cas, et témoigne de la dissémination hématogène de l'infection. Les lésions sont d'aspect variable, indolores et prédominent à la face et au cuir chevelu.

Les formes cutanées prennent tantôt l'aspect d'acné, tantôt un aspect gommeux, puis ulcéré, plus ou moins granulomateux et à tendance extensive.

La lésion typique est une papule qui grossit en pustule finissant par s'ulcérer, et formant des masses sous cutanées ou des ulcérations à bords irréguliers. Ces lésions siègent au niveau du visage et des extrémités.

Certaines lésions atypiques simulent une vésicule herpétique.

#### **V.3.2- Atteintes osseuses**

Elle s'observe dans 5 à 10 % des cas, et se manifeste par des abcès pseudo- tuberculeux siégeant au niveau des os plats (crâne, côte) et des vertèbres (apophyses) [40]. Les lésions osseuses n'ont pas d'aspects radiologiques caractéristiques.

Des cas d'arthrites ont été également décrits [33].

### **V.3.3- Atteintes des viscères**

Cette affection peut atteindre tous les viscères profonds. Trois autres organes sont plus fréquemment touchés (œil, cœur, prostate).

#### **V.3.3.1- Atteintes oculaires [33]**

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 [33].

#### **V.3.3.2- Atteintes cardiaques [59]**

Lorsque cette affection atteint le cœur, elle réalise de véritable myocardite, endocardite et péricardite.

#### **V.3.3.3- Atteinte de la prostate [28]**

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

## **VI. Diagnostic biologique**

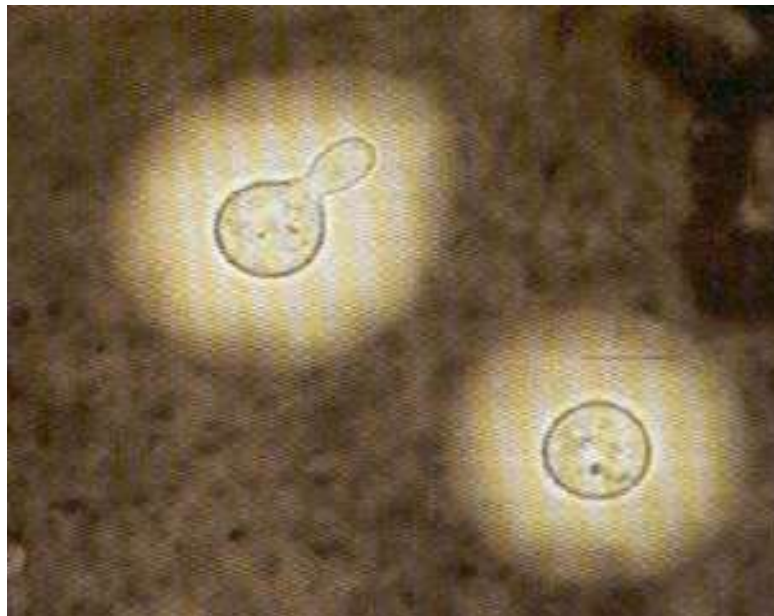
### **VI.1. Diagnostic mycologique**

#### **VI.1.1.Prélèvement**

Les prélèvements utilisés peuvent être le Liquide céphalo-rachidien, le Lavage bronchiolo-alvéolaire, les expectorations induites ou spontanées

#### **VI.1.2. Examen direct à l'encre de chine**

Il met en présence de levures capsulées après centrifugation, dans le LCR, les urines, les produits du lavage bronchoalveolaire, le pus, les biopsies. Le Test à l'encre de Chine réalisable met en évidence la capsule spécifique du genre *Cryptococcus*.**[56]**.



**Figure 22 : Test à encre de Chine**

### **VI-1.3.culture et identification**

#### **\*culture**

La culture est indispensable pour l'identification de l'espèce.[56]

Elle consiste à faire un ensemencement sur milieu de Sabouraud chloramphénicol (SC) et sur milieu Sabouraud Actidione Chloramphenicol auquel le genre *Cryptococcus* est sensible.

- Pousse en 3 à 5 j. (parfois 3 semaines), sur le milieu SC ne pousse pas sur le milieu SAC.

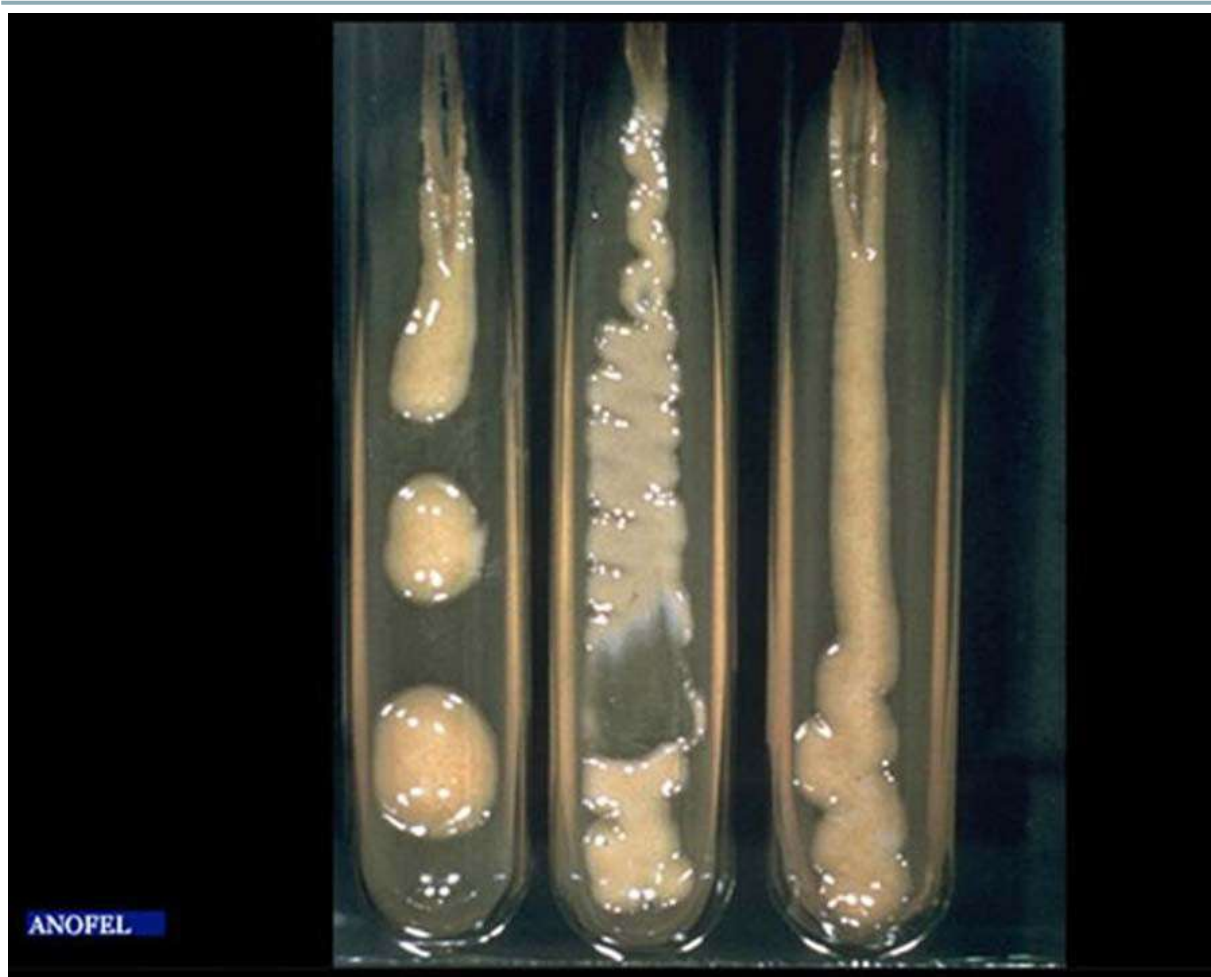
Si les mêmes colonies poussent sur les deux milieux SC et SAC alors il ne s'agit pas de *Cryptococcus neoformans*

Les colonies sont en général muqueuses d'aspect coulant, de couleur beige.

Il est possible les milieux sélectifs à base de graine de Niger (*Guizotia abyssinica*) qui favorise la pigmentation des colonies.

#### **\* Identification :**

On note la présence d'une capsule (si elle est réduite, repiquer sur milieu maltosé), ce champignon pousse à 37°C (*Cr. neoformans*, *Cr. neoformans* et sa var. *gattii*), il est uréase + et auxanogramme des sucres (galactose, tréhalose et inositol positifs) on note également la présence d'une phénoloxydase



**Figure 25 : Cryptocoques culture[95]**

### **VI.2..Recherche de l'antigène circulant**

L'antigène capsulaire peut être mis en évidence dans le LCR, le sérum, les urines, le LBA par un test d'agglutination.

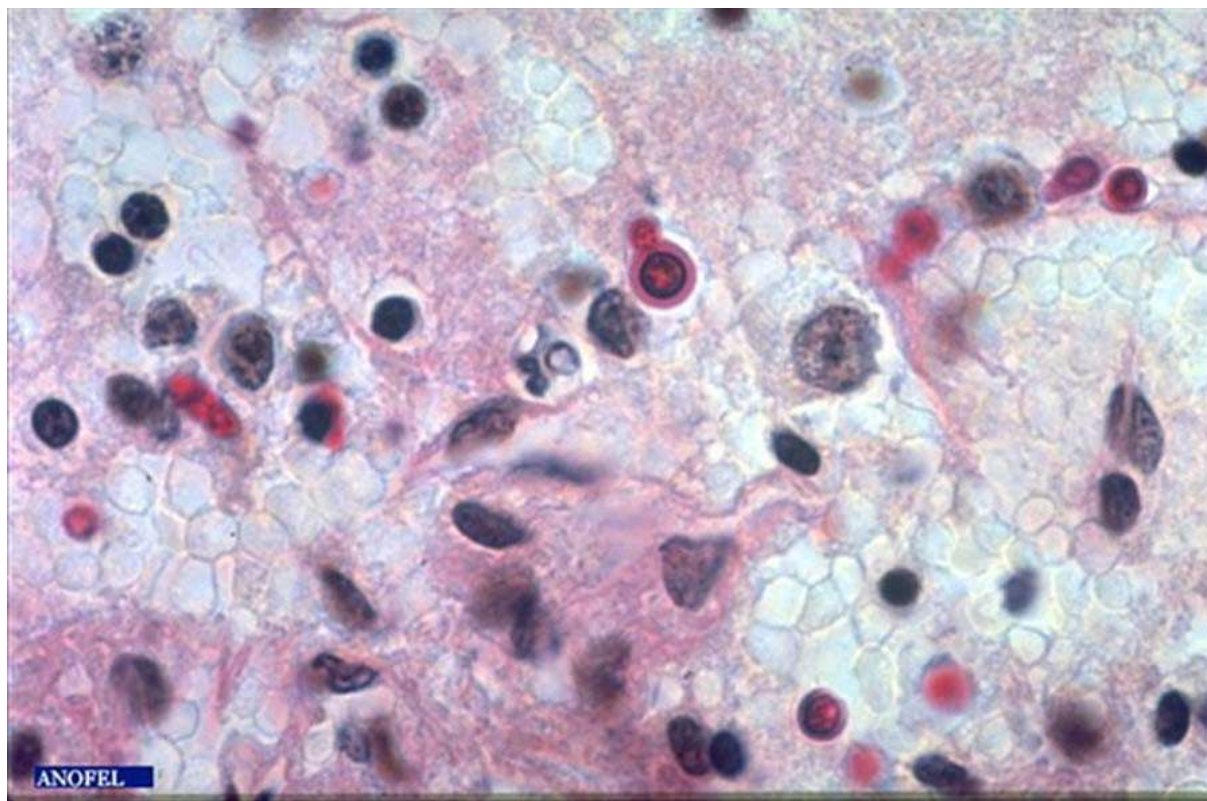
Ce test utilise des particules de latex sensibilisées par des anticorps anticryptocoques (anticorps polyclonaux de lapin dirigés contre des polysaccharides capsulaires des 4 sérotypes de *Cr. neoformans*). Ce test est fait systématiquement chez les sidéens ( $CD4 = 50 \text{ mm}^3$ ).

