Annales Africaines de Médecine
Mise au point/Revue générale

Panorama de la cryptococcose humaine : de la taxonomie des espèces cryptococciques à la prise en charge

Overview of human cryptococcosis: from cryptococcal species taxonomy to management

Bive Bive Zono[1], Hippolyte Nani Tuma Situakibanza[2], Georges Lelo Mvumbi[1], Marie-Pierre Hayette[3]

Auteur correspondant
Bive Zono Bive, MD, PhD
ORCID ID 0000-0002-0084-5068
Phone: (+243) 818682467
Courriel: bive.zono@unikin.ac.cd

Summary

Seven *Cryptococcus* species are currently recognized as responsible for human cryptococcosis. Around a century after it was first observed, neuro-meningeal cryptococcosis (NMC) has become a global health threat with the emergence of the HIV/AIDS pandemic. Although HIV infection is the main risk factor for cryptococcosis, several other comorbidities have also been identified as independent risk factors (decompensated liver cirrhosis, autoimmune diseases, solid organ transplants, etc.). Here, we present an overview of human cryptococcosis in the current state of knowledge. On the basis of clinical expression of the neurological form of the disease and the appropriate management of patients, the distinction between immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) due to NMC (IRIS-NMC) and persistent and recurrent infections remains crucial. Diagnosis of cryptococcosis has considerably improved over the years, thanks to highly accurate identification procedures such as mass spectrometry and molecular biology techniques. The management of cryptococcosis relies on both medicinal and non-medicinal means, likely to improve the patient's clinical condition. These means include the administration of antifungal agents and measures to combat life-threatening complications such as intracranial hypertension and IRIS-NMC.

Keywords: cryptococcosis, *Cryptococcus*, immune reconstitution inflammatory syndrome, HIV, literature review

Received: March 20th, 2025
Accepted: June 14th, 2025
https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i4.18

1. Service de Biologie Moléculaire, Département des Sciences de Base,

Résumé

Sept espèces de *Cryptococcus* sont actuellement reconnues en cause de la cryptococcose humaine. Plus d'un siècle après la première observation de la cryptococcose neuro-méningée (CNM), celle-ci est devenue une menace sanitaire mondiale avec l'émergence de la pandémie du VIH/SIDA. Bien que l'infection à VIH constitue le principal facteur de risque pour la cryptococcose, plusieurs autres comorbidités sont également identifiées comme des facteurs de risque indépendants (cirrhose hépatique décompensée, maladies auto-immunes, transplantations d'organes solides, etc.). Cette revue générale présente un panorama de la cryptococcose humaine dans l'état actuel des connaissances. Concernant l'expression clinique de la forme neurologique de la maladie et la prise en charge adaptée des patients, la distinction entre le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) dû à la CNM (SIRI-CNM) et les infections persistantes et récidivantes reste cruciale. Après toutes ces années, le diagnostic de la cryptococcose s'est considérablement amélioré grâce à des procédés d'identification extrêmement précis tels que la spectrométrie de masse et les techniques de biologie moléculaire. La prise en charge de la cryptococcose inclut tous les moyens, médicamenteux ou non, susceptibles d'améliorer l'état clinique du patient, notamment l'administration d'antifongiques et les mesures de lutte contre les complications mortelles, telles que l'hypertension intracrânienne et le SIRI-CNM.

Mots-clés : cryptococcose, *Cryptococcus*, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, revue de littérature, VIH

Reçu le 20 mars 2025
Accepté le 14 juin 2025
https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i4.18

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, République démocratique du Congo ;

2. Service des Maladies Infectieuses, Département de Médecine Interne/Département de Médecine Tropicale, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, République démocratique du Congo ;

3. Laboratoire de Microbiologie Clinique, Centre National de Référence pour les Mycoses, Center for Interdisciplinary Research on Medicines (CIRM), Université de Liège, Liège, Belgique.

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Tableau 1. Taxonomie du complexe d'espèces *C. neoformans* / *C. gattii*

Ancienne appellation des espèces de *Cryptococcus*	Variété	Sérotype	Clade MLST/ AFLP-génotype	Type moléculaire (PCR-fingerprinting/RFLP-genotype)	Nom actuel d'espèces de *Cryptococcus*
Cryptococcus neoformans	*Cryptococcus neoformans* var. *grubii*	A	Clade F, AFLP1	VNI	*Cryptococcus neoformans*
			Clade G, AFLP1A/VNB; clade H, AFLP1B	VNII	
	Cryptococcus neoformans var. neoformans	D	Clade I, AFLP2	VNIV	*Cryptococcus deneoformans*
	Hybride *Cryptococcus neoformans* intervariété	AD	AFLP3	VNIII	Hybride *Cryptococcus neoformans* x *Cryptococcus deneoformans*
Cryptococcus gattii	Aucune	B, C	Clade D, AFLP4	VGI	*Cryptococcus gattii*
			Clade C, AFLP5	VGIII	*Cryptococcus bacillisporus*
			Clade A, AFLP6	VGII	*Cryptococcus deuterogattii*
			Clade E, AFLP7	VGIV	*Cryptococcus tetragattii*
			Clade B, AFLP10	VGIV/VGIII	*Cryptococcus decagattii*
	Hydride *Cryptococcus neoformans* var.	AB	AFLP9		Hybride *Cryptococcus neoformans* x

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

grubii x *Cryptococcus gattii* AFLP4/VGI			*Cryptococcus gattii*
Hybride *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* x *Cryptococcus gattii* AFLP4/VGI	DB	AFLP8	Hybride *Cryptococcus deneoformans* x *Cryptococcus gattii*
Hybride *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* x e *Cryptococcus gattii* AFLP6/VGII	AB	AFLP11	Hybride *Cryptococcus neoformans* x *Cryptococcus deuterogattii*

Adapté de la taxonomie proposée par Hagen *et al.,* 2015 (1)

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

En plus de différences génomiques, ces espèces présentent des dissemblances en termes de pathogénicité, de prévalence dans des groupes spécifiques de patients, de préférence écologique, et d'expression biochimique et physiologique comme les facteurs de virulence et la sensibilité aux antifongiques. En pathogénie humaine, environ 95 % des infections cryptococciques sont causées par des isolats de profil génétique apparenté à *C. neoformans sensu stricto* (variété *neoformans* I, VNI). Le reste des infections sont, par ailleurs, dues à des isolats de *C. deneoformans* et d'espèces dérivées de *C. gattii sensu lato* (5). Outre les espèces pathogènes des complexes *C. neoformans* et *C. gattii*, d'autres levures pathogènes de la classe des *Tremellomycetes*, actuellement sorties du genre *Cryptococcus* suite aux récents réarrangements taxonomiques soutenus par des évidences phylogénétiques, peuvent également provoquer des tableaux cliniques similaires à ceux des espèces cryptococciques. Il s'agit principalement de *Papiliotrema laurentii* (antérieurement appelé *Cryptococcus laurentii*), *Cutaneotrichosporon curvatus* (*Cryptococcus curvatus*), *Naganishia albidus* (*Cryptococcus albidus*) et *Naganishia diffluens* (*Cryptococcus diffluens*) (6).

Structure cellulaire

Les cryptocoques sont des levures unicellulaires de forme arrondie ou ovalaire mesurant 2 à 12 µm de diamètre à la microscopie optique. Ils sont entourés d'une membrane épaisse doublée d'une capsule gélatineuse (figure 1).

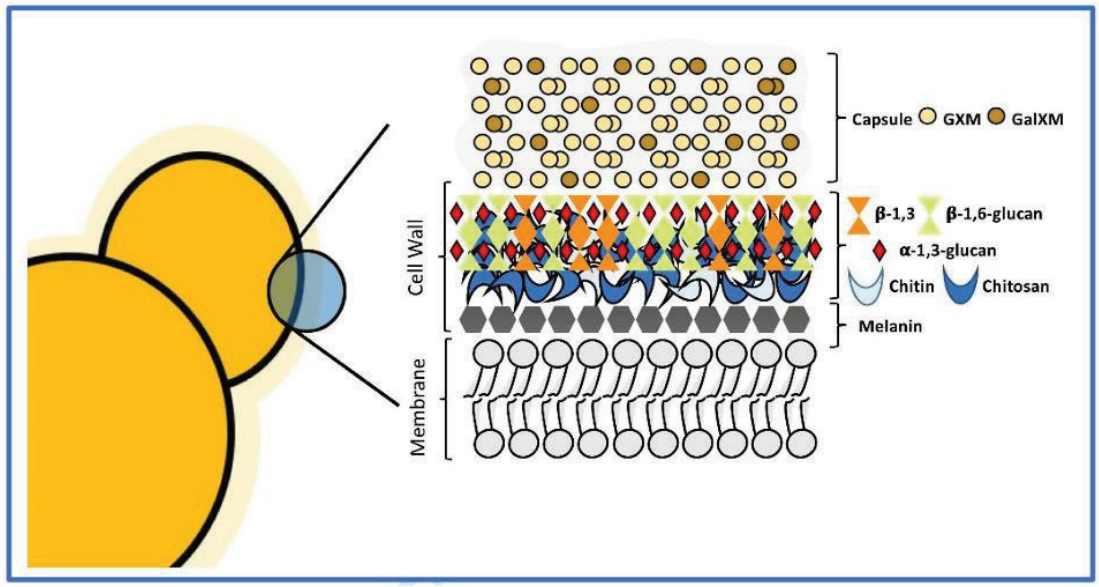


Figure 1. Organisation structurelle et composition de la paroi cellulaire de Cryptococcus neoformans. Sous la capsule, se trouve la paroi fongique qui mesure environ 50 nm d'épaisseur et qui se constitue de deux principales couches : i) la couche interne, composée de β-glucanes et de chitine disposés en fibres parallèles à la membrane plasmique ; et ii) la couche externe, riche en α-glucanes et β-glucanes. Des structures de type chitine composées d'oligomères de β-1,4-N-acétylglucosamine relient la capsule à la paroi cellulaire (7).

Génomique

Entièrement séquencé en 2005, le génome de *C. neoformans sensu lato* présente une taille approximative de 19 mb, structurés en 14 chromosomes de 762 kb à 2,3 mb. Il est constitué d'environ 6.572 gènes riches en introns, codant pour un transcriptome riche en informations alternativement épissées et antisens. Ces gènes contiennent en moyenne 6,3 exons de 255 pb et 5,3 introns de 67 pb. Cinq pourcents (5 %) de son génome est constitué de transposons, dont un grand nombre se concentre dans des régions centromériques. Près de 65 % de son génome contient des séquences homologues conservées, 10 % lui sont uniques, et 25 % de son code génétique ne correspondent pas à des séquences communes aux basidiomycètes (8).

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

I. Épidémiologie

Distribution géographique et habitats écologiques

Alors que *C. neoformans s.s.* présente une distribution mondiale, *C. deneoformans* est principalement observé dans les pays européens, et *C. gattii sensu lato* a historiquement été limité aux régions tropicales et subtropicales telles que le sud de la Californie, l'Hawaï, le Brésil, l'Australie, l'Asie du Sud-Est, et l'Afrique centrale. Entre 1999 et 2002, une flambée épidémique d'infections dues à *C. deuterogattii* a été identifiée dans des régions à climat tempéré telles que l'île de Vancouver, dans la région du Nord-Ouest du Pacifique des États-Unis et dans certains pays d'Europe du Nord et méditerranéens ; ce qui a suggéré une perturbation écologique probablement liée aux changements de température et d'humidité à l'échelle mondiale. Par ailleurs, les infections à *C. basillisporus* et *C. decagattii* restent limitées en Amérique, avec quelques cas inexpliqués au-delà de ce continent (2,9).

Du point de vue écologique, *C. neoformans s.s.* et *C. deneoformans* ont souvent été isolés dans des sols contaminés par les fientes de pigeons, et dans les débris végétaux tels que les fruits. La composition chimique des fientes de pigeons, riche en acide urique, xanthine, créatinine et guanine, est favorable à la croissance des levures. Par ailleurs, la haute température corporelle physiologique de ces volailles, pouvant atteindre 40 – 44 °C, fait qu'elles développent très rarement des infections cryptococciques, et encore moins dans des organes profonds (10). En dehors des migrations humaines, les pigeons seraient responsables de la dissémination mondiale de *C. neoformans s.l.* (11) . *C. gattii s.l.* quant à lui, a longtemps été isolé dans des arbres de type *Eucalyptus camaldulensis* (pour le sérotype B), amandiers (sérotype C), voire dans des arbres tempérés comme les sapins et les chênes (5). Le complexe d'espèces *C. gattii* n'est donc associé à aucun genre d'arbre spécifiquement, mais présente juste une prédilection pour les débris végétaux et le bois en général (12).

