

## ASPECTS ACTUELS DE LA CRYPTOCOCCOSE NEURO-MENINGÉE À DAKAR

M. SOUMARÉ, M. SEYDI, C.T. NDOUR, Y. DIENG, A.M. DIOUF, B.M. DIOP

*Med Trop* 2005 ; 65 : 559-562

**RÉSUMÉ** • L'objectif de cette étude était de décrire les aspects actuels de la cryptococcose neuro-méningée à la Clinique des Maladies Infectieuses du CHU de Fann à Dakar. C'est ainsi qu'une étude rétrospective a été menée à partir des dossiers des cas hospitalisés entre 1999 et 2003. Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été analysées. Quarante-cinq cas ont été observés dont 34 chez des patients VIH positif. Chez ces derniers, le taux de prévalence de la cryptococcose était de 2,9 % en 2001 et 7,9 % en 2003. Le sex-ratio M/F était de 2 et l'âge moyen de 39 ans (18-61 ans). La symptomatologie comprenait : une fièvre (73,3 % des cas), des céphalées (86,7 %), des vomissements (66,7 %), un syndrome méningé (60 %), un coma (20 %), des convulsions (13,3 %), un déficit moteur (15,6 %), une atteinte des nerfs crâniens (11,1 %). Le taux de lymphocytes CD4 était inférieur à 200/mm<sup>3</sup> chez 14 des 15 patients étudiés. Le liquide céphalo-rachidien était clair dans 88,9 % des cas et lymphocytaire dans 52 % des cas, avec une albuminorachie moyenne de 0,79 g/l. L'examen microscopique après coloration à l'encre de Chine a été positif dans 35 cas sur 45, la culture dans 30 cas sur 31 et la recherche d'antigènes cryptococciques dans le LCR dans 9 cas sur 9. Le fluconazole a été l'antifongique le plus utilisé (93 %). Le taux de létalité a été de 71,1 % (32 décès), atteignant 78,9 % en cas de cytorachie inférieure à 20 éléments/mm<sup>3</sup>. La lutte contre la cryptococcose neuroméningée nécessite une triple action : la recherche systématique de cette affection chez les sujets immunodéprimés, la mise à disposition d'antifongiques systémiques efficaces et la prévention primaire par une large utilisation des antirétroviraux.

**MOTS-CLÉS** • Cryptococcose neuro-méningée - Epidémiologie - Clinique - Afrique.

### UPDATE ON NEUROMENINGEAL CRYPTOCOCCOSIS IN DAKAR

**ABSTRACT** • This study was carried out to provide current information on neuromeningeal cryptococcosis at the Infectious Diseases Clinic in Fann Teaching Hospital in Dakar. Epidemiological, clinical, biological and therapeutic data were collected retrospectively from files of patients treated between 1999 and 2003. A total of 45 cases including 34 in HIV-positive patients were analyzed. The prevalence of neuromeningeal cryptococcosis in HIV-infected patients was 2.9% in 2000 and 7.9 % in 2003. Only 6 patients had been using antiretroviral therapy. The male-to-female sex ratio was 2 and mean age was 34 years (range, 18-61 years). Clinical presentation involved fever (73.3%), persistent headache (86.7%), vomiting (66.7%), meningeal syndrome (60%), coma (20%), convulsion (13.3%), focal neurological deficit (15.6%), and cranial nerve dysfunction (11.1%). The CD4-cell count was less than 200/mm<sup>3</sup> in 14 of 15 patients tested. Cerebrospinal fluid was clear in most cases (88.9%) and lymphocytic in half (52%) with a mean albumin concentration of 0.79 g/l. Positive results were obtained with India ink smears in 35 of 45 cases, cultures in 30 of 31 cases and cryptococcal antigen detection in CSF in 9 of 9 cases. The most frequently used antifungal drug was fluconazole (93%). The mortality rate was 71.1% (32 deaths) overall and reached 78.9% in patients with less than 20 cells/mm<sup>3</sup> in CSF (78.9 %). Three measures are necessary for control of neuromeningeal cryptococcosis: routine screening in severely immunodeficient HIV patients, distribution of effective systemic antifungal drugs and primary prevention by widespread use of antiretroviral therapy.