Il permet la surveillance des rechutes [56].



### **VI.3.Examen anatomo pathologique**

Les examens anatomo pathologique tel que la coloration au Mucicarmin, au Bleu Alcian ou au Fontana Masson révèlent des capsules colorées.



**Figure 23 : Cryptocoque anaphth Mucicarmin [95]**





**Figure 24 : cryptococoques direct MGG(May Grunwald Giemsa) [95]**

## **IX- TRAITEMENT**

Le traitement de choix de la cryptococcose du sidéen est actuellement l'amphotéricine B associée ou non à la flucytosine et suivi par un traitement de consolidation par fluconazole [97]. L'amphotéricine B est administrée à la dose de 0,7 à 1 mg/kg/j pendant deux semaines associée avec flucytosine 100 à 150mg/kg/j. Si la culture est négative après ce traitement d'attaque, un relais par le fluconazole peut être effectué à la dose de 200 à 400mg/j.

L'amphotéricine B, dissoute dans du dextrose ou dans une émulsion lipidique à 10% est aussi efficace mais ne réduit pas les effets secondaires tels que l'anémie et la néphrotoxicité[37].

L'emploi de la flucytosine seule n'est pas recommandé car même si cette molécule est bien tolérée et efficace sur le cryptocoque, son emploi en monothérapie permet l'émergence de mutants résistants. Cependant, l'étude d'Hospenthal et Bennett a montré qu'un échec du traitement par flucytosine n'est pas toujours en rapport avec l'acquisition d'une résistance.

- Le fluconazole est parfois utilisé en monothérapie et en première intention mais son utilisation doit être réservée aux formes de bon pronostic et chez les patients non immunodéprimés. Son utilisation chez les patients sidéens atteints de CCM est conseillée en Afrique car même si le gain de survie n'est pas équivalent à celui des traitements classiques, son coût moins élevé en fait le seul traitement accessible dans ces pays.

Un traitement d'entretien doit être entrepris chez tous les patients immunodéprimés afin d'éviter une rechute. Celui-ci est nécessaire à vie pour les sujets infectés par le VIH.

Certains auteurs suggèrent la possibilité d'arrêter cette prophylaxie secondaire après 12 mois, si le taux de CD4 remonte au dessus de 200/mm<sup>3</sup> grâce à un traitement antirétroviral intensif, mais d'autres signalent des récurrences chez ces mêmes patients.[37]

## **VIII- PREVENTION**

Elle consiste à éviter tout contact d'une personne immunodéprimée avec des pigeons. Un nettoyage régulier des endroits souillés par des fientes de pigeons est nécessaire.

Pour les personnes immunocompétentes, le risque apparait faible donc des mesures d'hygiène classiques suffisent [20].

# **DEUXIEME PARTIE:**

## **ETUDE**

## **EXPERIMENTALE**

# **CHAPITRE I :**

# **MATERIEL ET METHODES**

## **I. MATERIEL**

### **I.1.Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée sur une période de 13 mois, de juin 2010 à juillet 2011, conduite sous la responsabilité administrative et financière de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.

Notre étude s'est effectuée en différentes phases.

- La phase préparatoire : du 1<sup>er</sup> Avril 2010 au 31 Mai 2010
  - ✓ Prise de contact avec le personnel du Centre Antituberculeux d'Adjamé,
  - ✓ approvisionnement en réactifs,
  - ✓ formation sur le suivi du patient depuis sa première visite chez le médecin jusqu'à la prise en charge par la Cellule d'Education Médicale et d'Appui Social (CEMAS),
  - ✓ conception et évaluation de la base de données,
  - ✓ validation du protocole.
  
- La phase de recrutement : du 10 Juin 2010 au 30 Juin 2011
  - ✓ En moyenne deux patients par jour,
  - ✓ enregistrement quotidien des données épidémio-cliniques dans la base de données,
  - ✓ réalisation des frottis, puis conservation pour les différentes colorations.
  
- La phase d'analyse : d'Août 2011 à Avril 2012
  - ✓ coloration des frottis et lectures des lames,
  - ✓ rédaction du document.

## **I.2. Population de l'étude**

Notre population d'étude était composée de sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) consultant au Centre Antituberculeux d'Adjamé et au service de Pneumo-phtisiologie du CHU de Cocody.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patients séropositifs ayant donné leur consentement pour l'étude.
- Séropositif connu :
  - ✓ fièvre, avec toux productive ou pneumopathie évocatrice d'une tuberculose, effondrement de l'état général depuis plus de 10 jours.
- Séropositif ignoré :
  - ✓ pneumopathie évoquant une tuberculose, effondrement de l'état général depuis plus de 10 jours ;
  - ✓ bacilloscopie des crachats négative ;
  - ✓ sérologie VIH positive.

## **I.3 Sites de l'étude**

Les patients ont été recrutés au Centre Antituberculeux (CAT) d'Adjamé et au service de Pneumo-phtisiologie (PPH) du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Cocody.

Les examens sérologiques et la recherche des bacilles acido-alcoolorésistants ont été réalisés au CAT d'Adjamé et les examens mycologiques au service de parasitologie mycologie de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI).

## ❖ Institut Pasteur de Côte d'Ivoire

L'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire est un établissement public national créé en 1972. Il a rejoint le Réseau International des Instituts Pasteur en 1989 et est directement sous tutelle du Ministère de la Recherche scientifique.

L'IPCI est localisé sur deux sites : le site d'Adiopodoumé et le site de Cocody. Il comprend vingt centres nationaux de recherches (CNR) dont l'observatoire des résistances des micro-organismes aux anti-infectieux en Côte d'Ivoire (ORMI-CI), dix services spécialisés, sept départements techniques et cinq départements scientifiques dont celui de parasitologie mycologie qui nous a servi de cadre de manipulation.

A l'instar du Réseau International des Instituts Pasteur, l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire a pour mission de contribuer à la prévention et à la lutte contre les maladies infectieuses par :

➤ des activités de recherche portant sur les principales pathologies transmissibles qu'elles soient bactériennes, parasitaires ou virales :

- ✓ VIH/Sida ;
- ✓ paludisme ;
- ✓ fièvres hémorragiques ;
- ✓ infections sexuellement transmissibles ;
- ✓ tuberculose ;
- ✓ ulcère de Buruli ;
- ✓ grippe ;

➤ des activités de santé publique à travers :

- ✓ les centres régionaux de coordination de la lutte contre la poliomyélite et la rougeole, accrédités par l'OMS ;
- ✓ le laboratoire régional de référence pour la grippe aviaire ;
- ✓ les analyses médicales ;



- ✓ les analyses de microbiologie alimentaire pour l'industrie ;
- des activités de formation, non seulement du personnel de l'Institut, mais également de personnel extérieur, techniciens ou étudiants, qui peuvent ensuite utiliser leur acquis dans d'autres structures nationales ou régionales [53].

### ❖ Centre Anti Tuberculeux d'Adjamé

Créé en 1962, le Centre Antituberculeux d'Adjamé est situé dans la commune d'Adjamé entre le marché Gouro et le boulevard Nangui Abrogoua. Il est contigu au dispensaire d'Adjamé devenu hôpital général d'Adjamé.

Le CAT d'Adjamé a pour objectif général la réduction de la mortalité par la tuberculose en Côte d'Ivoire.

Les missions du CAT d'Adjamé sont les suivantes :

- gestion de la composante tuberculeuse par la standardisation des méthodes de dépistage et de prise en charge thérapeutique ;
- prodiguer des soins ;
- faire les bilans para cliniques ;
- consultation de dépistage et suivi des cas de tuberculose ;
- prévention de la maladie par la vaccination au BCG et l'Information, Education et Communication des malades ;
- formation et recyclage du personnel de santé, encadrement d'étudiants...
- coordination et supervision de l'activité de tuberculose et de VIH dans la région sanitaire des Lagunes 1.

### ❖ Service de Pneumo-phtisiologie

Le service de Pneumo-phtisiologie est une entité à part entière du CHU de Cocody. Il est situé au douzième étage.

## **I.4 Aspect éthique**

- Un consentement éclairé, volontaire et confidentiel a été signé par le patient à son inclusion à l'étude.
- Un bilan sanguin a été prescrit afin de réaliser une numération des CD4, une numération formule sanguine et le dosage des transaminases.
- Des expectorations spontanées de crachat ont été recueillies afin d'y rechercher et identifier *Histoplasma capsulatum*, y vérifier la tuberculose et d'autres agents pathogènes.
- L'étude a été effectuée sur des patients séropositifs au VIH dont l'identité et l'adresse resteront confidentielles et ne feront l'objet d'aucune publication. Mais, les autres données de la fiche d'enquête seront analysées pour la thèse.
- Les accords du Centre Antituberculeux d'Adjamé et du service de pneumophthisiologie du CHU de Cocody ont été obtenus.
- Le traitement anti rétroviral a été instauré après le counselling.

## **I.5 Matériel et réactifs**

### **I.5.1 Technique par l'imprégnation argentique de Gomori-Grocott**

#### **❖ Matériel**

- Lames porte-objets
- Pincettes
- Bacs de coloration en verre
- Portoirs de lames
- Fiole jaugée
- Micropipettes
- Béchiers

- Etuve à 56°C
- Microscope optique
- Gants propres

### ❖ Réactifs

- Anhydride chromique
- Disodium tetraborate anhydre pure
- Eau distillée
- Hexaméthylène tétramine pur
- Métabisulfite de sodium
- Nitrate d'argent
- Sodium thiosulfate pentahydraté
- Source d'eau courante
- Tétrachlorure d'or
- Vert lumière

## **I.5.2 Technique par la méthode de l'Acide Périodique de Schiff (PAS)**

### ❖ Matériel

- Lames porte-objets
- Pincettes
- Bacs de coloration en verre
- Portoirs de lames
- Fiole jaugée
- Béchiers
- Microscope optique
- Gants propres

### ❖ Réactifs

- Solution d'acide périodique 1%
- Réactif de Schiff
- Solution d'hématoxyline de Harris

## **I.5.3 Technique par la coloration de May Grünwald-Giemsa (MGG)**

### ❖ Matériel

- Lames porte-objets
- Bacs de coloration
- Béchers
- Gants propres
- Pipette pasteur
- Microscope optique

### ❖ Réactifs

- Colorant de May-Grünwald
- Solution de Giemsa
- Alcool méthylique
- Eau tamponnée (pH 7)

### **I.5.4 Technique de coloration à l'encre de chine**

#### **Matériel**

- \* Lame porte objet
- \* Lamelle
- \* Gants propres
- \* Pipette pasteur
- \* Microscope optique

#### **Réactif**

- \* Encre de chine

## **II. METHODES**

### **II.1 Mode de recueil des données**

Pour chaque patient, nous avons recueilli des données à partir d'examen clinique et d'examens biologiques.

Les fiches de recrutement (fiche d'information, fiche de consentement éclairé du patient, fiche épidémio-clinique et fiche de demande d'examen) sont portées en annexes.

Chaque patient a fourni soit des expectorations, soit un lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) et du sang. Des frottis ont été réalisés à partir des différents prélèvements (expectorations ou LBA), puis colorés au May Grünwald-Giemsa (MGG), au Gomori-Grocott et à l'Acide Périodique de Schiff (PAS).

Nous avons réalisé la première lecture des lames. Elles ont ensuite été contrôlées, dans un premier temps, par des biotechnologistes du laboratoire de mycologie de l'Institut Pasteur, puis, dans un deuxième temps, par des biotechnologistes du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Treichville.

## **II.2 Description des techniques**

### **II.2.1.-Technique de coloration à l'encre de chine**

#### **Principe**

Cette technique permet de mettre en évidence la capsule qui entoure le cryptococcus néoformans

Le matériel a examiné est mélangé avec une goutte d'encre de chine, examiné au microscope la capsule est visible comme un halo clair autour du champignon.

