MENTION TRÈS HONORABLE
avec félicitations du jury

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2003

N°

BU Santé
Nantes

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

Par

Virginie RENAC

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mars 2003

LA CRYPTOCOCCOSE PERITONEALE.

A propos de deux cas et revue de la littérature.

PRESIDENT : Monsieur le Professeur MARJOLET
DIRECTEUR DE THESE : Madame le Docteur MORIN

N

INTRODUCTION **5**

GENERALITES **6**

1. CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS **6**

1.1. TAXONOMIE 6

1.2. MORPHOLOGIE 7

1.3. EPIDEMIOLOGIE 8

1.3.1. Ecologie 8

1.3.2. Répartition des sérotypes 9

1.4. PHYSIOPATHOLOGIE 10

1.4.1. Mode de contamination 10

1.4.2. Facteurs de virulence 11

1.4.3. Mécanismes de défense 12

1.4.4. Facteurs prédisposants 13

2. CLINIQUE **14**

3. DIAGNOSTIC **15**

3.1. DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE 15

3.1.1. Les prélèvements 15

3.1.1.1. Examen direct *15*

3.1.1.2. Culture *17*

3.1.1.3. Identification *18*

3.2. IMMUNODIAGNOSTIC 19

3.2.1. Antigènes 19

3.2.2. Anticorps 20

3.2.3. Réactions cutanées 20

3.3. ANATOMOPATHOLOGIE 21

4. LES MOYENS THERAPEUTIQUES 22

4.1. AMPHOTERICINE B 22

4.1.1. Pharmacologie 22

4.1.2. Efficacité clinique 23

4.1.3. Alternatives à l'amphotéricine B 24

4.2. FLUCYTOSINE 25

4.3. ASSOCIATION AMPHOTERICINE B ET FLUCYTOCINE 25

4.4. LES AZOLES 26

4.4.1. MICONAZOLE 26

4.4.2. KETOCONAZOLE 26

4.4.3. FLUCONAZOLE 26

4.4.4. ITRACONAZOLE 27

4.4.5. AUTRES MOLECULES 27

4.5. SCHEMA THERAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA CRYPTOCOCCOSE 28

4.5.1. BILAN D'EXTENSION 28

4.5.2. STATUT IMMUNITAIRE 29

4.5.3. STRATEGIE THERAPEUTIQUE 29

PRESENTATION DES CAS CLINIQUES 33

1. CAS CLINIQUE N°1 33

1.1. ANTECEDENTS 33

1.2. HISTOIRE DE LA MALADIE 34

1.3. SIGNES FONCTIONNELS ET EXAMEN CLINIQUE INITIAUX 34

1.4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES 35

1.5. DIAGNOSTICS RETENUS ET PRISE EN CHARGE INITIALE : 36

1.6. EVOLUTION 36

2. CAS CLINIQUE N°2 40

2.1. ANTECEDENTS 40

2.2. HISTOIRE DE LA MALADIE 41

2.3. SIGNES FONCTIONNELS ET EXAMEN CLINIQUE INITIAUX : 42

2.4. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES : 42

2.5. EVOLUTION 43

DISCUSSION 45

1. TERRAIN 45

2. PHYSIOPATHOLOGIE 52

3. SIGNES CLINIQUES 60

4. DIAGNOSTIC POSITIF 63

5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 68

6. EVOLUTION – PRONOSTIC 70

CONCLUSION 72

ANNEXES 74

BIBLIOGRAPHIE 79

INTRODUCTION

La Cryptococcose est une infection mycosique opportuniste, d'évolution subaiguë ou chronique, dont l'agent pathogène est *Cryptococcus neoformans*. Cet agent pathogène se développe principalement chez les patients atteints par le VIH. Les localisations préférentielles sont neuro-méningée et pulmonaire.

L'atteinte péritonéale est particulièrement rare puisque seulement 33 cas sont rapportés à ce jour dans la littérature.

Nous rapportons deux cas de cryptococcose péritonéale, survenus chez des patients souffrant de cirrhose hépatique, non contaminés par le VIH.

Nous comparons ces cas à ceux de la littérature afin de préciser le mode de survenue, les éléments du diagnostic, la prise en charge et le pronostic de cette affection.

GENERALITES

1. CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

1.1. TAXONOMIE

Selon la classification de Whittaker qui subdivise les êtres vivants en cinq règnes, le cryptocoque, champignon levuriforme, appartient à celui des Fungi, famille des Deutéromycètes, classe des Blastomycètes, genre *Cryptococcus*.

Si dix-neuf espèces du genre *Cryptococcus* existent (37), l'agent pathogène en pathologie humaine est essentiellement ***Cryptococcus neoformans*** *(C. neoformans)*. De rares cas d'infections secondaires à *Cryptococcus albidus* et *Cryptococcus laurentii* ont été rapportés. *C. neoformans* a été isolé pour la première fois en Sardaigne, dans du jus de pêche, par Sanfelice en 1894, sous le nom de *Saccharomyces neoformans*. Busee et Buscke l'ont isolé chez l'homme, la même année, en Allemagne, dans une lésion tibiale pseudo-sarcomateuse, sous le nom de *Saccharomyces hominis* . De nombreux synonymes ont ensuite été utilisés :

- *Cryptococcus* : Torula, Saccharomyces, Blastomyces .
- *neoformans* : hominis, histolytica.

La maladie a également été appelée "torulose", maladie de "Busse-Buschke", "blastomycose européenne".(49)

C. neoformans compte à ce jour trois variétés :

- *C. neoformans* variété *neoformans* (correspondant au sérotype D) dont la forme parfaite (sexuée) produite *in vitro* est *Filobasidiella neoformans var. neoformans*;

- *C. neoformans* variété *gattii*, (correspondant aux sérotypes B et C), dont la forme parfaite produite *in vitro* est *Filobasidiella neoformans var. bacillispora.*

C'est deux variétés, *gattii* et *neoformans,* ont été identifiées par les travaux de génétiques, biochimiques, épidémiologiques et pathogéniques de Kwon-Chung et Bennnett en 1975.

- *C neoformans* variété *grubii* (correspondant au sérotype A, anciennement deuxième sérotype de *C neoformans* variété *neoformans.*), est la troisième variété découverte en 1999 par les travaux Franzot (22).

1.2. MORPHOLOGIE

Les levures du genre *Cryptococcus* sont des organismes unicellulaires encapsulés.

En microscopie optique, elles se présentent sous forme sphérique, pour *C. neoformans* var. *neoformans,* ou ovoïde, pour *C.neoformans* var. *gattii,* mesurant 3 à 8µm, avec une paroi épaisse doublée d'une capsule caractéristique de nature polysaccharidique. Cette capsule est plus ou moins épaisse allant de moins de 1 µm à plus de 30 µm, selon les souches, leurs environnements *in vivo*, la nature du milieu de culture (capsule importante sur milieu gélosé maltosé à 37°c). Dans les conditions habituelles on n'observe ni mycélium, ni pseudo mycélium. Elles se reproduisent par bourgeonnement, généralement unique mais parfois multipolaire. Les bourgeons sont reliés à la levure mère par un col étroit.

La capsule, principal responsable de la virulence de *C. neoformans*, est composée majoritairement de glucuronoxylomannane (GXM, 88% de la masse capsulaire), responsable de la plupart des propriétés physiopathologiques. Le GXM est un squelette linéaire principal de trois résidus (1→3)-α-D-mannosyl sur lequel sont fixés des groupements acide glucuronique, *O*-acétyl et xylose. La position et la proportion des différents groupements définissent les sérotypes (A, B, C et D), eux-mêmes identifiés par la réactivité de sérums immuns. Les sérotypes A, B, C ont été décrits pour la première fois par Evans en 1949 et, en 1968, Wilson et Bennett ont décrit le sérotype D. Ces sérotypes permettent de classer les différentes variétés de *C. neoformans*.

1.3. EPIDEMIOLOGIE

1.3.1. Ecologie

C neoformans est un champignon levuriforme ubiquitaire, vivant à l'état libre en saprophyte dans la nature et dans le sol enrichi en matières organiques. En Afrique, il a été retrouvé dans de la poussière domestique récoltée au domicile de patient atteints de cryptococcose associée au SIDA (64).

Les différentes variétés ne présentent pas les mêmes niches écologiques.

C neoformans var. *neoformans* et var. *grubii* sont cosmopolites. *C. neoformans* var. *neoformans* est retrouvé fréquemment dans les fientes d'oiseaux, très riches en acide urique, xanthine, guanine et créatinine nécessaires à son développement. Ainsi ces déjections d'oiseaux, notamment de pigeons, des canaris, contaminent le sol. *C. neoformans* var. *neoformans* a aussi été isolé dans les fruits, les légumes et le lait (37).

Il est très résistant dans le milieu extérieur : plus de 16 mois dans le sable et 2 ans dans la terre humide et ombragée avec un pH de 6,8 à 7,2. Son développement s'arrête à 39°c. C'est pourquoi il ne peut pas se multiplier dans le tractus digestif du pigeon (température de 41°c à 43°c), mais il survit dans le jabot où la température est nettement plus basse.

C. neoformans var. *gattii* est confiné aux régions tropicales et subtropicales d' Afrique, d'Asie du sud-est , d'Australie , et a été isolé de certaines espèces d'*Eucalyptus* (20).

1.3.2. Répartition des sérotypes

La majorité des souches de cryptocoques isolés en France répondent aux sérotypes A et D. D'après les dernières enquêtes épidémiologiques effectuées en France le sérotype A représentait 79.5% et le sérotype D, 20.5%.Le sérotype D est commun en Europe mais rare aux USA. Le sérotype A est largement répandu aux Etats-unis aussi bien dans l'environnement qu'en pathologie humaine. Les sérotypes A et D sont isolés du sol et des fientes d'oiseaux (pigeons en particulier). Le sérotype A est cosmopolite et largement majoritaire dans la plupart des pays (80 %-100 % des cas de cryptococcoses). En revanche, le sérotype D n'est présent, en proportion élevée, qu'en Europe. Quant aux sérotypes B et C, ils sont isolés dans les régions tropicales et subtropicales d'Afrique, d'Asie du sud-est, d'Australie, comme cela a déjà été signalé (37).

Tous les sérotypes de *C. neoformans* sont pathogènes pour l'être humain, mais de façon variable selon le statut immunitaire de celui-ci. En effet, les cryptocoques de sérotypes A et D seraient responsables d'une morbidité et d'une

mortalité plus importante que ceux de sérotypes B et C. Ils provoquent des méningo-encéphalites et des infections disséminées, le plus souvent chez les sujets atteints du syndrome d'immunodéficience acquise, tandis que les cryptocoques de sérotypes B et C touchent préférentiellement les sujets non immunodéprimés, et provoquent des infections plus chroniques, fréquemment accompagnées de complications neurologiques nécessitant une chirurgie et un traitement prolongé (14, 37, 49).

Ainsi, les infections dues aux 4 sérotypes de *C. neoformans* se différencient par des critères épidémiologiques et cliniques.

1.4. PHYSIOPATHOLOGIE

1.4.1. Mode de contamination

La contamination des patients a probablement lieu bien avant le développement de l'infection. En effet, la détection d'anticorps dirigés contre le polysaccharide capsulaire est positive dans le sérum de plus de 80% des individus, sans antécédent de cryptococcose, et le pourcentage d'anticorps anticryptococciques chez les enfants augmente avec leur âge. Par ailleurs, des formes dormantes d'infection existent probablement, car des souches de *C. neoformans* génétiquement proche des souches environnementales africaines ont été retrouvées chez des patients africains, souffrant de cryptococcose, vivant en France depuis plus de dix ans (24). Ainsi, la prostate a été évoquée comme réservoir de cryptocoques dans l'organisme (49).

Le mode de contamination le plus admis est la voie pulmonaire par inhalation de petites particules. L'existence d'une forme parfaite (sexuée), *Filobasidiella neoformans,* a été démontée *in vitro* par croisement deux souches. Ces formes parfaites, capables de produire *in vitro* un pseudomycelium, pourraient ainsi donner des spores (basidospores). Ces basidospores ont été proposées comme forme infectante de *C. neoformans*. Elles auraient la taille idéale pour pénétrer jusqu'au alvéoles pulmonaires (37). Cependant ces formes parfaites n'ont jamais été identifiées dans la nature ou chez les patients.

Le deuxième mode de contamination évoqué est cutané. La voie digestive est aussi une hypothèse de contamination (37, 45).

Il n'a pas de contamination interhumaine connue, ni de contamination homme-animal.

1.4.2. Facteurs de virulence

La capsule est le facteur de virulence majeur. Son rôle a été établi *in vivo* et *in vitro*.

L'inhibition de la phagocytose est probablement la propriété la plus remarquable associée à la capsule, mais d'autres effets, tels que l'altération de la présentation de l'antigène et de la production de cytokines, l'inhibition de la migration des leucocytes au site de l'infection, ont été démontrés(6). Le rôle de la capsule a été démontré de façon récente par le clonage de 4 gènes impliqués dans la synthèse de la capsule par l'équipe de KJ Kwon-Chung (34,35). En effet, cette équipe a démontré que la délétion spécifique de chacun de ces gènes était à l'origine de la perte de la capsule et de la virulence, et que la réintroduction en position homologue de ces gènes restaurait le phénotype capsulé et la virulence.

L'efficacité de ces facteurs de virulence dépende des mécanismes de défenses de l'hôte.

1.4.3. Mécanismes de défense

L'infection survient lorsque le taux de CD4 est inférieur à 100/mm3.

L'immunité cellulaire est responsable de l'importante résistance naturelle à la maladie. Ces mécanismes ont été établis grâce aux études expérimentales. Sur ce modèle d'infection pulmonaire chez la souris on n'a pu mettre en évidence que les polynucléaires neutrophiles détruisent dans un premiers temps la plupart des cryptocoques. Secondairement l'infiltration monocytaire devient prédominante. Les polynucléaires et les monocytes humains peuvent ingérer et tuer ou au moins inhiber la croissance des cryptocoque *in vitro*. Le principal facteur de résistance du cryptocoque à la phagocytose est sa capsule.

La protéine GP 120 du VIH inhibe la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires humains envers le cryptocoque. De même dans les cultures cellulaires infectées par le VIH, une très forte concentration de polysaccharide capsulaire cryptococcique augmente la production d'antigène (Ag) p243 suggérant la possibilité d'une stimulation de l'infection virale. *In vivo* dans le tractus respiratoire, les lymphocytes CD4 induisent la formation de cellules multinuclées géantes autour de *c neoformans* confinant l'organisme au sein du site primaire de l'infection. Il est probable que l'activation macrophagique nécessite des cellules T fonctionnelles. Les patients qui n'ont pas de facteur favorisant connus ont souvent des anomalies minimes de l'immunité cellulaire : hypersensibilité cutanée retardée, anomalie de la transformation lymphocytaire ou de la production de facteur inhibant la migration en réponse aux antigènes cryptocccliques. Il n'est cependant

pas encore déterminé si ces anomalies sont le résultat de l'infection ou si elles préexistent et favorisent alors la cryptococcose

Il existe également des mécanismes de défense humoraux.

Les anticorps anticryptococciques et le complément ne sont pas directement lytiques pour le champignon mais sont des éléments majeurs de certains mécanismes de défense cellulaire notamment en stimulant l'action anticryptoccocique des macrophages et des lymphocytes.

..

