

## La cryptococcose cérébro-méningée en Afrique centrale et ses rapports avec le SIDA

Jean-François Molez

### La cryptococcose neuroméningée en Afrique centrale

La cryptococcose fait partie des mycoses opportunistes de répartition cosmopolite. Sa fréquence a fortement augmenté dans les pays développés depuis le début des années soixante. Depuis l'apparition du SIDA dans la pathologie virale humaine, la cryptococcose a pris une importance considérable, et elle a longtemps figuré au deuxième rang des infections opportunistes du système nerveux central observées au cours de cette maladie [1].

La pathologie à *Cryptococcus neoformans* présente parfois un tableau d'atteinte du système nerveux central qui peut paraître isolé. Cette forme aiguë, d'installation brutale, est fréquemment mortelle. La méningite à *Cryptococcus* est la manifestation initiale du SIDA dans un quart des cas, et dans les deux tiers des cas, le syndrome méningé constitue la manifestation clinique principale [2, 3].

En Europe, la fréquence des cas de cryptococcose méningée associée au SIDA est de 5 à 8 % [4, 5]. En Afrique, elle est de 5 à 36 % [6-8]. Cette pathologie est retrouvée dans tout le bassin du fleuve Congo [9-11], particulièrement dans la partie orientale de la cuvette congolaise [12-16]. En Afrique centrale, le *Cryptococcus* présente un neurotropisme certain, sans que l'on sache si cela est dû à une virulence particulière de cette mycose opportuniste.

### Études rétrospectives sur la cryptococcose et le SIDA

#### La cryptococcose neuroméningée dans le bassin congolais

En Afrique centrale, la cryptococcose méningée est apparue plus fréquemment depuis les années quatre-vingts, au moment où commença l'expansion du SIDA [17]. Cependant, cette pathologie est retrouvée dans tout le bassin du Congo depuis plus de trente ans. Durant la décennie 1950-1960, des cas de méningite à *Cryptococcus*, survenant en particulier chez des sujets jeunes, ont été rapportés dans l'ensemble du bassin du fleuve Congo [18-24].

Au cours des années soixante, il y avait à Kinshasa environ un malade par an hospitalisé avec un diagnostic de cryptococcose méningée [25]. Cette pathologie aiguë mortelle concernait parfois des sujets âgés de 9 à 18 ans ; à Kinshasa, de 1960 à 1978 (sur 21 cas), la moyenne d'âge est de 17 ans, entre 1978 et 1984 (sur 44 cas), la moyenne d'âge est de 33 ans, et elle est de 35 ans (sur 15 cas) en 1985 [26, 27].

Swinne a montré la richesse du milieu tropical humide en *C. neoformans*, que ce soit à Kinshasa (Zaïre) ou à Bujumbura (Burundi), en isolant cet agent pathogène du bois de construction et du contenu digestif de blattes, notamment d'habitations de patients décédés d'un SIDA associé à une cryptococcose [28, 29].

#### La présence du virus agent du SIDA

Nahmias *et al.* ont analysé 818 échantillons plasmatiques prélevés en Afrique centrale (Zaïre, Rwanda, Burundi, Sud Soudan) et stockés depuis 1959. Après une sélection préalable en immuno-enzymologie, 672 sérums ont été retenus, 21 étaient fortement positifs à deux tests (Western blot et Immunofluorescence indirecte). Ces différents tests ont été confirmés et un sérum sélectionné pour sa forte positivité s'est avéré réagir avec les principales protéines du virus VIH-1 codées par les gènes *gag* et *env*, ainsi qu'avec les protéines du gène *gag* du virus simien VIS [30].

Nous savons que l'existence d'une méningite à cryptocoques est suffisante pour poser le diagnostic de SIDA [31]. Il est fort possible qu'une part de toutes ces infections aiguës cérébro-méningées à *C. neoformans* rapportées au cours de la décennie 1950-1960, concernant la cuvette congolaise, ait été liée à l'apparition du virus du SIDA chez l'homme. Des recherches rétrospectives (sérothèques, dossiers médicaux) pourraient apporter des éléments pour confirmer ou infirmer cette hypothèse sur la circulation d'un virus VIH ou apparenté, et son expression pathogénique il y a plus de trente ans.

Par ailleurs dans la cryptococcose neuroméningée, on peut observer des troubles de la conscience avec somnolence, désorientation et des troubles de l'équilibre [32]. Ces signes neurologiques et l'amaigrissement brutal peuvent faire penser à un tableau de maladie du sommeil ; ainsi chez un sujet décédé à Brazzaville de cryptococcose méningée, on a remarqué des réflexes pallico-mentoniers très vifs évo-

cateurs de trypanosomiase [33]. L'existence de tels signes cliniques incite à effectuer également des recherches rétrospectives au niveau des Services de Grandes Endémies.

## La question des virus méconnus

Il est probable que le virus responsable du SIDA, pour être apparu de façon aussi explosive, était présent dans une région donnée, cette virose pouvant rester discrète durant les décennies antérieures. Ainsi concernant la période 1970-1980, sans qu'il soit question de cryptococcose méningée, certains auteurs ont pu retrouver des cas cliniques hautement suspects de SIDA [34, 21]. Dans un village zaïrois du bloc forestier congolais ayant fait l'objet d'une surveillance sérologique pour la fièvre de Lassa sur une période de 10 ans (1976-1986), Nzilambi *et al.* ne trouvent pas d'évolution dans la séoprévalence VIH, son taux à 0,8 % est resté stable [35]. Ainsi dans le bloc forestier congolais, en zone rurale d'habitat dispersé, le virus VIH peut être discret.

Les maladies virales sévissant dans le bloc forestier d'Afrique équatoriale sont nombreuses. Autrefois ces viroses, principalement des arboviroses, étaient liées à un vecteur assurant sa transmission uniquement en zone tropicale. Cependant, depuis vingt ans, des virus inconnus émergent du biotope où ils étaient jusqu'alors cantonnés :

- des arenavirus : le virus de Lassa, mortel pour l'homme, observé pour la première fois en 1969, puis en 1970 et 1972 ; d'autres arenavirus sont moins pathogènes pour l'homme comme le virus Mozambique ;
- des flavovirus : le virus de Marburg, mortel pour l'homme (premiers cas observés en 1967), est une zoonose simienne et l'infection humaine est retrouvée épisodiquement (1975 au Zimbabwe, 1980 au Kenya) ; le virus Ebola, dont le réservoir est inconnu, découvert en 1976 au cours de graves

flambées épidémiques, la létalité due à ce virus est importante (Zaïre : 318 cas et 280 décès, Soudan : 229 cas et 117 décès) ;

- des poxvirus : un orthopoxvirus, zoonose simienne d'Afrique centrale et occidentale, découverte en 1970 chez l'homme dont 165 cas ont été répertoriés entre 1970 et 1984 ; le virus Tanapox (identique au Yabavirus décrit en 1965-66), zoonose simienne bénigne pour l'homme, a été isolé chez l'homme en 1971 ; entre 1979 et 1983, 357 cas ont été retrouvés au Zaïre et il a été rendu rétrospectivement responsable d'épidémies au Kenya en 1957 et 1962 ;
- des rétrovirus : les premiers rétrovirus humains ont été découverts aux USA et au Japon, le virus HTLV-I en 1978, le HTLV-II en 1982, et le VIH 1 agent du SIDA en 1983 ; deux

autres rétrovirus ont été trouvés sur le continent africain, le VIH 2 en 1986 et le VIS chez le singe ; par ailleurs, R. Gallo a émis l'hypothèse d'une origine africaine pour le rétrovirus de l'ATL (leucémie à lymphocytes T de l'adulte), avec une voie de diffusion passant par les Caraïbes [36].

## Remarques et hypothèses

### A propos d'une interrelation américano-africaine

Une des plus anciennes répercussions historique et géographique du virus VIH concerne Haïti où le virus a été introduit récemment, car à Saint-Domingue qui correspond à l'autre partie de cette île d'Hispaniola, ce virus ne possède pas la même prévalence. L'histoire de la diaspora haïtienne durant les vingt dernières années peut expliquer cette situation.

Une importante émigration de certaines catégories de la population haïtienne s'est effectuée au moment de la prise de pouvoir par François Duvalier en 1957, et surtout dans les années qui suivirent. Au même moment, plusieurs États d'Afrique centrale ayant acquis leur indépendance, ont fait appel à des cadres francophones pour remplacer les fonctionnaires coloniaux (enseignants, services de santé, etc.). C'est ainsi qu'un fort contingent de Haïtiens fuyant le régime Duvalier a immigré en Afrique centrale, en particulier dans les États nouvellement proclamés. A partir du début des années soixante-dix, du fait d'une formation régulière en cadres nationaux, ces exilés politiques ont quitté progressivement ces régions de la grande cuvette congolaise.