#### **Mode opératoire**

Enregistrer l'échantillon

Déposer une goutte d'encre de chine sur la lame

Mélanger avec la pipette pasteur une goutte du culot de centrifugation du prélèvement avec 1 encre de chine

Observer au microscope objectif 40, oculaire 10.

#### **Résultat**

Présence d'une levure entourée d'une capsule.

## **II.2.2 Technique de la coloration par l'imprégnation argentique de Gomori-Grocott**



### **❖ Principe**

Les glucides de la paroi des champignons sont transformés en aldéhydes par oxydation. Ces aldéhydes sont détectés par la réduction du complexe d'argent méthénamine.

### **❖ Mode opératoire**




Procéder d'abord à la préparation des différentes solutions.

#### **➤ La solution-mère de Grocott (solution-mère de nitrate d'argent méthénamine)**

-  solution aqueuse à 3% de méthénamine (hexaméthylène tétramine)...100 ml
-  solution aqueuse à 5% de nitrate d'argent.....5 ml



Il se forme un précipité blanc qui se dissout immédiatement par agitation. Cette solution se conserve pendant quelques mois au réfrigérateur à l'abri de la lumière.

#### **➤ La solution de travail de Grocott (à préparer extemporanément) :**

-  Solution-mère d'argent méthénamine.....84 ml
-  solution de tétraborate de soude à 5%.....6 ml
-  eau distillée.....70 ml

#### **➤ La solution de vert lumière :**

##### **✓ La solution-mère de vert lumière :**

-  acide acétique.....0,2 ml
-  réactif de vert lumière.....0,2 g

+ eau distillée quantité suffisante.....100 ml

✓ **La solution de travail de vert lumière :**

+ Solution-mère de vert lumière.....10 ml

+ eau distillée.....50 ml

➤ **La coloration proprement dite :**

✓ fixer la préparation avec l'acétone pendant une minute et laisser sécher ;

✓ amorcer la coloration en plongeant les lames dans l'acide chromique pendant 10 minutes ;

✓ rincer à l'eau courante ;

✓ plonger les lames (3 à 5 fois puis retirer) dans la solution à 1 % de métabisulfite de sodium ;

✓ rincer à l'eau courante ;

✓ rincer à l'eau distillée ;

✓ mettre les lames dans la solution de travail de méthénamine à 56 °C à l'étuve pendant une heure ;

✓ rincer les lames dans deux bains d'eau distillée ;

✓ plonger les lames dans la solution de chlorure d'or pendant 3 à 5 minutes ;

✓ rincer à l'eau courante ;

✓ plonger les lames dans la solution d'hyposulfite de sodium pendant 5 minutes ;

✓ rincer à l'eau courante ;

✓ plonger les lames dans la solution de travail de vert lumière pendant 2 à 5 minutes ;

✓ rincer à l'eau distillée et sécher les lames.



➤ **Résultat :** les kystes de *Pneumocystis jirovecii* et certaines levures (*Histoplasma capsulatum* ou *Histoplasma duboisii*) ont leur paroi colorée en brun-noir sur fond vert de la préparation.

### ❖ Intérêt

L'imprégnation argentique de Gomori-Grocott est une méthode spécifique qui rend visible le champignon au sein du granulome.

## **II.2.3 Technique de coloration à l'Acide Périodique de Schiff (PAS)**

### ❖ Principe

Cette méthode met en évidence les glucides, qu'ils soient neutres ou à fonction acide.

Le mécanisme est le suivant : un agent oxydant, l'acide périodique, rompt les liaisons entre deux carbones de certains groupements chimiques (1-2glycol, 2-amino-1-hydroxy, 2-alkamino-1-hydroxy et 1-hydroxy-2-oxo) en faisant apparaître des aldéhydes. Ces aldéhydes sont visualisés par le réactif de Schiff qui forme avec eux un produit de condensation de coloration rouge.

### ❖ Mode opératoire

#### ➤ **Coloration :**

- ✓ laisser sécher les frottis à l'air ;
- ✓ plonger les lames dans l'acide périodique pendant 5 minutes ;
- ✓ rincer les lames à l'eau courante ;
- ✓ rincer les lames à l'eau distillée ;
- ✓ plonger les lames dans le réactif de Schiff pendant 30 minutes ;

- ✓ rincer abondamment à l'eau courante ;
- ✓ plonger les lames dans la solution d'hématoxyline de Harris pendant 2 minutes ;
- ✓ rincer à l'eau courante et sécher les lames.

➤ **Résultat :** la levure est colorée en rose pourpre, et sa membrane non colorée vue en négatif.

#### ❖ Intérêt

La réaction du PAS est utile pour la mise en évidence des mucopolysaccharides.

### **II.2.4 Technique de coloration au May Grünwald-Giemsa (MGG)**

#### ❖ Principe

Il repose sur l'action combinée de deux colorants neutres:

- le May Grünwald, contenant un colorant acide, l'éosine et un colorant basique, le bleu de méthylène ;
- le Giemsa, contenant lui aussi de l'éosine et un colorant basique, l'azur de méthylène.

Ces deux colorants sont en solution dans l'alcool méthylique sous forme inactive. Lors de l'addition d'eau, les sels précipitent (éosinate de méthylène et l'azur de méthylène) et se fixent électivement sur les constituants cellulaires.

### ❖ Mode opératoire

➤ **Fixation** : recouvrir le frottis pendant 5 min d'alcool méthylique et laisser sécher.

➤ **Coloration** :

- ✓ placer la lame (frottis en haut) sur un bac de coloration ;
- ✓ recouvrir pendant 5 min le frottis par le colorant de May Grünwald ;
- ✓ ajouter de l'eau tamponnée (pH 7) en quantité égale à celle de May Grünwald et rejeter le liquide avec précaution ;
- ✓ recouvrir pendant 20 min la totalité du frottis avec la solution de Giemsa au 1/10<sup>e</sup> ;
- ✓ rincer à l'eau et sécher la lame à l'air.

➤ **Résultat** : c'est une technique de dépistage permettant la coloration en rouge violacé des mucopolysaccharides acides.

*Histoplasma capsulatum* se présente sous forme d'élément levuriforme réfringent intracellulaire de petite taille, sphérique ou ovoïde, dont le noyau occupe la moitié de la cellule et repousse le cytoplasme coloré en croissant. Faiblement coloré par le MGG, *Histoplasma duboisii* se présente sous forme libre ou intracellulaire, de grande taille, ovulaire, à parois épaisses très réfringentes à double contour, donnant parfois un aspect pseudo capsulé.

### ❖ Intérêt

La coloration de MGG est une méthode rapide de coloration et permet une haute définition des éléments cellulaires.

### **II.3 Analyse statistique des données**

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées par le logiciel Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version du logiciel 16.0.

L'analyse descriptive a été réalisée pour les constatations démographiques. Le test exact de Fisher (p) a été utilisé pour les différentes comparaisons. Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

## **CHAPITRE II : RESULTATS**

## I. RECAPITULATIF DES DONNEES

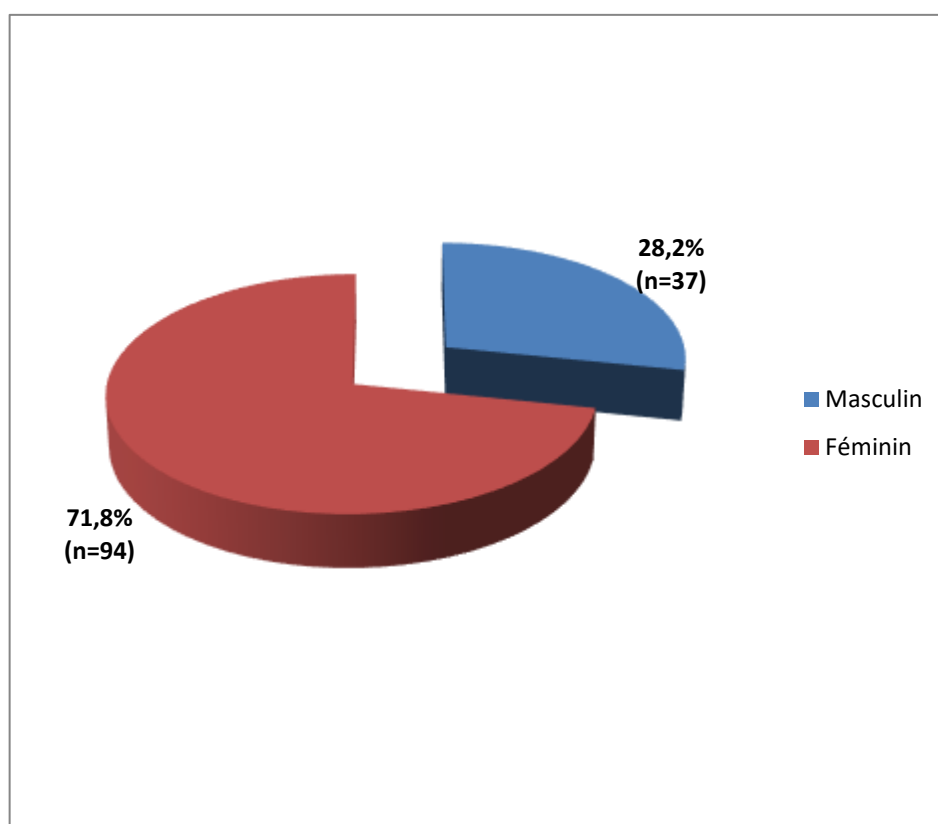
**Tableau V :** Tableau récapitulatif des données

Paramètres	Effectif	Pourcentage (%)
<i>Sexe</i>		
Féminin	94	71,8
Masculin	37	28,2
<i>Age (ans)</i>		
< 30	27	20,7
30-50	86	65,6
>50	18	13,7
<i>Lieu de résidence</i>		
Abidjan	116	88,6
Hors Abidjan	15	11,4
<i>Profession</i>		
Artisans/ ouvriers	30	22,9
Commerçants	54	41,2
Ménagères	25	19
<i>Signes cliniques</i>		
Fièvre	86	65,6
Toux	125	95,4
Amaigrissement	113	86,3
Asthénie	94	71,8
Diarrhée	14	10,7
<i>Antécédents médicamenteux</i>		
Corticoïdes	3	2,3
Antibiotiques	17	13,0
Antirétroviraux	20	15,3
<i>Nature du prélèvement</i>		
Crachats	125	95,4
Liquide bronchiolo-alvéolaire	6	4,6
<i>Taux deLTCD<sub>4</sub></i>		
<200	65	49,6
>200	39	29,8
<i>Histoplasmose</i>		
Présence	0	0
Absence	131	100
<i>cryptococcose</i>		
Présence	0	0
Absence	131	100

## **II. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES**

La population d'étude a été composée de 131 sujets dont 125 ont été reçus au CAT d'Adjamé et 6 patients au service de PPH au CHU de Cocody.