1.4.4. Facteurs prédisposants

Le cryptocoque est ubiquitaire, l'exposition à cet organisme est fréquente. Il existe une résistance naturelle importante à cette infection, car les observations cliniques rapportées étaient relativement rares avant l'épidémie de sida. Actuellement, environ 80 à 90 % des cryptococcose surviennent chez les sujets séropositifs pour le VIH (14, 19), le plus souvent lorsque le taux de lymphocytes est inférieur à 100/ mm3.

Les autres facteurs de risque habituels sont les cancers notamment les syndromes lymphoprolifératifs, les transplantations d'organes (en raison par les fortes dose de corticothérapie et les autres traitements immunosuppresseurs), la corticothérapie, la sarcoïdose (même en l'absence de corticothérapie), les lymphopénies à CD4 idiopathiques (14, 37, 49)

2. CLINIQUE

Les signes cliniques de la cryptococcose sont sub aigus ou chroniques, exceptionnellement aigus chez certains patients immunodéprimés. Les localisations pulmonaires et neuro-méningées sont les plus fréquentes (49). L'atteinte pulmonaire est souvent de diagnostic fortuit. Elle est alors diagnostiquée lors d'une méningoencéphalite, ou devant des signes cliniques non spécifiques, comme une fièvre modérée, une toux, une douleur thoracique avec une auscultation le plus souvent normale, ou lors d'une radiographie pulmonaire systématique (14, 17, 49). Ainsi 5 à 25 % des patients infectés par le VIH développant une cryptococcose présentent une toux et une dyspnée (14).

La cryptococcose méningo-encéphalique est la forme diagnostiquée le plus fréquemment; le syndrome méningé est souvent absent seulement 30% des patients présentent en effet un syndrome méningé classique (7), les céphalées et la fièvre représentant les signes les plus fréquents (plus de 70% des cas). Les autres signes neurologiques comme des vertiges, des convulsions, une paralysie d'un nerf crânien, un déficit moteur, une obnubilation voir un coma, sont rapportés dans 20 à 50 % des cas selon les séries (18, 54). Les signes d'hypertension crânienne sont des éléments de mauvais pronostic. En l'absence de traitement, l'évolution est fatale.

Les lésion cutanées sont retrouvées le plus souvent chez 5% environ des patients souffrant de cryptococcose méningée (35) notamment lors des méningoencéphalites disséminées chez les patients VIH (46), L'aspect des lésions cutanées est multiple.

Toutes les atteints viscérales sont possibles, notamment dans le cadre d'une cryptococcose disséminée. Des atteintes prostatiques, oculaires, osseuses,

péritonéales, gastro-intestinales, urinaires, myocardiques, péricardiques, thyroïdiques ont été décrites (49).

3. DIAGNOSTIC

3.1. DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE

3.1.1. Les prélèvements

Les prélèvements concernent divers liquides biologiques comme le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien (LCR), le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire, mais aussi la peau par biopsie.

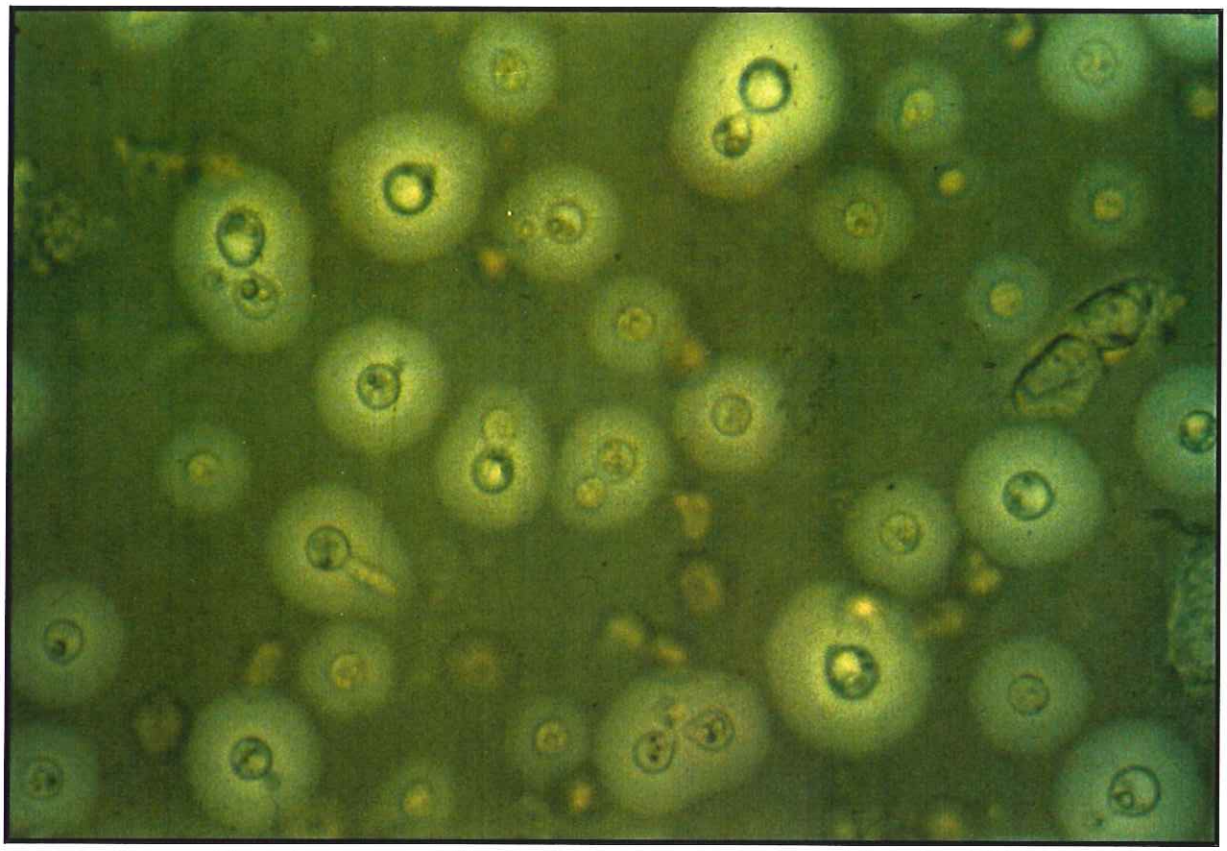
Les prélèvements subissent une centrifugation. Le culot permet l'examen direct et la culture, et le surnageant permet les examens sérologiques, en particulier la recherche des antigènes polysaccharidiques.

3.1.1.1. Examen direct

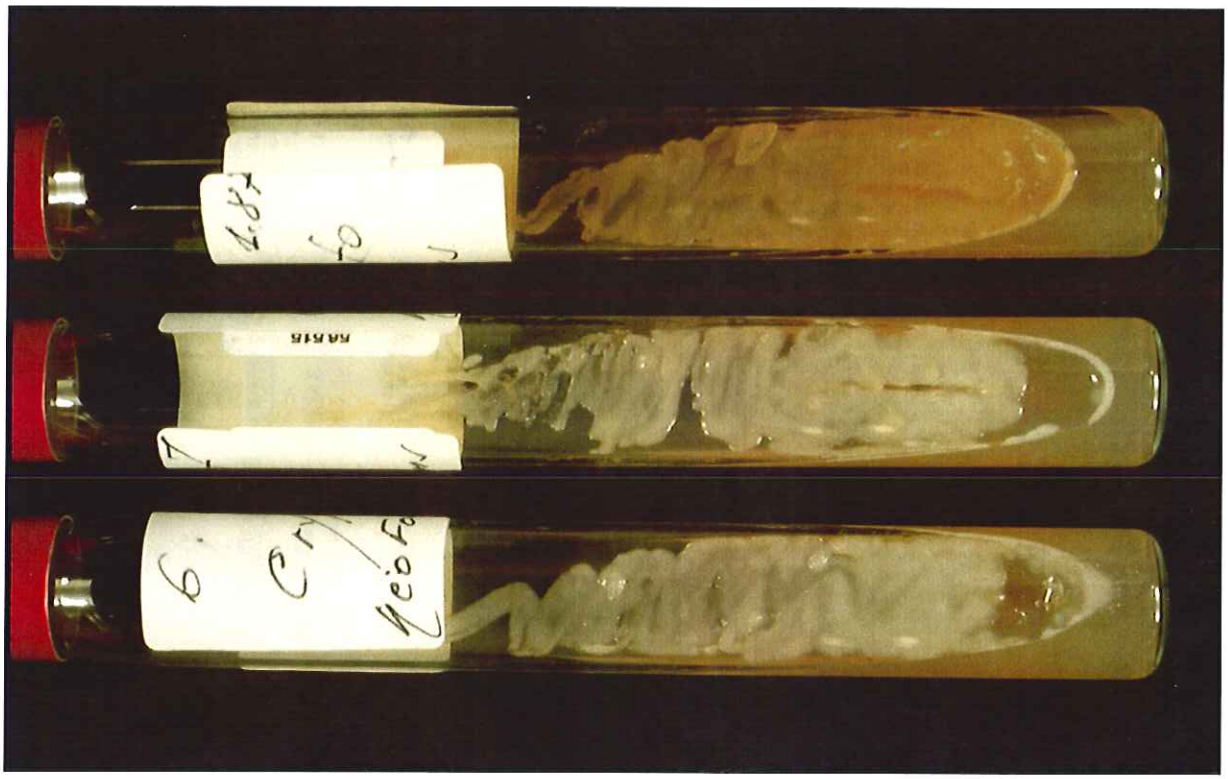
L'examen direct est effectué après coloration à l'encre de chine. Il consiste à diluer, soit le liquide suspect, soit le culot de centrifugation.

Au microscope, les levures apparaissent finement cerclées d'un halo clair (**Photo n°1**), correspondant à la capsule polysaccharidique.

La taille des levures est le plus souvent comprise entre 5 et 7 µm mais les extrêmes vont de 2 à 15 µm. Elles sont classiquement rondes et contiennent souvent des vacuoles sphériques qui sont en général bien visibles, mais le plus souvent, elles sont polymorphes. Des formes ellipsoïdes peuvent aussi être observées.



Cryptococcus Neoformans : encre de chine (x 320)



Cryptococcus Neoformans : cultures

Les levures sont, en général, uniques avec un seul bourgeon finement relié à la cellule mère. Des formes avec plusieurs bourgeons sont aussi possibles. Le bourgeonnement d'une cellule fille et la visualisation de sa capsule sont des éléments caractéristiques du diagnostic. La capsule peut être absente, le diagnostic différentiel avec les autres levures est alors plus difficile.

La présence de levures encapsulées à l'examen direct, permet le diagnostic de cryptococcose et justifie la mise en route du traitement sans attendre le résultat de la culture.

L'examen direct est aussi réalisé au cours du traitement, dans le cadre de la surveillance. La stérilisation des sites est lente et l'examen direct reste longtemps positif, malgré la disparition des symptômes. Des cadavres de levures peuvent par contre être observés. Un examen direct restant positif impose de prolonger le traitement, même si les cultures sont négatives.

3.1.1.2. Culture

Elle affirme le diagnostic. La culture est réalisée à partir du prélèvement ou du culot de centrifugation.

Le milieu habituellement utilisé est celui de Sabouraud, mais la culture est réalisable sur tous les milieux, exceptés ceux qui contiennent de l'actidione. Les géloses de Sabouraud contiennent toutes du chloramphénicol ou de la gentamicine pour éviter la contamination bactériologique pendant l'ensemencement.

La culture se positive habituellement après 3 à 5 jours d'incubation à 37°C. Les cultures négatives doivent être conservées pendant 4 semaines en incubation en raison de la croissance parfois tardive. *C. neoformans* var. *neoformans* pousse très bien à 30 et 37°C alors que la variété *gattii* pousse mieux à 30°C.

Les colonies sont crémeuses à bords réguliers, brillantes, blanchâtres devenant ocres en une semaine (**Photo n°2**). Il en existe deux types : lisse si la capsule est peu abondante, et muqueux dans le cas contraire. Des milieux liquides (Sabouraud, FungusMedium ou Isolator) peuvent être utilisés en culture. L'isolement de cryptococcus neoformans à partir de matériel très contaminé (expectorations de sujets vih-positifs) peut se faire sur un milieu sélectif, à base de graines de Niger (Guizotia abyssinica) riches en catécholamines. Le milieu à l'inositol est un autre milieu d'isolement spécifique sur lequel ne poussent que les cryptocoques. Le cryptocoque est la seule levure capable d'assimiler ce sucre.

3.1.1.3. Identification

Le genre *Cryptococcus* est caractérisé par :

- l'absence de fermentation des sucres,
- l'hydrolyse de l'urée par production d'une uréase. Cette propriété est utilisée dans le cadre d'un test d'identification à base d'urée, d'indole, et de rouge phénol. Après incubation de 3-4 heures à 35°C, le virage au rose du rouge phénol indique l'hydrolyse de l'urée et l'alcalinisation du milieu. Le milieu gélosé de Christensen enrichi en peptone, glucose, NaCl, phosphate monopotassique, renfermant de l'urée et du rouge phénol peut aussi être utilisé.
- L'assimilation de l'inositol, du glucose, du galactose, du maltose, du saccharose, raffinose.

En pratique, *C.neoformans* se différencie des autres espèces par sa croissance à 37°C, la détection de l'uréase en moins de 4 heures. En outre, il est le seul à provoquer la mort de la souris après injection intracérébrale.

Les caractéristiques biochimiques et cytologiques du LCR peuvent orienter le diagnostic. Son aspect est habituellement clair, hypertendu, le plus souvent lymphocytaire ou présentant plus rarement une formule panachée paucicellulaire, avec une hypoglycorachie, une hyperprotéinorachie, une hypochlororachie. Cependant, il peut être normal sur le plan biochimique et/ou cellulaire chez les patients très immunodéprimés.

Le sérotypage des souches est effectué dans un but épidémiologique.

3.2. IMMUNODIAGNOSTIC

3.2.1. Antigènes

La fraction antigénique majeure est constituée par un GXM. Ces antigènes polyosidiques solubles ont un grand intérêt diagnostic. Ils sont habituellement recherchés dans le sérum et le LCR, mais aussi dans les urines et le LBA.

La technique la plus courante utilise des particules de latex sensibilisées par des anticorps polyclonaux anti-cryptocoques produites par le lapin. Ces anticorps réagissent avec l'antigène polysaccharidique capsulaire présent dans l'échantillon à tester et provoquent une agglutination visible à l'œil nu.

La réaction est très sensible et très spécifique (>90%) (49) et est exceptionnellement négative. Les réactions faussement positives sont dues à la présence de macroglobuline présente dans le sang de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, syphilis, sclérodermie, psoriasis, goutte, lupus érythémateux disséminé. Le traitement du prélèvement par une protéase (pronase), permet d'éviter de ces réactions faussement positives en libérant les antigènes de

cryptocoques fixés à des complexes immuns. Des réactions croisées ont été décrites en cas d'infection par *Trichosporon.*

Outre l'agglutination des particules de latex, une autre technique Elisa est commercialisée pour la détection des antigènes de *C. neoformans*.

Ces méthodes de détection des antigènes solubles permettent de suivre la cinétique antigénique dans le sérum et le LCR et d'évaluer la réponse au traitement.

Enfin des techniques utilisant des anticorps monoclonaux se fixant sur un antigène précis donné peuvent être utilisées.

3.2.2. Anticorps

L'étude de l'immunité humorale s'est toujours heurtée à l'absence ou au très faible taux d'anticorps spécifiques sériques expliqué par la dépression immunitaire des malades, la faible antigénicité du parasite, ou la faible diffusion des anticorps en raison de l'épaisseur de la capsule.