**KEY WORDS** • Neuromeningeal cryptococcosis - Epidemiology - Clinical features - Laboratory findings - Africa.

La cryptococcose ou torulose est une mycose cosmopolite due à *Cryptococcus neoformans*, une levure encapsulée remarquable par son tropisme pour le système nerveux central et par l'expression de son pouvoir pathogène à la faveur d'une immunodépression, notamment cellulaire (1). Sa fréquence a considérablement augmenté depuis 1985, du fait de l'évolution du nombre de cas diagnostiqués chez les

patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), celui des patients VIH négatif étant stable (2).

Au Sénégal, la cryptococcose neuroméningée (CNM) était rarement observée jusqu'à une date récente, avec un seul cas rencontré entre 1994 et 1995 (3). Depuis 1999, le nombre de cas identifiés ne cesse d'augmenter à la Clinique des Maladies Infectieuses du CHU de Fann à Dakar, ce qui a motivé cette étude dont l'objectif est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette affection.

### MALADES ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective à partir des dossiers des malades hospitalisés à la Clinique des Maladies Infectieuses du CHU de Fann à Dakar, du 1<sup>er</sup> janvier 1999 au

• Travail de la Clinique des Maladies Infectieuses (M.Soum., Maître de conférences agrégé, Médecin-Commandant; M.Sey., Maître-Assistant, Médecin; C.T.N., Maître-Assistant, Médecin-Commandant; A.M.D., Médecin; B.M.D., Professeur Titulaire, Médecin) et du Laboratoire de Parasitologie-Mycologie (Y.D., Maître de conférence agrégé, Chef de Service), CHU de Fann, BP 5035 Dakar, Sénégal.

• Correspondance : M. SOUMARÉ, Clinique des Maladies Infectieuses, CHU de Fann, BP 5035, Dakar, Sénégal.

• Courriel : soumarem@refer.sn •

• Article reçu le 20/09/2004, définitivement accepté le 27/10/2005.

31 Décembre 2003. Ont été inclus tous les patients présentant une CNM diagnostiquée sur la présence de la levure à l'examen microscopique du liquide céphalorachidien (LCR) après coloration à l'encre de Chine et/ou une culture positive sur milieu de Sabouraud sans actidione et/ou une recherche d'antigènes cryptococciques positive par le test au latex dans le LCR. Le sérotypage des souches isolées n'a pas été effectué. Ont été exclus tous les malades chez qui la recherche directe ou indirecte de la levure dans le LCR a été négative. Pour chaque dossier réunissant les critères d'inclusion, ont été recueillies les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques thérapeutiques et évolutives. La saisie et l'exploitation des données ont été effectuées à l'aide du logiciel Epi-Info version 6.0. Pour la comparaison des proportions (létaleté), nous avons utilisé le test exact de Fisher. Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

## RÉSULTATS

### Données épidémiologiques

En cinq ans, nous avons colligé 45 cas de CNM, soit une moyenne annuelle de 9 cas. La prévalence chez les patients VIH+ était de 2,9 % en 2001 et 7,9 % en 2003 (Tableau I). La majorité de nos malades provenaient de la région de Dakar (91,2 % des cas), notamment de la banlieue (43 %). Le sex-ratio M/F était de 2 et l'âge moyen des malades était de 39 ans  $\pm$  10 avec des extrêmes de 18 et 61 ans. La population de 35-54 ans était majoritaire (66,7 %). Les ménagères, les commerçants et les ouvriers étaient les plus représentés (60 % des cas). La sérologie VIH, effectuée chez 38 malades, était positive pour le VIH-1 dans 34 cas et négative dans 4 cas. Parmi ces patients VIH négatif, une était drépanocytaire et une autre diabétique. Dix-neuf malades avaient des antécédents d'infections opportunistes dont la tuberculose pulmonaire (8 cas), la toxoplasmose cérébrale (2 cas) et 6 cas de rechute de CNM dans des délais variant entre une et 32 semaines (la rechute étant définie comme une reprise évolutive de la maladie après une régression ou une disparition des signes de CNM). Le délai d'hospitalisation (c'est à dire l'intervalle de temps entre le début de la maladie et l'hospitalisation du patient) était inférieur à 4 semaines dans 76,9 % des cas (moyenne = 6,3 semaines).

Tableau I - Répartition des cas de CNM chez les patients VIH+ selon l'année.

Années	Nombre de patients VIH+	Nombre de cas de CNM chez les patients VIH+	Prévalence de la CNM chez les patients VIH+ (%)
1999	244	5	2
2000	315	2	0,6
2001	207	6	2,9
2002	261	11	4,2
2003	126	10	7,9
Total	1 153	34	2,9

Tableau II - Répartition des cas de CNM selon les signes cliniques.