### **II.1 Sexe**

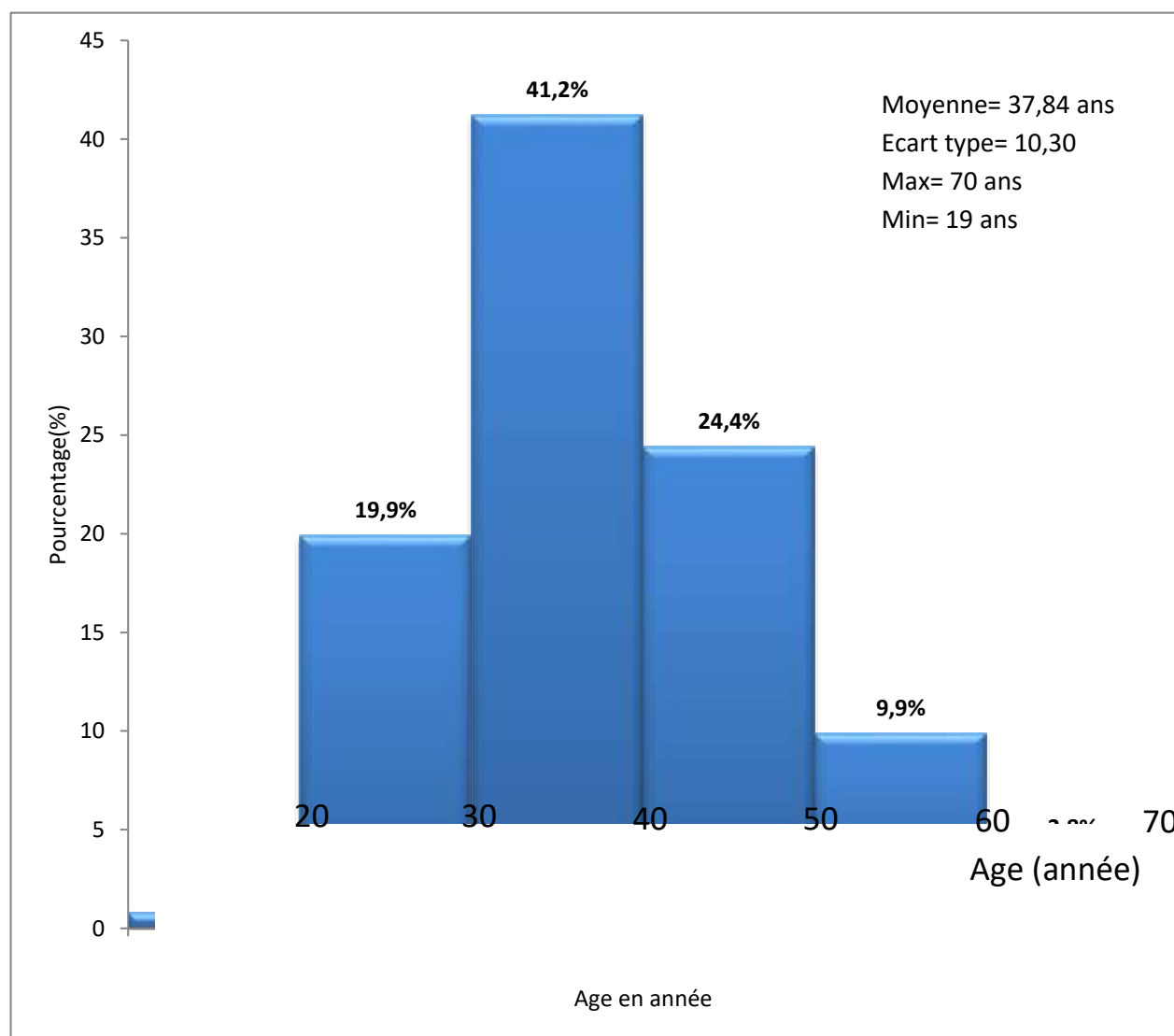


Sex-ratio=0,39

**Figure 26** : Répartition de la population selon le sexe

Notre population d'étude était composée de 71,8% de femmes et 28,2% d'hommes, soit un sex-ratio de 0,39.

## II.2 Age

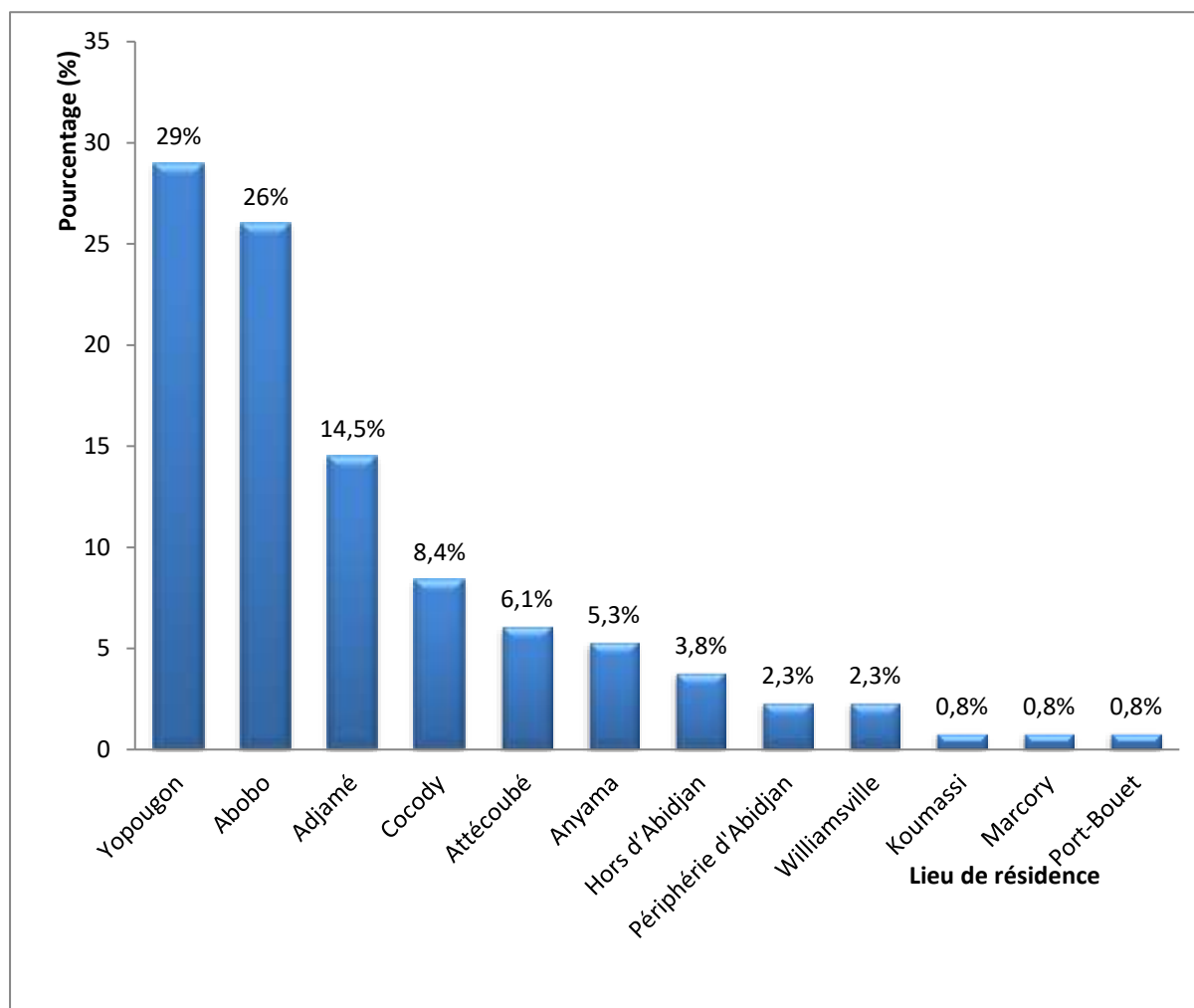


**Figure 27** : Répartition de la population selon l'âge

Les patients d'âge compris entre 30 et 40 ans étaient les plus représentés, avec une moyenne de  $37,84 \pm 10,30$  ans, un minimum de 19 ans, un maximum de 70 ans.



## II.3 Lieu de résidence

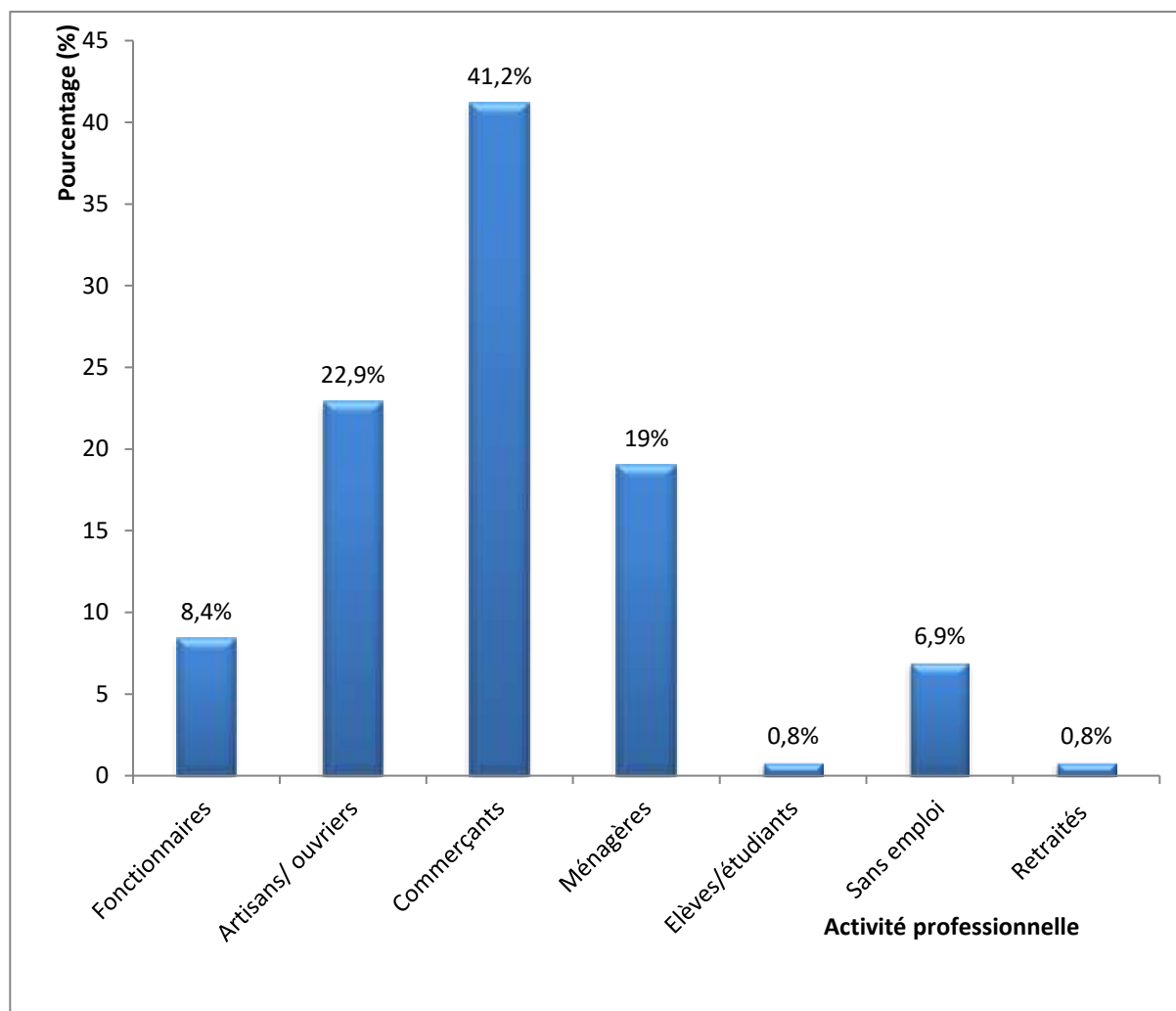


**Figure 28** : Répartition de la population selon le lieu de résidence

Les patients des communes de Yopougon et d'Abobo prédominaient, respectivement avec 29% et 26% des cas.