Ces anticorps spécifiques sont très difficiles à détecter par les techniques classiques : agglutination, immunofluorescence, immunoprécipitation sur gel, Elisa.

Leur recherche dans la cryptococcose n'a pas d'intérêt.

3.2.3. Réactions cutanées

L'intradermoréaction à la cryptococcine n'est pas fiable. Les réactions croisées sont possibles en cas d'infection par d'autres champignons : *Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Coccidioïdes immitis.*

3.3. ANATOMOPATHOLOGIE

La réaction tissulaire varie d'un organe à l'autre. L'atteinte nerveuse se traduit par une réaction inflammatoire non spécifique, peu intense et la présence en grand nombre de levures. Dans d'autres organes, la réaction est à l'inverse typiquement granulomateuse avec présence d'histiocytes, de lymphocytes, de cellules géantes, de fibroblastes et de rares granulocytes. Les levures sont alors moins nombreuses.

Le cryptocoque est colorable à l'hématoxilline-éosine en rose pâle et la capsule apparaît alors comme un halot réfringent. La méthode de Gomori Grocott (imprégnation argentique) colore les levures en noir mais ne permet pas de mettre en évidence la capsule. Celle-ci peut-être colorée spécifiquement soit par le bleu alcian (elle apparaît en bleu), soit par la méthode de Mayer au mucicarmin (elle apparaît en rouge).

Au total, le seul diagnostic de certitude repose sur l'isolement de la levure en culture. Néanmoins, la détection d'antigène capsulaire dans le sang et le LCR permet actuellement un diagnostic précoce et fiable.

4. LES MOYENS THERAPEUTIQUES

Avant l'épidémie du VIH, la faible fréquence de la cryptococcose ne permettait pas la réalisation d'études et d'essais thérapeutiques. Le traitement est désormais mieux codifié pour la cryptococcose méningé, chez le patient VIH. La prise en charge de la cryptococcose chez le patient non VIH est calquée sur les protocoles des patients atteint par le VIH.

Le traitement de la cryptococcose repose sur quatre molécules principales et sur quelques molécules récentes faisant encore l'objet de recherche.

Le schéma thérapeutique est différent selon que celui-ci s'adresse à un patient VIH ou non et selon la localisation de l'atteinte.

4.1. AMPHOTERICINE B

L'amphotéricine B est connue de puis 1956. L'activité de cette molécule extraite de la culture d'actinomycètes est liée à son affinité pour la membrane de la cellule fongique.

4.1.1. Pharmacologie

L'amphotéricine B, dont la spécialité la plus ancienne est la FUNGIZONE ®, existe sur le marché sous différentes formes galéniques : injectable, suspension buvable à 10%, gélules, lotion à 3%.

L'amphotéricine B subit une résorption intestinale très faible et l'administration de 2g est nécessaire pour permettre la détection d'un taux sérique. La voie intramusculaire est relativement mal tolérée sur le plan local. Ces éléments font de la voie IV la voie de choix pour cette molécule.

Elle diffuse dans le foie, la rate, les reins, les muscles, la peau et les glandes surrénales. Sa diffusion méningée n'excède pas 4% de la dose sérique.

L'élimination se fait par voie biliaire et urinaire.

Elle est théoriquement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère.

De nombreuses interactions médicamenteuses sont possibles avec l'amphotéricine B. Les associations à éviter découlent de ses effets néphrotoxiques (aminosides), hypokaliémiques (digitaliques, laxatifs stimulants, diurétiques hypokaliémiants, glucocorticoïdes...), hépatotoxiques (zidovudine).

Les effets indésirables sont essentiellement l'insuffisance rénale et les réactions d'intolérance générale.

4.1.2. Efficacité clinique

La première démonstration de son efficacité thérapeutique dans le traitement de la cryptococcose revient à Sarosi, en 1969 qui a permis une diminution de 30% de la mortalité due à cette affection (58).

Par la suite, le premier essai prospectif comparatif, réalisé avec la 5-fluoroflucytosine, a montré la supériorité de l'association des deux molécules à l'amphotéricine B seule (5). La supériorité de l'amphotéricine B par rapport au fluconazole a aussi été montrée dans les cryptococcoses méningées chez les patients VIH (56).

Les recommandations actuelles considèrent l'utilisation de l'amphotéricine B seule comme «une alternative acceptable », à la dose de 0,7 à 1 mg/Kg/j pendant une durée de 6 à 10 semaines (55, 56).

L'efficacité de l'amphotéricine B dans les infections fongiques invasives n'est plus à prouver. L'absence de résistance significative place encore cette molécule au premier rang dans le traitement des mycoses profondes.

4.1.3. Alternatives à l'amphotéricine B

La faible diffusion de l'amphotéricine B dans les tissus méningés a conduit à l'administration de la molécule par voie intra-thécale directe. Les nombreux effets toxiques(23) de cette voie explique qu'elle est peu utilisée et réservée aux cas résistants aux traitements conventionnels(55).

De nombreuses préparations pharmaceutiques ont été proposées pour améliorer la disponibilité de la molécule et réduire sa toxicité. Les formes à dispersion colloïdale (aux Etats-Unis seulement), à complexe lipidique (ABELCET®) et à vésicules phospholipidiques (AMBISOME®) ont pour vocation de réduire la néphrotoxicité de la molécule. Seule l'amphotéricine B liposomale semble se démarquer des autres (55).

Cependant, le prix de ces molécules en limite beaucoup l'utilisation, le coût journalier du traitement allant de 40 euros pour l'amphotéricine B, à 1372 euros pour l'amphotéricine B liposomale en passant par 763 euros pour l'amphotéricine B à complexe lipidique.

4.2. FLUCYTOSINE

Cette molécule a longtemps été utilisée en monothérapie jusqu'à la mise en évidence de résistances précoces et importantes. Il existe en effet des résistances spontanées mais pouvant aussi survenir au cours d'un traitement initialement sensible (4).

La molécule est commercialisée sous le nom de ANCOTIL ® en comprimés et en injectable.

En dehors de la grossesse et des hypersensibilités connues à la molécule, il n'y a pas de contre-indication à cette molécule.

Les posologies doivent être adaptées à la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale.

Les effets indésirables sont digestifs et hématologiques (leucopénie et thrombopénie).

4.3. ASSOCIATION AMPHOTERICINE B ET FLUCYTOCINE

Cette association est basée sur deux arguments. La diffusion de la flucytosine dans les tissus méningés est bien supérieure à celle de l'amphotéricine B. Par contre, son utilisation seule est responsable de l'apparition rapide de résistances (4). Par ailleurs, l'association des deux molécules est synergique puisque la pénétration de la flucytocine est facilitée par l'amphotéricine B. La conséquence est la réduction de la dose d'amphotéricine B et donc de sa toxicité rénale. Enfin, la supériorité de l'association de l'amphotéricine B à la flucytocine a été démontrée (16). Cette association reste recommandée dans le traitement d'induction, que ce soit chez le patient VIH ou non (55).

4.4. LES AZOLES

4.4.1. MICONAZOLE

Cette molécule a été le premier azolé utilisé en thérapeutique. Il présente de nombreux inconvénients : mauvaise résorption digestive, toxicité importante par voie veineuse, liaison importante aux protéines plasmatiques, et inhibition enzymatique très forte.

Le miconazole a été progressivement abandonné dans le traitement des mycoses systémiques et n'est désormais réservé qu'à la prévention des candidoses digestives et aux dermatophytoses.

Keogh l'a néanmoins utilisé en intrapéritonéal associé au kétoconazole per os dans une localisation péritonéale de cryptococcose en 1985 (32).

4.4.2. KETOCONAZOLE

Le kétoconazole présente une excellente activité anti-cryptocoque *in vitro.* Cependant, sa tolérance, notamment hépatique, est particulièrement médiocre et de nombreuses interactions médicamenteuses en limitent l'utilisation.

Sa diffusion méningée très faible en fait une thérapeutique réservée aux cryptococcoses de localisation non-méningée pour Casadevall et Perfect. Mais il n'est pas retenu par Saag et al.(55)

4.4.3. FLUCONAZOLE

La particularité du fluconazole en dehors de sa bonne diffusion méningée est son excellente biodisponibilité par voie orale.

Commercialisé sous le nom de TRIFLUCAN®, cette molécule triazolée est absorbée à 90% par voie digestive et est très bien tolérée.

L'existence de résistances au fluconazole incite à réaliser systématiquement un antifongigramme avant tout traitement (19).

Ce traitement est recommandé à la fois chez le patient VIH ou non, à la dose de 400mg/ j pendant 10 semaines dans le traitement curatif et à la dose de 200mg dans le traitement prophylactique d'entretien du patient VIH (55).

4.4.4. ITRACONAZOLE

Cette molécule est de la même famille que le fluconazole et possède les mêmes caractéristiques pharmacologiques.

Elle n'existe que sous forme orale (SPORANOX®).

Chez le patient VIH, cette molécule est moins efficace que l'association amphotéricine B et flucytocine pour le traitement d'attaque.

4.4.5. AUTRES MOLECULES

Devant l'émergence de résistances de certaines souches de cryptocoques au fluconazole ou à la flucytocine, la recherche pharmaceutique s'oriente vers de nouvelles molécules actives contre *C. neoformans*.

Le voriconazole est actuellement disponible sous ATU (Autorisation temporaire de mise sur le marché) puisqu'une efficacité a été mise en évidence. Des essais cliniques sont actuellement en cours pour le posaconazole, le ravuconazole et la nystatine liposomale.

4.5. SCHEMA THERAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA CRYPTOCOCCOSE

Lors de la découverte de C. *neoformans* dans un liquide biologique, un bilan d'extension doit être réalisé afin de déterminer la sévérité de l'atteinte. Le statut immunitaire du patient, s'il n'est pas connu, doit aussi être documenté. La déclaration de la maladie est par ailleurs recommandée.

4.5.1. BILAN D'EXTENSION

La découverte non seulement de *C. neoformans* mais aussi de ses antigènes polysaccharidiques dans un liquide biologique doit faire rechercher une infection des autres liquides biologiques.

Le bilan d'extension comprend :

- une étude du liquide cérébro-spinal par ponction lombaire avec récupération d'au moins 20 gouttes pour examen à l'encre de chine, mise en culture et titrage des antigènes polysaccharidiques.
- Une étude des urines avec examen direct, mise en culture et éventuellement mise en évidence d'antigène polysaccharidique, la prostate constituant un réservoir de cryptocoque.
- Une hémoculture
- La réalisation d'une radiographie de thorax ainsi qu'une mise en culture des crachats et du liquide de lavage broncho-alvéolaire, si des symptômes pulmonaires sont présents.

En cas de cryptococcose neuro-méningée, la recherche de facteurs de mauvais pronostique est systématique :

- troubles du comportement, troubles de conscience, déficit moteur, crise d'épilepsie.
- Œdème papillaire ou dilatation ventriculaire diagnostiquée à la tomodensitométrie.
- Hypoglycorachie, hypocellularité inférieure à 20 / mm^3, pression intra-crânienne supérieure à 250 mm d'H_2O.

La recherche de ces facteurs de mauvais pronostic s'impose pour évaluer la sévérité de l'atteinte centrale. La surveillance de ces signes permet aussi d'évaluer la réponse au traitement.

4.5.2. STATUT IMMUNITAIRE

Le diagnostic d'infection par le cryptocoque impose un bilan immunitaire, si celui-ci n'est pas connu, à la recherche d'une immunodépression.

Une contamination par le VIH, une lymphopénie et tout autre maladie avec baisse de l'immunité cellulaire doivent être recherchées.

Le bilan d'extension et la recherche du statut immunitaire étant réalisés, le traitement est choisi selon ces deux critères.

4.5.3. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique dépend de l'existence, ou non, d'une infection neuroméningée et du statut immunitaire du patient (17, 55).

Le traitement de référence de la cryptococcose méningée, notamment chez les patients VIH est l'association de l'amphotéricine B (0.7-1 mg/kg/d) et du 5-fluoroflucytosine (100 mg/kg/j) pendant 2 semaines en traitement d'attaque, suivi d'un traitement d'entretien par un dérivé triazolé, de préférence le fluconazole à 400mg/j en une prise orale pour un minimun de 10 semaines.(17, 55). Selon le statut clinique du patient, la posologie peut ensuite être diminuée à 200mg/J de fluconazole en traitement de prévention secondaire, tant que l'immmudépression persiste (55).

L'induction du traitement d'attaque par un azolé n'est pas conseillée. Les patients immunodéprimés autres que les VIH doivent être traités de la même manière en cas de localisation neurologique.

Dans les formes graves, il a été proposé un traitement d'attaque par association de fluconazole (0,7mg/kg/j) et de 5-fluoroflucytosine (100-150 mg/kg/j en 4 perfusions) pendant 10 semaines suivi d'un traitement d'entretien par fluconazole 400mg/J (55).

Les dérivés lipidiques de l'amphotéricine B peuvent être utilisés à la place de l' amphotéricine B « classique » chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans tous les cas de cryptococcoses méningées, l'existence d'une hypertension intracrânienne implique des ponctions lombaires évacuatrices. La mesure de la pression intracrânienne devrait être systématique.

Il est recommandé que le traitement prophylactique des rechutes des patients atteints de SIDA soit pris à vie (55). Pour les patients ne tolérant pas le fluconazole, l'itraconazole (200-400 mg/j) est une alternative acceptable (55).

Le traitement par fluconazole à 200-400mg/j est proposé comme traitement de la cryptococcose pulmonaire isolée ou de l'infection du tractus urinaire chez les patients VIH (55).

Une prévention de la rechute s'impose pour tous les patients VIH positifs qui ont été traités avec succès pour une cryptococcose. Cette prévention repose d'une part sur le contrôle de la réplication virale VIH par la mise ne place d'un traitement antiviral et d'autre part sur la prise à vie d'un antifongique actif contre le cryptocoque.

Le fluconazole est la molécule de choix pour cette prophylaxie secondaire du fait de sa très bonne tolérance et sa disponibilité par voie orale.

Peu d'études ont été réalisées chez les sujets non VIH, ceux-ci étant beaucoup moins fréquents. Les schémas qui leurs sont appliqués découlent donc de ceux des patients VIH positifs.

Pour les localisations pulmonaires isolées chez les immunocompétents le traitement préférentiel est fluconazole, 200-400 mg/jour per os pendant 3 à 6 mois, en cas de symptomatologie clinique. Ce schéma thérapeutique est aussi recommandé en cas de cryptococcocémie sans atteinte du système nerveux central, d'atteinte du tractus urinaire ou de cryptococcose cutanée. Dans chaque cas, l'absence d'atteinte du système nerveux central doit être vérifiée (55).

Pour les patients ne tolérant pas le fluconazole, itraconazole (200-400 mg/jour pour 6-12 months) est une alternative acceptable (55).

Pour les patients présentant une maladie plus sévère un traitement par amphotéricine B (0.5-1 mg/kg/d) est nécessaire pour 6 à 10 semaines (55). La phase de consolidation par fluconazole peut continuer de 6 à 12 mois, selon l'état clinique du patient (55).

Le traitement par fluconazole à 200-400mg/j est proposé comme traitement de la cryptococcose pulmonaire isolée ou de l'infection du tractus urinaire chez les patients VIH (55).

Une prévention de la rechute s'impose pour tous les patients VIH positifs qui ont été traités avec succès pour une cryptococcose. Cette prévention repose d'une part sur le contrôle de la réplication virale VIH par la mise ne place d'un traitement antiviral et d'autre part sur la prise à vie d'un antifongique actif contre le cryptocoque.

Le fluconazole est la molécule de choix pour cette prophylaxie secondaire du fait de sa très bonne tolérance et sa disponibilité par voie orale.

Peu d'études ont été réalisées chez les sujets non VIH, ceux-ci étant beaucoup moins fréquents. Les schémas qui leurs sont appliqués découlent donc de ceux des patients VIH positifs.

Pour les localisations pulmonaires isolées chez les immunocompétents le traitement préférentiel est fluconazole, 200-400 mg/jour per os pendant 3 à 6 mois, en cas de symptomatologie clinique. Ce schéma thérapeutique est aussi recommandé en cas de cryptococcocémie sans atteinte du système nerveux central, d'atteinte du tractus urinaire ou de cryptococcose cutanée. Dans chaque cas, l'absence d'atteinte du système nerveux central doit être vérifiée (55).

Pour les patients ne tolérant pas le fluconazole, itraconazole (200-400 mg/jour pour 6-12 months) est une alternative acceptable (55).

Pour les patients présentant une maladie plus sévère un traitement par amphotéricine B (0.5-1 mg/kg/d) est nécessaire pour 6 à 10 semaines (55). La phase

de consolidation par fluconazole peut continuer de 6 à 12 mois, selon l'état clinique du patient (55).

PRESENTATION DES CAS CLINIQUES

1. CAS CLINIQUE N°1

Un homme caucasien, âgé de 48 ans, présentant une cirrhose évoluée, a été hospitalisé aux Urgences du CHU de Nantes, le 9 mars 1998, pour des douleurs abdominales sans syndrome fébrile.

1.1. ANTECEDENTS

Ce patient, soudeur, n'ayant jamais voyagé, présentait pour antécédents :

- Une cirrhose hépatique d'origine éthylique, classée Child C, diagnostiquée en janvier 1997 lors d'une première décompensation œdémato-ascitique sur une hépatite alcoolique aiguë. Un bilan étiologique réalisé en avril 1997, a retrouvé à l'anatomopathologie, une cirrhose hépatique évoluée, sans signes d'hépatite alcoolique aiguë grave, avec une importante surcharge pigmentaire. Le patient ne présentait pas d'hémochromatose génétique, ni d'éléments biologiques en faveur d'une maladie de Wilson, d'une cirrhose biliaire primitive ou d'une hépatite virale chronique (sérologie d'hépatite C contrôlée positive avec une PCR négative évoquant une hépatite C ancienne guérie ou un faux positif).

- Un ictère cutanéo-muqueux chronique majeur, persistant malgré le sevrage de l'éthylisme chronique.

- Un diabète de type II, diagnostiqué en janvier 1997, équilibré sous régime diabétique.

- Une insuffisance anté-hypophysaire, gonadotrope et thyréotrope, diagnostiquée en juin 1997, traitée par Levothyrox ®, attribuée à la surcharge ferrique.

- Un alcoolisme chronique sevré depuis 1997.

- Un tabagisme à 40 paquets/année.

- Un père décédé d'une cirrhose hépatique.

1.2. HISTOIRE DE LA MALADIE

Le 09 mars1998, le médecin traitant a adressé le patient aux urgences du CHU de Nantes, pour des douleurs abdominales importantes péri-ombilicales évoluant par crise depuis 5 jours, des nausées, une asthénie, une anorexie, sans syndrome fébrile. Le patient a décrit un épisode de selles noires.

Le traitement d'entrée était :

Lasilix®, Aldactone®, Avlocardyl® arrêté depuis trois jours, Levothyrox®.

1.3. SIGNES FONCTIONNELS ET EXAMEN CLINIQUE INITIAUX :

A l'examen, le patient était somnolent, fébrile à 38°C, avec une hémodynamique stable. Un flapping tremor, un ictère cutanéo-muqueux franc, des angiomes stellaires, et une circulation veineuse collatérale ont été constatés.

L'abdomen était souple, augmenté de volume avec une ascite de moyenne abondance, et une hépatomégalie indolore. Le toucher rectal n'a pas diagnostiqué de méléna. L'auscultation pulmonaire a retrouvé une diminution du murmure vésiculaire de la base gauche avec des râles crépitants. L'auscultation cardiaque était normale. Il n'y avait pas d'œdème des membres inférieurs.

1.4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

La numération sanguine, sans formule leucocytaire, a montré une anémie macrocytaire (hémoglobinémie : 12g/dl, VGM : 107 fl), une hyperleucocytose discrète à 10200/mm^3, une thrombopénie à 77000/mm^3. Le temps de prothrombine (TP) et le facteur V étaient bas, respectivement à 40 % et 48% mais identiques aux valeurs d'avril 1997. Le bilan hépatique a montré une aggravation de l'hyperbilirubinémie totale (266 UI/l) et conjuguée (116 UI/l) ainsi qu'une cytolyse discrète. L'amylasémie, la fonction rénale et le ionogramme sanguin étaient normaux.

L'échographie abdominale a retrouvé un épanchement intra-péritonéal libre et diffus, une vésicule biliaire à paroi épaisse dédoublée sans douleur élective, multi lithiasique avec un sludge. Les voies biliaires intra-hépatiques et la voie biliaire principale n'étaient pas dilatées.

La ponction d'ascite exploratrice réalisée aux urgences a montré une discrète réaction cellulaire avec quelques cellules mononuclées. L'examen bactériologique du liquide d'ascite était négatif. Les cultures sont restées stériles à 48 heures ; des résultats de cultures plus tardives de ce liquide d'ascite n'ont pas été documentés. Il n'y a pas eu de demande d'examen biochimique et parasitologique de l'ascite, ni d'hémocultures.

1.5. DIAGNOSTICS RETENUS ET PRISE EN CHARGE INITIALE :

Le diagnostic suspecté a été celui d'une péritonite bactérienne spontanée décompensant une cirrhose évoluée avec une encéphalopathie stade II.

Une antibiothérapie empirique a été débutée par Augmentin® intraveineux (1gramme, 3 fois/jour). Le patient a été transféré en gastrologie.

1.6. EVOLUTION

Le patient étant fébrile, des hémocultures ont été prélevées à J1, mais sont restées stériles après 8 jours d'observation. Une deuxième série d'hémocultures a été prélevée à J2, dont le résultat ne sera connu qu'après sept jours de culture. L'alpha-foeto-protéine sérique était normale. Une nouvelle échographie abdominale a été réalisée confirmant une ascite abondante, diffuse et une lithiase vésiculaire non compliquée.

A J4, malgré l'antibiothérapie, le patient présentait toujours une fièvre, un ictère et une encéphalopathie hépatique stade I. Le bilan biologique restait perturbé : la numération formule montrait une hyperleucocytose (12300/mm3) avec une lymphopénie à 120/mm3, une anémie macrocytaire (Hb : 11.7g/dl, VGM : 107fl) et une thrombopénie à 63000/mm3. Le TP et le facteur V ont chuté respectivement à 27% et 28%. Le ionogramme a mis en évidence une hyponatrémie à 124 mmol/l, la créatininémie était à 74 µmol/l. La CRP était élevée à 25,6 mg/l. La radiographie pulmonaire retrouvait une pneumopathie de la base droite. L'antibiothérapie a été modifiée et une bi-antibiothérapie par Oflocet®-Flagyl® en intraveineux a alors été débutée.

A J6, le patient était apyrétique, mais toujours très ralenti, sans flapping tremor. Le score de la classification de Child a été évalué à C14. Après avis pneumologique pour un épanchement pleural, un traitement par furosémide a alors

été prescrit. Un écho-doppler des membres inférieurs a permis d'éliminer une suspicion de phlébite.

A J8, le patient restait apyrétique, mais le bilan biologique s'était aggravé avec apparition d'une insuffisance rénale (créatininémie : 125 µmol/l) avec persistance d'une hyponatrémie (123 mmol/l), augmentation de l'hyperleucocytose à 16900/mm^3 avec une lymphopénie à 310/mm^3 et une polynucléose neutrophile, une chute de l'hémoglobinémie à 10g/dl et une thrombopénie à 85000/mm^3. Le TP et le facteur V ont chuté respectivement à 15% et 18%.

Le flacon d'hémoculture aérobie, prélevée à J2, a révélé la présence de levures après 6 jours de culture. Un traitement par fluconazole en intraveineux 200mg deux fois /jour a été débuté. *C. neoformans* a été identifié, de sérotype D, sensible au fluconazole avec une CMI à 6 mg/l.

L'état du patient a continué à se dégrader. Il a présenté à J10, un épisode d'hémorragies digestives avec chute de l'hémoglobinémie à 9,4 g/dl, une hyperleucocytose à 12800/mm3 avec une lymphopénie à 720/mm^3, une thrombopénie à 59000/mm^3. L'hyponatrémie était à 127 mmol/l, et la créatininémie à 127 mmol/l. Le bilan hépatique a montré une augmentation de la bilirubine totale (352 mmol/l), de la bilirubine conjuguée (216 mmol/l), des GGT (61 UI /l), mais sans cytolyse hépatique et sans augmentation de l'amylasémie. Le patient a été transfusé à plusieurs reprises. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale n'a pas pu être réalisée. L'épanchement pleural gauche s'est majoré. Le TP étant inférieur à 30%, il n'a pas été ponctionné. Un traitement par hydrocortisone et 9 alpha-hydrocortisone a été prescrit pour une suspicion d'insuffisance surrénalienne (antécédents, asthénie et douleurs abdominales). La fonction rénale et la natrémie s'étaient normalisées.

Cependant le patient apyrétique restait toujours très asthénique, ictérique, avec un TP abaissé à 11%. L'échographie abdominale a retrouvé une vésicule biliaire lithiasique non douloureuse, sans dilatation des voies biliaires en faveur d'une éventuelle migration lithiasique.

A J14, l'ictère s'était encore accentué, avec un flapping tremor. Le toucher rectal a retrouvé un méléna et du sang frais. L'hémoglobinémie a chuté à 9,9 g/dl. L'examen direct mycologique des urines (état frais, encre de chine) était négatif. Le liquide d'ascite ponctionné était transsudatif (protides 6g /l) avec 64 éléments à prédominance lymphocytaire (90%). Les examens directs parasitologique (encre de chine, état frais) et bactériologique du liquide d'ascite étaient négatifs. La recherche d'antigène cryptocoque était négative dans le sang et l'agglutination était non spécifique dans le liquide d'ascite. Le patient a continué à s'aggraver cliniquement et biologiquement.

A J15, une encéphalopathie stade II non fébrile est apparue avec une tachycardie. La NFS a montré une anémie à 11,2 g/dl, une hyperleucocytose à 25000/mm3 avec 1500 lymphocytes/mm3, une thrombopénie à 48000/mm3 et un TP très bas à 10%. La fonction rénale s'est à nouveau aggravée (créatinémie à 103 mmol/l) et le ionogramme était perturbé avec une hyperkaliémie à 6,2 mmol/l et une hypernatrémie à 142 mmol/l.

Le patient est décédé dans un tableau d'insuffisance hépatique aiguë à J16. Il n'y a pas eu d'autopsie. En post mortem, *C. neoformans* a été identifié après 10 jours de culture, par l'examen parasitologique des urines, prélevées 6 jours après le début du traitement par fluconazole. *C. neoformans* a été identifié dans le liquide d'ascite, après 15 jours de culture, et 11 jours de traitement par fluconazole. Aucune

ponction lombaire n'a été réalisée en raison du TP très abaissé. La sérologie VIH, réalisée avec la sérothèque d'hépatite C, était négative.

Au total, un patient âgé de 48 ans, non VIH, atteint de cirrhose hépatique sévère d'origine éthylique, a présenté une cryptococcose systémique avec une localisation péritonéale et urinaire. Le diagnostic de cryptococcose n'a pas été évoqué avant la découverte fortuite sur un examen bactériologique. Le diagnostic de localisation péritonéale n'a été réalisé qu'en post-mortem à J15 des cultures de liquide d'ascite. L'évolution a été fatale

2. CAS CLINIQUE N°2

Un patient caucasien âgé de 81 ans, présentant une cirrhose évoluée, a été hospitalisé pour un syndrome fébrile le 28 août 2000, à l'hôpital des Diaconesses (Paris).

2.1. ANTECEDENTS

Ce patient, retraité, ancien receveur des postes, présentait pour antécédents :

- une hypertension artérielle traitée,

- un diabète de type II, équilibré sous régime diabétique,

- Une cholécystectomie avec anastomose cholédoco-duodénale pour lithiases de la voie biliaire principale, en décembre 1994.

- Une cirrhose hépatique d'origine virale B découverte fortuitement lors de la cholécystectomie.

- Une hépatite B guérie.

- Plusieurs épisodes de décompensation œdémato-ascitique (DOA) d'évolution favorable sous traitement ambulatoire : mise au repos, régime sans sel et diurétiques.

- Un carcinome hépatocellulaire (nodule de 2 cm à la face antérieure du segment VIII sous capsulaire) opéré par résection segmentaire en janvier 1999, avec récidive probable diagnostiquée en janvier 2000 (élévation de l'αFP, opacité d'allure tumorale sous capsulaire du dôme hépatique à l'échographie abdominale).

- Un épanchement pleural gauche chronique apparu en octobre 1999, transsudatif, non néoplasique, exploré en janvier 2000.

- Une anémie macrocytaire chronique hémolytique d'étiologie auto-immune ou mécanique diagnostiquée en octobre 1999, nécessitant des transfusions itératives.

- Plusieurs hospitalisations pour des épisodes d'encéphalopathie hépatique : Une hospitalisation du 12 au 23 février 2000, pour une encéphalopathie hépatique non fébrile stade I régressant rapidement après transfusion sanguine.
Une hospitalisation du 30 mai au 10 juin 2000, pour une encéphalopathie hépatique stade II fébrile, sur une suspicion d'infection urinaire à la bandelette urinaire, non confirmée par les culture, mais d'évolution favorable sous antibiothérapie. Le patient est sorti sous antibiothérapie prophylactique.

2.2. HISTOIRE DE LA MALADIE

Une hospitalisation du 2 août au 16 août 2000, pour une DOA fébrile dont étiologie était une infection urinaire à *Escherichia coli* associée à une infection du liquide d'ascite à *Enterococcus faecalis*, d'évolution favorable sous Oflocet® et Clamoxyl®, bi-antibiothérapie prescrite jusqu'au 26 août.

Le 27 Août 2000, le patient a présenté un pic fébrile à 39°C. Il a été hospitalisé par son médecin traitant le 28 Août.

Son traitement d'entrée associait d'Aldactone®, Spéciafoldine®, Flagyl®, Duphalac®. L' Oflocet® et le Clamoxyl® ont été arrêtés le 26 août.

2.3. SIGNES FONCTIONNELS ET EXAMEN CLINIQUE INITIAUX :

A l'entrée, le patient était apyrétique. Il n'était pas dyspnéique, ne toussait pas. L'examen clinique a retrouvé une ascite, une éventration ombilicale indolore, des œdèmes des membres inférieurs.

2.4. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

La radiographie pulmonaire a montré un épanchement pleural bilatéral de moyenne abondance.

A La NFS, on retrouvait des leucocytes à 9600/mm^3 avec 77% de polynucléaires neutrophiles et 11% de lymphocytes, une anémie normocytaire (Hb à 8,4g/dl, VGM à 92,5 fl) et une thrombopénie à 86000/mm^3.

La CRP était élevée à 77 mg/l.