Facteurs favorisants

Parmi les facteurs prédisposant au risque de développer la cryptococcose, l'infection par le VIH est principalement reconnue, plus précisément dans sa phase terminale, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). La cirrhose hépatique décompensée, les maladies auto-immunes, la transplantation d'organes solides et la prise d'immunosuppresseurs à médiation cellulaire sans inhibition de la calcineurine, sont également considérées comme des facteurs de risque indépendants (13,14). Bien que rarement rapportés, la sarcoïdose, parfois avant toute corticothérapie ou thérapie immunosuppressive, la prise prolongée de corticostéroïdes, les déficiences primaires en lymphocytes T, les anticorps anti-GM-LCR et le diabète sucré, ont également été associés à la cryptococcose (15). L'identification du facteur de risque dépend du plateau technique disponible dans un laboratoire, si bien que dans certaines situations, aucun facteur n'est identifié.

Épidémiologie

Les évidences sur les infections invasives dues aux levures cryptococciques ont été fournies au début du XX^{ème} siècle, bien avant l'émergence de la pandémie du SIDA (16–18). Durant la période pré-VIH/SIDA, un cas de CNM était diagnostiqué pour 1000 patients l'année, aux États-Unis (19). De même, environ un patient par an était hospitalisé pour CNM dans des formations sanitaires du Zaïre (l'actuelle République démocratique du Congo). Il s'agissait donc d'un phénomène clinique rare. L'avènement de la pandémie du SIDA, faisant suite au VIH vers les années 1980, a fait de la cryptococcose une mycose d'importance humanitaire (18). Actuellement, plus de 80 % des cas de cryptococcose se développent sur un terrain de VIH (20). Généralement, l'immunodépression à médiation cellulaire est la cause immunologique du développement de cette maladie. Chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), le risque de développer la cryptococcose est d'autant plus élevé que le nombre de lymphocytes T CD_4 (LT CD_4) est inférieur à 200/µL (21).

La généralisation et l'assouplissement des critères de mise sous traitement antirétroviral (TARV) ont contribué à la réduction de l'incidence des infections opportunistes associées au VIH, dont la cryptococcose, notamment dans la plupart des pays

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

développés, bien qu'elle reste préoccupante dans d'autres populations à risque, notamment les transplantés d'organes solides (22). Néanmoins, la prévalence et la morbi-mortalité associées à la CNM restent remarquablement élevées dans des régions où l'accès aux TARV et à d'autres ressources de soins de santé essentiels sont limités, comme en Afrique sub-Saharienne et dans certaines régions d'Asie. En effet, parmi les 112.100 PVVIH décédées des suites de la cryptococcose dans le monde en 2020, 63 % (soit 71.000) étaient enregistrées en Afrique sub-Saharienne (23). En 2006, près de 655 cas de cryptococcose ont été identifiés dans 17 pays européens, 77 % d'entre eux concernaient des PVVIH (24). En France, l'infection à VIH a été à l'origine de 827 (82 %) cas de cryptococcose sur 1.013 identifiés durant huit ans (1985-1993) (25). Plus tard, avec l'amélioration de la prise en charge du VIH, le nombre de cas incidents rapportés chaque année en France est tombé à deux pour une population d'un million (26). Aux États-Unis, de 1997 à 2009, 30.840 hospitalisations ont été dues à la cryptococcose. Parmi ces hospitalisations, 78,4 % concernaient des personnes infectées par le VIH, et environ 11 % étaient décédés durant la même période (27). Au Maghreb, la fréquence hospitalière de la CNM au cours de l'infection à VIH est estimée à 1,53 %, avec une létalité atteignant 35 % (28). En Afrique de l'Ouest et au Cameroun, sa prévalence est évaluée entre 2,3 % et 22 % (29,30). Une étude rétrospective menée dans deux principaux hôpitaux de Bangui (Centrafrique), a rapporté une prévalence de 6,5 % et un taux de mortalité de 66,4 %, ce, dans un contexte thérapeutique principalement basé sur l'amphotéricine B (31).

En République démocratique du Congo, l'histoire de la cryptococcose et de l'infection à VIH est étroitement liée. D'une part, l'infection à VIH a entraîné une profonde mutation épidémiologique de la cryptococcose, avec une explosion du nombre de cas incidents et prévalents dans le milieu hospitalier congolais, ainsi que des décès qui s'en sont suivis. En outre, le VIH a induit un renversement du complexe d'espèces majoritairement impliqué dans les infections cliniques, passant du complexe *C. gattii s.l.* au complexe *C. neoformans s.l.*, avant et pendant l'ère de la pandémie du VIH/SIDA, respectivement. D'autre part, l'observation de *Cryptococcus* de forme allongée dans un spécimen clinique issu d'un patient congolais, alors que la forme sphérique était considérée comme l'unique référence morphologique de la levure, a considérablement contribué à une meilleure description de *Cryptococcus gattii sensu lato* (32).

II. Pathogénie

Contamination par *Cryptococcus*

Il est démontré que l'infection à *Cryptococcus* se produit suite à l'inhalation de propagules fongiques aéroportées en provenance d'une source environnementale et acheminées jusqu'aux poumons. L'agent pathogène de l'infection initiale serait les basidiospores ou la levure déshydratée se trouvant dans des réservoirs environnementaux et mesurant entre 1 et 5 µm de diamètre, ce qui leur permet d'atteindre facilement les alvéoles pulmonaires. Quatre scénarios sont envisageables après la colonisation de l'hôte : (**1**) l'élimination complète du champignon suite à la réponse immunitaire, sans aucune infection notable ; (**2**) l'infection asymptomatique, au cours de laquelle la levure entre en latence tout en gardant la possibilité d'être réactivée lorsque l'hôte devient immunodéprimé ; (**3**) la maladie pulmonaire, caractérisée par des nodules pulmonaires et une inflammation du parenchyme pulmonaire ; et (**4**) une maladie disséminée, qui peut, potentiellement survenir dans n'importe quel organe de l'organisme, principalement le cerveau (33). Contrairement à *C. gattii s.l.* qui affiche une préférence marquée pour les tissus pulmonaires, *C. neoformans s.l.* semble avoir une plus grande affinité pour le névraxe (34).

Dans l'espace alvéolaire, les levures cryptococciques peuvent survivre dans le milieu extracellulaire et/ou transiter dans le tissu pulmonaire par internalisation directe dans les cellules épithéliales pulmonaires ou dans les macrophages alvéolaires résidents (35). Une fois dans les tissus, chez l'hôte immunocompétent, les macrophages alvéolaires activés phagocytent et tuent un grand nombre de cryptocoques, puis les entourent pour former des granulomes. Au sein de ces structures, les cryptocoques peuvent

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

rester latents durant des années, jusqu'à ce que l'état immunitaire soit fragilisé, puis provoquer une infection patente. Chez les sujet immunodéprimés, les macrophages alvéolaires parasités par les cryptocoques en intracellulaire agissent comme des chevaux de Troie dans les poumons, et sont par conséquent, responsables de la dissémination dans la circulation systémique (33). Les cryptocoques extracellulaires peuvent rester localisés dans les poumons ou disséminer par voie transcellulaire dans la circulation sanguine. Dans la voie systémique, ils sont associés aux monocytes ou soit transportés librement dans le lit capillaire cérébral où ils peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique par différents mécanismes : (**a**) par traversée para-cellulaire entre les cellules endothéliales, très probablement permise par des jonctions serrées endommagées ou affaiblies ; (**b**) par transcytose *via* la liaison et l'intériorisation dans les cellules endothéliales micro-vasculaires cérébrales (CEMC) ; ou (**c**) par transport à l'intérieur de monocytes/macrophages infectés (cheval de Troie) (figure 2) (33).

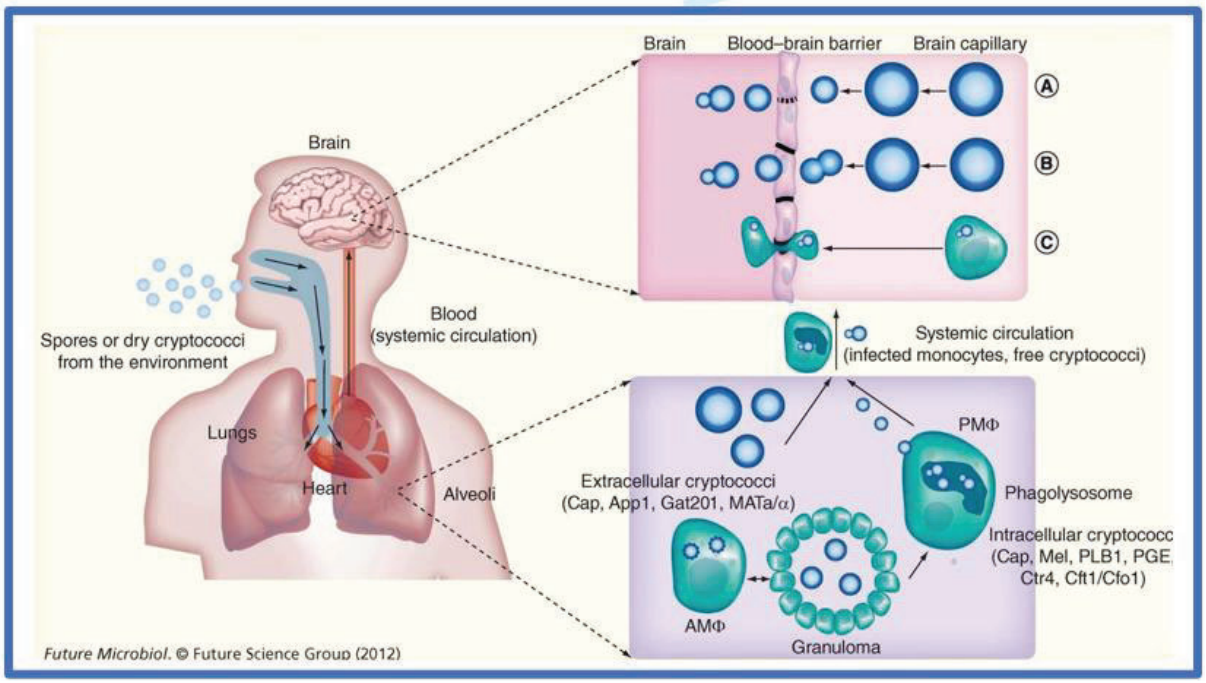


Figure 2. Modèle de diffusion de *Cryptococcus neoformans s.l.* de l'environnement au cerveau humain. Tirée de Sabiiti and May, 2012 (Sabiiti and May 2012) (33).

Facteurs de virulence

Les facteurs de virulence sont des éléments d'un pathogène pouvant causer des dommages à l'hôte. À ce titre, *Cryptococcus* en possède plusieurs dont trois sont considérés comme majeurs : (**1**) la présence d'une capsule polysaccharidique autour de la paroi cellulaire, (**2**) la production du pigment mélanique et (**3**) la capacité de croissance à 37 °C ; et plusieurs autres qualifiés de mineurs (36).

Capsule polysaccharidique

Cryptococcus est le seul champignon pathogène possédant une capsule, qui est le facteur de virulence le plus important. Celle-ci assure de nombreuses fonctions protectrices, dont la constitution d'une barrière physique contre la phagocytose, l'inhibition de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et la réduction de la production des anticorps. Il inhibe également la reconnaissance par le système des compléments, la résistance au monoxyde d'azote (NO), l'inhibition de la leuco-diapédèse, la prévention de l'activation et de la maturation des cellules dendritiques et des lymphocytes T CD_4+, ainsi que la réponse aux cytokines et chimiokines induites par les cellules microgliales du cerveau. La capsule

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

cryptococcique est composée de trois constituants de base : (**1**) la galactoxylomannane (GaLXM), qui intervient essentiellement comme un exopolysaccharide ; (**2**) la glucironoxylomannane (GXM), qui définit les sérotypes, est souvent responsable d'œdèmes cérébraux et d'hypertension intracrânienne (HTIC) chez l'hôte, mettant ainsi en péril le pronostic vital ; et (**3**) les mannoprotéines.