Nous tenons à préciser que les patients hors d'Abidjan sont ceux venus des villes de l'intérieur du pays à savoir Adzope, Lakota, Daloa, etc

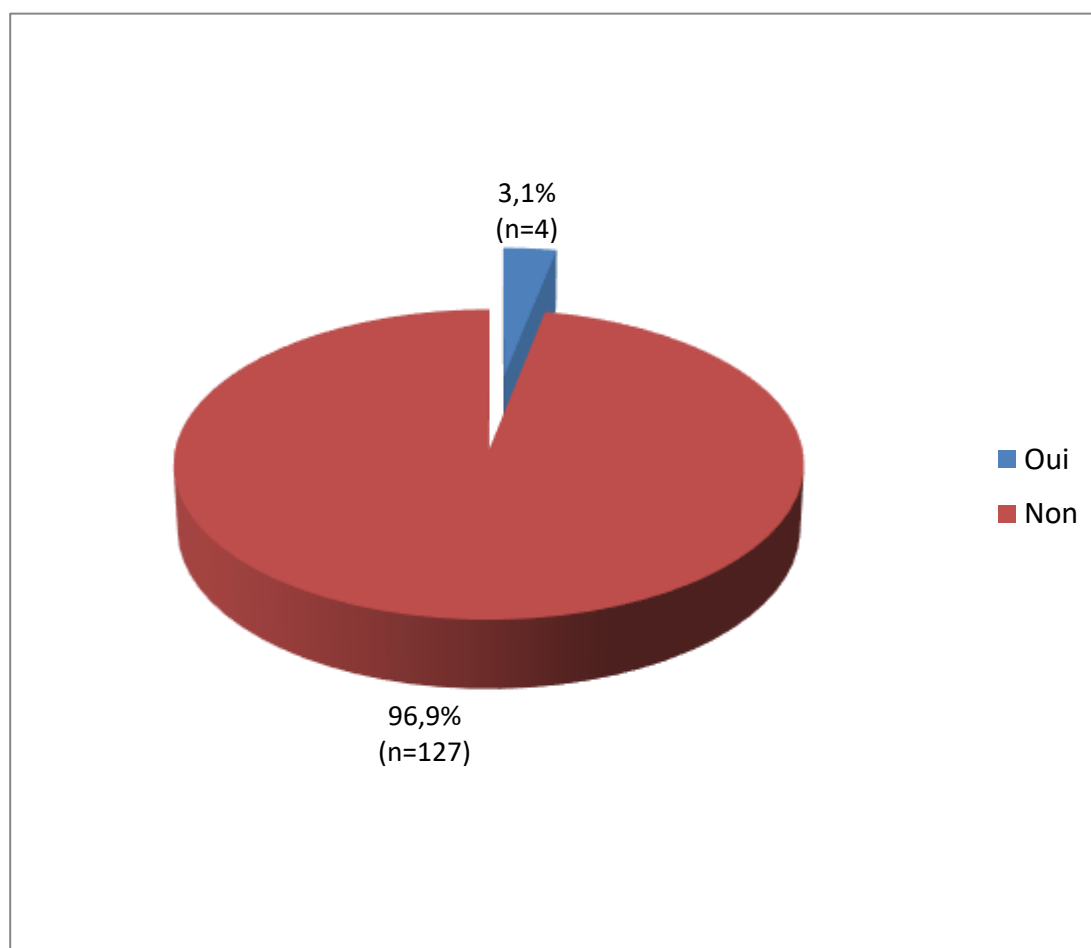
## II.4 Activité professionnelle



**Figure 29** : Répartition de la population selon l'activité professionnelle

La plupart des patients de notre étude étaient des commerçants, des qui représentaient 41,2% et des artisans/ouvriers qui représentaient 22,9%.

## II.5.Population selon l'hospitalisation



**Figure 26** : Répartition de la population hospitalisée

Sur les 131 patients enregistrés seulement 3.1% avaient été hospitalisés.

### **III. DONNEES CLINIQUES**

#### **III.1 Symptômes cliniques**

**Tableau VI** : Répartition selon les signes cliniques

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage (%)
Toux	125	95,4
Amaigrissement	113	86,3
Asthénie	94	71,8
Fièvre	86	65,6
Diarrhée	14	10,7

La toux, l'amaigrissement, l'asthénie et la fièvre sont les signes cliniques fréquemment retrouvés chez nos patients, avec des taux respectifs de 95,4% ; 86,3% ; 71,8% et 65,6%.

#### **III.2 Antécédents médicaux**

Les affections pulmonaires étaient les seuls antécédents médicaux retrouvés chez nos patients, soit 6,9% des cas.

### **III.3 Antécédents médicamenteux**

**Tableau VII** : Répartition selon les antécédents médicamenteux

Médicaments	Effectif	Pourcentage (%)
Antirétroviraux	20	48,8
Antibiotiques	17	41,5
Corticoïdes	3	7,3
Immunosuppresseurs	1	2,4
Total	41	100

Au niveau des patients sous traitement médicamenteux, la plupart étaient sous antirétroviraux et sous antibiotiques, soit respectivement 48,8% et 41,5%.

### **III.4 Signes observés à l'examen clinique**

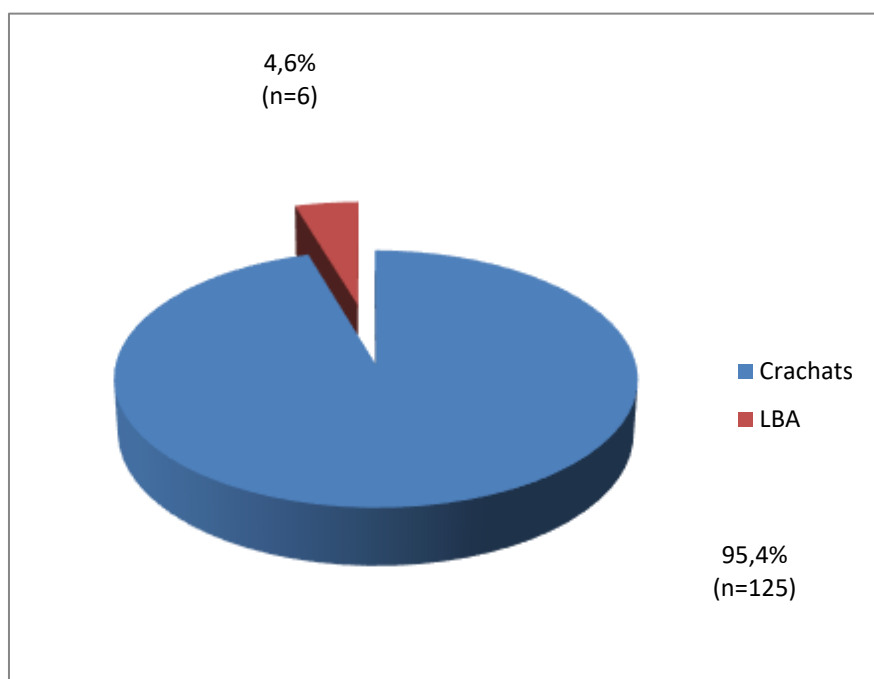
**Tableau VIII**: Fréquence selon les signes observés à l'examen clinique

Signes	Effectif	Fréquence (%)
Pâleur	54	41,2
Ictère	18	13,7
Lésions buccales	14	10,7
Lésions nasales	5	3,8
Lésions cutanées	1	0,8
Hépatomégalie	1	0,8
Splénomégalie	1	0,8

Parmi les signes relevés à l'examen clinique chez nos patients, la pâleur prédominait avec 41,2% des cas.

## **IV. DONNEES BIOLOGIQUES**

### **IV.1 Nature du prélèvement**



**Figure 30** : Répartition selon la nature du prélèvement

La majorité de nos prélèvements, soit 95,4%, sont des crachats contre 4,6% de LBA.

## IV.2 Taux de LTCD<sub>4</sub>

**Tableau IX** : Distribution selon le taux de LTCD<sub>4</sub> de la population d'étude

Taux de LTCD <sub>4</sub> /μl	Effectif	Pourcentage (%)
<200	65	49,6
200-500	29	22,1
>500	10	7,7
Non précisé	27	20,6
Total	131	100

Les sujets ayant un taux de CD4<200 représentaient 49,6% des cas.



### **IV.3 Diagnostic de l'histoplasmose**

#### **IV.3.1 Diagnostic par la coloration au May Grünwald-Giemsa**

**Tableau X**: Diagnostic de l'histoplasmose par la coloration au MGG

Coloration au MGG	Effectif	Pourcentage (%)
Négatif	131	100
Positif	0	0
Total	131	100

L'examen après coloration au May Grünwald-Giemsa a donné un résultat négatif pour la totalité de nos échantillons (100%).

#### **IV.3.2 Diagnostic par la coloration argentique de Gomori-Grocott**

**Tableau XI** : Diagnostic de l'histoplasmose par la coloration au Gomori-Grocott

Coloration au Gomori-Grocott	Effectif	Pourcentage (%)
Négatif	131	100
Positif	0	0
Total	131	100

L'examen au Gomori-Grocott a donné un taux de négativité à 100%.

### **IV.3.3 Diagnostic par la coloration à l'Acide Périodique de Schiff (PAS)**

**Tableau XII** : Diagnostic de l'histoplasmose par la coloration au PAS

Coloration au PAS	Effectif	Pourcentage (%)
Négatif	131	100
Positif	0	0
Total	131	100

L'examen au PAS n'a montré aucun cas d'histoplasmose.

Au vu des résultats de diagnostic de l'histoplasmose, aucune des trois techniques n'a montré des cas d'histoplasmose dans les prélèvements. La nature de ces prélèvements (expectorations), pourrait influencer négativement le diagnostic.

### **IV.4 Diagnostic de la cryptococcose par le test à l'encre de chine**

**Tableau XIII** : Diagnostic de la cryptococcose par la coloration par la coloration à l'encre de Chine

Coloration à l'encre de Chine	Effectif	Pourcentage (%)
Négatif	131	100
Positif	0	0
Total	131	100

Le test à l'encre de chine n'a montré aucun cas de cryptococcose.

# DISCUSSION

## **II. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES**

### **II.1 Sexe**

Cette étude a montré une forte prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,39.

Ces résultats sont comparables, à ceux de Kouakou (sex-ratio=0,42) [62] en Côte d'Ivoire; et Kengne (sex-ratio=0,84) [58] au Mali.

Une étude réalisée par l'ONUSIDA en 2006 a montrée que 59% des personnes infectées par le VIH était constituée de femme.

En effet, l'incidence élevée du VIH chez les femmes pourrait s'expliquer par le fait qu'elles sont le plus souvent victimes d'abus et de violence sexuelle. Aussi, par la difficulté à exiger à leur partenaire le port du préservatif, également par la méconnaissance du préservatif féminin.

Les jeunes filles âgées, de 15 à 25 ans courent un risque au moins 3 X plus élevé d'être infectées par le VIH que les hommes de la même tranche d'âge, les organes génitaux étant immatures, facilitent la pénétration du virus [42].

Cette féminisation pourrait s'expliquer par le fait que, celle ci représente une catégorie sociale particulièrement vulnérable à cause des contraintes socio économiques et culturelles qui pèsent sur elles.

En effet, les femmes sont d'autant plus exposées que leur situation socio économique reste faible et leur dépendance à leur conjoint.

Ainsi, la mise en œuvre de programme d'alphabétisation pour l'autonomie sociale et économique est indispensable pour réduire l'infection de la femme par le VIH.

## **II.2 Age**

La moyenne d'âge de nos patients était de 37,84 avec un minimum de 19 ans et un maximum de 70 ans.

La tranche d'âge la plus représentée dans notre série constituée uniquement de sujets VIH positifs, a été celle de 30 - 40 ans (41,20%).

En Côte d'Ivoire, les données de la dernière enquête démographique et de santé de 1988-1999 révèlent que l'âge médian au premier rapport sexuel des jeunes filles est de 16 ans, la quasi-totalité ont déjà eu leur premier rapport à 22 ans et les comportements sexuels à risque persistent dans le milieu des jeunes.

KOFFI W [60], LOUKOU JB [74] et AKA .L [3] avaient retrouvé un âge moyen compris entre 36 et 42 ans.

Ainsi, l'infection touche essentiellement les adultes jeunes c'est à dire la tranche d'âge sexuellement active.

## **II.3. Lieu de résidence**

Les patients provenant d'Abidjan principalement des communes de Yopougon (29%) et d'Abobo (26%) étaient les plus représentés de notre étude. Nous pouvons expliquer ce résultat par le fait que ces deux communes sont les plus peuplées d'Abidjan et voisines du centre anti tuberculeux d'Adjamé site d'étude.

## **II.4. Profession**

Les commerçants représentaient la couche sociale la plus représentée avec une fréquence de 41,2% suivie des artisans 22,9% et des ménagères 19%.

Toungara a rapporté une fréquence de 8,1 % pour les commerçants et 53,4% chez les ménagères [93].