Signes	Nombre de cas	%
Signes fonctionnels et signes généraux		
Fièvre	33	73,3
Vomissements	30	66,7
Céphalées	39	86,7
Asthénie	9	20
Maigrissement	25	55,6
Paresthésie des membres	1	2,2
Signes neurologiques		
Troubles de la vigilance	8	17,7
Agitation	3	6,7
Convulsions	6	13,3
Coma	9	20
Déficits moteurs	7	15,6
Paralysie faciale	2	4,4
Paralysie de l'oculo-moteur commun	3	6,7
Rigidité de décérébration	1	2,2
Troubles de l'équilibre	1	2,2
Signes méningés		
Raideur de la nuque	27	60
Signe de Kernig	16	35,6
Signe de Brudzinski	16	35,6

### Données cliniques

Les symptômes les plus fréquemment observés étaient : la fièvre (73,3 % des cas), des céphalées (86,7 %), des vomissements (66,7 %), une altération de l'état général à type d'amaigrissement et d'asthénie (75,6 %). Les signes neurologiques comprenaient : des troubles de la vigilance, des convulsions, des déficits moteurs (paraplégie flasque, hémiparésie et paraparésie), une atteinte des nerfs crâniens et un coma à différents stades : stade 1 (quatre cas), stade 2 (trois cas) et stade 3 (deux cas). Le syndrome méningé noté était surtout dominé par la raideur de la nuque, retrouvée chez 27 malades (60 % des cas) (Tableau II). Le fond d'œil n'a été réalisé que chez 3 malades ; il était normal dans deux cas et montrait un œdème papillaire dans un cas. Chez certains malades, la CNM était associée à d'autres affections : candidose buccale (17 cas), broncho-pneumopathies bactériennes non tuberculeuses (6 cas), tuberculose pulmonaire (5 cas dont un bacillifère et un avec atteinte ganglionnaire et péritonéale associée), infections génito-urinaires (9 cas avec isolement de *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* et *Escherichia coli*), paludisme à *Plasmodium falciparum* (5 cas) et sarcome de Kaposi cutané (un cas).

### Données paracliniques

Le bilan hématologique, effectué chez 24 malades, avait révélé : une anémie dans tous les cas (dont 4 avec un taux d'hémoglobine inférieur à 6 g/dl) et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles dans 50 % des cas (taux moyen de leucocytes à 11 445/mm<sup>3</sup>). La numération des lymphocytes T CD4 n'a été effectuée que chez 15 malades. Le taux médian de CD4 était de 12 avec des extrêmes de 1 et 967/mm<sup>3</sup>. La majorité de ces malades (80 %) avaient un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup> et un seul malade

avait un taux supérieur à 200/mm<sup>3</sup>. Ce dernier était VIH négatif et avait un taux de CD4 égal à 967/mm<sup>3</sup>. L'étude du LCR avait montré un aspect macroscopique clair dans 88,9 % des cas et une cytorachie inférieure à 20 éléments/mm<sup>3</sup> dans 61,3 % des cas (extrêmes : 1 et plus de 500 000 éléments/mm<sup>3</sup>). Le LCR était lymphocytaire en majorité (52 %), parfois panaché (13 %) ou contenant exclusivement des polynucléaires non altérés (35 % des cas). L'albuminorachie était modérément augmentée, avec une moyenne de 0,79 g/l et des extrêmes de 0,35 et 3 g/l. Au total, 18 malades avaient une cytorachie normale et 11 malades une albuminorachie normale. L'examen à l'encre de Chine a été positif dans 77,8 % des cas (35 cas sur 45) et la culture dans 96,8 % des cas (30 cas sur 31). La double positivité de l'examen microscopique et de la culture a été obtenue chez 24 malades. La culture du LCR a permis de poser, à elle seule, le diagnostic de CNM chez 6 malades (13,3 % des cas). La recherche d'antigènes cryptococciques dans le LCR a été positive chez les 9 malades qui en avaient bénéficié et a permis de poser, à elle seule, le diagnostic de CNM chez 4 malades (8,9 % des cas). Le scanner cérébral, réalisé chez 4 malades, n'a montré des anomalies que dans deux cas : une hyperdensité occipitale droite chez un malade et une image de méningo-encéphalite chez l'autre malade.