Pigment mélanique

La mélanine est une protéine de couleur brun foncé à noire. Elle protège la levure contre les températures extrêmes, le stress oxydatif et l'action de métaux lourds. Elle est produite par *Cryptococcus* à partir de composés phénoliques, tels que les précurseurs des catécholamines (L-DOPA, épinéphrine et norépinéphrine), qui sont abondant dans le cerveau, ce qui expliquerait partiellement le neurotropisme de *Cryptococcus* (5). Sa biosynthèse dépend d'une enzyme spécifique au *Cryptococcus*, le diphénol oxydase, codée par deux gènes : *LAC1* et *LAC2*.

Croissance à 37 °C

Cryptococcus est l'une des rares espèces de l'ordre des *Tremellales* capable d'une croissance optimale à des températures supérieures à 30 °C, avec un *optimum* thermique entre 32 et 40 °C. Cette caractéristique confère à la levure l'avantage de pouvoir pulluler dans des conditions similaires à celles des températures corporelles. Cette croissance à haute température est liée à plusieurs voies de signalisation et enzymes que cette levure a acquises ou adaptées au fil du temps pour conserver ou améliorer sa pathogénicité face aux mammifères. La croissance à 37 °C est non seulement l'un des facteurs de virulence les plus importants, mais également un paramètre essentiel du bien-être de *Cryptococcus*, constaté par les températures optimales de fonctionnement de ses gènes (37). Parmi les facteurs de virulence mineurs, on décrit : la sécrétion de phospholipases et d'uréase, la synthèse d'anhydrases carboniques, le glucosylcéramide, les superoxydes dismutases, l'homéostasie du cuivre, le mannitol, la calcineurine, l'inositol, et le type sexuel MAT (15).

Outre les facteurs de virulence précédemment cités, la taille de la cellule cryptococcique est également décrite comme un facteur supplémentaire. Selon que le grand diamètre de la cellule est inférieur à 1 µm (microcellule), compris entre 4 et 7 µm (cellule moyenne) ou supérieur à 11 µm (cellule géante ou Titan), les attributs de virulence de la levure sont exprimés différemment et les retentissements pathogéniques s'en suivent. Outre les privilèges de virulence dus à leur taille cellulaire dans l'un ou l'autre sens, les cellules géantes et les microcellules présentent d'autres attributs qui contribuent à renforcer leur virulence et à provoquer la maladie dont elles sont responsables. Étant majoritairement polyploïdes par le mécanisme conduisant à leur synthèse dans un environnement dépourvu, les cellules géantes résistent mieux aux conditions de stress et à l'exposition aux antifongiques. Ceci est dû à des modifications structurelles de la capsule et à des proportions des composants de la paroi cellulaire, majorant ainsi l'épaisseur de celle-ci et affectant davantage la reconnaissance et la phagocytose par le système immunitaire de l'hôte. Alors que les cellules Titan présentent une résistance dans la sphère pulmonaire après inhalation, les microcellules sont mieux adaptées à la dissémination et à l'envahissement des organes, notamment le cerveau. Elles se caractérisent également par une importante excrétion des composantes de la capsule, entravant ainsi considérablement la phagocytose et la réponse immunitaire médiée par les cellules T *via* la libération de cytokines pro-inflammatoires (38).

Immunité de l'hôte face à l'infection à *Cryptococcus*

La première ligne de défense contre *Cryptococcus* est assurée par les macrophages alvéolaires et les polynucléaires neutrophiles. Toutefois, l'action de ces cellules phagocytaires est limitée par la capsule qui protège la levure et empêche le bon déroulement de la phagocytose. Alors que la réponse immunitaire médiée par la voie Th1 est protectrice face à l'infection cryptococcique, principalement *via* le recrutement des lymphocytes T CD_4+ et CD_8+, la réponse Th2 est, à l'inverse, réputée non-protectrice. De plus, les interleukines de la

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

voie Th2, comme l'IL-4 et l'IL-13, par exemple, augmentent significativement la prolifération intracellulaire des levures tout en réduisant l'occurrence de l'expulsion de l'agent pathogène (39).

Les lymphocytes TCD_4+ joueraient un rôle crucial dans la prévention contre *Cryptococcus* en le séquestrant dans des granulomes au niveau pulmonaire, au sein de macrophages géantes multinucléées (figure 2). Les LT CD_4+ ont la capacité de tuer *Cryptococcus* par la sécrétion de la granulysine, et interviennent dans le recrutement des leucocytes lors de l'infection du névraxe. Les lymphocytes TCD_8+ sécrètent également de la granulysine, mais de manière dépendante à la reconnaissance d'antigènes cryptococciques par les LT CD_4+, *via* une activation de cellules accessoires comme les macrophages et les monocytes (39).

Dépendamment de la quantité, de la spécificité, de l'isotype et de l'isolat cryptococcique présent, les lymphocytes B réduiraient la dissémination précoce de *Cryptococcus* par la sécrétion d'anticorps anti-cryptococciques (IgG), améliorant ainsi la phagocytose par les macrophages alvéolaires. Ceci contribuerait à la diminution de la dissémination de *Cryptococcus* vers les organes de prédilection, dont le cerveau (40).

Cryptococcose et infection par le VIH

L'infection par le VIH est le principal facteur favorisant l'apparition d'infections cryptococciques extra-pulmonaires. Dans cette forme clinique, la cryptococcose définit le stade SIDA de la maladie à VIH dans 58 % des cas, et inaugure l'infection à VIH dans 29 % des cas (15). Elle se développe principalement chez les PVVIH sévèrement immunodéprimées (LT $CD_4 < 200/\mu L$). Le VIH-1 et *Cryptococcus* peuvent mutuellement stimuler leur virulence vis-à-vis de l'hôte humain. En effet, bien que les cellules mononuclées humaines ou les neutrophiles soient capables de produire des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6, IL-8) et anti-inflammatoires (IL-10, récepteur II du TNF soluble = sTNFR II) *in vitro* en présence de *Cryptococcus* intact ou de ses composants, considéré séparément, le VIH peut réduire l'activité anticryptococcique des cellules mononuclées dans le sang périphérique, voire leur capacité à produire des cytokines en présence de *Cryptococcus*. Plus récemment, l'analyse conjointe de la co-infection VIH - *C. neoformans* au sein d'une même cellule immunitaire a permis d'apporter des évidences sur ce sujet. En effet, les macrophages constituent des réservoirs latents et communs du VIH et de *Cryptococcus* au cours de l'infection naturelle dans l'hôte humain. Cette co-infection atténuerait promptement et considérablement la production de TNF-α et l'activation de la signalisation du facteur nucléaire kappa B (NF-κB), suggérant ainsi un probable antagonisme entre les deux agents pathogènes humains lors de l'infection simultanée au sein des macrophages. Plus précisément, la glycoprotéine 120 (gp120) de l'enveloppe du VIH-1 altère la réponse immunitaire des lymphocytes T vis-à-vis des cryptocoques. Elle induit une déviation de la réponse immunitaire Th1, la plus efficace contre les infections cryptococciques, vers une réponse Th2, tout en majorant la capacité de la levure à stimuler la production d'IL-10 par les monocytes et en inhibant la translocation du CD_{40} à la surface des cellules (41). La gp41 pour sa part, *via* ses fragments d'ectodomaine gp41-I33 et gp41-I99, améliore la liaison de *Cryptococcus* aux CEMC. Elle régule ainsi à la hausse les molécules d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) et induit un froissement à la surface de la membrane des CEMC, facilitant ainsi l'expansion de *Cryptococcus* dans le névraxe (42).

Dans l'autre sens, *Cryptococcus* amplifie l'expression du VIH-1 au sein des cellules monocytaires *via* un mécanisme dépendant du TNF-α et du NF-kB, par l'entremise des polysaccharides capsulaires. De plus, *Cryptococcus* et ses antigènes majorent significativement la production de l'antigène p24 du VIH-1 après réinfection d'une cellule antérieurement infectée par le VIH-1. Lors de l'introduction du VIH dans le système nerveux central, la sécrétion de *Macrophage Inflammatory Protein 1 beta* (MIP-1β) par les cellules microgliales inhibe la réplication de ce rétrovirus. Cependant, *Cryptococcus* a tendance à inhiber la production de MIP-1β, favorisant ainsi la réplication et l'expansion de la rétrovirose à VIH (43).

III. Manifestations cliniques

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Les manifestations cliniques de la cryptococcose varient en fonction du statut immunitaire de l'hôte humain (immunodéprimé ou immunocompétent) et de l'espèce cryptococcique à l'origine de l'infection. Chez les immunocompétents, l'infection a tendance à se circonscrire au niveau de foyers inflammatoires chroniques tels que les granulomes pulmonaires ou cérébraux (cryptococcome). Par contre, des infections plus généralisées sont observées chez les immunodéprimés. D'un point de vue général, la dissémination extra-pulmonaire de *Cryptococcus* est associée à un pronostic péjoratif chez le sujet infecté (5).

Bien que les localisations pulmonaires et cérébrales soient les plus fréquentes, des atteintes cutanées, prostatiques, ostéo-articulaires et oculaires ont également été signalées. Nous développons ici chacune de ces formes cliniques.

Infection pulmonaire

Comme mentionné précédemment, le tractus respiratoire est la principale porte d'entrée de *Cryptococcus* dans l'organisme. Bien qu'elle soit asymptomatique chez la plupart des patients immunocompétents, la cryptococcose pulmonaire peut, dans certains cas, se manifester par des douleurs thoraciques (environ 40 %) et la toux (environ 20 %) ; dans d'autres, il peut s'agir d'un simple syndrome pseudo-grippal. Chez les personnes immunodéprimées, les tableaux cliniques de pneumonie sont fréquents et ont tendance à évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, même en l'absence d'atteinte du système nerveux central. Il est par ailleurs signalé que 10 à 55 % des PVVIH atteintes de la cryptococcose neuro-méningée souffrent également d'une atteinte pulmonaire, bien que les symptômes relatifs à l'atteinte centrale prédominent souvent dans la présentation clinique globale (44).

Infection du système nerveux central

C'est la présentation clinique la plus fréquente et la plus dévastatrice de la cryptococcose. Elle est retrouvée dans 60 % des cas dans la littérature mondiale et survient généralement sur un terrain d'immunodépression très sévère (LT CD_4 < 100/µL). Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont la fièvre et les céphalées dans 70 % des cas. On retrouve également les nausées, les vomissements, les troubles de la conscience, l'irritabilité, l'obnubilation voire le coma, ainsi que des déficits moteurs, aussi bien chez les sujets immunocompétents (bien que rarement décrit) que chez les sujets immunodéprimés. La raideur de la nuque est observée dans seulement 30 % des cas. Si la rapidité d'installation des symptômes est considérée comme un signe péjoratif, la présence de céphalées est en revanche associée à un bon pronostic (45). Dans l'ensemble, les signes relatifs à l'irritation méningée sont souvent discrets, voire absents à l'examen clinique ; leur présence doit systématiquement faire rechercher une HTIC avant toute ponction lombaire.

Les symptômes se développent le plus souvent sur une période de plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Dans certaines situations, il s'agit des signes aigues non spécifiques, comme les céphalées et la fièvre (2). Dans la plupart des cas, la ponction lombaire laisse s'écouler, sous une forte pression d'ouverture (> 20 cm H_2O), un liquide céphalorachidien (LCR) d'aspect clair, semblable à l'eau de roche.