La prévalence élevée chez les commerçants pourrait s'expliquer par le fait que ce secteur regorge la quasi-totalité des personnes de faible niveau d'instruction constituant ainsi une main d'œuvre beaucoup plus vulnérable à l'infection au VIH. Plusieurs facteurs font que cette branche professionnelle est plus exposée à la propagation du SIDA et ressent plus fortement l'impact. Ce sont: la forte intensité de la main d'œuvre, l'instabilité des revenus, la protection sociale limitée, la grande mobilité dans ce secteur.

En somme, les caractéristiques démographiques de la population d'étude convergent vers les données socio démographiques sur l'infection à VIH en Côte d'Ivoire [21].

## **II.5.Population hospitalisée**

3,1 % des patients étaient hospitalisés et provenaient du PPH Cocody. Ce taux est faible car les patients admis dans ce service avaient pour la plupart fait un traitement de première et deuxième ligne anti tuberculeux qui s'est avéré négatifs donc y ont été transférés pour un traitement de troisième ligne.

Aussi, l'accès au dossier des malades étant difficile vu que la sérologie VIH avait déjà été effectuée, seul le dossier du malade pouvait nous permettre d'inclure ou non un patient du PPH dans notre étude.

### **III. DONNEES CLINIQUES**

La toux, l'amaigrissement, l'asthénie et la fièvre sont les signes cliniques fréquemment retrouvés chez nos patients, avec des taux respectifs de 95,4% ; 86,3% ; 71,8% et 65,6%.

Ces mêmes signes cliniques ont été observés au CHU de Treichville par BISSAGNENE et al. du service des maladies infectieuses et tropicales chez un sujet séropositif atteint d'histoplasmose intestinale [39]. Ibara a aussi observé les mêmes signes cliniques lors de son étude sur les aspects cliniques à propos d'un cas d'histoplasmose chez un sujet âgé [52].

Les atteintes pulmonaires ont toujours occupé une place très importante dans l'évolution spontanée de la maladie du VIH, elles représentent la première manifestation du VIH signalée chez les patients. Elles sont aussi fréquemment retrouvées dans le tableau clinique de l'histoplasmose pulmonaire [36] et des formes pulmonaires de cryptococcose du sujet immunodéprimé infecté par le VIH [33].

## **IV. DONNEES BIOLOGIQUES**

### **IV.1. Taux de LTCD<sub>4</sub>**

49,6%, des patients avaient un taux de CD<sub>4</sub> inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

Cette proportion est largement inférieure à celles obtenues en Côte d'Ivoire par Koua et Kra O. et al. qui rapportent respectivement 71,3% et 79,6% des patients ayant un taux de CD<sub>4</sub> inférieur à 200/mm<sup>3</sup> [33, 35]. Cependant, ce résultat est proche de celui trouvé par Keita A. à l'Institut Marchoux, au Mali, qui rapporte un taux de CD<sub>4</sub> inférieur à 200/mm<sup>3</sup> dans 56,7% des cas [30].

La valeur normale des lymphocytes T CD4+ varie entre 600 et 1200 cellules /mm<sup>3</sup>, la replication constante et importante des virus conduit à un accroissement de la charge virale tissulaire et circulante cette charge virale est responsable de la disparition progressive de lymphocytes T CD4.

Chez la majorité des sujets séropositifs les signes de déficit immunitaire apparaissent dans les dix premières années suivants la séroconversion, mais certains sujets demeurent asymptomatiques et conservent un taux de CD4 >500/mm<sup>3</sup>.

### **IV.3. Diagnostic de l'histoplasmose**

L'histoplasmose à *histoplasma capsulatum* a été décrit essentiellement sur le continent Américain .En Afrique, on rapporte de plus en plus d'observation d'histoplasmose dans les pays de la zone intertropicale mais la fréquence réelle reste inconnue, Cheval et al [19] au Congo n'ont trouvé aucun cas sur les 307 patients composant leur série. En Côte d'Ivoire, les travaux de Sangaré A. et al. du service de dermato-vénérologie, rapportent un cas d'histoplasmose à variété *duboisii* de localisation cutanée confirmée par une biopsie d'un nodule avec examen anatomopathologique chez un patient séropositif [88]



L'histoplasmose n'a été retrouvée chez aucun de nos patients. Cependant, l'histoplasmose existe en Afrique, notamment en Côte d'Ivoire comme l'ont prouvés certains travaux. Ce résultat négatif pourrait s'expliquer par le fait que nous avons utilisé principalement les expectorations spontanées selon le protocole de l'étude. Ceux-ci ne représentent pas le meilleur prélèvement pour le diagnostic d'une histoplasmose. Le produit biologique adéquat pour la recherche de l'histoplasmose étant le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) qui a une meilleure sensibilité et une spécificité excellente ou la biopsie pulmonaire, aussi cela pourrait s'expliquer par le fait que l'histoplasmose pulmonaire est plus présente en Amérique qu'en Afrique.

Les méthodes de coloration utilisées n'ont pas permis de poser le diagnostic de l'histoplasmose, cependant ces techniques avaient permis de mettre en évidence une dissémination de petites levures ovalaires caractéristiques d'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum* chez un patient du service de médecine interne du CHU de Treichville.[81]

Contrairement à ces méthodes de diagnostic, en Guyane chez les 200 patients VIH positifs présentant une histoplasmose entre 1982 et 2000, les cultures de tissus ganglionnaires avaient donné de bons résultats [51]

La culture est une méthode sensible mais elle nécessite un délai très long (2à6 semaines) sur milieu de Sabouraud.

La coloration au Giemsa, la méthode de Gomorri-Grocot et la méthode de l'Acide Périodique de Schiff sont utiles car elles produisent des résultats rapides mais sont moins sensibles.

Ces techniques de coloration utilisées dans l'étude, permettent de poser le diagnostic de l'histoplasmose mais, elles ne sont pas les plus efficaces. L'idéal dans notre étude, aurait été la culture à défaut les méthodes séroimmunologiques notamment la recherche d'antigènes polysaccharidiques spécifiques d'*Histoplasma* par radio immunologie (RIA).

Cette méthode est très sensible et permet l'évaluation de la gravité de la maladie et du suivi de son évolution; le taux d'antigènes étant bas sous traitement et élevé lors des rechutes. Les résultats sont plus probants chez le sujet immunodéprimé. Malheureusement, ces méthodes sont inaccessibles dans nos pays.

Les prélèvements que nous avons recueillis étaient constitués de 95,4% d'expectorations spontanées et 4,6% de liquides de lavage bronchiolo-alvéolaire. Plusieurs études font état de différents types de prélèvements.

AHOGO KC. et al. ont utilisé la biopsie d'un nodule cutané [2] pour le diagnostic de l'histoplasmose à *H. duboisii*

Cependant, le lavage bronchiolo-alvéolaire semble être le produit adéquat et, à défaut, des expectorations induites pour la recherche de l'histoplasmose disséminée, selon l'étude d'IBARA [52].

L'utilité diagnostique du lavage bronchiolo-alvéolaire dans les affections pulmonaires chez les immunodéprimés a été prouvée dans l'étude de Pisani et al avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 53% [84].

La positivité d'un examen biologique dépend non seulement de la méthode d'analyse utilisée mais également de la nature du prélèvement.

#### **IV.4 Diagnostic de la cryptococcose**

La cryptococcose existe en Afrique et en Côte d'Ivoire comme le prouve respectivement les études de HOVETTE et CAMARA [49] de l'hôpital principal de Dakar où la prévalence était de 7,32% chez les sidéens du service. Ces mêmes auteurs situent cette prévalence entre 6 et 13% en Afrique Centrale.

De même EHOLIE de janvier à décembre 1997 a diagnostiqué 70 cas de cryptococcoses neuroméningées sur 131 malades hospitalisés dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville pour méningites lymphocytaires non virales.

Notre étude n'a donné aucun cas de cryptococcose parmi les 131 patients recrutés. En effet, la forme clinique la plus fréquente chez l'immunodéprimé est la ménigo-encéphalite et le diagnostic repose sur la recherche des levures dans le LCR et des antigènes circulants cela pourrait justifier qu'aucun cas n'ait été retrouvé car la nature du prélèvement n'était pas adéquat [95].

Plusieurs méthodes plus spécifiques de recherche des cryptocoques existent telles que: la culture et l'identification mycologique, le diagnostic immunologique et la PCR. L'examen à l'encre de chine ne pouvait pas à lui seul confirmer un diagnostic de cryptococcose surtout si le prélèvement utilisé est l'expectoration spontanée.

# CONCLUSION

En dépit d'une riposte planétaire développée depuis un quart de siècle, l'infection à VIH /SIDA continue de toucher de plus en plus des personnes.

L'Afrique Subsaharienne reste la plus dévastée avec plus de 2/3 de contamination et de décès due à une cohorte de maladies dites maladies opportunistes entre autres: l'histoplasmose et la cryptococcose.

Ainsi, le projet d'étude initié par l'Action Concertée des Instituts Pasteur (ACIP) dans le but de rechercher l'histoplasmose et la cryptococcose chez des patients atteints du VIH consultant au centre anti tuberculeux d'Adjamé et au service de pneumo-phthisiologie du CHU de Cocody nous a été confiée.

Notre étude nous a montré une forte prédominance féminine avec un sex-ratio de 0.39.

La tranche d'âge la plus touchée était celle de 30 à 40 ans, la majorité de nos patients provenaient respectivement des communes de Yopougon et Abobo et exerçaient pour la plupart dans le secteur informel.

Ces patients en majorité ambulants présentaient comme principaux signes cliniques des atteintes pulmonaires et avaient un taux de lymphocytes T CD4 < 200/mm<sup>3</sup>. Les différents examens ont été réalisés sur des expectorations spontanées que nous avons recueillies constituant le produit biologique.

En effet, l'histoplasmose et la cryptococcose au cours de l'infection par le VIH-SIDA se présentent le plus souvent sous l'aspect d'une tuberculose ganglio-bronchique et pulmonaire et traitée comme tel dans nos pays où ces dernières sévissent de façon endémique. Cela fait errer pendant longtemps le diagnostic, favorisant ainsi la dissémination de ces maladies et leur évolution vers la mort. L'histoplasmose et la cryptococcose ont donc vu leur incidence augmenter avec l'infection VIH.

Au terme de notre étude, aucun cas d'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum*, ni de cryptococcose n'a été retrouvé à Abidjan. Le produit biologique utilisé, l'expectoration spontanée, n'était pas le plus adapté.

Le produit biologique adéquat pour la mise en évidence de l'histoplasmose et de la cryptococcose est le produit de lavage bronchiolo-alvéolaire.

Ce travail a mis en évidence la nécessité de développer de nouveaux outils pour poser le diagnostic de l'histoplasmose et de la cryptococcose tels que la PCR, en particulier dans les pays en développement.

En l'absence de ces outils de diagnostic rapide et spécifique, un traitement d'épreuve pourrait être indiqué par nos praticiens devant toute pneumopathie trainante de type pseudo-tuberculose ne cédant pas sous antibiothérapie, compte tenu du risque léthal de l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* chez le sujet immunodéprimé.

Cette étude pourrait conduire à d'autres plus approfondies telles que l'isolement de *Histoplasma capsulatum* par des techniques de prélèvements différentes (LBA versus expectoration induite) et par des méthodes diagnostiques différentes comme la PCR, l'IFI, les bandelettes coatées avec des antigènes d'*Histoplasma* et la culture avec des réactifs spécifiques d'*Histoplasma* chez des sujets séropositifs au VIH.

# RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, nous proposons:

- **Aux autorités sanitaires et politiques**

- ✓ Mettre en oeuvre avec les praticiens des études nationales sur l'histoplasmose et la cryptococcose chez des PVVIH;

- ✓ Mettre en place un système de diagnostic et de prise en charge actif, efficace et précoce de l'histoplasmose.