Le bilan hépatique a montré une cytolyse hépatique (ASAT à 67 UI/l, ALAT à 58 UI/l), une bilirubine totale (142 UI/l) et bilirubine conjuguée (68 UI/l) stables comparées aux résultats antérieurs, une augmentation de l'αFP (1640 ng/ml). Le TP était à 46%.

La fonction rénale était normale.

Le liquide d'ascite contenait 82 éléments nucléés/mm^3 (50% de macrophages, 6% de polynucléaires neutrophiles), 26g/l de protides, et aucun germe n'a été retrouvé à l'examen direct.

L'épanchement pleural droit a été ponctionné, et a montré : 2000 éléments nucléés/mm3 (39% de polynucléaires neutrophiles, 15% de lymphocytes, 45% de macrophages), 26g/l de protides, une absence de germe au direct.

Devant l'apyrexie à l'entrée, il a été décidé de garder le patient en hospitalisation pour surveillance de la courbe de température avant d'initier toute antibiothérapie.

2.5. EVOLUTION

Au quatrième jour d'hospitalisation, le patient était fébrile à 38,5°C. Deux hémocultures ont été prélevées, puis un traitement par Augmentin®-Oflocet® en intra-veineux a été prescrit (Les hémocultures sont restées stériles à J8).

A J5, le patient était apyrétique. Le liquide d'ascite et le liquide pleural prélevés à J0, ensemencés en flacons d'hémocultures, ont révélé la présence de levures après 5 jours de culture. Un traitement par Triflucan® iv (400mg/j) a été débuté. *C. neoformans*, de sérotype A, a été identifié et un traitement par fluconazole a été prescrit pendant 2 mois à 400mg/j per os, puis à 200mg/j à vie. La recherche dans le sérum d'antigène soluble de *Cryptococcus neoformans* par agglutination a été négative.

A J6, l'ECBU était positif à *Candida glabrata* et *Candida albicans*.

A J9, l'épanchement pleural droit a été ponctionné, un avis pneumologique a rapporté l'épanchement pleural à un transsudat (protides 26g/l) initialement d'origine hépatique, surinfecté à levures.

A J14, des douleurs de hanches ont révélé une fracture engrenée du col fémoral droit, motivant le transfert du patient en orthopédie pour ostéosynthèse.

A J24, le patient de retour dans le service était apyrétique, mais présentait une ascite et un ictère cutanéo-muqueux persistants. Son traitement comportait toujours du fluconazole per os.

DISCUSSION

La cryptococcose péritonéale est une affection rare. Les localisations habituelles sont neuro-méningées et pulmonaires. Trente-trois cas de cryptococcoses péritonéales ont été rapportés dans la littérature de 1951 à 2002 par 27 auteurs.

1. TERRAIN

La cryptococcose se développe essentiellement chez les patients présentant un terrain associé à une immunodépression cellulaire sous-jacente.

Le principal facteur favorisant de la cryptococcose est l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise (VIH), il représente 80% des cas de cryptococcoses recensés au Centre National de Référence Mycologie et des Antifongiques depuis 1985 (45). Chez les patients non VIH, les facteurs prédisposants habituellement retrouvés sont les néoplasies, principalement les hémopathies lymphoïdes, les traitements immunosuppresseurs, notamment la corticothérapie, la transplantation d'organe et la sarcoïdose (17, 19, 37). Parmi les 33 cas de cryptococcose péritonéale de la littérature, 16 cas présentent ces facteurs de risques « classiques » de cryptococcose, et 17 patients des facteurs favorisants de cryptococcose beaucoup plus rares **(tableau 1)**.

Parmi les 16 cas ayant des facteurs « classiques » favorisant la cryptococcose, quatre patients avaient une sérologie VIH positive (33, 62, 63, 71), dont deux cas au stade du SIDA (62, 63). Les patients atteints par le VIH sont peu nombreux comparés à la fréquence habituelle de cette pathologie dans la cryptococcose. Cependant, dix-neuf patients, parmi les 33 cas de cryptococcose péritonéale, n'ont pas de statut sérologique VIH précisé par les auteurs (9, 10, 31, 32, 34, 39, 41, 43, 44, 50, 52, 57, 61, 63, 69, 70, 73). Une infection VIH ne peut être exclue chez ces patients. Ainsi, le patient de Crum et al., âgé de 35 ans, militaire, sans facteur de risque évident est décédé d'une cryptococcose méningée et péritonéale diagnostiquée à l'autopsie. Le cas a été publié en 1981, année d'apparition des premiers cas de SIDA (10). Neuf autres cas ont été publiés avant la découverte du VIH entre 1951 et 1983, expliquant l'absence de données sur cette maladie chez ces patients (9, 10, 32, 34, 41, 50, 57, 69, 70, 73) et parmi eux, cinq cas ont été publiés de 1981 à 1983 (9, 10, 34, 41, 50), année d'identification du virus. Néanmoins, trois cas ont été rapportés entre 1951 et 1973 avant les premiers cas d'infection par le VIH (9, 57, 70, 73). Bien que rapportés entre 1983 et 1994, la sérologie VIH n'est pas précisée par les auteurs chez les neuf patients insuffisants rénaux présentant une cryptococcose péritonéale (31, 32, 34, 39, 43, 44, 61, 69), exception faite du patient de Yinnon (72). Toutefois il est probable qu'une séropositivité aurait été signalée. Yinnon (72) dans sa revue de littérature de cryptococcose péritonéale classe huit de ces neuf patients en insuffisance rénale, sérologiquement VIH-négatifs (31, 32, 34, 43, 44, 61, 69). De plus, huit cas de cryptococcose péritonéale sans sérologie VIH, présentent d'autres facteurs de risque classiques évidents de cryptococcose comme une corticothérapie (39, 41, 50, 61, 70) ou une chimiothérapie (63, 73). Par ailleurs, la somme des patients VIH positifs

et de tous les patients possiblement VIH parmi les cas de cryptococcose péritonéale reste malgré tout inférieure à l'incidence habituelle du VIH dans la cryptococcose. Ainsi l'infection VIH ne semble pas être le terrain principal de la cryptococcose péritonéale.

Les autres terrains « classiques » retrouvés sont une corticothérapie, des hémopathies (leucémie, lymphome), une chimiothérapie.

Huit des seize patients à risque élevé étaient depuis plus d'un mois, traités par corticothérapie (11, 25, 39, 41, 50, 61, 70, 72), excepté un cas (70). Ce patient n'était traité que depuis 3 jours pour un lupus érythémateux disséminé. Certains de ces patients présentent donc d'autres risques favorisants de cryptococcose : un séminome (25), un lupus érythémateux disséminé pour deux patients (61, 70), une splénectomie (11).

Les pathologies des trois patients traités par chimiothérapie sont un lymphome malin (63), un cancer du sein (63), une leucémie aiguë (73), trois facteurs de risque de cryptococcose.

Pour un patient, le facteur favorisant n'est pas clairement précisé. Ce cas est inclus dans un groupe de patients non VIH, présentant soit une transplantation d'organe, soit une néoplasie pulmonaire, soit une cirrhose (68). L'auteur ne précise pas le terrain de ce cas de cryptococcose péritonéale.

La notion d'un contact avec des oiseaux, facteur de risque de contamination possible, est rapportée seulement chez trois patients : un patient est colombophile (70) et pour deux patients, l'absence de contact est retrouvée à l'interrogatoire (10, 52). Morris et al. suggère une possible contamination iatrogène de leur patient, par contact avec les pigeons présents autour de l'hôpital (44).

Ainsi, l'existence d'un terrain « classique » peut expliquer la survenue d'une cryptococcose, même de localisation péritonéale, chez ces 17 patients.

Parmi les 16 patients sans facteur de risque « classique » des 33 cas de cryptococcoses péritonéales relevés dans la littérature (tableau n°1), huit présentent une hépatopathie chronique (8, 9, 30, 38, 52), sept patients ont une insuffisance rénale terminale traitée par dialyse péritonéale (31, 32, 34, 43, 44, 61, 69, 72). Chez un patient, aucun facteur prédisposant n'est retrouvé (57). Enfin, le diabète est une facteur supplémentaire retrouvé chez cinq patients (8, 31, 32, 44, 61).

Les étiologies des huit hépatopathies chroniques sont un cas d'hépatite B chronique active (8) et sept cas de cirrhoses. Ces cirrhoses ont pour étiologie un éthylisme chronique associée à une hépatite B pour trois patients (8, 9, 52) et une cirrhose post-hépatite C pour un patient (38). Pour trois patients l'étiologie n'est pas précisée (30, 38). La cirrhose est habituellement un facteur favorisant rare de cryptococcose. La cirrhose est pourtant le terrain principal de sept des 16 cas de cryptococcose de localisation péritonéale sans facteur « classique ». Ainsi, Mabee et al. suggèrent que la cirrhose constitue un facteur de risque de cryptococcose péritonéale (38).

Parmi les cas de cryptococcose péritonéale sans facteur de risque « classique » huit patients présentent une insuffisance rénale terminale. Tous sont traités par dialyse péritonéale en ambulatoire. A l'origine de l'insuffisance rénale terminale on retrouve deux cas de diabète (32, 44), une hypertension artérielle (31) et un cas associant les deux (61). Un patient présente une polykystose rénale (43). L'étiologie de l'insuffisance rénale du cas rapporté par Wang (69) n'est pas précisée. Il en est de même pour le patient rapporté par Kraus (34) dont on sait toutefois qu'il n'est pas diabétique. Aucun de ces patients en insuffisance rénale ne présente de facteur de risque « classique » de cryptococcose. Au total, sur seize cas sans facteur de risque « classique », sept sont insuffisants rénaux en dialyse péritonéale ambulatoire. Les cas de cryptococcose dans la littérature chez des patients en insuffisance rénale sont exceptionnels. En effet, les infections fongiques ne représentent que 9,8% des infections des patients en dialyse péritonéale et des patients en hémodialyse, et parmi celles-ci seulement 8% sont des cryptococcoses, uniquement chez des patients traités par dialyse péritonéale et non par hémodialyse (1). La dialyse péritonéale pourrait ainsi constituer un facteur favorisant la cryptococcose péritonéale.

Un cas publié en 1963 ne semble n'avoir aucun terrain prédisposant (57). Cependant, l'auteur n'exclut pas une hépatite virale devant la nécrose hépatique globale retrouvée à l'anatomopathologie, les sérologies hépatiques n'étant pas réalisées à cette époque.

Le diabète, autre facteur de risque potentiel de cryptococcose (40, 59), est retrouvé chez 5 patients sans facteur de risque « classique » de cryptococcose (8, 31, 32, 44, 61). Chez trois patients, ce diabète est responsable de l'insuffisance rénale de ces patients (32, 44, 61). Ce diabète sévère pourrait faire craindre un risque infectieux majoré chez les sujets dialysés péritonéaux. Pourtant la dialyse péritonéale chez le patient en insuffisance rénale d'origine diabétique a été proposée comme alternative satisfaisante pour le traitement du diabète. Elle se révèle efficace, bien tolérée, et présente peu de complications (3, 21). De plus, le risque de péritonite d'origine bactérienne ou fongique chez les patients dialysés péritonéaux n'est pas plus élevé chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques (3, 34, 67). Enfin, seulement un patient, parmi les sept sujets souffrant de cirrhose sans facteur de risque « classique », était diabétique. Le diabète ne semble donc pas être un élément favorisant déterminant dans la survenue de la cryptococcose péritonéale. Nos deux patients présentaient un diabète de type II, mais bien équilibré sous régime diététique.

Les terrains retrouvés chez les 16 patients sans facteur de risque « classique » sont principalement des hépatopathies, comme notre cas n°1 et des insuffisances rénales terminales traitées par dialyse péritonéale ambulatoire.

Par ailleurs, parmi les 17 cas de cryptococcose péritonéale à « risque classique », 12 patients présentent en plus de leurs facteurs de risque « classique » de cryptococcose, une hépatopathie ou une insuffisance rénale. Neuf patients sont atteints d'hépatopathie, 6 cirrhoses hépatiques (11, 41, 62, 63), une hépatite chronique de type virale non précisée (50), et trois patients présentent une

insuffisance rénale terminale traitée par dialyse péritonéale ambulatoire (39, 61, 72). Notre patient n°2 présentait également un facteur classique de cryptococcose, un hépatocarcinome, associé à une cirrhose post-hépatite B. La sérologie VIH de nos deux patients était négative.

		Facteurs rares favorisant la cryptococcose						
		Hépatopathie		Dialyse péritonéale		Autres		Nombre de cas de CP**
Fcfc*	VIH	**2**	(62, 63)	**0**		**2**	(33, 71)	**4**
	Corticothérapie	**3**	(11, 41, 50)	**3**	(39, 61, 72)	**2**	(25, 70)	**8**
	Chimiothérapie et néoplasie	**2**	(63)	**0**		**1**	(73)	**3**
	Autres Fcfc*	**0**		**0**		**2**	(10, 62)	**2**
	Nombre de cas sans Fcfc*	**8**	(8, 9, 30, 38, 52)	**7**	(31, 32, 34, 43, 44, 61, 69)	**1**	(57)	**16**
	Nombre de cas de CP**	**15**		**10**		**8**		**33**

* Fcfc : facteur « classique » favorisant la cryptococcose. ** CP : cryptococcose péritonéale.

Tableau 1 : TERRAINS DES CAS DE CRYPTOCOCCOSES PERITONEALES DANS LA LITTERATURE.

Au total, parmi les 33 patients présentant une cryptococcose péritonéale, dix patients sont en dialyse péritonéale en ambulatoire, dont sept sans autre terrain favorisant majeur. Quinze patients souffrent d'une hépatopathie chronique, essentiellement des cirrhoses, comme nos deux patients, dont huit sans autre terrain favorisant majeur. Il ressort de cette revue de littérature que la cirrhose et la dialyse péritonéale semblent représenter les principaux facteurs favorisants de la cryptococcose péritonéale.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

Une baisse de l'immunité cellulaire, notamment une lymphopénie, peut expliquer chez les patients atteints d'hépatopathie chronique ou d'insuffisance rénale le développement d'une cryptococcose, après une contamination par *C. neoformans*.

Chez les patients de la littérature le taux lymphocytaire (en valeur absolue) est rarement précisé (52, 62, 63, 72). Ce taux est normal pour deux d'entre eux, un patient cirrhotique et un patient dialysé (52, 72), et le taux de lymphocytes CD4 n'est précisé que chez deux patients atteints par le VIH, abaissé respectivement à 93/mm3 et 75/mm3 (62, 63). Notre patient N°1 présentait une lymphopénie durant son hospitalisation qui n'existait pas un an auparavant.

Chez les patients cirrhotiques, des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré une dépression de l'immunité cellulaire quantitative et qualitative (27, 47). Une déficience du complément sérique (2), du chimiotactisme (13) et de la réponse lymphocytaire (26) a ainsi été rapportée. De plus ces patients présentent souvent une dénutrition,

facteur supplémentaire altérant l'immunité cellulaire (15, 61). De la même manière, les hépatites virales semblent diminuer l'immunité cellulaire. La réponse immunitaire des lymphocytes et des macrophages semble être altérée dans l'hépatite B (53). Parmi les patients sans facteur « classique » favorisant la cryptococcose, le type viral n'est pas précisé pour un patient souffrant d'hépatite virale chronique active (48), cinq présentent en effet une hépatite virale B chronique active (8, 9, 52), trois patients présentent une hépatite C chronique (11, 38, 63). Ainsi El-Serag et al. suggèrent la sensibilité particulière des patients porteurs d'hépatite C chronique aux infections par *C. neoformans* (21). Les hépatites virales semblent être un élément supplémentaire aggravant l'immunodépression cellulaire des ces patients. Les patients souffrant de cirrhose hépatique, notamment d'origine virale, présentent donc un déficit de l'immunité cellulaire qui pourrait favoriser le développement de *C. neoformans*.

Chez les patients en insuffisance rénale terminale la dénutrition protéique et l'hyperurémie ont des effets délétères sur l'immunité cellulaire (39). Le plasma des patients urémiques diminue l'adhésion macrophagique et la phagocytose (32). Ces éléments suggèrent une sensibilité particulière au cryptocoque des patients en insuffisance rénale. De plus, un seul de cas de cryptococcose chez un patient en hémodialyse est rapporté dans la littérature, les autres cas de cryptococcoses rapportés chez les patients en insuffisance rénale concernent des insuffisances rénales terminales traitées par dialyse péritonéale. Par ailleurs, le cryptocoque utilise la créatinine comme source d'azote, assimile le glucose, et hydrolyse l'urée (14). Ainsi, le taux élevé de ces trois molécules dans le dialysat péritonéal pourrait favoriser la croissance du cryptocoque (61). Cependant, si l'immunodépression

cellulaire chez ces patients en insuffisance rénale suggère une sensibilité de ces patients à *C. neoformans*, l'incidence de cette infection reste en pratique faible sur ce terrain (1). Ainsi la dialyse péritonéale joue peut-être un rôle plus important que la pathologie elle-même dans la survenue de la cryptococcose péritonéale.

Si l'immunodépression cellulaire favorise le développement de l'infection chez les patients atteints de cryptococcose péritonéale, la voie de contamination utilisée par le cryptocoque pour expliquer la localisation péritonéale n'est pas clairement définie.

La contamination a pu se faire par voie pulmonaire avec une dissémination secondaire au péritoine. La voie pulmonaire est le mode de contamination le plus fréquemment admis par inhalation de particules infectantes. La taille des particules de *C. neoformans,* mesurant 0,6-3,5µm de diamètre, permettrait au cryptocoque de pénétrer au niveau alvéolaire. Ces particules ont été isolées dans des aérosols produits à partir de sols ou de fientes de pigeons (37). Elles sont donc disséminées dans l'atmosphère et peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires après inhalation. Ainsi, des petites lésions pulmonaires, sans signe clinique évident de cryptococcose, ont été constatées accidentellement chez des patients exposés (37). Mais généralement, une fois inhalées elles passent inaperçues sauf en cas d'inoculum massif ou de terrain immunodéprimé permettant au cryptocoque de se développer. La cryptococcose pulmonaire est la deuxième forme clinique de cryptococcose après la forme neuro-méningée (17). Cependant *C. neoformans* n'a été retrouvé que dans 24% des liquides de lavages broncho-alvéolaires réalisés chez 79% des patients (n=143) développant une cryptococcose (36). Aucun foyer pulmonaire n'a été retrouvé à l'autopsie du patient de Crum et al. atteint de méningite à cryptocoque et

de cryptococcose péritonéale (10). Par ailleurs, la recherche de cryptocoques dans les poumons de patients décédés de cryptococcose n'est positive que dans 45% des cas (37). Les patients de la littérature, souffrant de cryptococcose péritonéale, présentent rarement de signes cliniques pulmonaires (31, 57, 61, 68, 73), mais l'analyse de la radiographie pulmonaire est rarement précisée par les auteurs (11 radiographies pulmonaires précisées par les auteurs sur 33 malades)(10, 31, 41, 52, 61, 62, 70, 72, 73). La contamination pulmonaire a pu passer inaperçue chez les patients de la littérature souffrant de cryptococcose péritonéale, comme c'est fréquemment le cas. Nos deux patients présentaient une symptomatologie pulmonaire clinique et radiologique, avec un liquide pleural positif à *C. neoformans* pour le deuxième patient, symptomatologie compatible avec une éventuelle porte d 'entrée pulmonaire.

Une contamination iatrogène par voie cutanée peut être évoquée, car les deux terrains préférentiels de la cryptococcose péritonéale ont en commun des ponctions péritonéales réalisées, lors de la pose du cathéter de dialyse chez les patients en dialyse péritonéale et lors des ponctions du liquide d'ascite chez les patients souffrant de cirrhose. La voie cutanée est en effet le deuxième mode de contamination reconnu (45, 46). Des cryptocoques saprophytes de la peau ont été décrits mais ne sont pas de variété *neoformans*. Par ailleurs, les cryptococcoses cutanées par inoculation directe sont très rares et ont été décrites suite à des traumatismes locaux avec un matériel contaminant, même chez des sujets immunocompétents (46). De plus, tous les cas de cryptococcose péritonéale sont survenus chez des patients en dialyse péritonéale et non en hémodialyse. La dialyse péritonéale peut être réalisée à domicile par les patients, ce qui majore les risques de fautes d'asepsie. Une contamination lors du changement de poche du dialysat ne

peut être totalement exclue. Cependant, la contamination semble peu envisageable lors de la pose d'un cathéter de dialyse ou d'une ponction d'ascite car cela supposerait une contamination du matériel ou une peau souillée par des particules infectantes. Or ces gestes invasifs sont réalisés en respectant des règles d'asepsie stricte, les cathéters de dialyse sont posés au bloc opératoire. De plus certains patients ont présenté des cryptococcoses péritonéales sans ponction abdominale, le diagnostic ayant été fait à l'autopsie (9, 50, 57, 73) ou lors d'une laparotomie (25). Ainsi, une contamination lors de l'effraction cutanée des ponctions péritonéales ou de la pose du cathéter de dialyse ne semble pas être le mode de contamination des patients atteints de cryptococcose péritonéale.

La contamination par voie digestive pourrait expliquer la localisation péritonéale de la cryptococcose. Des cas de cryptococcoses de localisation colique (28, 66) et oesophagienne (29) ont été décrits. La contamination par voie digestive pourrait expliquer la tumeur inflammatoire colique cryptococcique découverte chez le patient de Clift et al. présentant une cryptococcose péritonéale (9). Des cas d'aliments contaminés par *C. neoformans* et de présence occasionnelle de *C. neoformans* dans des fèces humaines ont été décrits (37). Une fois ingéré, *C. neoformans* passerait la barrière digestive par translocation et ensemencerait le péritoine par inoculation directe ou secondairement après passage systémique (9, 38, 62). Une altération de la muqueuse digestive, lors d'une corticothérapie ou d'un ulcère gastroduodénal par exemple, a ainsi été suggérée comme facteur de translocation, l'antibiothérapie a aussi été proposée comme facteur de translocation, comparativement à la survenue des candidoses systémiques. Douze patients des cas de cryptococcose de la littérature (8, 9, 11, 38, 39, 41, 52, 63, 70), ainsi que nos deux cas ont été traités par de multiples antibiothérapies. Par ailleurs, Takos et al.

(65) ont provoqué expérimentalement chez des singes une cryptococcose disséminée après ingestion d'une dose infestante de cryptocoques. La contamination du péritoine par voie digestive ne peut donc être totalement exclue.

Pour un seul patient le mode de contamination du péritoine est très suspecte d'infection iatrogène : une dérivation ventriculo-péritonéale a été posée devant une hypertension intracrânienne. Une fois le diagnostic de cryptococcose méningée posée et le patient traité, la dérivation a été enlevée. Malgré tout, l'état du patient s'est dégradé. L'autopsie à révélé deux sites d'infection, le système nerveux central et le péritoine (10).

Ainsi, le mode de contamination par *C. neoformans* reste incertain. L'hypothèse la plus probable pour la contamination du péritoine est une réactivation d'un foyer quiescent de cryptocoque, lors d'une baisse de l'immunité avec dissémination hématogène. Ainsi chez un patient, la cryptococcose péritonéale est survenue 2 ans après une cryptococcose méningée traitée avec des cultures de LCR et des hémocultures post-traitements négatives (25). Les cultures de contrôle du LCR étaient pourtant négatives. La cryptococcose péritonéale représenterait alors une localisation secondaire de la dissémination hématogène.

La cryptococcose disséminée est définie par l'infection de deux sites et plus (36). Sur les 33 cas de cryptococcose péritonéale de la littérature, 22 présentaient au moins deux sites infectés par *C. neoformans* **(Tableau 2)**. Parmi ces 22 cas de cryptococcose péritonéale disséminée, **6** cas sont en insuffisance rénale dialysée, 12 patients souffrent d'hépatopathie chronique. Ainsi l'étude de Jean et al.(30) démontre que la cirrhose est un facteur de risque majeur de septicémie à *C. neoformans* (30). D'autres auteurs considèrent également la cirrhose comme un indicateur de dissémination de cryptococcose (8, 9, 51).

	Hépatopathie		Dialyse péritonéale		Autres		
Sang	**9/11**	(8, 11, 30, 38, 41, 50, 52, 62, 63)	**3/5**	(31, 39, 61, 72)	**2/3**	(25, 70, 71)	**14/19***
LCR	**3/7**	(9, 11, 38, 41, 52, 62)	**5/5**	(31, 39, 61, 72)	**2/4**	(10, 25, 70, 71)	**10/16***
Urines	**2/2**	(38, 63)	**2/2**	(39, 72)			**4/4***
LBA	**1/1**	(38)			**1/1**	(68)	**2/2***
Dissémination à l'autopsie					**3/3**	(57, 73)	**3/3***
Nombre de CD **/ CP***	**12/15**	(8, 9, 30, 38, 50, 52, 63)	**6/10**	(31, 39, 61)	**6/8**	(10, 25, 68, 71, 73)	**22/33**

* un même patient a plusieurs localisations

**CD : cryptococcose disséminée ; ***CP : cryptococcose péritonéale

Tableau 2 : CAS DE CRYPTOCOCCOSE PERITONEALE DISSEMINEE PARMI LES PATIENTS SOUFFRANT DE CP DANS LA LITTERATURE.

Cependant les dix cas restants ne sont pas tous des localisations péritonéales uniques (8, 32-34, 41, 43, 44, 63, 69, 70). En effet le bilan d'extension infectieux n'est pas précisé pour six patients (hémocultures, liquide céphalo-rachidien, recherche d'antigène cryptococcique)(8, 32-34, 43, 44). Le bilan est incomplet pour un patient (41), et le résultat sérologique est discordant de la culture (antigène positif et culture négative) pour deux patients (25, 69, 70). La variété du cryptocoque retrouvé chez l'un de ces deux patient n'est pas précisée (69). L'évolution du patient a été excellente. Or des cas exceptionnels de cryptococcose péritonéale de bon pronostic à *Cryptococcus neoformans* var. *laurentti,* agent très peu pathogène pour l'homme, ont été rapportés chez des patients en dialyse péritonéale,(42, 60). Ce malade a pu présenter une cryptococcose de cette variété, ce qui expliquerait l'absence de notion de dissémination. Chez aucun de ces patients on ne peut donc exclure formellement une cryptococcose disséminée. La cryptococcose péritonéale semble donc être un indicateur de dissémination de *C. neoformans.*

Nos deux patients atteints de cirrhose présentaient également plusieurs sites infectés par *C. neoformans.* Pour le cas n°1, l'asciculture, les hémocultures et les urines étaient positives. Pour le cas n°2, le liquide pleural et l'ascite étaient positifs à cryptocoque.

Ainsi, la cryptococcose péritonéale correspond probablement à une localisation secondaire d'une cryptococcose disséminée. La cryptococcose se développerait lors d'une baisse de l'immunité en rapport avec le terrain, l'insuffisance rénale terminale et principalement la cirrhose. Si la contamination des patients en dialyse péritonéale lors de la manipulation de la dialyse péritonéale à domicile ne peut être exclue, le mode de contamination des patients atteints de cryptococcose péritonéale, par inhalation ou par ingestion, reste difficile à préciser.

3. SIGNES CLINIQUES

Cliniquement la cryptococcose s'exprime habituellement par un syndrome infectieux de manière sub-aiguë ou chronique, souvent modéré et non spécifique, associé à un tableau neurologique ou pulmonaire.

Le syndrome infectieux est en effet peu marqué dans les cas de cryptococcose péritonéale, car quinze patients sur 28 cas de cryptococcose péritonéale ont été fébriles ou sub fébriles **(tableau 3)**. Pour 5 patients la notion de fièvre n'est pas précisée (30, 32-34). Nos deux patients présentaient un syndrome fébrile intermittent. Les seuls signes neurologiques des 33 cas de la littérature sont un état confusionnel pour sept cas (9, 10, 25, 31, 38, 57, 63) et une encéphalopathie hépatique pour 7 patients souffrant de cirrhose. Le patient n°1 que nous rapportons présentait aussi une encéphalopathie hépatique. Les signes pulmonaires ne sont retrouvés que chez 5 patients de la littérature, à type de toux (31, 61, 68, 70, 73) ou d'épanchement pleural (73). Un épanchement pleural a aussi été diagnostiqué chez nos deux patients. Cet épanchement était d'apparition récente chez le patient n°1. Chez le patient n°2 l'épanchement chronique s'était bilatéralisé. Pour ces deux cas, l'épanchement pleural a été rattaché à la décompensation œdémato-ascitique. Bien que les cryptococcoses péritonéales soient possiblement des localisations de formes disséminées, peu de signes cliniques sont en faveur d'une autre localisation.

Dans la littérature, le diagnostic d'infection péritonéale a été suspecté sur un trouble du liquide de dialyse, une décompensation de la cirrhose (encéphalopathie, DOA, fièvre), un syndrome fébrile, un syndrome occlusif (3 patients), des douleurs abdominales. Ces douleurs abdominales sont décrites chez 12 patients (8, 25, 33,

39, 43, 52, 57, 61-63, 71). Il s'agit cependant de douleurs modérées sans défense abdominale. Le patient n°1 se plaignait aussi de douleur abdominale sans défense.

Le tableau clinique de la cryptococcose péritonéale a été le plus souvent celui d'une décompensation œdémato-ascitique pour les patients atteints de cirrhose (X/33) et d'un inconfort abdominal et /ou d'un liquide péritonéal trouble pour les patients en dialyse péritonéale, accompagné d'un syndrome fébrile peu marqué. La cryptococcose péritonéale est donc un diagnostic difficile à évoquer quand elle ne survient pas sur les terrains classiques de cryptococcose. Compte tenu du terrain, cirrhose ou insuffisant dialysé péritonéale, le diagnostic évoqué est le plus souvent une infection spontanée d'origine bactérienne, complication très fréquente chez ces patients. Les recherches infectieuses dans le liquide péritonéal sont alors le plus souvent bactériologiques et non fongiques.

Ainsi pour les patients de la littérature atteints de cryptococcose péritonéale, comme pour nos deux patients, le diagnostic évoqué, orienté par le terrain, est une infection bactérienne. Ce sont des prélèvements bactériologiques et non fongiques qui ont alors été le plus souvent réalisés.

	Hépatopathie	Dialyse péritonéale	Autres	Total
Fièvre	(8, 9, 11, 52, 62, 63)	(31, 39, 61, 72)	(68, 70, 71, 73)	15/28
Signes neurologiques				
Confusion	(9, 38, 63)	(31)	(57)	5/21
Encéphalopathie	(9, 38, 63)		(10, 25, 57)	7/21
Céphalées			(10, 71)	2/2
Syndrome méningé	0	0	0	0/27
Signes pulmonaires				
Toux et/ou dyspnée		(31, 61)	(68, 70, 73)	5/23
Epanchement pleural			(73)	1/23
Signes digestifs				
Douleur abdominale	(8, 52, 57, 62, 63)	(32, 39, 43, 69)	(25, 33, 71)	14/29
Ictère	(8, 9, 11, 38, 41, 52, 63)		(57)	8/8
Liquide de dialyse trouble.		(31, 32, 39, 44, 61, 69, 72)		7/9

Tableau 3 : SIGNES CLINIQUES DE LA CRYPTOCOCCOSE PERITONEALE DANS LA LITTERATURE.

4. DIAGNOSTIC POSITIF

En fait, le diagnostic positif de la cryptococcose repose sur l'examen mycologique qui peut être fait en urgence sur l'examen direct à l'encre de chine du liquide biologique. Cependant dans la littérature, le diagnostic de cryptococcose péritonéale a été le plus souvent fortuit et réalisé sur les examens bactériologiques : examen direct (coloration de gram) (8, 63)et surtout cultures.

Pour les patients de la littérature, peu de liquides péritonéaux ont donc été examinés à l'encre de chine. Cette technique a permis de diagnostiquer seulement cinq cryptococcoses péritonéales (8, 9, 33, 63), mais secondairement à un examen direct bactériologique gram positif. L'examen gram positif ne peut être suffisant car il n'est pas spécifique, ainsi un examen direct gram positif n'a pas soulevé le diagnostic cryptococcose dans un cas (50). L'examen à l'encre de chine est peu coûteux, d'une bonne sensibilité et une excellente spécificité, il devrait donc être pratiqué plus systématiquement dans les liquides d'ascite.

La majorité des diagnostics de cryptococcose péritonéale ont été faits sur les ascicultures de bactériologie. La découverte du cryptocoque sur ces milieux bactériologiques est alors fortuite. Même si le cryptocoque pousse sur les milieux de cultures bactériologiques, deux problèmes se posent : d'une part, la culture ne permet pas un diagnostic en urgence de la cryptococcose car *C. neoformans* pousse en 72 heures à un mois, même en milieu de culture de Sabouraud. D'autre part, les cultures bactériologiques de routine ne sont gardées qu'une semaine, ne laissant donc pas toujours le temps au cryptocoque de se développer. Ainsi, les méthodes bactériologiques ne constituent pas des méthodes performantes dans le

diagnostic de la cryptococcose. L'asciculture a confirmé le diagnostic mais n'a pas permis une prise en charge optimale des patients.

Comme la plupart des cas de la littérature, les liquides péritonéaux de nos patients n'ont pas été analysés initialement en mycologie. En effet, si l'examen bactériologique des liquides péritonéaux est systématique, notamment chez les patients atteints de cirrhose, l'examen mycologique est exceptionnellement demandé. Seulement 9 examens mycologiques de liquides d'ascite ont été réalisés au laboratoire de parasitologie du CHU de Nantes en 2002, toutes pathologies confondues et aucune demande directe d'analyse mycologique des liquides de dialyse n'a été faite au laboratoire en 2002. L'absence d'examen mycologique des patients à risque, notamment ceux souffrant de cirrhose, suggère que des cryptococcoses péritonéales peuvent ainsi ne pas être diagnostiquées, ou diagnostiquées avec un certain délai, entraînant un retard à la prise en charge thérapeutique.

D'autres diagnostics de cryptococcose péritonéale dans la littérature ont été réalisés sur l'examen anatomopathologique du péritoine après autopsie (9, 10, 50, 57, 73), ou lors d'une laparotomie pour un syndrome occlusif (25, 33, 71). Dans tous ces cas le diagnostic de cryptococcose a été fortuit.

Les examens microbiologiques et anatomopathologiques positifs de cryptococcoses sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

	Gram		Encre de chine		Anapath.	Culture
	Positif	NP*	Positif	NP*	Positive	Positive
Hépatopathie	3/12	3/15	4/5	10/15	2 /15	11/15
Dialyse péritonéale	1/1	9/10	NP*	10/10	0/10	9/10
Autres	0/3	5/8	0/2	6/8	6/8	3/8
Total	**5/17**	16/33	**5/7**	25/33	8/33	**23/33**

* NP : nombre d'examen non précisé par les auteurs.

Tableau 4 : EXAMENS MICROBIOLOGIQUES ET ATOMOPATHOLOGIQUES REALISES DANS LES CRYPTOCOCCOSES PERITONEALES.

L'antigène soluble cryptococcique n'a pas été réalisé dans un but de diagnostic, excepté pour un patient VIH positif (71) pour lequel la recherche antigénique est positive. Pour les autres cas de cryptococcose péritonéale de la littérature, seulement 4 recherches d'antigène ont été réalisées dans le liquide d'ascite, pour 12 recherches dans le sérum, et 6 dans le liquide céphalo-rachidien. La recherche de l'antigène cryptococcique dans le bilan d'extension de ces différents produits biologiques est intéressante car elle permet d'identifier des sites infectés même en cas de culture négative. Cet examen, sensible, spécifique et rapidement réalisable en urgence, est un outil fiable, complémentaire de l'examen direct, pour un diagnostic rapide lors d'une suspicion de cryptococcose. Beaucoup d'auteurs préconisent son utilisation systématique dans un but diagnostic en complément de l'examen direct. Cependant pour notre patient n°1, les hémocultures étaient positives

et l'antigène négatif dans le sérum. Cette exception à la règle peut s'expliquer par une dilution insuffisante du sérum (phénomène de zone), par les huit jours de traitement antifongique préalable ou encore par l'absence de capsule pour cette souche de cryptocoque. La recherche de l'antigène cryptococcique chez le patient n°2 n'a été faite que dans le sérum. Elle était négative comme pour les hémocultures. Pour nos deux patients une recherche a été réalisée dans le sérum après le diagnostic.

En l'absence d'examen mycologique, les autres examens biologiques sont peu satisfaisants pour orienter le diagnostic. En effet la cytologie et la biochimie du liquide péritonéal ne sont pas spécifiques. La formule cytologique du liquide d'ascite positif à cryptocoque est très variée allant de l'absence de réaction cellulaire à une polynucléose importante, la tendance moyenne étant une formule panachée comme pour la tuberculose péritonéale. Le taux de protéine dans le liquide péritonéal est peu documenté et souvent inférieur à 30g/l excepté pour deux patients (62, 71). Le taux de glucose est exceptionnellement précisé. Les liquides péritonéaux chez nos patients montrent des taux de protides à 6 et 26 g/l. La biochimie apporte peu d'informations utiles au diagnostic positif de cryptococcose péritonéale et la cytologie permet la suspicion d'une infection péritonéale sans spécificité.

Nos deux patients étaient lymphopéniques lors du diagnostic. Il existe peu de données comparatives dans la littérature concernant ce paramètre, il en est de même pour les marqueurs de l'inflammation.

La difficulté du diagnostic clinique notamment sur ces terrains, l'absence d'élément spécifique orientant vers la cryptococcose, posent la question d'un examen direct à l'encre de chine du liquide péritonéal et une recherche de l'antigène cryptococcique systématique, notamment chez les sujets présentant une cirrhose, facteur de risque de cryptococcose. L'examen mycologique systématique pourrait peut-être permettre un diagnostic plus précoce et une meilleure prise en charge thérapeutique.

5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Le traitement de la cryptococcose repose sur l'utilisation d'antifongique dont les modalités sont mal codifiées pour les patients non VIH. Les schémas thérapeutiques ont été calqués sur les schémas préconisés chez les sujets VIH-positifs.

	Ampho B*	AmphoB* et 5-FU*	Fluconazole	Fluconazole en traitement préventif des rechutes	Autres
Cirrhose	4/10	5/10	0/10	1/10	0/10
Dialyse péritonéale	3/12	4/12	1/12	3/12	1/12
Autres	2/6	2/6	1/6	1/6	0/6
Total	9/28	11/28	2/28	5/28	1/28

* Amphothéricine B. **5-fluoroflucytocine.

Tableau 5 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS PRESENTANT UNE CRYPTOCOCCOSE PERITONEALE DANS LA LITTERATURE.

Dans la littérature, 28 patients ont été traités (**tableau 5**). Cinq patients n'ont pas été traités car le diagnostic de cryptococcose péritonéale a été fait en post-mortem. Onze patients ont reçu une association de flucytosine et amphotéricine B, 9 patients de l'amphotéricine B seule par voie veineuse. ~~Notre cas n°1 a reçu 8 jours d'amphotéricine B en IV.~~ La voie intra péritonéale a été utilisée chez un patient dialysé mais a été mal tolérée et peu efficace. Deux patients seulement ont été traités par fluconazole seul en dose d'attaque comme le patient n°2. Ce traitement est recommandé pour le traitement des formes localisées de cryptococcose (55). Un seul patient n'a pas été traité (69) mais l'évolution a été spontanément favorable. Cependant, la variété du cryptocoque retrouvée n'a pas été précisée et il a pu s'agir d'un cryptocoque peu pathogène pour l'homme.

Un auteur site l'utilisation du miconazole en intra péritonéal associé à du kétoconazole per os, à l'ablation du cathéter de dialyse remplacé par un cathéter provisoire, et à des lavages péritonéaux chez des patients en dialyse péritonéale. Pour la plupart des auteurs, c'est le retrait du cathéter qui est l'élément majeur du traitement. La poursuite d'une dialyse péritonéale avec des lavages afin d'éviter les adhérences ou le passage à l'hémodialyse ~~est~~ plus discuté.

La plupart des patients souffrant de cirrhose ont reçu moins d'une semaine de traitement, au mieux 15 jours, car les patients sont décédés rapidement. Les patients dialysés ont reçu un traitement complet. Notre patient n°1 a été traité pendant 8 jours avant de décéder. Notre patient n°2 a reçu au moins 1 mois et demi de traitement, son décès en convalescence n'est pas documenté.

L'efficacité du traitement et le dépistage des récidives sont réalisés par les cultures répétées du liquide d'ascite, du sang, parfois du LCR et surtout par la

surveillance de la décroissance de l'antigène mucopolysaccaridique de cryptocoque. Il est difficile d'évaluer les résultats des cas de la littérature en terme d'efficacité thérapeutique. De nombreux paramètres influencent l'évolution de la maladie : l'âge, le degré de gravité de la pathologie principale sous-jacente, le délai du diagnostic, les autres pathologies associées. Nous pouvons juste constater que la plupart des patients ayant reçu un traitement complet associé à un traitement prophylactique des récidives ne semblent pas faire de rechute.

6. EVOLUTION – PRONOSTIC

	Hépatopathie	Dialyse péritonéale	Autres	Total
Décès	12/13	4/10	2/7	**18/30**
Références bibliographiques	(8, 9, 11, 38, 41, 50, 52, 62, 63)	(31, 32, 39, 61)	(57, 68)	

Tableau 6 : DEVENIR DES PATIENTS SOUFFRANT DE CRYPTOCOCCOSE PÉRITONÉALE DANS LA LITTERATURE.

Le pronostic de la cryptococcose péritonéale est très péjoratif **(tableau 6)**. Dix-huit patients de la littérature son décédés (8, 9, 11, 31, 32, 38, 39, 41, 50, 52, 61-63) (57, 68), et pour trois patients le devenir n'est pas documenté (30, 33). Quatre patients en dialyse péritonéale et tous les patients atteints de cirrhose excepté un

patient (38) sont décédés. Notre patient n°1 est décédé rapidement d'une insuffisance hépatique aiguë. Les causes de ce mauvais pronostic sont multiples. Le retard diagnostique par méconnaissance de la maladie a pu aggraver le pronostic. Un autre facteur de mauvais pronostic est le caractère probablement disséminé de la cryptococcose péritonéale, mais le terrain semble être le principal élément de mauvais pronostic, notamment la cirrhose. L'épanchement péritonéal chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique est en effet lui-même de mauvais pronostic car seulement 50% de ces patients survivent à deux ans (12). Par ailleurs, Jean et al. ont montré que la cirrhose est un facteur de risque majeur de mauvais pronostic dans les septicémies cryptococciques (30).

Les patients en dialyse péritonéale semblent présenter une meilleure évolution probablement en raison de la prise en charge plus précoce, car le contrôle de la stérilité du liquide de dialyse est plus systématique est plus fréquente, et d'autre part le pronostic des sujets insuffisants rénaux en dialyse péritonéale est peut-être moins péjoratif que celui des patients souffrant de cirrhose.

Compte tenu du pronostic péjoratif de la cryptococcose péritonéale, la cryptococcose est donc une pathologie qui doit être recherchée plus fréquemment chez les patients en dialyse péritonéale, notamment chez les patients souffrant de cirrhose.

Conclusion

La cryptococcose péritonéale est une affection rare. Le terrain sous-jacent est représenté par la cirrhose et l'insuffisance rénale en dialyse péritonéale ambulatoire. Ces terrains sont propices au développement du cryptocoque par leur immunodépression cellulaire sous-jacente. La cryptococcose péritonéale correspond probablement à une localisation secondaire d'une cryptococcose disséminée dont le mode de contamination, par voie pulmonaire ou digestive, reste mal défini. Une contamination péritonéale lors du changement des poches de dialyses à domicile n'est pas exclue.

Cette localisation peu habituelle de la cryptococcose, et la non spécificité des signes cliniques sur des terrains peu classiques de cryptococcose, explique le retard du diagnostic voire sa méconnaissance.

La prise en charge thérapeutique est calquée sur les recommandations faites pour les patients non VIH.

Le pronostic est très péjoratif, en particulier chez les sujets souffrant de cirrhose, et incite à rechercher de façon plus systématique *Cryptococcus neoformans* chez ces patients.

Une étude prospective sur la recherche systématique de *Cryptococcus neoformans*, notamment dans le liquide d'ascite ou de dialyse péritonéal, permettrait d'évaluer la nécessité d'un examen mycologique systématique et d'objectiver l'incidence de cette affection chez les patients souffrant de cirrhose ou traités par

dialyse péritonéale, ainsi que le retentissement du terrain sur le pronostic de la cryptococcose. L'objectif d'une telle étude serait de permettre une prise en charge plus rapide et d'améliorer ainsi le pronostic de cette infection.