Infection cutanée

Les lésions cutanées sont retrouvées chez 10 % des patients atteints de cryptococcose sur un terrain de VIH, ce qui signe principalement une dissémination hématogène préalable ou concomitante. Il s'agit cliniquement de lésions papuleuses asymptomatiques qui évoluent vers des pustules et finissent par s'ulcérer en laissant sourdre un exsudat concentré en *Cryptococcus*. Ces lésions peuvent également prendre la forme de *molluscum contagiosum* chez les patients immunodéprimés (46). Elles sont souvent superficielles et siègent préférentiellement dans des régions découvertes du corps humain, comme le visage et/ou les extrémités des membres. L'atteinte cutanée primitive est très rare ; elle est généralement associée à d'autres lésions cutanées ayant servi de brèche à l'inoculation directe des levures (47). Il est vivement recommandé de pratiquer une biopsie afin de prélever un échantillon qui sera ensuite cultivé et analysé histopathologiquement, ce, pour toute lésion cutanée récente chez un patient

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

immunodéprimé, en vue d'établir le diagnostic définitif de la cryptococcose cutanée (48).

Infection urinaire et prostatique

De nombreux cas d'atteinte urinaire, dont des cryptococcoses prostatiques asymptomatiques, ont été rapportés, et l'importance de cette localisation chez l'homme nécessite une attention particulière. En effet, une niche prostatique mal stérilisée a été incriminée dans les rechutes de l'infection cryptococcique (5). Les cultures du liquide séminal ou d'urine peuvent rester positives après un traitement antifongique initialement instauré pour une méningite cryptococcique chez les patients atteints du VIH/SIDA non contrôlés, appuyant ainsi la nécessité de prolonger le traitement antifongique afin d'éradiquer l'infection dans les sites réservoirs chez ces patients qui, dans la majorité des cas, présentent une immunodépression profonde (49).

Infection ostéo-articulaire

Ces atteintes sont rares. Elles s'observent dans environ 5 à 10 % des cas et se traduisent par des abcès froids d'aspect pseudo-tuberculeux, siégeant préférentiellement au niveau des os plats et des vertèbres. Quelques rares cas d'arthrites septiques à *C. neoformans s.l.* ont été décrits (5).

Infection oculaire

Parmi les lésions oculaires décrites dans la cryptococcose, l'œdème papillaire, les paralysies oculaires, les maladies rétiniennes, avec ou sans vitrite, les conjonctivites et les endophtalmies, sont les plus fréquemment observés. Dans ce contexte, la perte de la vue peut être due à une infiltration du nerf optique par les levures et/ou à par une atteinte vasculaire due à une HTIC. Le premier processus entraîne souvent une perte visuelle brutale, avec très peu d'options thérapeutiques efficaces ; et le second, par contre, induit une perte visuelle très progressive, qui peut être efficacement interrompue par une gestion adéquate de l'HTIC (5).

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) associé au VIH correspond à l'ensemble des manifestations pathologiques attribuées à une reconstitution immunitaire excessive ou insuffisamment régulée vis-à-vis d'antigènes infectieux ou non infectieux faisant suite à l'initiation du traitement antirétroviral (TARV), ce, dans les 12 mois suivant le début du traitement avec restauration concomitante des LT CD_4 (50). Il peut survenir avant un traitement antifongique, dans le cas d'un antigène cryptococcique, on parle de SIRI démasqué ; lorsqu'il survient pendant le traitement antifongique, on parle alors de SIRI paradoxal. Parmi les patients co-infectés par le VIH et *Cryptococcus*, environ 25 % développent un SIRI dû à la CNM (SIRI-CNM) au cours des quatre premiers mois de TARV, et près de 20 ± 10 % en meurt (51).

Bien que les sujets immunodéprimés par le VIH et présentant une atteinte du névraxe soient les plus à risque de la morbi-mortalité associée au SIRI, les transplantés d'organes solides n'en sont pas épargnés. Chez ces patients, le SIRI est diagnostiqué dans 5 à 11 % des cas sur fond de cryptococcose, ce qui augmente considérablement le risque d'échec d'allogreffe. Ce phénomène est également observé chez les sujets non VIH et non greffés (5).

Les critères diagnostiques de SIRI demeurent imprécis et ne concernent pas toutes les populations à risque. La meilleure orientation diagnostique reviendra au prestataire de soins qui devra être suffisamment apte à suspecter cette entité nosologique parmi d'autres diagnostics différentiels (infection cryptococcique progressive, co-infection avec d'autres infections opportunistes, récidive d'infection cryptococcique, etc.) (5).

Les caractéristiques cliniques du SIRI-CNM sont similaires à celles de l'infection cryptococcique active. Dans sa forme grave et la plus fréquente, il se présente sous forme d'une maladie du SNC ; bien qu'une lymphadénite, une pneumonie, une maladie multifocale, ainsi qu'une atteinte des tissus mous et/ou une médiastinite aient également été rapportées (5). En dehors des changements biologiques des marqueurs inflammatoires, il n'existe pas de tests diagnostiques spécifiques et fiables pour le SIRI. L'établissement du diagnostic constitue donc un défi clinique considérable, particulièrement en présence de manifestations atypiques sur des sites distants (50). La pression d'ouverture du LCR et le nombre de globules blancs au moment d'un événement de SIRI sont significativement plus

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

élevés que les valeurs de base pour tout patient. Ceux-ci, combinés à des cultures négatives, peuvent aider à distinguer le SIRI paradoxal d'une rechute. Ainsi, la prise en charge du SIRI-CNM repose en grande partie sur la garantie de l'efficacité du traitement antifongique (5). En l'absence de rechute ou de résistance avérée aux antifongiques, il n'est généralement pas indiqué de modifier le traitement antifongique ou de recommencer le traitement s'il avait été interrompu (52). La plupart des patients atteints de SIRI-CNM s'améliorent sans traitement spécifique (5).

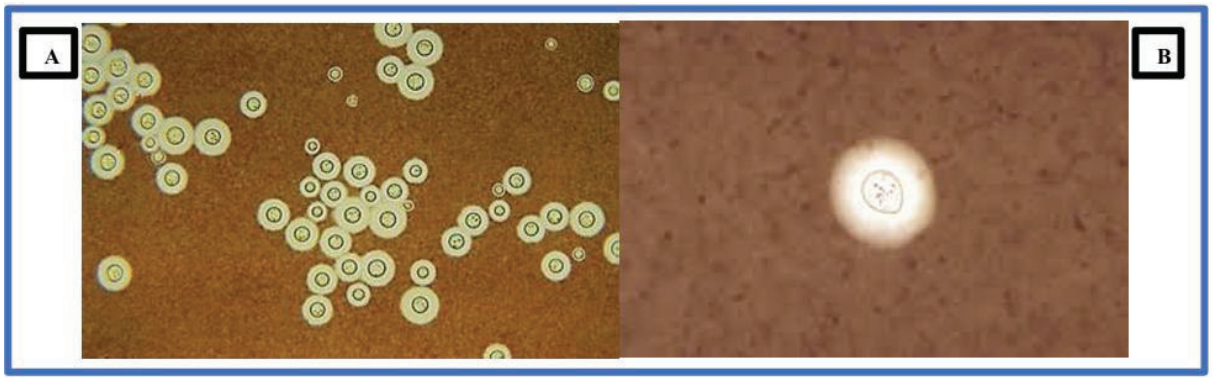
IV. Approches diagnostiques

Plus de 110 ans après la description du premier cas de cryptococcose, le diagnostic biologique de cette maladie s'est largement amélioré grâce au développement de nombreuses méthodes et stratégies. Chez un sujet suspecté de CNM, l'OMS recommande de réaliser en toute urgence une ponction lombaire, couplée à une mesure concomitante de la pression d'ouverture du LCR, suivie du dosage rapide de l'antigène cryptococcique (CrAg). Des adaptations sont également discutées selon que la ponction lombaire est contre-indiquée ou que le test CrAg n'est pas disponible (53). La confirmation diagnostique de la cryptococcose passe par l'isolement de *Cryptococcus* et/ou d'un de ses antigènes et/ou de son matériel génétique à partir de fluides biologiques et/ou pathologiques tels que le LCR, le sang total et ses composantes, l'urine, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, le crachat, le pus d'abcès, le liquide d'ascite, les selles, voire les fragments biopsiques.

Les techniques d'usage courant comprennent : l'analyse microscopique de l'échantillon après coloration directe à l'encre de Chine, la culture couplée aux techniques d'identification usuelles (notamment les subcultures sur milieux spécifiques, la spectrométrie de masse et des tests biochimiques), la détection d'antigènes circulants et l'analyse génétique/génomique. Bien qu'elle soit de moins en moins utilisée en routine, l'analyse histopathologique reste précieuse dans certaines situations. Dans d'autres cas, l'antifongigramme est réalisé pour permettre une meilleure orientation thérapeutique et assurer la surveillance de la résistance aux antifongiques.

Analyse microscopique

L'examen direct des liquides biologiques et pathologiques se fait généralement après coloration à l'encre de Chine. L'examen consiste à mélanger une goutte de culot de centrifugation du spécimen avec une goutte d'encre de Chine diluée au tiers sur une lame porte objet, puis à analyser la préparation au microscope optique. L'observation de levures globulaires et/ou ovalaires de 2 à 12 µm de diamètre entourées d'un halo clair, parfois en phase de bourgeonnement, permet de poser le diagnostic (figure 3).



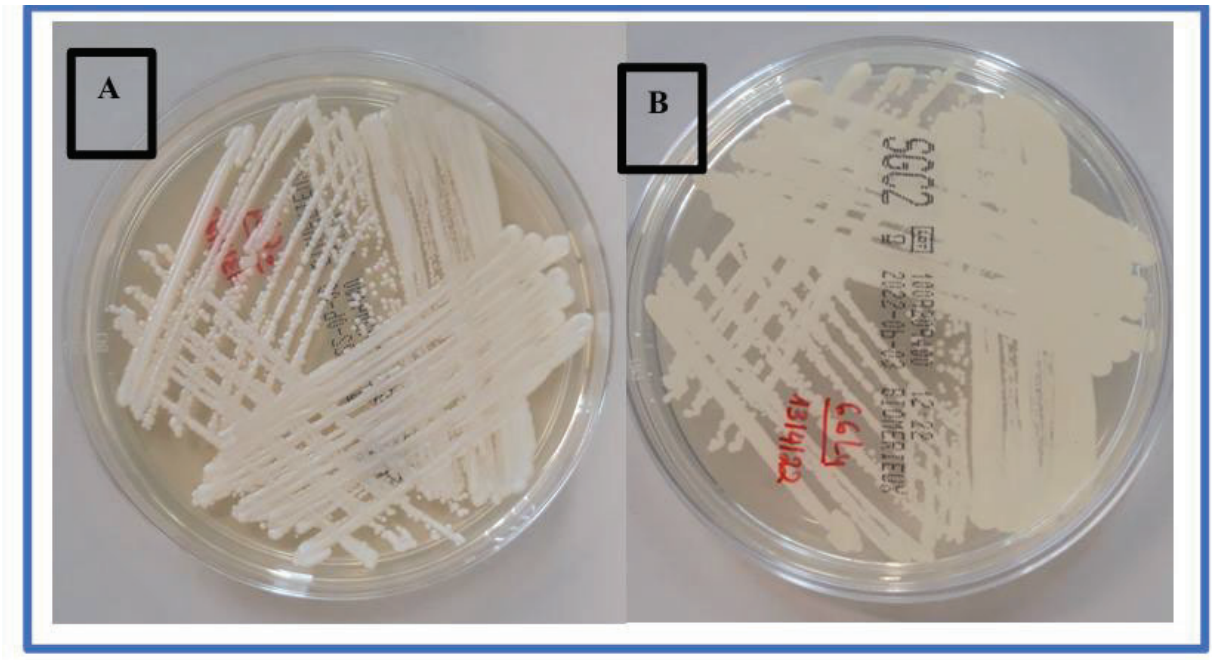
This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Figure 3. Aspect microscopique des Cryptococcus après coloration à l'encre de Chine. A : objectif 10X ; B : objectif 40X. Images tirées de la Bibliothèque d'images de santé publique (Public Health Image Library) (PHIL) des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (#3771) et Anofel, 2014 (ANOFEL 2014).