- **Aux praticiens**

- ✓ Devant toute affection simulant le tableau d'une tuberculose, évoluant de façon insidieuse sur terrain immunodéprimé, et de surcroît lorsque la recherche des bacilles acido-alcoolorésistants dans les expectorations est négative, il convient de penser à rechercher l'histoplasmose et la cryptococcose, et instituer rapidement le traitement approprié chez des PVVIH.

- **A la population**

- ✓ Les personnes infectées par le VIH devraient éviter les activités connues comme étant associées à une augmentation des risques: nettoyer les cages de poules, remuer la terre sous les endroits où les oiseaux se perchent et explorer les grottes.



# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Abadi J., Nachman S., Kressel A. et al.**  
Cryptococcosis in children with AIDS. Clin.Infect.Dis. 1999, 28(2):309-313.
2. **Ahogo KC, Sangaré A, Gbery IP et al.**  
Cutaneous histoplasmosis due to *Histoplasma capsulatum* variety *duboisii* in an immune competent child. About one case in Abidjan, Côte d'Ivoire.  
*Bull Soc Pathol Exot.* 2009; 102: 147-149.
3. **Aka L.**  
Evolution du taux de lymphocytes TCD4+ chez les personnes vivant avec le VIH suivies à l'Hôpital Militaire d'Abidjan de 2004 à 2008. 81 p.  
Th Pharm: Abidjan, 2010, 1377.
4. **AL-DOORY.** The ultrastructure of the *Cryptococcus neoformans*.  
Sabouraudia, 1971, 9: 113-118.
5. **Aubry P, Lecamus JL.**  
Histoplasmose.  
*Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses*, 8130 A10, 4-1987, 8 p.
6. **Barre-Sinoussi F.**  
Virologie fondamentale de l'infection VIH. In : Girad P M, Katlama C H, Pialoux G : VIH. 5è ed.  
Paris: *Doin*, 2001. P 3-20.
7. **Bastide J. M., Malie M.** Ultrastructure et biologie de *Cryptococcus neoformans*. Bull.Soc.Fr.Mycol. Med.1986, 15 :11-20
8. **Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK.**  
Treating opportunistic infections among HIV infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America.  
*Clin Infect Dis.* 2005; 40: S131-S235.
9. **Béziaud T.**  
Endocardite à *Histoplasma capsulatum*. 133 p.  
Th Méd: Nancy, Université de Nancy I, 2007.
10. **Bissagnene E., Ouhon J., Kra O. et al** Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. Médecine et Maladie Infectieuses. 1994, 24(n°spécial): 580-585.

11. **Blackstock R., Buchanan K.L., Adesina A. et al.** Differential regulation of immune responses by highly and weakly virulent *Cryptococcus neoformans* isolates. *Infect.Immun.* 1999, 67: 3601-3609.
12. **Cameron M., Granger D., Matthews T. et al.** Human immunodeficiency virus (HIV)-infected human blood monocytes and peritoneal macrophages have reduced anticryptococcal activity whereas HIV-infected alveolar macrophages retain normal activity. *J.Infect.Dis.* 1994, 170:60-67.
13. **Cathérine S, Anglare X, Doukouri-Dogho N, Salomon R.**  
Étude de la mortalité des adultes infectés par le VIH, recevant un traitement ARV dans la cohorte 1203 ANRS Abidjan (RC). In : CISMA, Burkina Faso. December 10<sup>th</sup>-13<sup>th</sup>. Abstract WDT3-1. (consulté le 01/10/2012).  
< [http : // www.scholar.google.fr/](http://www.scholar.google.fr/)>
14. **Caumes E.**  
Atlas dermatologie du SIDA.  
Paris: Edition Interligne, 1996. P 30-93.
15. **Centers for Disease Control. Atlanta, OMS. Genève.**  
Bureau Régional pour l'Afrique. Directives pour l'évaluation appropriée des techniques de dépistage du VIH en Afrique. Réunion de travail, 28 novembre - 1<sup>er</sup> décembre 2001 à Harare, Zimbabwe. Atlanta : cdc, 2001. P 72. (consulté en mars 2009).  
< [http : // www.n.cdc.gov](http://www.n.cdc.gov)>
16. **Chabasse D., Guiguen C., Contet N. A.** Mycologie Médicale : Cryptococcose. Paris : Masson, 1999. P 161-165.
17. **Cheick Oumar Diallo.**  
Evaluation de la prescription des médicaments anti-infections opportunistes chez les patients adultes sous traitement antirétroviraux à l'hôpital Gabriel Touré. 79 p.  
Th Pharm : Bamako, 2008.
18. **Chen S., Sorrel T., Nimmo G. et al.** Epidemiology and host and variety dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand.  
*Clin.Infect.Dis.* 2000, (31): 499- 508.

**19. Cheval P., Kinzonci C et Allaert-Cheval.**

Principales manifestations cliniques au cours de la maladie due au VIH à pointe Noire (CONGO)

Med trop.1993 ;53 :225-239

**20. CNRS. Paris.** Nouvelles recommandations contre une infection opportuniste majeure : la cryptococcose. 2007. (Consulté le 01/O2/2011). <[Http://www.2cnrs.fr/presse/communiqu/1029.htm? Début=120##](http://www.2cnrs.fr/presse/communiqu/1029.htm?Début=120##)>.

**21. Conseil National de lutte contre le sida** (Abidjan Suivi de la déclaration de politique sur le sida ,juin 2011 :rapport national GARP 2012.43-48.  
Abidjan :CNLSida ,2012.P43-48

**22. Côte d'Ivoire.** Ministère de la Lutte contre le SIDA, Institut National de la Statistique. Abidjan ; projet RETROCI. Abidjan.  
Enquête sur les Indicateurs du Sida.  
Abidjan, Côte d'Ivoire, 2006. 215 p. (consulté le 29/10/2012).  
<http://www.measuredhs.com/pubs/pdf/AIS5/AIS5.pdf>

**23. Côte d'Ivoire.** Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique.  
Arrêté n°146/MSHP/CAB du 04 Juin 2008 portant institution des nouvelles stratégies thérapeutiques antirétrovirales dans le cadre de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

**24. DAVIES S., CLIFFORD D., HOIDAL J. et al.** Opsonic requirement for the uptake of *Cryptococcus neoformans* by human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. J. Infect. Dis. 1982, 145: 870-874.

**25. DIAMOND R.** *Cryptococcus neoformans*. In: MANDELL GE, DOUGLAS RG, BENNETT JE, eds. Principles and practice of infectious disease.5th ed. vol 2. New York: John Wiley & Son, 2000. P2707-2718.

**26. DIAMOND R., BENNET J.** Pronostic factors in cryptococcal meningitis. A study of 111 cases. Ann.Intern. Med. 1974,80 : 176.

**27. DIOUF M., SEYDI, DIOP B.M. et al.** Epidemiological and clinical features of HIV-2 infection in Dakar. Juin 2006.

**28. DISMUKE W. E.** Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. J. Infect.Dis.1988, 157 (4): 624-628.

**29.Djoman G, Greenberg AE, Sassan-Morokro M.**

The epidemic of HIV/AIDS in Abidjan Côte d'Ivoire. A review of data collected by projet RETRO- CI from 1987 to 1993.  
*J AIDS Ret.* 1995 ; 10: 358-365.

**30.DORTA-CONTRERAS A.J.** Neurocryptococcosis as an emerging disease in immunocompetent patients. *Rev.Neurol.* 2008, 47(9):504.

**31.Doumbia A.**

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'une trithérapie antirétrovirale associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse à l'Efavirenz ou la Névirapine chez les patients infectés par le VIH-1 débutant le traitement antirétroviral.  
*Th Med: Abidjan*, 2008, 4765.

**32.DROMER F., AUCOUTURIER P., CLAUVEL J. et al.** *Cryptococcus neoformans* antibody levels in patients with AIDS.  
*Scand.J.Infec.Dis.*1988, 20:283-285.

**33.DROMER F., MATHOULIN S., DUPONT B. et al.** The French cryptococcosis in Study Group. Epidemiology of cryptococcosis in France: 9-year survey (1985-1993). *Clin.Infect.Dis.*1996, 23:826-890.

**34.DROMER F., RONIN O., DUPONT B. et al.** Données épidémiologiques du centre de référence sur la cryptococcose en France.  
*Med.Mal.Infect.* 1994,24 (n°spécial): 576-579.

**35.DROUHETE., 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.*1986, 15 :21-29.

**36.Duncan JT.**

Tropical African histoplasmosis.  
*Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1958; 52:468-474

**37.DUPONT B.** Traitement de la cryptococcose au cours du SIDA. *J.Myco.*1992, 2(Suppl.):15-22.

**38.Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK.**

Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV : Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents.  
*Ann Intern Med.* 2002 ; 137 : 381-433

**39.Eboi Ehui, Doukouré BM, Kolia-Diafouka P, Aoussi E, Koffi E, Doumbia A, Kouadio K, Elisabeth S et Bissagnéné E.**

Intestinal Histoplasmosis with *Histoplasma duboisii* in a Patient Infected by HIV-1 in Abidjan (Ivory Coast).

*Clinique du Sida*. 2011 ; 2: 125.

**40.EHOLIE S.P., NGBOCHO L., BISSAGNENE E. et al.** Mycoses profondes au cours du Sida à Abidjan (Côte d'Ivoire).

*Bull.Soc.Pathol.Exot*. 1997,90: 307-311.

**41.Eholie SP, Adje TC, Tanon A.**

Bilan de l'accès aux antirétroviraux en Côte d'Ivoire.

*Med Trop*. 2009 ; 69 : 520-524.

**42.Fleury HJA.**

Virologie humaine. 4è éd.

Paris : *Masson*, 2002. 245 p.

**43.GRAYBILL J., SOBEL J., SAAG M.** Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clint.Infect.Dis*. 2000, 30:47-54.

**44.Gugnani HC.**

Histoplasmosis in Africa: a review.

*Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2000; 4: 271-277.

**45.HERNANDEZ A. D.** Cutaneous cryptococcosis.

*Dermatol.Clin*.1989, 7: 269-274.

**46.HIRANO A., ZIMMERMAN H., LEVINE S.** The fine structure of cerebral fluid accumulation: reactions of ependyma to implantation of cryptococcal polysaccharide. *J.Pathol.Bacterial*.1966, 91:149-155.

**47.Historique du SIDA.** (consulté le 13/03/11).

<<http://www.hivsida.com/historique.shtml>>

**48.Historique du VIH.** (consulté le 11/01/13).

< <http://www.arcat-sante.org/publi/docs/infectionVIH.doc>.>

**49.HOVETTE P., CAMARA P., RAPERCHER G. et al.** Prévalence de la cryptococcose cérébro-méningée associée au SIDA à Dakar.

*La Presse Médicale*. 10 avr 1999, 28 (14):741-742

**50. Huber F, Nacher M, Aznar C, El Guedj, Vaz T, Demar M, Couppié P.**

Histoplasmose chez les patients infectés par le VIH : 25 années d'expérience en Guyane française.

*Med Mal Inf.* 2008 ; 38 (2) : 137.

**51. Huber f. et bNacher M.**

Histoplasmose chez les patients infectés par le vih :25 ans d'expérience en guyane française

*Med Mal Infect.* 2008 ;28(2) :137.

**52. Ibara AS.**

Réactivation d'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* : aspect clinique à propos d'un cas chez un sujet âgé et revue de la littérature sur les méthodes de diagnostic biologique. 41 p.

*Mém Méd* : Bordeaux, Université Victor Segalen Bordeaux II, 2009.

**53. Institut Pasteur Côte d'Ivoire.** Abidjan. (consulté le 26/09/2012).

[http://www.pasteur-international.org/ip/easysite/pasteur-nternational/\\_reseau-international-des-instituts-pasteur/le-reseau/institut-pasteur-de-cote-d-ivoire](http://www.pasteur-international.org/ip/easysite/pasteur-nternational/_reseau-international-des-instituts-pasteur/le-reseau/institut-pasteur-de-cote-d-ivoire)

**54. Jacomet C.**

Guide de l'infection à VIH

*Impact Médecin.* 2002 : 19

**55. KALLEL K., MEJRI H., BELHADJ S. et al.** La cryptococcose neuroméningée: méningite du sujet immunodéprimé.

*Tunisie médicale*, 1999, 77(1) :45-49.