ANNEXES

Réf.	NOM	Année	Sexe	Age	Exposition	Terrain	VIH	Immunosup.	Diabète	DIAGNOSTIC INITIAL
[73]	ZELMAN	1951	M	25	ND	leucémie aiguë	ND	chimio		Aggravation de la leucémie
[57]	SABESIN	1963	M	54	inspecteur alimentaire au département agriculture	0	ND			LED
[70]	WATSON	1973	M	13	colombophile	LED	ND	CTC (3jours)		découverte fortuite
[10]	CRUM	1981	M	34	militaire / vietnam 2ans auparavant	vietnam	ND			cryptococcose méningée
[9]	CLIFT	1982	M	57	ND	cirrhose, alcoolisme, hépatite B	ND			péritonite spontanée bactérienne
[50]	PERFECT	1983	M	56	ND	hépatite chronique active	ND	CTC		péritonite spontanée bactérienne
[41]	MASURE	1983	F	67	ND	cirrhose, hépatite B	ND	CTC (4 mois)		décompensation ictéro-ascitique
[34]	KRAUS	1983	M	25	ND	dialyse péritonéale (durée ND) *	ND			péritonite spontanée bactérienne
[3]	KEOGH	1985	M	53	ND	dialyse péritonéale (durée ND)*	ND		oui	Infection du dialysat péritonéal
[33]	KOVACS	1985	ND	ND	ND	VIH	1			Hernie inguinale étranglée
[69]	WANG	1985	F	32	ND	dialyse péritonéale (12 mois)*	ND			Infection du dialysat péritonéal
[43]	MORFORD	1986	M	24	ND	dialyse péritonéale (durée 5 mois)*, polykystose rénale	ND			péritonite spontanée bactérienne
[52]	POBLETE	1987	M	63	ND	cirrhose, alcoolisme, hépatite B	ND			péritonite spontanée bactérienne
[1]	SMITH	1988	F	16	ND	dialyse péritonéale (durée 1 semaine)*, LED	ND	CTC (2mois)		péritonite spontanée bactérienne
[1]	SMITH	1988	F	49	ND	dialyse péritonéale (durée 2 semaines)*	ND		oui	décompensation oedémato-ascitique
[31]	KACZMARSKI	1989	M	53	ND	dialyse péritonéale (7mois)*	ND		oui	péritonite spontanée bactérienne
[11]	DALY	1990	M	63	ND	cirrhose, hépatite C, splénectomie	0	CTC		péritonite spontanée bactérienne
[71]	WILCOX	1991	ND	47	ND	VIH	1			Syndrome occlusif
[6]	MORRIS	1992	F	50	pigeons autour de l'hôpital	dialyse péritonéale (1 mois1/2)*	ND		oui	Infection du dialysat péritonéal
[72]	YINNON	1993	M	48	ND	dialyse péritonéale (5 mois)*	0	CTC	oui	Infection du dialysat péritonéal
[25]	GORDON	1994	M	35	crypto. méningée (deux ans auparavant)	séminome	0	CTC		Syndrome occlusif
[39]	MANSOOR	1994	M	48	ND	dialyse péritonéale (6 mois)*, polymyosite	ND	CTC (9 mois)	oui	Infection du dialysat péritonéal
[38]	MABEE	1995	F	60	ND	cirrhose, hépatite C	0			péritonite spontanée bactérienne
[38]	MABEE	1995	F	53	ND	cirrhose, étiologie non précisée	0			décompensation oedémato-ascitique
[62]	STIEFIEL	1999	M	43	ND	cirrhose, alcoolisme, hépatite C	1			Infection liquide d'ascite
[68]	VILCHEZ	2001	ND	ND	ND	cirrhose ou neoplasie pulmonaire ou transplantation	0			cryptococcose pulmonaire sévère
[63]	SUNGKANUPARPH	2002	F	42	ND	cirrhose, alcolisme	1			péritonite spontanée bactérienne
[63]	SUNGKANUPARPH	2002	M	34	ND	cirrhose, alcoolisme, lymphome malin	ND	chimio		péritonite spontanée bactérienne
[63]	SUNGKANUPARPH	2002	F	64	ND	cirrhose, cancer du sein	ND	chimio		découverte fortuite
[8]	CLEOPHAS	2002	M	39	ND	cirrhose, alcoolisme, hépatite B	0		oui	péritonite spontanée bactérienne
[8]	CLEOPHAS	2002	M	50	ND	hépatite B chronique	0			péritonite spontanée bactérienne
[30]	JEAN	2002	ND	ND	ND	cirrhose, étiologie non précisée	0			ND
[30]	JEAN	2002	ND	ND	ND	cirrhose, étiologie non précisée	0			ND

ABREVIATIONS:

ND : non documenté.

LED : lupus érythémateux disséminé

* : durée de dialyse avant infection

CTC : corticothérapie

Chimio : chimiothérapie

BIBLIOGRAPHIE

1. Abbott KC, Hypolite I, Tveit DJ, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY. Hospitalizations for fungal infections after initiation of chronic dialysis in the United States. Nephron 2001;89(4):426-32.

2. Akalin HE, Laleli Y, Telatar H. Serum bactericidal and opsonic activities in patients with non-alcoholic cirrhosis. Q J Med 1985;56(220):431-7.

3. Amair P, Khanna R, Leibel B, Pierratos A, Vas S, Meema E, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in diabetics with end-stage renal disease. N Engl J Med 1982;306(11):625-30.

4. Bennett JE. Flucytosine. Ann Intern Med 1977;86:319-22.

5. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptoccal meningitis. N Engl J Med 1979;301(3):126-31.

6. Buchanan KL, Murphy JW. What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen? Emerg Infect Dis 1998;4(1):71-83.

7. Clark R, Greer D, Atkinson Waa. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency syndrome. Rev Infect Dis 1990;12:768-77.

8. Cleophas V, George V, Mathew M, Samal SC, Chandy GM. Spontaneous fungal peritonitis in patients with hepatitis B virus-related liver disease. J Clin Gastroenterol 2000;31(1):77-9.

9. Clift SA, Bradsher RW, Chan CH. Peritonitis as an indicator of disseminated cryptococcal infection. Am J Gastroenterol 1982;77(12):922-4.

10. Crum CP, Feldman PS. Cryptococcal peritonitis complicating a ventriculoperitoneal shunt in unsuspected cryptococcal meningitis. Hum Pathol 1981;12(7):660-3.

11. Daly JS, Porter KA, Chong FK, Robillard RJ. Disseminated, nonmeningeal gastrointestinal cryptococcal infection in an HIV-negative patient. Am J Gastroenterol 1990;85(10):1421-4.

12. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and pronostic indicators in compensed and decompensed cirrhosis. Dig Dis Sci 1986;31:468-75.

13. DeMeo AN, Andersen BR. Defective chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients. J Lab Clin Med 1971;78(6):980-1.

14. Diamond R. *Cryptococcus neoformans*. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. principles and practice of infectious Diseases. 5th eds. New York, Churchill Livingstone, 2000:2707-18.

15. Diamond R, Bennett J. Decreased lymphocyte transformation in reponse to *Cryptococcus neoformans*. J Infect Dis 1973;127:694-697.

16. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Engl J Med 1987;317(6):334-41.

17. Dromer F. La Cryptococcose. Rev Prat 2001;51(7):738-41.

18. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiere O, Letenneur L. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. Clin Infect Dis 1996;22 Suppl 2:S154-60.

19. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). French Cryptococcosis Study Group. Clin Infect Dis 1996;23(1):82-90.

20. Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. J Clin Microbiol 1990;28(7):1642-4.

21. El-Serag HB, Anand B, Richardson P, Rabeneck L. Association between hepatitis C infection and other infectious diseases: a case for targeted screening? Am J Gastroenterol 2003;98(1):167-74.

22. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. J Clin Microbiol 1999;37(3):838-40.

23. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 1990;12(2):308-29.

24. Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. J Clin Microbiol 1999;37(10):3204-9.

25. Gordon S, Gal A, Amerson J. Granulomatous peritoneal cryptococcomas. An unusual sequela of disseminated cryptococcosis. Arch Pathol Lab Med 1994;118:194-195.

26. Holdstock G, Chastenay BF, Krawitt EL. Studies on lymphocyte hyporesponsiveness in cirrhosis: the role of increased monocyte suppressor cell activity. Gastroenterology 1982;82(2):206-12.

27. Hsu CC, Leevy CM. Inhibition of PHA-stimulated lymphocyte transformation by plasma from patients with advanced alcoholic cirrhosis. Clin Exp Immunol 1971;8(5):749-60.

28. Hutto JO, Bryan CS, Greene FL, White CJ, Gallin JI. Cryptococcosis of the colon resembling Crohn's disease in a patient with the hyperimmunoglobulinemia E-recurrent infection (Job's) syndrome. Gastroenterology 1988;94(3):808-12.

29. Jacobs DH, Macher AM, Handler R, Bennett JE, Collen MJ, Gallin JI. Esophageal cryptococcosis in a patient with the hyperimmunoglobulin E-recurrent infection (Job's) syndrome. Gastroenterology 1984;87(1):201-3.

30. Jean SS, Fang CT, Shau WY, Chen YC, Chang SC, Hsueh PR, et al. Cryptococcaemia: clinical features and prognostic factors. Qjm 2002;95(8):511-8.

31. Kaczmarski EB, Tooth JA, Anastassiades E, Manos J, Gokal R. Cryptococcosis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Infect 1989;18(3):289-92.

32. Keogh J, Carr M, Murray F, McEvoy M, Grant G, Keane C. Treatement of fungal peritonitis in CAPD patients using peritoneal lavage. Peritoneal Dialysis Bulletin 1985;6:67-69.

33. Kovacs J, Kovacs A, Polis M. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985;103:533-538.

34. Kraus ES, Spector DA. Characteristics and sequelae of peritonitis in diabetics and nondiabetics receiving chronic intermittent peritoneal dialysis. Medicine (Baltimore) 1983;62(1):52-7.

35. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. Am J Epidemiol 1984;120(1):123-30.

36. Kwon-Chung KJ, Sorrell TC, Dromer F, Fung E, Levitz SM. Cryptococcosis: clinical and biological aspects. Med Mycol 2000;38 Suppl 1:205-13.

37. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. Rev Infect Dis 1991;13(6):1163-9.

38. Mabee CL, Mabee SW, Kirkpatrick RB, Koletar SL. Cirrhosis: a risk factor for cryptococcal peritonitis. Am J Gastroenterol 1995;90(11):2042-5.

39. Mansoor GA, Ornt DB. Cryptococcal peritonitis in peritoneal dialysis patients: a case report. Clin Nephrol 1994;41(4):230-2.

40. Martos JA, Vendrell J, Abos J, Ribera G. [Diabetes mellitus as a predisposing factor in cryptococcal meningitis]. An Med Interna 1989;6(5):276-7.

41. Masure O, Bayon AM, Chastel C, Bergeret G. [Peritoneal cryptococcosis: discussion of clinical facts]. Bull Soc Pathol Exot Filiales 1983;76(4):346-50.

42. Mocan H, Murphy AV, Beattie TJ, McAllister TA. Fungal peritonitis in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Scott Med J 1989;34(4):494-6.

43. Morford D, Sandroni S. Cryptococcal peritonitis review. In : Khanna R. Nolph K. Prowant B. Twardowski Z. Oreopoulos D. eds. Advances in CAPD. Proceedings of the 6th annual CAPD conference. Kansas city. Misouri. Toronto / University of Toronto Press. 1986:141-142.

44. Morris B, Chan YF, Reddy J, Woodgyer A. Cryptococcal peritonitis in a CAPD patient. J Med Vet Mycol 1992;30(4):309-15.

45. Neuville S, Dromer F, Chretien F, Gray F, Lortholary O. Physiopathologie de la méningoencephalite causé par *Cryptococcus neoformans*. Ann Med Interne (Paris) 2002;153(5):323-8.

46. Neuville S, Dromer F, Morin O, Dupont B, Ronin O, Lortholary O. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. Clin Infect Dis 2003;36(3):337-47.

47. Nouri-Aria KT, Alexander GJ, Portmann BC, Hegarty JE, Eddleston AL, Williams R. T and B cell function in alcoholic liver disease. J Hepatol 1986;2(2):195-207.

48. Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 1989;3(1):77-102.

49. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 2002;16(4):837-74, v-vi.

50. Perfect JR, Durack DT, Gallis HA. Cryptococcemia. Medicine (Baltimore) 1983;62(2):98-109.

51. Pincus MR, Silva-Hutner M, Rebatta G, Branwood AW. Disseminated cryptococcosis in an asymptomatic alcoholic man. Arch Intern Med 1981;141(6):796-7.

52. Poblete RB, Kirby BD. Cryptococcal peritonitis. Report of a case and review of the literature. Am J Med 1987;82(3 Spec No):665-7.

53. Pontisso P, Poon MC, Tiollais P, Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cells. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;288(6430):1563-6.

54. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. Clin Infect Dis 1993;17(5):837-42.

55. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30(4):710-8.

56. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1992;326(2):83-9.

57. Sabesin M, Fallon H, Andriole V. Hepatic failure as a manifestation of cryptococcosis. Arch Intern Med 1963;111:661-669.

58. Sarosi G, Parker J, Doto I, Tosh F. Amphothericine B in cryptococcal meningitis. long-term results of treatment. Ann Intern Med 1969;71:1079-87.

59. Schouten WE, Damen M, Davids PH, van Ketel RJ, Prins JM. Cryptococcal breast abscess. Scand J Infect Dis 2002;34(4):309-10.

60. Sinnott JTt, Rodnite J, Emmanuel PJ, Campos A. Cryptococcus laurentii infection complicating peritoneal dialysis. Pediatr Infect Dis J 1989;8(11):803-5.

61. Smith JW, Arnold WC. Cryptococcal peritonitis in patients on peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1988;11(5):430-3.

62. Stiefel P, Pamies E, Miranda ML, Martin-Sanz MV, Fernandez-Moyano A, Villar J. Cryptococcal peritonitis: report of a case and review of the literature. Hepatogastroenterology 1999;46(27):1618-22.

63. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Pracharktam R. Spontaneous cryptococcal peritonitis in cirrhotic patients. J Postgrad Med 2002;48(3):201-2.

64. Swinne D, Taelman H, Batungwanayo J, Bigirankana A, Bogaerts J. [Ecology of Cryptococcus neoformans in central Africa]. Med Trop (Mars) 1994;54(1):53-5.

65. Takos M. Experimental crytptococcosis produced by the ingestion of virulent organisms. N Engl J Med 1956;254:598-601.

66. Unat. KK, Pars. B, kosyak. JP. A case of cryptococcosis of the colon. Br Med J (Clin Res Ed) 1960;2:1501-1502.

67. Vas SI. Microbiologic aspects of chronic ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int 1983;23(1):83-92.

68. Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-aids patients. Chest 2001;119(6):1865-9.

69. Wang F. Cryptococcus peritonitis. Singapore Med J 1988;29(1):88-9.

70. Watson NE, Jr., Johnson AH. Cryptococcal peritonitis. South Med J 1973;66(3):387-8.

71. Wilcox CM, Forsmark CE, Darragh T, Yen TS, Cello JP. High-protein ascites in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Gastroenterology 1991;100(3):745-8.

72. Yinnon AM, Solages A, Treanor JJ. Cryptococcal peritonitis: report of a case developing during continuous ambulatory peritoneal dialysis and review of the literature. Clin Infect Dis 1993;17(4):736-41.

73. Zelman S, O'Neil R, Plaut A. Disseminated visceral torulosis without nervous system involvement. Am J Med 1951;11(658-664).

RENAC Virginie

TITRE : LA CRYPTOCOCCOSE PERITONEALE. A propos de deux cas et revue de la littérature.

RESUME

La cryptococcose péritonéale est une affection rare. Seulement trente-trois cas ont été rapportés dans la littérature. Nous rapportons 2 cas de cryptococcoses péritonéales survenues chez des patients non VIH.

Les deux patients étaient atteints de cirrhose. *Cryptococcus neoformans* a aussi été retrouvé dans le sang et les urines pour l'un et le liquide pleural pour l'autre. Dans les deux cas le diagnostic n'avait pas été évoqué et la découverte a été fortuite. L'évolution a été fatale pour l'un d'eux.

La comparaison de ces cas à ceux de la littérature suggère que cette pathologie survient préférentiellement chez des sujets non VIH (29/33) et en particulier cirrhotiques (15/33) ou en dialyse péritonéale (10/33). Le mode de contamination reste incertain. Une localisation péritonéale secondaire à une cryptococcose disséminée sur un terrain à risque semble être l'hypothèse la plus vraisemblable. Dans presque tous les cas (32/33) la découverte est fortuite. Le pronostic très défavorable (18 évolutions fatales) s'explique en partie par la méconnaissance de l'affection et son diagnostic tardif.

MOTS-CLES

Cryptococcus neoformans - cryptococcose péritonéale – cirrhose – Dialyse péritonéale

---