Au faible grossissement (10X), les halos clairs capsulaires sur le fond noir d'encre de Chine définissent l'aspect en « ciel étoilé », caractéristique reconnue de cette pathologie. Des faux négatifs sont constatés en présence d'une levure avec une fine capsule, ce qui rend le diagnostic difficile et prête à confusion avec d'autres cellules/levures. En raison de la limite inférieure de la charge fongique de détection (estimée à 10^3-10^4 cryptocoques/ml de LCR), de faux négatifs peuvent être observés en présence d'une hypofongirachie. De faux positifs peuvent également faire suite à des confusions avec des lymphocytes intacts, des globules rouges, voire d'autres cellules tissulaires, ce qui limite la fiabilité de la microscopie directe du LCR pour le diagnostic de la méningite cryptococcique. Bien que ces confusions diagnostiques peuvent être sensiblement surmontées avec un examinateur expérimenté (test examinateur-dépendant), il est parfois nécessaire d'utiliser conjointement plusieurs techniques d'analyse d'échantillons pour établir un diagnostic fiable (54).

Culture et identification des souches

Les cryptocoques peuvent facilement être cultivés à partir d'échantillons biologiques tels que le LCR, les expectorations et les pièces biopsiques cutanées, sur des milieux de culture fongique et bactérienne de routine. Sur un échantillon viable, la culture reste l'examen de référence, offrant une sensibilité et une spécificité proches de 100 %. Les résultats sont nettement améliorés par l'inoculation de grands volumes (50 à 100 µL), ce qui majore la charge fongique de l'inoculum. Dans la routine, la culture se fait sur le milieu de Sabouraud Dextrose Agar supplémenté d'antibiotiques, sans cycloheximide (actidione). Les colonies sont bien visibles après 48 à 72 h d'incubation à 30 – 35 °C. Cependant, la croissance peut être lente en cas de faible charge fongique ou chez un patient préalablement traité avec des antifongiques. Dans ce cas, il est recommandé d'incuber les cultures jusqu'à 4 semaines (15). L'examen macroscopique des cultures montre des colonies d'aspect brillant, muqueux et polymorphe, de couleur beige dans un premier temps, puis ocre en vieillissant. L'aspect mucoïde de la colonie est habituellement lié à la taille de la capsule entourant la levure (figure 4).



This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Figure 4. Aspect macroscopique des colonies de *Cryptococcus spp.* sur milieu de SDA-C-G à 48h d'incubation à 30°C. A : Face, B : Revers (photos personnelles).

L'isolement sélectif de *Cryptococcus* se fait sur des milieux sélectifs et différentiels, tels que les milieux riches en inositol. *Cryptococcus* qui assimile particulièrement l'inositol, est la seule levure à y croître. En cas de co-infection avec *Candida* dans le même spécimen, l'utilisation de milieux spéciaux comme ceux constitués de grains de Niger, riches en acide caféique, ou ceux contenant de la L-DOPA ou d'autres dérivés phénoliques, permet de distinguer les colonies blanches de *Candida* des colonies brunes de *Cryptococcus* ; cela, grâce à la synthèse du pigment mélanique spécifique à ces derniers.

Les complexes d'espèces *C. neoformans* et *C. gattii*, peuvent être rapidement différenciés en utilisant la gélose au canavanine, glycine et bromothymol bleu (CGB). Ce milieu permet de détecter à la fois la résistance à la canavanine et l'hydrolyse de la glycine. En effet, les souches de *C. gattii* sont résistantes à la canavanine et hydrolysent la glycine, ce qui augmente le pH du milieu et fait virer au bleu l'indicateur coloré, le bromotymol. Par contre, la plupart des souches de *C. neoformans* n'hydrolysent pas la glycine, même celles qui peuvent le faire sont sensibles à la canavanine, le milieu conserve ainsi sa couleur verte initiale.

Identification par spectrométrie de masse

À partir d'une culture fraîche de 48 h, il est possible d'identifier l'espèce cryptococcique par spectrométrie de masse. Cette méthode d'identification est basée sur une technique physique connue de longue date, qui repose sur la séparation des molécules transformées en ions, en fonction de leur rapport m/z (où m = masse et z = charge). Le MALDI-TOF MS (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of Flight Mass Spectrometry*), procédé découlant de cette technique, repose sur une source MALDI et un analyseur TOF. L'ionisation des molécules contenues dans l'échantillon est favorisée par le mélange de ce dernier avec une substance de nature acide appelée matrice. Par évaporation, le mélange matrice-échantillon déposé sur la cible MALDI (surface métallique), forme des microcristaux contenant les molécules de l'échantillon dans la phase solide. Sous l'effet d'un Laser (337 nm, 20 Hz), les biomolécules sont désorbées du mélange et protonées ou déprotonées. Les ions formés sont ensuite accélérés par un champ électrique homogène de 19 kV et pénètrent dans le tube de vol, long d'un mètre. Ils poursuivent ensuite leur trajectoire de façon rectiligne, sous vide, grâce à la vitesse acquise au cours de la phase d'accélération, et viennent impacter le détecteur. Le temps de vol, c'est-à-dire la durée nécessaire pour atteindre le détecteur, est proportionnel à la masse, et inversement proportionnel à la charge des ions. L'interface informatique qui est pilotée par des logiciels logarithmiques, convertit le signal correspondant aux ions impactant en grandeurs électriques, représentées par des pics sur un graphique. L'ensemble de ces pics forme le « spectre de masse » spécifique au microorganisme, avec en abscisse la masse des ions détectés et en ordonnée leur abondance. Les molécules détectées sont principalement les protéines constitutives du microorganisme (figure 5).

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

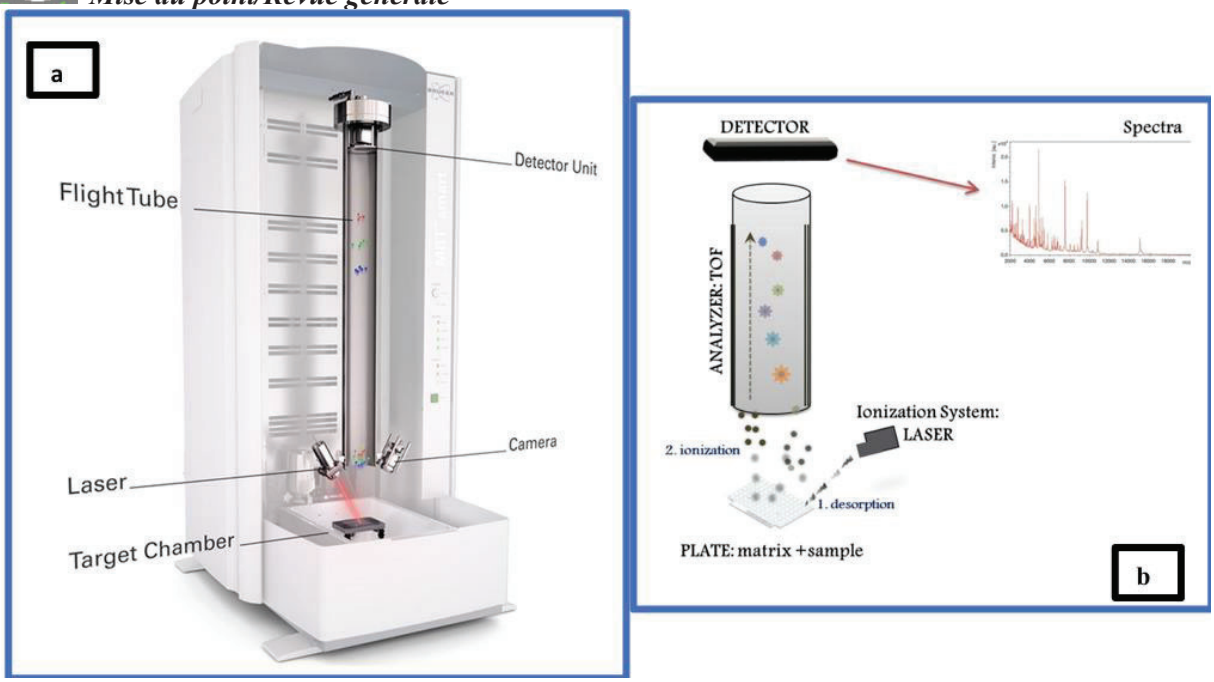


Figure 5. MALDI-TOF MS Bruker. a) graphiques décrivant différentes parties du spectromètre de masse : (1) chambre d'introduction de la cible (target chamber), (2) un laser, (3) une caméra, (4) un tube de vol (flight tube) et (5) un détecteur (detector unit) (Emilie Cardot Martin, 2020). b) Flux de travail en mode linéaire (Torres-sangiao and Rodriguez 2021).

Cette technique est largement utilisée pour identifier des organismes unicellulaires et pluricellulaires, car elle permet d'obtenir des résultats rapidement, facilement et de manière fiable, chaque organe possédant en effet son propre protéome. Une fois ce protéome connu et répertorié, il est saisi dans une base de données de référence. La comparaison du spectre obtenu après analyse du microorganisme à identifier avec les spectres de référence présents dans la base de données permet l'identification. Le MALDI-TOF MS permet ainsi d'identifier les levures, en complément voire en alternative aux méthodes conventionnelles de diagnostic des espèces, à partir de cultures sur milieu gélosé ou de flacons d'hémocultures (55).

Selon plusieurs auteurs, il serait inapproprié de considérer les mêmes recommandations de score d'identification utilisées pour les bactéries (Bruker : score ≥2,0 sur une cible en acier poli) pour les levures. Si un abaissement du score de 2,0 à 1.7 semble raisonnable pour bon nombre d'utilisateurs, il serait recommandé d'aller plus loin pour les souches cryptococciques en raison de leur grosse capsule, qui les rend plus résistante à l'extraction chimique (56). Dans ce cas, l'aspect des colonies sur la gélose ainsi que la concordance des trois premières identifications proposées par l'algorithme peuvent servir d'orientation.

Cytologie et histopathologie

L'analyse histologique de prélèvements tissulaires du poumon, de la peau, de la moelle osseuse, du cerveau, voire de culots de centrifugation de fluides corporels dans un contexte évocateur permet l'identification de *Cryptococcus* grâce à des colorations non spécifiques et spécifiques, plus sensibles que l'encre de Chine. La levure peut être mieux identifiée à l'aide de colorants spéciaux qui marquent la capsule polysaccharidique, notamment ceux constitués de la mucicarmine, ou d'acide périodique Schiff (PAS), ou encore de bleu d'Alcian. La coloration de Fontana-Masson permet d'identifier la mélanine dans la paroi cellulaire de la levure. Le rouge Sirius colore la capsule en rouge et lui confère une biréfringence en lumière polarisée, avec une image en croix de Malte. D'autres colorants fongiques tels que le Calcofluor, se lient sélectivement à la chitine fongique, ou l'argent

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

méthénamine de Gomori (GMS) interagit avec la paroi cellulaire fongique et la colore en noir sans mettre en évidence la capsule, sont également utilisés pour identifier ce champignon à partir d'échantillons cliniques (5,57).

Biomarqueurs sériques/tests immunologiques

Le diagnostic de la cryptococcose a considérablement été amélioré grâce au développement de tests sérologiques permettant de détecter l'antigène capsulaire polysaccharidique cryptococcique (CrAg) excrété lors de l'infection. Cette détection est principalement réalisée par immunochromatographie, une technique plus sensible que l'agglutination des particules de latex. Différents kits de détection de l'antigène par agglutination des particules de latex reposent sur la recherche du polysaccharide capsulaire de *Cryptococcus*, le glycuronoxylomannane (GXM), dans les fluides biologiques. Pour cela, les particules de latex sont recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-GXM. La réaction entre l'anticorps anti-GXM et son antigène soluble se traduit par une agglutination visible à l'œil nu. Ces tests présentent une spécificité et une sensibilité dépassant 95 %. Cependant, des résultats faussement positifs ont généralement des titres antigéniques initiaux ≤ 1 :4 (58), et les faux négatifs peuvent être observés lorsque la concentration d'antigènes contenus dans l'échantillon est de loin supérieure à celle des anticorps fixés sur le latex, définissant le phénomène « prozone ». Ce problème peut être surmonté par des dilutions sérielle de l'échantillon (59). De plus, une faible charge fongique peut entraîner des résultats faussement négatifs, comme c'est le cas dans la méningite chronique, aux tout premiers stades de l'infection ou en cas de conservation inappropriée de l'échantillon (58).