**56. KATLAMA C.** Manifestations neurologiques de l'infection à VIH. Editions Techniques Encyclopédie Médicale Chr (Paris-France) Neurologie, 17-051-B-10.1993. 8p.

**57. Kéita A.**

Etude épidémio-clinique et prise en charge des infections cutanéomuqueuses chez les patients vivant avec le VIH dans trois centres de Bamako. 92 p.

*Th Méd* : Bamako, 2005.

**58. Kengne NG.**

Evaluation de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte.

*Th Méd*: Bamako, 2004, 19.

- 59.KILANI B., GOUBONTINI A., GASTLI M. et al.** Cryptococcose neuroméningée et infection par le virus de l'immunodéficience humaine : expérience tunisienne à propos de 6 cas.  
Journal de mycologie médicale, 1977, 7 (2) : 97-99.
- 60.Koffi W.**  
Evaluation des protocoles antirétroviraux au cours de l'infection à VIH à l'Hôpital Militaire d'Abidjan. 136 p.  
Th Med : Bouaké, 2006, 168.
- 61.Koua KS.**  
Pancytopenie et antirétroviraux chez les PVVIH suivies à HMA de 2004 à 2008. 98 p.  
Th Pharm : Abidjan, 2013.
- 62.Kouakou Y.**  
Anémie au cours de l'infection à VIH avant et après mise sous traitement antirétroviral et/ou cotrimoxazole à l'Hôpital Militaire d'Abidjan de 2004 à 2008. 112 p.  
Th Pharm: Abidjan, 2010, 1461.
- 63.KOUMAR R. K., LYKK A.** Disseminated cryptococcosis with ocular involvement. Aust.N.Z.J.Med. 1979, 9: 444-447
- 64.Kra O, Aba YT, Yao KH, Ouattara B, Abouo F, Tanon KA, Eholié S, Bissagné E.**  
Clinical, biological, therapeutic and evolving profile of patients with HIV infection hospitalized at Infectious and tropical diseases unit in Abidjan (Ivory Coast).  
*Bull Soc Pathol Exot.* 2013; 106 (1): 37-42.
- 65.KWON-CHUNG K.J.,POLACHECK I.,BENNETT J.E.** Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var.*neoformans* (serotypes A et D) and *Cryptococcus neoformans* var.*gattii* (serotypes B et C). J.Clin.Microbiol.1982,15: 535 –537.
- 66.Lago H.**  
Evaluation des traitements ARV au service des maladies infectieuses et tropicales CHU Treichville.  
Th Méd : Abidjan, 2000, 2499.



**67.Lapierre J.**

Maladies exotiques et parasitoses autochtones.  
Paris: Laboratoire Fournier Frères, 1982. P 150-158.

**68.LAROCHE R., DEPPNER M., FLOCH J.** La cryptococcose à Bujumbura Burundi: à propos de 80 cas observés en 42 mois. Bull.Soc.Pathol.Exot.1990, 83 :159-169.

**69.LEGGIADRO R., KUNE M., HUGHES W.** Extrapulmonary cryptococcosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. Pediatr.Infect.Dis.J. 1991 Sep, 10(9):658-662.

**70.LENDVAI N., QU X., HSUEH W.et al.** Mechanism for the isotype dependence of antibody-mediated toxicity in *Cryptococcus neoformans* infected mice. J. Immunol. 2000, 164: 4367-4374.

**71.Limaye A, Connolly P, Sagar M, Fritsche T, Cookson B, Wheat L, Stam W.**  
Transmission of *Histoplasma capsulatum* by Organ Transplantation.  
*N Engl J Med.* 2000; 16(343): 1163-1166.

**72.Lortholary O.**

Histoplasmoses.  
*DESC Mal Inf et Trop.* 01.06.  
< <http://www.infectiologie.com/>>

**73.Lortholary O.**

Mycoses Systémiques d'Importation (1)  
*DESC Mal Inf et Trop.* 01.04.  
<<http://www.infectiologie.com/>>

**74.Loukou JB.**

Impact de la chimiothérapie antirétrovirale (ARV) sur le profil immuno-hématologique des patients VIH(+) des hôpitaux d'Abidjan.  
Th Pharm: Abidjan, 2002, 700.

**75.Loulergue P, Bastides F, Baudouin V, Chandenier J, Mariani-Kurkdjian P, Dupont B, Viard JP, Dromer F, Lortholary O.**

Literature review and case histories of *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* infections in HIV infected patients.  
*Emerg Infect Dis.* 2007; 13 : 1647-1652.

**76.Lut Lynen, David Wilson, Françoise Louis et al.**

Prise en charge clinique du VIH/SIDA : Recommandations pour les milieux limités en ressources.

Paris : Médecins Sans Frontières, 2006. 334 p. (consulté le 17/01/12).

<http://www.msf.fr/>

**77.Maslin J, Morand JJ, Menard G, Claude V.**

Histoplasmoses.

*Med Trop.* 2002 ; 62 : 589-593.

**78.Mootsikapun P.**

Pulmonary infections in HIV infected patients.

*J Med Assoc Thai.* 1996; 79: 477-484.

**79.OMS. Genève, ONUSIDA. Genève.**

Conférence de Yaoundé sur le SIDA : une révélation de l'intensité des efforts contre le SIDA en Afrique.

*Bulletin le Point.* 1993: 4.

**80.OMS. Genève, ONUSIDA. Genève.**

Rapport mondial : rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de SIDA 2012.

Genève : ONUSIDA, 2012. 103p. (consulté le 02 Mars 2013).

<<http://aidsinfo.unaids.org>>

**81.Ouatarra B, Kadjo K, Sanogo S, Koffi K, Niamkey EK, Yao Beda B.**

Histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* : à propos d'un cas observé dans le service de médecine interne du CHU de Treichville (Abidjan), Côte d'Ivoire.

*Bull Soc Pathol Exot.* 1998; 91 (2) : 158-159.

**82.Ouedraogo M, Bambara M, Ouedraogo M, Zoubga AZ, Ouedraogo SM, Birba E.**

Intérêts et contraintes ARV des traitements antirétroviraux dans un pays en développement.

*Med Trop.* 2001 ; 48 : 321-324.

**83.Patrick Boiron.**

Histoplasmoses (version PowerPoint). Laboratoire de Mycologie ; Faculté de Pharmacie, Lyon, France. (consulté le 16/01/12).

< [http : //www.idref.fr/](http://www.idref.fr/)>

**84.Pisani RJ, Wright AJ.**

Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts see comments.

*Mayo Clin Proc.* 1992 ; 67 : 221-227.

**85.Pitche P, Dossim A, Mijiyawa M, Napo-Koura G, Tchangai-Walla K.**

Atteinte multi-osseuse au cours d'une forme disséminée d'histoplasmose africaine chez un enfant togolais immunocompétent.

*Rev Chir Orthop.* 1995; 81 : 745-748.

**86.Rambaut A, Posada D, Crandall KA, Holmes EC.**

The causes and consequences of HIV evolution.

*Nat Rev Genet.* 2004; 5(1): 52-61

**87.Ruhnke M.**

Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS: prophylaxis and treatment.

*Drugs.* 2004; 64 : 1163-80

**88.Sangaré A, Yoboué P, Ahogo C, Ecra E, Kaloga M, Gbery I, Kanga JM.**

Histoplasmose due à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* à localisation cutanée et associée au SIDA: à propos d'un cas à Abidjan, Côte d'Ivoire.

*Bull Soc Pathol Exot.* 2008; 101 (1): 5-7.

**89.Sankale M.**

Une grande similitude en pathologie pulmonaire : histoplasmose américaine.

*Méditerranée Méd.* 1981 ; 247 : 37-38.

**90.Sylla O, Laniece T, Sow NK Bald, Ndiaye M.**

Antiretroviral treatment initiative in Senegal: financial accessibility of program and patients contributions levels.

XIIIth international AIDS conference Durban 2000, 9-14 jul, Abstract 4585.

**91.TATTEVIN P., VITTECOQ D.** La cryptococcose méningée : mise au point. *La Lettre de l'Infectiologue*, 1998, 13 : 1-29.

**92.Tessema TA, Bjune G, Assefa G, Bjorvat B.**

An evaluation of the diagnostic value of clinical and radiological manifestations in patients attending the addis ababa tuberculosis centre.

*Scand J Infect Dis.* 2001; 33: 355-61.

**93.Toukara S**

Etude socio démographique des personnes vivant avec le VIH et le SIDA dans le centre de santé de référence de Bougouni.110p.

Th Med :Bamako,2010

**94.Université Médicale Virtuelle Francophone.**

Histoplasmose : support de Cours (Version PDF).

Mise à jour en 2008-2009. (consulté le 16/01/12).

< <http://archimede.datacenter.dsi.upmc.fr/umvf/> >

**95.Université Médicale Virtuelle Francophone. (Version PDF).**

Mise à jour en 2010-2011. (consulté le 17/01/12).

< <http://archimede.datacenter.dsi.upmc.fr/umvf/> >

**96.Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, Loyd J, Kauffman C.**

Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis.

*Clin Infect Dis.* 2000; 30: 688-695.

**97.WHO/UNAIDS. Geneva, UNICEF. New York.**

World: Adults and children estimated to be living with HIV, 2011 by who region. (consulté le 01/4/13).

< [http://who.int/mapLibrary/Files/Maps/HIV\\_all\\_2011.png/](http://who.int/mapLibrary/Files/Maps/HIV_all_2011.png/) >

## RESUME

**Justification :** l'histoplasmose et la cryptococcose sont deux infections émergentes au cours du VH-SIDA. Elles prennent une forme particulièrement sévère, à l'issue fatale dans nos pays, d'autant plus que le tableau clinique se présente sous l'aspect d'une tuberculose, et elles sont traitées comme tel.

**Objectif :** cette étude visait à poser le diagnostic de l'histoplasmose et de la cryptococcose chez des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) à Abidjan.

**Matériel et méthodes :** il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée de juin 2010 à juillet 2011 au centre antituberculeux d'Adjamé et au PPH du CHU de Cocody. Elle a concerné les patients VIH positifs dont la recherche des BAAR s'est avérée négative. Chaque patient inclus a bénéficié soit d'un lavage bronchiolo-alvéolaire, soit d'un prélèvement d'expectorations spontanées. Sur chaque prélèvement, un examen microscopique a été effectué sur des frottis colorés par la méthode argentine de Gomori- Grocott, au MGG et au PAS pour la recherche de *Histoplasma capsulatum* et le test à l'encre de Chine pour la recherche de *Cryptococcus neoformans*.

**Résultats :** au total, 131 patients ont été inclus, avec 28,2% d'hommes et 71,8% de femmes, soit un sex-ratio de 0,39. L'âge moyen était de  $37,84 \pm 10,3$  ans, un maximum de 70 ans et un minimum de 19 ans. Les signes cliniques majeurs étaient la toux (95,4%), l'asthénie (86,3%) et l'amaigrissement (71,8%) associés à 49,6% des patients ayant un taux de LTCD4 inférieur à 200 éléments/mm<sup>3</sup>. Les expectorations spontanées étaient les plus obtenues, avec 95,4% contre seulement 4,6% de liquide du lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA). Après examen mycologique, *Histoplasma capsulatum* et *Cryptococcus neoformans* n'ont été observés ni dans les expectorations, ni dans les LBA.

**Conclusion :** au terme de notre étude, aucun cas d'histoplasmose ni de cryptococcose n'a été retrouvé à Abidjan. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les expectorations spontanées ne représentent pas le meilleur prélèvement pour le diagnostic. Enfin, cette étude doit être poursuivie en augmentant le nombre de patients sur plusieurs sites, tout en utilisant impérativement des LBA comme spécimens biologiques et la PCR comme moyen de diagnostic afin d'obtenir des résultats fiables.

**Mots clés :** Histoplasmose, Cryptococcose, VIH, Abidjan.