### Questions sur l'historique du SIDA

La pathologie mortelle à *C. neoformans* semble avoir été particulièrement présente dans toute la cuvette du fleuve Congo pendant la décennie 1950-1960. Seuls quelques auteurs

### Summary

**Cryptococcosis encephalitis in Central Africa and his rapports with AIDS**

J.-F. Molez

*In Europe, before AIDS, fatal cases of Cryptococcus neoformans with acute meningitis were rarely reported, and never in young adults. Cryptococcosis encephalitis causing a quick death in young Africans seems to have existed in Central Africa for at least thirty years, mainly in the lower Congo river basin.*

*Cases were regularly reported in this area from 1950 to 1960. We know that Central Africans AIDS patients frequently suffer from encephalitis. There is therefore reason to believe that these clinical observations published during this period were possibly fatal cases of AIDS. It would seem that the Central equatorial region of Africa is perhaps where HIV originated.*

Cahiers Santé 1992 ; 2 : 270-2.

## Sida et cryptococcose en Afrique centrale

attentifs avaient insisté sur la particularité de ces formes neuroméningées mortelles chez des sujets jeunes, sans autre pathologie associée décelable. Il est tentant de dire qu'il existe une probabilité pour que ces observations de cryptococcose méningée concernent des cas mortels d'immuno-dépression humaine du même type que le SIDA. Ceci nous amène à penser que le virus VIH, ou un virus apparenté, a existé dans le bassin forestier de la cuvette congolaise pendant cette décennie. Par ailleurs des travaux sur les relations humaines entretenues au cours de la décennie 1960-1970 entre les Grandes Caraïbes et la cuvette du fleuve Congo restent à réaliser. Rechercher les données cinétiques de l'épidémie mondiale à virus VIH présente cependant beaucoup plus d'intérêt que de déterminer avec précision la date d'apparition de cet agent pathogène ■

### Résumé

La cryptococcose aiguë cérébro-méningée à *Cryptococcus neoformans* est une infection rarement rencontrée chez le sujet jeune. Cependant cette pathologie rapidement mortelle touche la région du bassin du fleuve Congo depuis trente ans. Dans cette région elle atteint particulièrement les jeunes africains, et il existe sur la cryptococcose une bibliographie qui concerne surtout la décennie 1950-1960. On sait maintenant que la cryptococcose neuroméningée est très fréquente chez les sujets atteints de SIDA, en particulier en Afrique centrale. Ainsi il est possible d'envisager que ces diverses observations cliniques concernent en réalité des cas mortels de SIDA chez de jeunes adultes. Il semble concevable que le virus VIH, ou un virus apparenté, ait circulé en Afrique centrale depuis la décennie 1950-1960, et qu'une pathologie d'immunodéficience se soit déjà exprimée à cette époque.

### Références

1. Leport C, Vilde JL, Dupont B, Drouhet E, Bricaire F, Berkson L. Les cryptococcoses : aspects actuels chez 16 malades. *Med & Mal Inf* 1984 ; 14 (11) : 572-81.
2. Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RH. Acquired Immune Deficiency Syndrome in the United States: the first 1 000 cases. *J Infect Dis* 1983 ; 143 : 45.
3. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, et al. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1985 ; 103 : 533-8.
4. Vittecoq D, May T, Roue RT, Stern M, et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome after travelling in Africa : an epidemiological study in seventeen caucasian patients. *Lancet* 1987 ; i : 612-5.
5. Coulaud JP. Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH chez l'africain : comparaison des cas observés en Afrique et en Europe. *Med Trop* 1988 ; 48 (4) : 327-35.
6. Saimot AG, Matheron S, Morinière B, Michellet C. Le syndrome d'immunodépression acquise (SIDA) en zone tropicale. *Journées de l'Hôpital Claude Bernard*. Arnette, 1985 : 143-60.
7. Forcain M, Samson P, Matali P, Nicolas J, Bouyou-Mananga E, et al. Aspects cliniques du SIDA et des syndromes apparentés à Pointe Noire (Rep. Pop. du Congo). *Med Trop* 1986 ; 46 (11) : 345-8.
8. Beuzit Y, Mayoulou-Niamba JB, Loemba H, et al. Aspects cliniques et évolutifs du syndrome d'immunodépression acquise (SIDA) au Congo. *Med Trop* 1988 ; 48 (4) : 367-72.
9. Katlama C, Leport C, Matheron S. Acquired immunodeficiency syndrome in Africans. *Ann Soc Belge Med Trop* 1984 ; 64 : 379-89.
10. Clumeck N, Sonnet I, Taelman H, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *New Engl J Med* 1984 ; 310 : 492-7.
11. Barabe P, Digoutte JP, Tristan JF, Peghini M, et al. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH 1 et VIH 2 à Dakar. Aspects épidémiologiques et cliniques. *Med Trop* 1988 ; 48 (4) : 337-44.
12. Piot P, Quinn TC, Taelman H, Feinsod FB, Kapita BM, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaïre. *Lancet* 1984 ; ii : 65-9.
13. Van de Perre P, Rouvroy D, Lepage P, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in Rwanda. *Lancet* 1984 ; ii : 62-5.
14. Odio W, Kapita B, Mbendi N, Kayembe K, et al. Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) à Kinshasa, Zaïre : observations cliniques et épidémiologiques. *Ann Soc Belge Med Trop* 1985 ; 103 : 674-8.
15. Laroche R, Floch JJ, Ndabaneze E, et al. Principaux aspects du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) de l'adulte au Burundi. *Med Trop* 1988 ; 48 (4) : 588-91.
16. Laroche R, Deppner M, Ndabaneze E, Kadende P, Floch JJ, et al. La cryptococcose à Bujumbura (Burundi). A propos de 80 cas observés en 42 mois. *Med Afr Noire* 1990 ; 37 (10) : 849-54.