Récemment, l'utilisation des tests immunochromatographiques par flux latéral a été approuvée pour le sérum et le LCR, présentant une sensibilité et une spécificité supérieures à 98 % pour les deux types d'échantillons, et même dans le sang total prélevé sur le doigt ; et une sensibilité à 85 % dans l'urine (5). Ces tests ont avantageusement remplacé les tests utilisant les particules de latex et ont rapidement été adoptés dans la pratique biomédicale courante. Ils offrent de nombreux avantages par rapport aux méthodes précédemment citées, notamment un délai d'exécution bref (environ 15 minutes), des exigences limitées en termes d'infrastructure de laboratoire, une bonne stabilité des tests à la température ambiante, un faible coût d'achat et une capture plus étendue des polysaccharides de *C. gattii s.l.* (60). Cependant, certains inconvénients liés à ces tests ont profondément été contrôlés, notamment la sensibilité des résultats à des modifications des volumes et à la nature de l'échantillon appliqué, les spécificités rigoureuses de préparation des anticorps ; d'autres inconvénients par contre, traduisent les limites de ces tests, à savoir : (**1**) seuls les résultats qualitatifs ou semi-quantitatifs sont fournis, (**2**) il n'y a aucune possibilité d'amélioration de la réponse par réaction enzymatique dans un format en une seule étape, (**3**) les pores de la bandelette peuvent être obstrués par les composants de la matrice, (**4**) et un prétraitement est obligatoire pour les échantillons non fluides.

Contrairement au test d'agglutination au latex et au dosage immunologique enzymatique, l'immunochromatographie par flux latéral utilise deux anticorps monoclonaux (mAbs) conjugués à l'or colloïdal et imprégnés sur la bandelette, ce qui permet une large capacité de détection sur tous les sérotypes des complexes *C. neoformans/C. gattii*. La première mAb est hautement réactive aux CrAg des sérotypes A, B et C, et la seconde est réactive aux CrAg des sérotypes A et D (61). Combinés à ces avantages, les excellentes performances de ces tests dans des contextes cliniques plus larges, y compris les situations à faible charge fongique au cours de l'infection par le VIH, en font une option rationnelle pour la routine, même dans les hôpitaux disposant de ressources limitées (5,60).

La recherche d'anticorps anti-cryptococciques n'a aucune valeur diagnostique. En effet, l'absence ou le faible taux d'anticorps sériques principalement dû à l'immunodépression des PVVIH, à la faible antigénicité de la levure ou à la faible diffusion d'antigènes, rendent cette recherche difficile par les techniques de détection classiques (5).

Analyse cyto-biochimique

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Dans la méningite cryptococcique, le LCR révèle le plus souvent une légère abondance de globules blancs, à prédominance lymphocytaire ou mixte (lymphocytes-neutrophiles), ainsi qu'une hyperprotidorachie et une hypoglycorachie. Chez les PVVIH profondément immunodéprimées, le profil du LCR est souvent normal (62).

Détection et caractérisation des acides nucléiques

Ces analyses s'appliquent soit directement sur les spécimens cliniques ou sur les souches issues de cultures. Elles présentent l'avantage considérable d'apporter la précision diagnostique nécessaire à l'identification de l'espèce (1). Plusieurs tests PCR ont été développés et appliqués aussi bien pour des fins de recherche que pour la routine en clinique, dans des formats manuels et classiques ou sous forme automatisée et commercialisée comme celle de BioMérieux [FilmArray® Meningitis/Encephalitis, USA]. Si certains de ces tests détectent simplement la présence de l'ADN cryptococcique, d'autres proposent également le typage de l'espèce. Comme illustré dans le tableau 2, plusieurs cibles génomiques sont exploitées en fonction des objectifs du te

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Tableau 2. Techniques de détection et de caractérisation de l'ADN cryptococcique

Catégorie du test	Cible	Technique	Avantages	Inconvénients	Reference
Identification					
PCR nichée	*ITS-1* et *ITS-2*	PCR 1 de la séquence a, PCR 2 à partir des amplicons de la PCR 1 amplifiant une séquence b spécifique de la séquence a, Séquençage de b, Recherche d'homologie sur NCBI.	Sensibilité et spécificité très élevées	Forte tendance à la contamination, Controverse de polymorphismes	Rivera *et al*. 2015 (63)
PCR classique	*ITS-2*	PCR, Séquençage, Recherche d'homologie sur NCBI.	Facilement reproductible et rapide d'exécution		Ferrer *et al*. 2001 (64)
PCR en temps réel	18S/28S ARN ribosomique	Détéction avec la sonde Taqman	Détermine le niveau d'expression des gènes	Forte possibilité de contamination de l'ARN par l'ADN génomique, Nécessite une compétence technique élevée, Coût élevé	Feng *et al*. (2013) (65)
Sérotypage/espèce					
PCR classique multiplexe	Segments des gènes *LAC-1* et *CAP-64*	PCR classique, Analyse des bandes sur gel d'agarose (taille et nombre).	Facile, rapide et moins couteux	Limitée face aux espèces non-*neoformans*/*gattii*	Ito-Kuwa *et al.* 2007 (66)
PCR en temps réel	Segment du gène *CAP-59*	Détéction avec la sonde Taqman	Très sensible, spécifique et facilement reproductible	Coût élevé	Kazuo Satoh *et al.* 2011 (67)
RFLP	*CAP-59*	PCR classique, Digestion enzymatique, Analyse des bandes sur gel d'agarose.		Pas exhaustive sur toutes les souches de *Cryptococcus spp.*	A. Enache-Angoulvant *et al.* 2007 (68)
Génotypage					
PCR fingerprinting	Microsatellite	PCR classique,	Connaissance préalable des	Normalisation de la technique	Meyer *et al*.

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

	(GACA) 4	- Analyse des bandes sur gel d'agarose.	séquences cibles pas nécessaire, - Utilisation d'amorces courtes, - Détection des polymorphismes.	dans les conditions de chaque laboratoire	2003 (69)
RAPD	Minisatellite (M13)	- PCR classique, - Analyse des bandes sur gel d'agarose.	- Connaissance préalable des séquences cibles pas nécessaire, - Utilisation d'amorces courtes, - Détection des polymorphismes.	Normalisation de la technique dans les conditions de chaque laboratoire	Sidrim *et al.* 2010 (70)
PCR-RFLP	*URA-5*	- PCR classique du gène, - Digestion enzymatique, - Analyse des bandes sur gel d'agarose	Forte spécificité	Diminue en sensibilité en cas de mutation	Cogliati. 2013 (71)
AFLP	*CAP*	- Digestion enzymatique de l'ADN, - Ligature d'adaptateurs spécifiques aux extrémités cohésives des fragments clivés, - PCR des segments générés avec des amorces spécifiques aux adaptateurs, - Séparation des fragments amplifiés par électrophorèse sur gel à haute résolution.	- Haute sensibilité et spécificité - Détection de la variabilité génétique.	- Beaucoup d'étapes d'analyse et importante consommation de réactifs, - Couteux	Meyer *et al.* 2009 (72)
MLST	*CAP-59, GPD-1, LAC-1, PLB-1, SOD-1, URA-5 et IGS-1.*	- PCR classique des sept loci, - Séquençage, - Recherche d'homologie sur MLST fungal database.	- Reproductible et précis. - Analyse complètement automatisée. - Analyse de multiples loci	Restrictions dans la différenciation des souches lorsque les gènes sont conservés	Meyer et *al.* 2009 (72)

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

ITS: *Internal Transcribed Spacer*, NCBI: *National Center for Biotechnology Information*, RAPD: *Random Amplification of Polymorphic* DNA, PCR-RFLP: PCR-R*estriction Fragment Length Polymorphism*, AFLP: *Amplified Fragment Length Polymorphism*, MLST: *Multi-Locus Sequence Typing*, IGS: I*ntergenic Spacer Region*. Adapté de Mohammed *et al.,* 2020 (73)

V. Traitement médicamenteux

La cryptococcose étant une pathologie qui engage le pronostic vital, une fois le diagnostic posé chez un sujet immunodéprimé, le traitement doit être initié de toute urgence. En dehors du traitement spécifique, l'évolution est inéluctablement fatale (5). Dans le cadre des soins courants, trois classes de molécules ciblant différents sites/voies métaboliques de *Cryptococcus* sont couramment utilisées, à savoir : les polyènes (amphotéricine B, AMB), les triazolés (fluconazole) et les analogues de pyrimidine (flucytosine).

Protocole thérapeutique contre la cryptococcose neuro-méningée

La prise en charge thérapeutique de la CNM s'organise en trois phases, à savoir : l'induction, la consolidation et l'entretien. Le schéma d'induction actuellement recommandé en première intention consiste en une forte et unique dose d'amphotéricine B liposomale (AMB-l) (10 mg/kg de poids corporel) le premier jour d'induction, suivie de 14 jours de flucytosine (100 mg/kg/jour) et de fluconazole (1200 mg/jour). Par ailleurs, plusieurs régimes alternatifs d'induction sont également proposés selon que l' AMB-l ou une autre formulation d'AMB, et/ou la flucytosine ne sont pas disponibles (53).

Le fluconazole seul (400-800 mg/jour ou 6-12 mg/kg/jour, avec un maximum de 800 mg/jour) est indiqué pour la phase de consolidation, qui dure huit semaines après la phase inductive. Pour l'entretien (ou prophylaxie secondaire), la monothérapie au fluconazole (200 mg/jour, 6 mg/kg/jour) est recommandée jusqu'à la restauration de l'immunité (CD_4 > 200/µL) (74). Le fluconazole seul n'est pas indiqué durant la phase d'induction en raison de sa nature fongistatique et de ses médiocres taux de succès thérapeutique, qui sont associés, par conséquent, à des taux de rechute élevés (52).

L'AMB-l constitue une alternative privilégiée à l'AMB désoxycholate, car elle présente des résultats similaires tout en ayant une meilleure tolérance rénale. Elle est spécifiquement recommandée lors de la phase d'induction chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal (52). Les doses habituelles de la flucytosine devront également être ajustées en cas d'insuffisance rénale et ses effets thérapeutiques devront être surveillés afin de prévenir l'installation de son principal effet secondaire : la toxicité médullaire (5).

À ce jour, aucun ajustement du schéma thérapeutique n'a été approuvé en fonction du complexe d'espèces en cause de l'infection, *C. neoformans s.l.* ou *C. gattii s.l.* (52).

Par ailleurs, l'interféron gamma (ITFγ) recombiné a montré son efficacité pour accélérer la clairance fongique dans le LCR en stimulant la réponse des cellules Th1 et en dépolarisant les macrophages, même si les avantages évidents sur la survie des patients n'ont pas encore été démontrés (75).

Outre la prise en charge antifongique de la CNM, les mesures prophylactiques et curatives visant à prévenir les complications liées à l'infection doivent être considérées. Bien que la trithérapie antifongique soit efficace et adaptée, l'infection peut se compliquer et entrainer un décès. Parmi ces complications, l'HTIC, la persistance ou la rechute et le SIRI sont les plus redoutables.

Gestion de la pression intracrânienne

L'hypertension intracrânienne ou HTIC (> 20 cm d'H_20) est une complication fréquente au cours de la CNM. Elle est associée à la cécité et à des pertes auditives parfois profondes et irréversibles. Outre les facteurs liés à l'hôte, la combinaison d'une charge fongique élevée et d'une infection due à des souches hautement encapsulées, favorise le gêne de la circulation du LCR dans le névraxe ; ce qui explique l'élévation de la pression intracrânienne (76). Pour toute suspicion de CNM chez une personne séropositive, une première ponction lombaire à visée diagnostique est indiquée, suivie d'autres ponctions réalisées pour des raisons de suivi thérapeutique. Dans l'une ou l'autre situation, cette pratique doit être

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

couplée à la mesure de la pression d'ouverture du LCR, afin d'évaluer la pression intracrânienne indépendamment de la présence ou non de symptômes ou de signes relatifs à l'HTIC. En cas d'HTIC, les ponctions lombaires thérapeutiques sont recommandées pour drainer un volume suffisant du LCR afin de ramener la pression à la normale (< 20 cm H_20) ou de réduire de moitié par rapport à la valeur initiale si elle est extrêmement élevée. Ces ponctions lombaires évacuatrices devraient être répétées quotidiennement tout en mesurant la pression d'ouverture, jusqu'à la normalisation et stabilisation de la pression pendant au moins deux jours de suite, et/ou à la disparition des symptômes. Bien qu'elle soit difficile à mettre en œuvre dans les régions aux ressources limitées, l'imagerie intracrânienne doit être réalisée avant la ponction lombaire en cas d'altération de l'état mental ou de déficits neurologiques focaux. En dehors de la ponction lombaire, d'autres options thérapeutiques peuvent être envisagées dans la gestion de l'HTIC, notamment l'installation d'un drain lombaire, la ventriculostomie ou le *shunt* ventriculopéritonéal en cas d'hydrocéphalie obstructive (52). Les traitements médicamenteux tels que les corticostéroïdes (sauf en cas de forte suspicion de SIRI ou d'infection sévère à *C. gattii s.l.*), le mannitol et l'acétazolamide, ne sont généralement pas recommandés (5).