### Aspects thérapeutiques, évolutifs et pronostiques

Le fluconazole a été l'antifongique le plus utilisé (93 % des cas). Il a été associé à l'Amphotéricine B dans un cas. Trois malades n'ont pas reçu de traitement antifongique, le diagnostic de CNM ayant été posé après le décès des patients. Six patients étaient préalablement sous traitement antirétroviral, avec une durée d'utilisation variant entre 8 semaines et 28 semaines. La durée moyenne d'hospitalisation était de 21 jours avec des extrêmes de 1 et 121 jours. La létalité globale a été de 71,1 % (32 décès). Une sortie a été effectuée pour sept patients sur la seule base de l'amélioration clinique, sans examens mycologiques de contrôle. La létalité n'était pas significativement différente selon l'âge, le sexe, le délai d'hospitalisation, l'existence ou non de rechute de la CNM, la présence ou non d'un coma, d'un déficit moteur ou d'une pathologie associée à la CNM. Par contre, elle était significativement plus élevée chez les malades dont la cytorachie était inférieure à 20 éléments/mm<sup>3</sup> (78,9 % vs 41,6 %). La létalité était de 66,6 % chez les malades qui avaient un taux de lymphocytes T CD4 < 100/mm<sup>3</sup>, alors qu'aucun cas de décès n'a été observé chez les malades dont le taux de lymphocytes T CD4 était supérieur à 100/mm<sup>3</sup>. Après hospitalisation, cinq patients sont encore suivis à titre externe et sont sous fluconazole en traitement d'entretien ; six patients ont été perdus de vue tandis que deux sont décédés.

### DISCUSSION

Peu d'études ont été consacrées à la CNM au Sénégal, aussi bien avant la notification du premier cas de sida en 1986 (époque où seuls 3 cas avaient été publiés (4-6)) qu'après cette date (3, 7). Avec notre série de 45 cas, nous constatons que le nombre de cas colligés par Sow *et Coll* (3) dans le

même service sur une période de 11 ans a été multiplié par 6,4. La prévalence globale dans notre étude (2,9 %) est cependant plus faible qu'à Abidjan (5,4 %) où la CNM est la première cause de méningites lymphocytaires non virales de l'adulte (8). En France, selon Darras-Joly *et Coll* (9), la CNM survient chez 2 % des patients au stade de sida. L'âge moyen de nos patients était de 39 ans. Des auteurs tant européens (9, 10) qu'africains (11, 12) rapportent une moyenne d'âge comprise entre 34 et 38 ans. Le sex ratio dans notre série était en faveur des hommes, ce que d'autres auteurs ont constaté (11-13). La majorité de nos patients étaient de la région de Dakar (91,2 %), ce qui laisse supposer l'existence de sources locales de contamination, qu'elles soient environnementales (poussières domestiques, déjections de pigeons ou de volailles) ou humaines. Mais l'on sait que les malades peuvent eux-mêmes contaminer le milieu ambiant par leurs expectorations (14). Nous avons noté des cas de rechute de CNM, comme dans l'étude de Bissagnene *et Coll* (13). Ces rechutes posent le problème de l'observance du traitement d'entretien à vie chez les patients. Le principal facteur de risque retrouvé dans notre série a été l'infection par le VIH-1 (34 malades sur 38 testés). Le même constat avait déjà été fait par Sow *et Coll* (3). Quatre patients VIH négatif ont cependant été observés, dont l'un avait un taux de lymphocytes T CD4 égal à 967/mm<sup>3</sup>. D'autres auteurs ont retrouvé des cas de CNM chez des sujets VIH négatif (2,15). Nous avons noté un délai moyen d'hospitalisation de 6,3 semaines, alors qu'à Kinshasa, des délais longs de plusieurs mois ont été signalés (12).

Sur le plan clinique, les céphalées, les vomissements et la fièvre constituent la triade symptomatique la plus fréquente dans notre série. D'autres auteurs africains ont également noté la prédominance des céphalées et de la fièvre (11, 12, 16). Chez 15 de nos malades (3,3 %), la CNM était néanmoins apyrétique, et un syndrome méningé fruste se limitant à une raideur de la nuque a été retrouvé dans 60 % des cas. Des convulsions, un coma et des déficits moteurs ont également été rapportés au cours de la CNM (12,13). Il en est de même de l'atteinte des nerfs crâniens, notamment les nerfs faciaux et oculomoteurs (7). Ces déficits moteurs sont évocateurs de cryptococcose cérébrale qui devrait être recherché par le scanner cérébral. Chez nos patients, la CNM était parfois associée à d'autres affections (candidose buccale, tuberculose pulmonaire, pneumopathie bactérienne non tuberculeuse, infection génito-urinaire, paludisme). La coexistence d'autres infections opportunistes avec la CNM a été retrouvée ailleurs (13).

Dans cette étude, la CNM est survenue le plus souvent à un stade d'immunodépression majeure, comme c'est habituellement le cas (2, 9). Le LCR était le plus souvent clair avec une formule lymphocytaire, ce qui est également classique (13, 16). L'examen direct à l'encre de Chine a identifié la levure dans 77,8 % de nos cas. Ce taux de positivité est similaire à celui retrouvé ailleurs en Afrique (11, 16). La culture quant à elle, a permis de pallier l'insuffisance de l'examen microscopique chez 6 de nos malades (13,3 % des cas). Actuellement, la recherche d'antigènes cryptococciques dans les liquides biologiques (LCR, sang), reste la méthode de

choix pour le diagnostic de la CNM. C'est un test simple, rapide, sensible et fiable qu'il convient d'introduire en pratique hospitalière de routine en Afrique. Bien que les différentes méthodes de diagnostic soient disponibles dans notre service, la recherche des antigènes cryptococciques n'est pas systématique à cause de son coût. Seuls l'examen microscopique du LCR après coloration à l'encre de Chine et la culture positive sur milieu de Sabouraud sans actidione sont régulièrement disponibles. Le sérotypage des isolats de cryptococque n'est pour le moment pas possible dans notre laboratoire. Dans l'étude de Bissagnene *et Coll* (13), l'identification de la levure a été réalisée dans 10 cas et il s'agissait de *C. neoformans var. neoformans*. En France, le sérotype A représentait 79,5% des cas et le sérotype D 20,5% des cas selon Dromer *et Coll* (2). S'il est admis que les variétés *neoformans* et *grubii* sont pratiquement toujours retrouvées chez les patients infectés par le VIH, il n'en demeure pas moins que la variété *gattii*, qui appartient aux sérotypes B et C, a été également décrite dans la littérature (17).

La majorité de nos malades ont reçu du fluconazole par voie intra-veineuse ou per os, du fait de sa disponibilité au niveau hospitalier. Un seul malade a reçu de l'amphotéricine B en intra-veineuse. Malgré ce traitement antifongique, le taux de létalité a été de 71,1%. Ce taux de létalité élevé peut être lié en partie à la non disponibilité de l'amphotéricine B et de la 5-flucytosine dans notre service. En effet, selon l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (18), le traitement de choix de la CNM chez les patients infectés par le VIH repose sur un traitement d'attaque associant amphotéricine B (0,7 à 1 mg/Kg/jour) et flucytosine (100 mg/Kg/jour) pendant deux semaines, suivi par fluconazole (400 mg/jour) pendant 10 semaines au minimum. Après la dixième semaine, ce traitement d'attaque est suivi d'un traitement d'entretien à vie à base de fluconazole dont la posologie sera réduite à 200 mg/jour en fonction de l'état clinique du malade. Sept de nos malades ont quitté l'hôpital sans examen mycologique de contrôle, tandis que trois malades sont décédés précocement sans avoir reçu de traitements antifongiques. Des taux de létalité de la CNM variant entre 42 et 80% ont été rapportés ailleurs (8, 13, 16) de même que des facteurs cliniques et para cliniques de mauvais pronostic tels que l'immunodépression, la faible réaction cellulaire dans le LCR, l'hypoglycorachie, un taux d'antigènes élevé dans le LCR ou le sang (19). Dans notre étude, le seul facteur de mauvais pronostic statistiquement significatif a été la faible réaction cellulaire dans le LCR (< 20 éléments/mm<sup>3</sup>). Le pronostic à moyen terme de la CNM dépend toutefois de la restauration de l'immunité à médiation cellulaire chez les sujets infectés par le VIH, grâce au traitement antirétroviral.

## CONCLUSION

L'incidence croissante de la cryptococcose neuro-méningée, son allure clinique parfois trompeuse et sa gravité militent en faveur d'une triple action : la recherche systématique de cette mycose opportuniste chez tout patient infecté par le VIH, surtout quand le taux de lymphocytes CD4

est inférieur à 100/mm<sup>3</sup> ; la mise à disposition d'antifongiques systémiques efficaces, notamment l'amphotéricine B injectable qui est la molécule de référence ; la prévention primaire par une large utilisation des antirétroviraux.

## RÉFÉRENCES

- 1 - GARI-TOUSSAINT M., MONDAIN-MITON V - Cryptococcose. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Maladie infectieuse, 8-613-A-10, 1996, 7 p.
- 2 - DROMER F, RONIN O, DUPONT B - Données épidémiologiques du centre de référence sur la cryptococcose en France. *Med Mal Infect* 1994; **24** : 576 - 579.
- 3 - SOW PS, DIOP B M, DIENG Y *et Coll* - Cryptococcose neuro-méningée au cours de l'infection à VIH à Dakar. *Med Mal Infect* 1998; **28** : 511-515.
- 4 - CAMAIN R, CHARMOT G, CAMPANA-ROUGETY Y - Toxose cérébro-méningée observée à Dakar. *Rev Col Med Chir* 1951; **27** : 230-232.
- 5 - CASTETS M, REY M, BOIRON H *et Coll* - Cryptococcose cérébro-méningée (à propos d'un cas traité avec succès par l'amphotéricine B). *Bull Soc Med Afr Noire Lgue Fr* 1967; **12** : 21-26.
- 6 - COLLOMB H, GIORDANO C, DUMAS M - Les mycoses cérébro-méningées au Sénégal (à propos de deux observations). *Bull Soc Med Afr Noire Lgue Fr* 1966; **11** : 443 -449.
- 7 - HOVETTE P, CAMARA P, RAPHENON G *et Coll* - Prévalence de la cryptococcose cérébro-méningée associée au sida à Dakar. *Presse Med* 1999; **28** : 741-742.
- 8 - EHOLIE SP, ADOU-BRYNH D, DOMOUA K *et Coll* - Méningites lymphocytaires non virales de l'adulte à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot* 2000; **93** : 50-54.
- 9 - DARRAS-JOLY C, CHEVRET S, WOLFF M *et Coll* - *Cryptococcus neoformans* infection in France: epidemiologic features of early prognostic parameters for 76 patients who were infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1996; **23** : 369-376.
- 10 - CHUCK SL, SANDE MA *et Coll* - Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; **321** : 794 -799.
- 11 - KI-ZERBO G A, SAWADOGO A, MILLOGO A *et Coll* - La cryptococcose neuro-méningée au cours du sida au centre hospitalier de Bobodioulasso. A propos de cinq cas. *Med Trop* 1996; **56** : 63-65.
- 12 - LAMEY B, MELAMEKA N - Aspects cliniques et épidémiologiques de la cryptococcose à Kinshasa : à propos de 13 cas personnels. *Med Trop* 1982; **42** : 507-511.
- 13 - BISSAGNENE E, OUHON J, KRA O, KADIO A - Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Med Mal Infect* 1994; **24** S : 580-585.
- 14 - SWINNE D, KAYEMBE K, NIYIMI M - Isolation of Saprochitic *Cryptococcus neoformans var. neoformans* in Kinshasa, Zaïre. *Ann Soc Belge Med Trop* 1986; **66** : 57-61.
- 15 - SAMBA-LEFEVRE MC, CARME B - La cryptococcose n'est pas synonyme de sida en Afrique centrale. A propos de deux observations sans contexte d'immunodépression. *Med Mal Infect* 1990; **20** : 585.
- 16 - YASSIBANDA S, KAMALO CG, MBOLIDI CD *et Coll* - Les infections neuro-méningées de l'adulte en milieu hospitalier à Bangui : aspects étiologiques, cliniques et évolutifs. *Med Afr Noire* 2002; **49** : 299-303.
- 17 - KARSTAEDT A S, CREWE-BROWN H, DROMER F. Cryptococcal meningitis caused by *Cryptococcus neoformans var. gattii*, Serotype C, in AIDS patients in Soweto. *South Af Med Myco* 2003; **40** : 7-11.
- 18 - SAAG MS, GRAYBILL RJ, LARSEN RA *et Coll* - Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin infect Dis* 2000; **30** : 710-808.
- 19 - DIAMOND RD, BENNETT J. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study of 111 cases. *Ann Intern Med* 1974; **80** : 176-181.