17. Grmeck MD. Histoire du SIDA. Coll. Médecine et Sociétés, Paris, 1989 ; 392 p.
18. Michaux JL, Vandepitte J, Hennebert PN, Sonnet J. Aspects cliniques et thérapeutiques de la cryptococcose chez le Bantou. *Ann Soc Belge Med Trop* 1963 ; 5 : 751-76.
19. Vandepitte J, Verwilghen R, Zachee P. AIDS and cryptococcosis (Zaïre, 1977). *Lancet* 1983 ; i (23) : 925-6 (Letter).
20. Turner PP. A case of Cryptococcosis with Choroidal Torulomata. *East Afr Med J* 1959 ; 36 : 220.
21. Nevill LM, Cooke ER. Human Cryptococcosis in Kenya. *East Afr Med J* 1959 ; 36 : 209.
22. Styns J, Royer P. Un cas de méningite à *Torulopsis* au Congo Belge. *Ann Soc Belge Med Trop* 1953 ; 3 : 483.
23. Vandepitte J, Colaert J, Liegeois A. Leptoméningite aiguë à *Torulopsis neoformans*. Seconde observation congolaise. *Ann Soc Belge Med Trop* 1953 ; 33 : 503-9.
24. Royer P, Delville JP, Mairlot F. Observation d'un cas de torulose méningée et pulmonaire. *Ann Soc Belge Med Trop* 1954 ; 34 : 229.
25. Ravisse P, Reynaud R, Depoux R, Salles P. Sur le premier cas de cryptococcose découvert BP en A E F. *Prasse Med* 1959 ; 67 : 727-38.
26. Vassilladis P, De Antas V. Nouveau cas de cryptococcose au Congo Belge. *Ann Soc Belge Med Trop* 1959 ; 39 : 753-8.
27. Lamey B, Melakema N. Aspects cliniques et épidémiologiques de la cryptococcose à Kinshasa. A propos de 15 cas personnels. *Med Trop* 1982 ; 42 (5) : 507-11.
28. Swinne D, Eyckmans L. Isolement de *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* du tube digestif de blattes (*Periplaneta americana*). *Med et Mal Infectieuses* 1984 ; 14 (11 bis) : 619.
29. Swinne D, Deppner M, Laroche R, Floch JJ, Kadense P. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from houses of AIDS associated cryptococcosis patients in Bujumbura (Burundi). *AIDS* 1989 ; 3 : 389-90.
30. Nahmias AJ, Weiss J, Yao X, Lee F, Kodsi R, Schanfield M, et al. Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-Like Virus in Central Africa. *Lancet* 1986 ; i (31) : 1279-80.
31. OMS/WHO. Deuxième réunion des Centres Collaborateurs de l'OMS pour le SIDA : Mémoire d'une Réunion de l'OMS. *Bull OMS* 1986 ; 64 (2) : 221-31.
32. Katlama C. Manifestations neurologiques du SIDA. In : Zittoun R, et al. *Syndrome Immuno Déficitaire Acquis*. Paris : Douin, 1986 : 89-106.
33. Molez JF, Ginoux PY, Asselin P, Frezil JL. Mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* dans une affection méningée mortelle au Congo. *Med Trop* 1982 ; 42 (5) : 561-3.
34. Bygbjerg IC. AIDS in a danish surgeon (Zaïre, 1976). *Lancet* 1983 ; i (23) : 925-6 (Letter).
35. Nzilambi N, De Cook KM, Fortal DN, et al. The prevalence of infection with human immunodeficiency virus over a 10 years period in rural Zaïre. *New Engl J Med* 1988 ; 318 : 276-9.
36. Gallo R. Le premier rétrovirus humain. *Pour la Science* 1987 ; 102 : 60-72.