Infections persistantes et récidivantes

Les infections persistantes et récidivantes doivent être distinguées du SIRI. La maladie persistante est définie par des cultures de LCR positives et persistantes après un mois de traitement antifongique à dose efficace, conduit conformément aux recommandations en vigueur. La rechute elle, est définie comme étant la réactivation de l'infection, confirmée par la prolifération de levures viables sur un site antérieurement stérile (cultures négatives). L'échec mycologique précoce, quant à lui, est défini par des cultures de LCR positives de manière persistante jusqu'au 7ème (ou 14ème) jour de la phase inductive ; il est donc en forte corrélation avec l'échec thérapeutique tardif et une issue thérapeutique défavorable (52,77). Les recommandations générales pour la prise en charge des cas persistants ou récidivants incluent la reprise du traitement d'induction, souvent pour une longue durée et à de fortes doses si tolérées, et la réalisation concomitante d'un test comparatif de sensibilité aux antifongiques (52).

SIRI

À ce jour, aucun traitement spécifique du SIRI-CNM n'existe. Toutefois, trois approches thérapeutiques permettent de lutter efficacement contre ce phénomène complexe, à savoir : (**a**) les soins de base visant à réduire les facteurs de risque liés à l'hôte ; (**b**) le traitement symptomatique de l'HTIC ; et (**c**) les approches anti-inflammatoires ou immunomodulatrices visant à réduire l'inflammation. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés avec succès dans les formes légères et autonomes de cette maladie. Dans des contextes cliniques plus sévères, l'administration de corticostéroïdes (en particulier la dexaméthasone) s'est avérée efficace pour gérer l'inflammation, même si l'issue thérapeutique est péjorative dans la plupart des cas. L'hydroxychloroquine, puissant immunosuppresseur de la voie immunitaire médiée par les lipopolysaccharides/TLR, est l'une des pistes de prévention du SIRI-CNM, principalement la forme précoce qui est essentiellement initiée par des voies immunitaires innées (51). Elle présente une action inhibitrice sur les cytokines de la voie pro-inflammatoire Th2, et dispose d'une activité anti-VIH *in vitro* par altération de la synthèse de nouvelles glycoprotéines de l'enveloppe virale (78). D'autre part, les éventuelles réactions secondaires associées à cette molécule, notamment des réactions allergiques, l'anémie aplasique, les troubles de vision, les troubles du rythme cardiaque, les infections, l'hypoglycémie et les blessures musculaires, doivent être correctement évaluées au bénéfice du patient. Toutefois, dans ce contexte de VIH, le TARV doit être poursuivi à moins qu'il n'y ait un risque d'issue fatale.

Moment idéal pour le traitement antirétroviral

Dans l'infection cryptococcique associée au VIH, le TARV a un impact majeur sur le pronostic à long terme. Cependant, l'initiation immédiate du TARV n'est pas recommandée chez un patient concomitamment diagnostiqué de la CNM et de l'infection à VIH, en raison

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

du risque élevé de décès. Le TARV devrait être reporté de quatre à six semaines après l'initiation du traitement antifongique (74). Plusieurs études ont constaté un risque accru de SIRI chez les patients infectés par le VIH mis sous TARV rapidement après le diagnostic d'une infection opportuniste, cryptococcose ou autre (79).

Infections non méningées

Pour les formes non méningées de la cryptococcose, le traitement est fait de deux semaines de fluconazole à raison de 800 mg/jour, suivies de huit semaines de fluconazole à raison de 400 mg/jour, puis 200 mg/jour pour la phase d'entretien. En ce qui concerne le cryptococcome, l'administration intraveineuse d'amphotéricine B et de flucytosine est recommandé durant six semaines, suivie d'une phase de consolidation et de maintien avec du fluconazole à des doses identiques à celles prescrites dans la CNM. En cas de cryptococcome associé à des lésions intracrâniennes avec effet de masse évident, les corticoïdes et/ou une intervention chirurgicale peuvent être envisagés (74).

Le traitement peut être différé en cas de colonisation isolée des voies respiratoires chez un patient dont le déficit immunitaire n'est pas prouvé, car la situation présente un faible risque d'évolution invasive. Malgré tout, de nombreux praticiens instaurent un traitement à base de fluconazole dans ces situations, en raison de l'innocuité de ce dernier. Chez les patients immunodéprimés atteints de cryptococcose pulmonaire par contre, un traitement est recommandé afin de prévenir la dissémination (52). Ces patients doivent également être évalués pour une dissémination systémique dans le sang et dans le LCR, à l'aide de cultures et de tests CrAg, afin d'optimiser la prise en charge. De même, tout patient présentant une cryptococcémie doit faire l'objet d'une évaluation pour une atteinte méningée, et le traitement doit être adapté en fonction du diagnostic définitif (52).

Dépistage et prévention

Le diagnostic précoce de l'infection à VIH, couplé à l'initiation du TARV chez les patients diagnostiqués avant que l'immunodépression sévère ne se développe, est sans doute la clé pour réduire le fardeau mondial de la cryptococcose, et même d'autres infections opportunistes associées au VIH. En outre, pour la cryptococcose, il est recommandé de dépister le CrAg sérique chez tout patient ambulant atteint de la maladie à VIH avancée (VIH stade clinique 3 ou 4 et/ou CD4 < 200/µL), puis d'initier un traitement antifongique préemptif à base de fluconazole chez les personnes positives afin de prévenir le développement d'une cryptococcose invasive, après exclusion de l'atteinte méningée *via* l'analyse du LCR. Cela devrait être effectué avant d'initier ou de réinitialiser le TARV chez l'adulte et l'adolescent vivant avec le VIH dont le nombre des cellules CD_4 est < 100/µL (au mieux < 200/µL). Lorsque le dépistage de CrAg n'est pas disponible, la prophylaxie primaire au fluconazole devrait être instaurée chez toute PVVIH atteint de la maladie à VIH avancé. En raison de la faible incidence de la CNM chez les enfants, ces recommandations ne s'appliquent pas à cette catégorie d'âge (74).

La détection de CrAg sérique chez une PVVIH est prodromique d'une atteinte organique dans les 22 prochains jours, si aucune mesure n'est prise. Ainsi, l'approche « dépister-traiter » est associée à une diminution considérable de l'incidence de la CNM, et à une survie nettement améliorée chez les sujets atteints de la maladie à VIH avancé. Elle a été mise en œuvre avec grand succès dans plusieurs contextes aux ressources limitées, où la prévalence inaugurale de l'antigénémie cryptococcique asymptomatique était entre 5 et 13 % (5).

Déclaration des conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contribution des auteurs

BZB : conception et organisation du travail ; mise en commun des données. BZB et HSNT : rédaction de la première version. GML et MPH : supervision du travail. Tous les auteurs ont revu et approuvé la dernière version du manuscrit.

Références

1. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Kolecka A, Polacheck I, Sionov E, *et al*. Recognition of seven species in the Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans species complex. Fungal Genet Biol. 2015;78:16–48.
2. Francisco EC, de Jong AW, Hagen F.

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Cryptococcosis and Cryptococcus. Mycopathologia [Internet]. 2021;186(5):729–731. Available from: https://doi.org/10.1007/s11046-021-00577-7

3. Zhao Y, Lin J, Fan Y, Lin X. Life cycle of Cryptococcus neoformans. Annu Rev Microbiol. 2019;73:17–42.
4. Kwon-chung KJ, Fraser JA, Doering TL, Wang ZA, Janbon G, Idnurm A, *et al*. Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. Coid Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2014;4(a019760):1–28. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066639/#A019760C117
5. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):179–206.
6. Liu XZ, Wang QM, Göker M, Groenewald M, Kachalkin A V., Lumbsch HT, *et al*. Towards an integrated phylogenetic classification of the Tremellomycetes. Stud Mycol. 2015;81:85–147.
7. Garcia-rubio R, Oliveira HC De, Rivera J, Niño-vega GA, Hall RA. The Fungal Cell Wall : Candida , Cryptococcus , and Aspergillus Species. Front Microbiol. 2020;10(2993):1–13.
8. Loftus BJ, Fung E, Roncaglia P, Rowley D, Amedeo P, Bruno D, *et al*. The genome of the basidiomycetous yeast and human pathogen Cryptococcus neoformans. Science (80-). 2005;307(5713):1321–1324.
9. Kidd SE, Hagen F, Tscharke RL, Huynh M, Bartlett KH, Fyfe M, *et al*. A rare genotype of Cryptococcus gattii caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia Canada). PNAS [Internet]. 2004;101(49):17258–17263. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0402981101
10. Malik R, Krockenberger MB, Cross G, Doneley R, Madill DN, Black D, *et al*. Avian cryptococcosis. Med Mycol. 2003;41(2):115–124.
11. Litvintseva AP, Carbone I, Rossouw J, Thakur R, Nelesh P, Mitchell TG. Evidence that the Human Pathogenic Fungus Cryptococcus neoformans var. grubii May Have Evolved in Africa. Phys Ther. 2011;6(5):1–13.
12. Herkert PF, Hagen F, Pinheiro RL, Muro MD, Meis JF, Queiroz-Telles F. Ecoepidemiology of Cryptococcus gattii in developing countries. J Fungi. 2017;3(4):1–14.
13. Lin Y, Shiau S, Fang C. Risk Factors for Invasive Cryptococcus neoformans Diseases : A Case-Control Study. PLoS One. 2015;10(3):1–13.
14. Marr KA, Sun Y, Spec A, Lu N, Panackal A, Bennett J, *et al*. A multicenter, longitudinal cohort study of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative people in the United States. Clin Infect Dis. 2020;70(2):252–261.
15. Temfack E, Boyer-Chammard T, Lawrence D, Delliere S, Loyse A, Lanternier F, *et al*. New Insights Into Cryptococcus Spp. Biology and Cryptococcal Meningitis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19(81):1–10.
16. Lin X, Heitman J. The Biology of the Cryptococcus neoformans Species Complex. Ann Rev Micrbiol. 2006;60:69–105.
17. Giro A. Review on Cryptococcus Disease. J Trop Dis Public Heal. 2021;9(6):1–6.
18. Molez J. SIDA et cryptococcose en Afrique centrale. Cah Santé [Internet]. 1992;2:270–272. Available from: https://horizon.documentation.ird.fr/exldoc/pleins_textes/pleins_textes_6/b_fdi_33-34/38278.pdf
19. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. Crit Rev Microbiol. 2010;36(1):1–53.
20. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M, Sorrell TC, Warris A, *et al*. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. Lancet Infect Dis. 2024;24(8):e495–512.

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

21. Ford N, Shubber Z, Jarvis JN, Chiller T, Greene G, Migone C, *et al*. CD4 Cell Count Threshold for Cryptococcal Antigen Screening of HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2018;66(Suppl 2):S152–159.
22. Françoise D, Simone M-P, Arnaud F, Olivier R, Bertrand D, Olivier L. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985 – 2001): comparison of the pre- and post-HAART eras. Aids. 2004;18:555–562.
23. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, Loyse A, Shroufi A, Denning DW, *et al*. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2022;3099(22):1–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00499-6
24. Viviani MA, Cogliati M, Esposto MC, Lemmer K, Tintelnot K, Valiente MFC, *et al*. Molecular analysis of 311 Cryptococcus neoformans isolates from a 30-month ECMM survey of cryptococcosis in Europe. FEMS Yeast Res. 2006;6(4):614–619.
25. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): Comparison of the pre- and post-HAART eras. Aids. 2004;18(3):555–562.
26. Gangneux JP, Bougnoux ME, Hennequin C, Godet C, Chandenier J, Denning DW, *et al*. Estimation du poids épidémiologique des infections fongiques graves en France. J Mycol Med. 2016;26(4):385–890.
27. Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, Prevots DR, Williamson PR. Epidemiology of Cryptococcal Meningitis in the US: 1997-2009. PLoS One. 2013;8(2):e56269.
28. Chadli S, Aghrouch M, Taqarort N, Malmoussi M, Ouagari Z, Moustaoui F, *et al*. Neuromeningeal cryptococcosis in patients infected with HIV at Agadir regional hospital, (Souss-Massa, Morocco). J Mycol Med. 2018;28(1):161–166.
29. Mandengue CE, Denning DW. The burden of serious fungal infections in Cameroon. J Fungi. 2018;4(2):1–9.
30. Akaihe CL, Nweze EI. Epidemiology of Cryptococcus and cryptococcosis in Western Africa. Mycoses. 2021;64(1):4–17.
31. Gbangba-Ngai E, Fikouma V, Mossoro-Kpinde CD, Tekpa G, Ouavene JO, Yangba Mongba DSA, *et al.* La cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection à VIH à Bangui, à l'ère du traitement antirétroviral. Bull la Soc Pathol Exot. 2014;107(2):106–109.
32. Zono Bive B, Kasumba DM, Situakibanza Nani-Tuma H, Bepouka Izizag B, Yambayamba Kapenga M, Nsuka Yanga R, *et al*. Cryptococcosis in the Democratic Republic of Congo from 1953 to 2021: a systematic review and meta-analysis. Mycoses. 2022;00:1–10.
33. Sabiiti W, May RC. Mechanisms of infection by the human fungal pathogen Cryptococcus neoformans. Future Microbiol. 2012;7(11):1297–1313.
34. Ngamskulrungroj P, Chang Y, Sionov E, Kwon-Chunga KJ. The primary target organ of Cryptococcus gattii is different from that of Cryptococcus neoformans in a murine model. MBio. 2012;3(3):1–9.
35. Goldman DL, Lee SC, Mednick AJ, Montella L, Casadevall A. Persistent Cryptococcus neoformans pulmonary infection in the rat is associated with intracellular parasitism, decreased inducible nitric oxide synthase expression, and altered antibody responsiveness to cryptococcal polysaccharide. Infect Immun. 2000;68(2):832–838.
36. Zaragoza O. Basic principles of the virulence of Cryptococcus. Virulence [Internet]. 2019;10(1):490–501. Available from: https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1614383
37. Ma H, May RC. Virulence in Cryptococcus Species. Adv Appl

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Microbiol [Internet]. 1st ed. 2009;67:131–190. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2164(08)01005-8

38. Montoya MC, Magwene PM, Perfect JR. Associations between Cryptococcus genotypes, phenotypes, and clinical parameters of human disease: A review. J Fungi [Internet]. 2021;7(4):1–29. Available from: https://doi.org/10.3390/jof7040260
39. Leongson K, Cousineau-Côté V, Goupil M, Aumont F, Sénéchal S, Gaboury L, *et al.* Altered immune response differentially enhances susceptibility to Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii infection in mice expressing the HIV-1 transgene. Infect Immun. 2013;81(4):1100–1113.
40. Chen J, Shao J, Dai M, Fang W, Yang YL. Adaptive immunology of Cryptococcus neoformans infections—an update. Front Immunol. 2023;14(1174967):1–8.
41. Lortholary O, Sitbon K, Dromer F, Study C. Evidence for human immunodeficiency virus and Cryptococcus neoformans interactions in the pro-inflammatory and anti-inflammatory responses in blood during AIDS-associated cryptococcosis. Eur Soc Clin Infect Dis [Internet]. 2005;11(4):296–300. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01074.x
42. Huang SH, Wu CH, Jiang S, Bahner I, Lossinsky AS, Jong AY. HIV-1 gp41 ectodomain enhances Cryptococcus neoformans binding to human brain microvascular endothelial cells via gp41 core-induced membrane activities. Biochem J. 2011;438(3):457–466.
43. Goldman D, Song X, Kitai R, Casadevall A, Zhao ML, Lee SC. Cryptococcus neoformans induces macrophage inflammatory protein 1α (MIP-1α) and MIP-1β in human microglia: Role of specific antibody and soluble capsular polysaccharide. Infect Immun. 2001;69(3):1808–1815.
44. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Pulmonary Cryptococcosis. Pulm Fungal Infect [Internet]. 2011;32:727–734. Available from: http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1295720. ISSN
45. Dromer F, Lortholary O. Cryptococcosis. Mal Infetieuse. 2004;1:21–37.
46. Noguchi H, Matsumoto T, Kimura U, Hiruma M, Kusuhara M, Ihn H. Cutaneous cryptococcosis. Med Mycol J. 2019;60(4):101–107.
47. Christianson JC, Engber W, Andes D. Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts. Med Mycol. 2003;41:177–188.
48. Nielsen K, Cox GM, Litvintseva AP, Mylonakis E, Malliaris SD, Daniel K, *et al.* Cryptococcus neoformans and strains preferentially disseminate to the central nervous system during Coinfection. Infect Immun. 2005;73(8):4922–4933.
49. Staib F, Seibold M, L'age M. Persistence of Cryptococcus neoformans in seminal fluid and urine under itraconazole treatment . The urogenital tract (prostate) as a niche for Cryptococcus neojormans Persistenz von Cryptococcus neoformans in Sperma und Urin unter Itraconazol-Behandlun. Mycoses. 1990;33:369–73.
50. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliott JH, Manabe YC, *et al*. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals : proposed clinical case defi nitions. Lancet Infect Dis [Internet]. 2010;10(11):791–802. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70170-5
51. Brienze VMS, André JC, Liso E, Vlasova-St. Louis I. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: From blood and cerebrospinal fluid biomarkers to treatment approaches. Life. 2021;11(2):1–18.
52. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F,

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, *et al*. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50:291–322.

53. World Health Organization. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. In: WHO [Internet]. 2022. p. 48. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178
54. Antinori S. New Insights into HIV / AIDS-Associated Cryptococcosis. ISRN AIDS [Internet]. 2013;2013(471363):1–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1155/2013/471363
55. Stevenson LG, Drake SK, Shea YR, Zelazny AM, Murray PR. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization - Time of flight mass spectrometry for identification of clinically important yeast species. J Clin Microbiol. 2010;48(10):3482–3486.
56. Robert MG, Cornet M, Hennebique A, Rasamoelina T, Caspar Y, Pondérand L, *et al*. Maldi-tof ms in a medical mycology laboratory: On stage and backstage. Microorganisms. 2021;9(6):1–16.
57. Kundu R, Srinivasan R. Cytopathology of Fungal Infections. Curr Fungal Infect Rep. 2021;15(3):81–92.
58. Schub T, Forster J, Suerbaum S, Wagener J, Dichtl K. Comparison of a Lateral Flow Assay and a Latex Agglutination Test for the Diagnosis of Cryptococcus Neoformans Infection. Curr Microbiol [Internet]. 2021;78(11):3989–3995. Available from: https://doi.org/10.1007/s00284-021-02664-w
59. Stamm AM, Polt SS. False-Negative Cryptococcal Antigen Test. Clin notes. 1980;244(12):1359.
60. Jarvis JN, Percival A, Bauman S, Pelfrey J, Meintjes G, Williams GN, *et al.* Evaluation of a Novel Point-of-Care Cryptococcal Antigen Test on Serum , Plasma , and Urine From Patients With HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. Clin Infect Dis. 2011;53:1019–1023.
61. Bauman TRK and SK. CrAg Lateral Flow Assay for Cryptococcosis. Expert Opin Med Diagn. 2012;6(3):775–784.
62. Qin J, Nong L, Zhu Q, Huang Z, Wu F, Li S. A Retrospective Analysis of Central and Peripheral Metabolic Characteristics in Patients with Cryptococcal Meningitis. Neurol Ther [Internet]. 2024;13(3):763–784. Available from: https://doi.org/10.1007/s40120-024-00610-z
63. Rivera V, Gaviria M, Muñoz-Cadavid C, Cano L, Naranjo T. Validation and clinical application of a molecular method for the identification of Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii complex DNA in human clinical specimens. Brazilian J Infect Dis. 2015;19(6):563–570.
64. Ferrer C, Colom F, Frasés S, Mulet E, Abad JL, Alió JL. Detection and identification of fungal pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8S ribosomal DNA typing in ocular infections. J Clin Microbiol. 2001;39(8):2873–2879.
65. Feng X, Yao Z, Liao W. Approaches for molecular identification and typing of the Cryptococcus species complex: An update. Rev Res Med Microbiol. 2013;24(1):1–6.
66. Ito-Kuwa S, Nakamura K, Aoki S, Vidotto V. Serotype identification of Cryptococcus neoformans by multiplex PCR. Mycoses. 2007;50(4):277–281.
67. Satoh K, Maeda M, Umeda Y, Miyajima Y, Makimura K. Detection and identification of probable endemic fungal pathogen , Cryptococcus gattii , and worldwide pathogen , Cryptococcus neoformans , by real-time PCR. Microbiol Immunol. 2011;55(February):454–457.
68. Enache-Angoulvant A, Chandenier J, Symoens F, Lacube P, Bolognini J, Douchet C, *et al*. Molecular

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

identification of Cryptococcus neoformans serotypes. J Clin Microbiol. 2007;45(4):1261–1265.

69. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, Huynh M, Castañeda E, Arechavala A, *et al.* Molecular typing of IberoAmerican Cryptococcus neoformans isolates. Emerg Infect Dis. 2003;9(2):189–195.
70. Sidrim JJC, Costa AKF, Cordeiro RA, Brilhante RSN, Moura FEA, Castelo-Branco DSCM, *et al.* Molecular methods for the diagnosis and characterization of cryptococcus: A review. Can J Microbiol. 2010;56(6):445–458.
71. Cogliati M, Zamfirova RR, Tortorano AM, Viviani MA. Molecular epidemiology of Italian clinical Cryptococcus neoformans var. grubii isolates. Med Mycol. 2013;51(5):499–506.
72. Meyer W, Aanensen DM, Boekhout T, Cogliati M, Diaz MR, Esposto MC, *et al*. Consensus multi-locus sequence typing scheme for Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii. Med Mycol. 2009;47(6):561–570.
73. Mohammed T, Hasanine TY, Zaki IS, Abd E-ARM. Molecular Typing and Susceptibility Profile of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii species Complex: An updated Review. J Anim Heal Prod [Internet]. 2020;9(1):17–26. Available from: http://dx.doi.org/10.17582/journal.jahp/2020/9.s1.17.26 ISSN
74. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children, march 2018 [Internet]. Genève; 2018. Available from: http://www.who.int/fr
75. Joseph N. J, Graeme M, Kevin R, Gertrude N. W, Tihana B, Aanthony W, *et al.* Adjunctive interferon-immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: A randomized controlled trial. Aids [Internet]. 2012;26(9):1105–1013. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012304576
76. Jarvis JN, Meintjes G, Bicanic T, Buffa V, Hogan L, Mo S, *et al*. Cerebrospinal Fluid Cytokine Profiles Predict Risk of Early Mortality and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. PLoS One. 2015;11(4):1–17.
77. Nascimento E, Vitali LH, Tonani L, Von Zeska Kress MR, Takayanagui OM, Martinez R. Refractory and/or relapsing cryptococcosis associated with acquired immune deficiency syndrome: Clinical features, genotype, and virulence factors of Cryptococcus spp. isolates. Am J Trop Med Hyg. 2016;94(5):975–981.
78. Narayanan S, Banerjee C, Holt PA. Cryptococcal immune reconstitution syndrome during steroid withdrawal treated with hydroxychloroquine. Int J Infect Dis [Internet]. 2011;15(1):e70–73. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.09.006
79. Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. Aids. 2005;19(10):1043–1049.

Comment citer cet article. Zono BB, Situakibanza HNT, Mvumbi GL, Hayette MP. Panoram de la cryptocccose humaine : de la taxonomie des espèces cryptococciques à la prise en charge : une revue générale. *Ann Afr Med* 2025; **18** (4): e6520-e6547. https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i4.18

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licences/bync/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited