

La cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection par le VIH au Centre hospitalier national universitaire de Fann à Dakar, Sénégal

Neuromeningeal cryptococcosis during HIV infection at the Fann National University Hospital Center in Dakar, Senegal.

Cisse VMP¹, Seck M¹, Fall NM¹, Diallo Mbaye K¹, Lakhe NA¹, Badiane AS¹, Ka D¹, Diouf A¹, Fortes L², Ndour CT¹, Soumare M¹, Seydi M¹

1. Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre Hospitalier National Universitaire de Fann, Dakar, Sénégal

2. Service des maladies infectieuses, Centre Hospitalier National Dalal Jamm, Dakar, Sénégal

***Auteur correspondant** : Viviane Marie Pierre Cisse Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier National Universitaire de Fann à Dakar, tel : 00221775605960 BP : 5035. Adresse email : vivich6@gmail.com.

Résumé

Introduction : La cryptococcose neuroméningée est une infection opportuniste grave due à une levure encapsulée *Cryptococcus neoformans* avec une létalité non négligeable variant entre 50 et 70%. L'objectif de cette étude était de décrire le profil épidémiologique, clinique, paraclinique et évolutifs des patients hospitalisés pour cryptococcose neuroméningée au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT), Centre Hospitalier National Universitaire (CHNU) de Fann à Dakar.

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive portant sur des patients hospitalisés pour cryptococcose neuroméningée durant la période du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2022. Les données ont été saisies et analysées en utilisant les logiciels Excel et Epi-info version 7.2.5. **Résultats** : Nous avons colligés 38 cas. L'âge moyen était de 43,05±12,05 ans. Une prédominance du VIH1 (94,76%) a été notée. Sur le plan clinique nos patients présentaient des céphalées dans 86,84%, une fièvre dans 63,15%, un syndrome méningé le plus souvent incomplet dans 47,37%. D'autres infections opportunistes ont également été objectivées chez nos patients notamment la tuberculose (21,05%) et la toxoplasmose (10,53%). Sur le plan biologique, le taux moyen de lymphocytes TCD4+ était de 38,15±29,44 cellules/mm³. Le LCS était clair dans 94,73% des cas, l'étude cytochimique du LCS avait montré en moyenne une hyperprotéinorachie à 0,82±0,70 g/l associée à une glycorachie moyenne normale à 0,43±0,22 g/l. L'examen à la coloration à l'encre de Chine était revenu positif chez 66%. L'antigène cryptococcique dans le LCS avait été retrouvé chez 90,32% des patients. L'antigénémie cryptococcique a été réalisée chez 11 patients et était positive dans 100% des cas. Sur le plan thérapeutique le fluconazole orale était la principale molécule administrée avec 68,42% des cas soit 26 patients. Les ponctions lombaires de décharge étaient réalisées dans 47,37%. Sur le plan évolutif la durée d'hospitalisation moyenne était de 19,52±9,15 jours avec comme principale complication une hyponatrémie observée dans 52,63% soit 20 patients. La létalité était de 42%. **Conclusion** : La cryptococcose neuroméningée demeure une des principales infections opportunistes neurologiques avec une létalité élevée et survient chez les patients présentant une immunodépression sévère

Mots clés : cryptococcose neuroméningée, Dakar, prévalence,

Abstract

Introduction: Neuromeningeal cryptococcosis is a serious opportunistic infection caused by the encapsulated yeast *Cryptococcus neoformans*, with a non-negligible case-fatality rate between 50 and 70%. The aim of this study was to describe the epidemiological, clinical, paraclinical and evolutionary profile of patients hospitalized for neuromeningeal cryptococcosis. **Methodology:** This was a retrospective, descriptive study of patients hospitalized for neuromeningeal cryptococcosis during the period from January 1, 2015 to December 31, 2022 at the infectious and tropical diseases department of the University Hospital center Data were entered and analyzed using Excel and Epi-info version 7.2.5

software. **Results:** We collected 38 cases. The average age was 43.05 ± 12.05 years. All patients were HIV-infected, with a predominance of HIV1 (94.76%). Clinically, 86.84% of our patients presented with headache, 63.15% with fever, and 47.37% (18 patients) with a meningeal syndrome that was usually incomplete. Other opportunistic infections were also observed in our patients, notably tuberculosis (21.05%) and toxoplasmosis (10.53%). Biologically, the average T CD4+ lymphocyte count was 38.15 ± 29.44 cells/mm³, and the CSF was clear in 94.73% of cases. The cytochemical study of the CSF showed an average hyperproteinorachy of 0.82 ± 0.70 g/l associated with an average normal glycorachy of 0.43 ± 0.22 g/l. Indian ink staining was positive in 66% of cases. Cryptococcal antigen in CSF was found in 90.32% of patients. Cryptococcal antigenemia was performed in 11 patients and was positive in 100% of cases. Therapeutically, oral fluconazole was the main drug administered in 68.42% of cases (26 patients). Lumbar punctures were performed in 47.37% of cases. The average length of hospitalization was 19.52 ± 9.15 days, with hyponatraemia as the main complication in 52.63% (20 patients), and a case fatality rate of 42%. **Conclusion:** Neuromeningeal cryptococcosis remains one of the main opportunistic neurological infections with a high case fatality rate and occurs in patients with severe immunodepression.

Keywords: neuromeningeal cryptococcosis, Dakar, prevalence,

INTRODUCTION

La cryptococcose est une mycose systémique due à une levure encapsulée. La localisation la plus fréquente est la forme neurologique. Elle survient principalement chez les patients immunodéprimés et en particulier chez les patients infectés par le VIH dans notre contexte et représente ainsi la première cause de méningite [1]. Néanmoins le nombre de cas a régressé passant de 957900 cas [2] à 152 000 cas en 2022 et entraînant 112 000 décès [3]. Ainsi la cryptococcose est à l'origine de 13% à 24% des décès liés au SIDA [3]. L'Afrique subsaharienne paie le fardeau le plus lourd avec une estimation de charge annuelle la plus élevée avec une incidence médiane 3,2%, [2,4]. Au Mali Konate et al avaient colligé 32 cas de cryptococcose neuroméningée (CNM) confirmée sur 4169 patients [5]. Au Sénégal dans une étude réalisée au SMIT du CHNU de Fann sur une période de 5 ans allant de janvier 1999 à décembre 2003, 45 cas ont été colligés [6]. Aussi, Diallo Mbaye et al [7] dans leur étude retrouvaient une létalité de 57,60%. La cryptococcose survient chez les patients fortement immunodéprimés en retard de prise en charge le plus souvent naïf de traitement antirétroviral ou dans le contexte d'un échec thérapeutique. Avec l'avènement du «test and treat», nous envisageons une nouvelle mise au point sur la cryptococcose neuroméningée. C'est dans ce contexte que nous avons mené cette étude rétrospective au SMIT du CHNU de Fann durant la période allant du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2022 avec comme objectif de décrire le profil épidémiologique, clinique,

paraclinique et évolutif des patients hospitalisés pour cryptococcose neuroméningée.

PATIENTS ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive portant sur les dossiers de patients admis au service des maladies infectieuses et tropicales du CHNU de Fann durant la période allant du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2022. Ont été inclus tous les patients dont le diagnostic de cryptococcose neuroméningée a été retenu. Le diagnostic de CNM était confirmé par la mise en évidence du cryptocoque à l'examen direct à l'encre de chine dans le LCS ou par la mise en évidence de l'antigène cryptococcique dans le LCS ou après culture du LCS, associé ou non à l'antigénémie cryptococcique positive. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et des registres d'hospitalisation et de traitement. Nous avons procédé au remplissage des informations collectées sur une fiche qui comportait les aspects épidémiologiques (année d'hospitalisation, l'âge des patients, le sexe, la profession, les comorbidités, la zone de provenance, profil VIH, coinfection), les aspects cliniques (la durée d'évolution de la symptomatologie, signes fonctionnels, signes neurologique, signes extra neurologiques, pathologies associées), les aspects paracliniques (les données biologiques (LCS, sang), (examen parasito-mycologique et), les aspects thérapeutiques (le délai de mise sous traitement, molécules, ponction lombaire de décharge, la mise sous traitement ARV au moment du diagnostic). Les aspects évolutifs (la durée d'hospitalisation,

complications et les modalités évolutives). La saisie a été faite grâce à un fichier Excel et l'analyse à l'aide du logiciel EPI-INFO version 7.2.5. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne ou médiane et les variables qualitatives en fréquence absolue et relative.

RESULTATS

Aspects épidémiologiques

Durant la période d'étude nous avons colligé 38 cas de patients hospitalisés pour une cryptococcose neuroméningée sur un total de 6565 patients hospitalisés soit une fréquence hospitalière de 0,58 %. Le plus grand nombre de cas de CNM avait été enregistré en 2015 (9 cas) avec une moyenne de 5 cas environ par an.

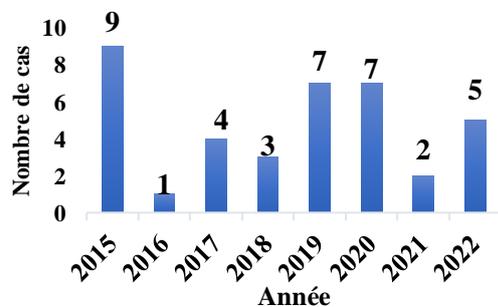


Figure 1 : Répartition annuelle des cas de cryptococcose neuroméningée au service des maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire de Fann à Dakar-Sénégal, de 2015 à 2022.

L'âge moyen des patients était de $43,05 \pm 12,05$ ans avec des extrêmes 16 ans et 65 ans. 57,90 % des patients étaient âgés de moins de 45 ans. Le sexe masculin était prédominant avec un sex ratio 1,1. La profession n'était pas précisée chez la moitié de nos patients, près d'un tiers soit 31,58% exerçaient dans le secteur informel. Une coinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) était noté chez 5 patients.

Aspects cliniques

La durée moyenne de survenue des symptômes était de $22,52 \pm 27,51$ jours avec des extrêmes de 2 et 51 jours. Parmi les signes fonctionnels, les céphalées étaient les signes les plus rapportés (86,84%) suivies des vomissements (44,74 % des cas). La fièvre était observée dans 63,15 % des cas. Le syndrome méningé était présent chez 18 patients soit 47,37%, les troubles de la conscience dans 44,74%. Les

crises convulsives étaient retrouvées chez 23,68 % des patients. Un déficit moteur à type de syndrome pyramidal et de syndrome extrapyramidal a été noté chez 15,78 % des patients. Trois patients présentaient une hypertension intracrânienne. Nous avons retrouvé 2 cas de formes disséminées dont un à localisation cutanée et un oculaire. La principale pathologie associée à la cryptococcose neuroméningée était la tuberculose pulmonaire (21,05%) suivie de la toxoplasmose cérébrale (10,53%).

Tableau I : Caractéristiques des patients admis pour cryptococcose neuroméningée au service des maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire de Fann à Dakar-Sénégal, de 2015 à 2022.

Variables	Effectif	Pourcentage (%)
Age group (ans)		
16 – 30	9	23,68
31 – 45	13	34,21
46 - 65	16	42,10
Sexe		
Hommes	20	52,63
Femmes	18	47,36
Durée évolution signes	$22,52 \pm 27, 51$ jours	
Symptômes cliniques		
Syndrome méningé	18	47,37
Céphalées	32	86,84
Fièvre	24	63,15
Troubles de la conscience	17	44,73
Crises convulsives	9	23,68
Déficit moteur	6	15,78
Agitation psychomotrice	4	10,52
Hypertension intracrânienne	3	7,89
Troubles visuels	2	5,26
LT CD4 + (taux moyen)	$38,15 \pm 29,44$ cellules/mm ³	
Traitement antirétroviral au moment du diagnostic		
Oui	16	42,10

Aspects paracliniques

Après ponction lombaire chez 35 patients soit 94,73% l'étude du liquide cébrospinal (LCS)

avait montré un aspect macroscopique clair. Concernant l'examen cytologique du LCS 25 patients n'avaient pas de réaction cellulaire et 13 patients soit 34,21% avaient une cellularité supérieure à 1 éléments/mm³. Une prédominance lymphocytaire a été notée dans 62 % des cas. La protéinorachie moyenne était de 0,82±0,70g/l, la glycorachie moyenne était de 0,43 ±0,22 g/l. Le dosage de l'antigène cryptococcique dans le LCS était réalisé chez 31 patients et était positif chez 28/31 patients soit 90,32%. L'examen direct à l'encre de chine était positif chez 25/38 patients (66%). La recherche de l'antigène cryptococcique dans le sang était positive chez les 11 patients qui en avait bénéficié. Le dosage du taux de lymphocytes TCd4+ était réalisé chez 13 patients soit 34,21% avec une moyenne de 38,15 ± 29,44 cellules/mm³, une médiane de 35 et des extrêmes de 5 et 96 cellules/mm³. A l'hémogramme, le taux de leucocytes moyen était de 6,14 ± 3,48 10³/mm³, avec un taux d'hémoglobine moyen de 10,66 ± 2,37 (g/dl).

Aspects thérapeutiques et évolutifs

Le délai moyen de mise sous traitement était de 4,97 ± 4,18 jours, une médiane de 4 jours et des extrêmes de 1 et 15 jours. Le fluconazole était la molécule la plus utilisée 68,42%. Deux patients soit 5,26% avaient pris du fluconazole injectable + amphotéricine B dèsoxycholate. Vingt patients soit 52,63% avaient commencé leur traitement dans les 5 jours suivant leur admission. Une ponction lombaire de décharge a été effectuée chez 18 patients soit 47,37% avec une moyenne de 1,55 ± 0,71, une médiane de 1 et des extrêmes de 1 et 3 ponctions lombaires de décharge par semaine. Au moment du diagnostic, 16 patients soit 42% étaient sous traitement ARV. La durée d'hospitalisation moyenne était de 19,52 ± 9,15 jours avec une médiane de 19 jours et des extrêmes de 3 et 37 jours. La principale complication retrouvée dans notre série était l'hyponatrémie soit 52,63 %, une hydrocéphalie avait été notée chez 5,26%. Dans notre série nous avons noté 16 décès soit une létalité de 42%.

DISCUSSION

Cette présente étude nous a permis de colliger 38 cas de cryptococcose neuroméningée sur 6565 patients hospitalisés soit une prévalence hospitalière de 0,58%. Notre prévalence de 0,58% se rapprochait de celle d'autres auteurs

africains comme Kadjo et al [8] en Côte d'Ivoire et Konaté et al [5] au Mali qui avaient retrouvé respectivement 0,60% et 0,8% . Soumaré et al [6] sur une période de 5 ans avaient relevé 45 cas soit 9 cas par an supérieur à notre moyenne de 5 cas. Ainsi, nous constatons avec cette série une diminution de la prévalence comparée aux études antérieures faites dans le même service. Cette baisse pourrait s'expliquer par une diminution de l'incidence du VIH au Sénégal qui est passée de 0,75% en 2004 à 0,32% en 2020 [9]. De plus il y'a eu la mise en œuvre de la stratégie «test and treat» avec une nette efficacité de la trithérapie antirétrovirale et une facilité de la prise des antirétroviraux. La moyenne d'âge observée dans notre série de 43,05±12,05 ans est sensiblement proche de celle rapportée au Maroc par Dollo et al [10] et au Congo Brazzaville par Ossibi Ibara et al [11]. Ceci est probablement due au fait que cette tranche d'âge est la plus touchée par l'infection à VIH [12] et donc plus sujet aux infections opportunistes telles que la cryptococcose neuroméningée. Nos résultats retrouvaient une prédominance masculine, le même constat a été fait par de nombreux auteurs, au Mali [13] au Maroc [10].

Sur le plan clinique 78,94% de nos patients présentaient une symptomatologie évoluant depuis 22 jours en moyenne. Ces résultats sont superposables avec ceux d'une autre étude dont la durée moyenne d'évolution de la symptomatologie était de 25 jours [14]. Parmi les signes rapportés par les patients, les céphalées (86,84%) étaient les plus retrouvées ces résultats sont en accord à ceux de Soumaré al [6] au Sénégal qui les avait retrouvées dans les mêmes proportions. La fièvre a été relevée dans 63,15% corroborant ainsi les données d'autres auteurs [5,15]. 23,68% des patients avaient présenté des crises convulsives, Sow et al [14] avait rapporté des résultats similaires (28,65%). Le syndrome méningé était présent chez 47,37% et était le plus souvent incomplet. Par contre dans une étude ivoirienne la proportion de patients présentant un syndrome méningé était plus importante (64,30%) [16]. Dans la série de Diallo Mbaye et al [7] à part le syndrome méningé on notait les troubles de la conscience dans 41,17% des cas sensiblement proche de nos résultats où ce taux était de 44,74%. Comme l'avaient signalé Koné et al [16] dans leur étude menée en 2023 avec 21,4% de cas de tuberculose, dans notre

série les infections opportunistes telles que la tuberculose et la toxoplasmose cérébrale étaient les pathologies associées à la cryptococcose neuroméningée. Cet état de fait s'explique par l'immunodépression sévère retrouvée chez nos patients donc possible association de plusieurs infections opportunistes en même temps notamment la toxoplasmose cérébrale qui constitue la plus courante infection opportuniste du système nerveux central chez les PvVIH au stade SIDA [17]. De plus nous sommes en zone d'endémie tuberculeuse. La cryptococcose neuroméningée est décrite comme une pathologie survenant habituellement en cas d'immunodépression sévère chez le PvVIH soit un taux de de lymphocytes T CD4 + inférieur 100 cellules/mm³[1]. Ce qui se reflète parfaitement dans notre série avec un ou le taux moyen de CD4 était de $38,15 \pm 29,44$ cellules/mm³. Le dosage de l'antigène cryptococcique dans le sang était réalisé chez 11 patients sur 38 et était revenu positif dans 100% des cas. D'autres auteurs tels que Sow et al [14] et Diallo Mbaye et al [7] avaient montré des résultats similaires avec respectivement 95% et 100% de positivité de l'antigène cryptococcique dans le sang. Cela s'explique par le fait que les antigènes cryptococciques sont présents dans le sang périphérique pendant une moyenne de 22 jours avant le début de la méningite cryptococcique et dans 10% des cas, ils peuvent être présents plus de 100 jours avant le début de la méningite[18]. Concernant l'examen direct à l'encre de chine, il a permis de mettre évidence la levure dans 66%. Kombila et al [19] qui avaient objectivé respectivement une positivité de l'encre de chine dans LCS dans 64,27% des cas. Le fluconazole principalement par voie orale était la molécule la plus utilisée (68,42%), cependant la forme injectable, n'a été administrée que chez 26,31% des patients. L'immunodépression sévère chez nos patients pourrait s'expliquer par le fait que seul 42% des patients étaient sous traitement ARV au moment du diagnostic. Une létalité de 42% a été notée inférieure à celle rapportée par les autres études faites par Konaté au Mali [5] et Diallo Mbaye et al [7] en 2015 qui avaient retrouvé respectivement une létalité de 62,5% et 57,60%. Cette baisse de la létalité par rapport aux études antérieures pourrait être liée à l'amélioration des moyens diagnostiques permettant ainsi une prise en charge précoce des patients. Néanmoins cette létalité pourrait

être améliorée par la disponibilité des antifongiques notamment amphotéricine B surtout la forme liposomale et 5 Fluorocytosine (5FC) mais aussi le fluconazole par voie injectable.

Conclusion

La cryptococcose neuroméningée reste l'une des principales infections neurologiques opportunistes avec un taux de létalité élevé et survient chez les patients souffrant d'une immunodépression sévère. Le dépistage précoce et l'instauration du traitement antirétroviraux peuvent réduire davantage son incidence. Il est opportun de rendre disponible le traitement de référence.

REFERENCE

1. Association française des enseignants et praticiens hospitaliers de parasitologie et mycologie médicales. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, 5ème édition Critique de Clémence. 6° édition éd. France: Elsevier Masson; 2019; 470 p (Les référentiels des Collèges
2. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. 2009;23(4):525-530.
3. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, Loyse A, Shroufi A, Denning DW et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2022 Dec;22(12):1748-1755. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00499-6.
4. Thakur KT. CNS infections in HIV: *Cur Opin in Infect Dis.* 2020;33(3):267-272. doi: 10.1097/QCO.0000000000000652
5. Konaté I, Sissoko A S, Soumaré M, Dembélé JP, Cissoko Y., Tchana M F, et al Epidemiological and therapeutic aspects of neuromeningeal cryptococcosis at the Department of Infectious and Tropical Diseases of the Point G Teaching Hospital Center. *Rev Mali Infect Microbiol* 2021, 16 (3) : 54 -58
6. Soumaré M, Seydi M, Ndour CT, Dieng Y, Diouf AM, Diop BM Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Dakar. *Med Trop.*2005;65:559-562.
7. Diallo Mbaye K, Lakhe NA, Sylla K, Dia Badiane NM, Touré D, Ka D, et al. Cryptococcose neuroméningée: mortalité et facteurs associés au décès chez les patients hospitalisés au service des maladies

infectieuses du CHNU de Fann. *Med afri noire* 2018;77-84.

8. Kadjo K, Ouattara B, Adoubryn KD, Kra O, Niamkey EK. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée chez des sujets adultes infectés par le VIH dans le service de médecine interne du CHU de Treichville d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *Journal de Mycologie Médicale*. 2011;21(1):6-9.

9. Rapport CNLS 2021. <https://www.cnls-senegal.org/wp-content/uploads/2022/06/Rapport-CNLS-2021-1.pdf>

10. Dollo I, Marih L, El Fane, Es-sebbani M, Sodqi M, Oulad Lahsen A, et al. Étude rétrospective de la cryptococcose neuroméningée chez les patients infectés par le VIH dans le service des maladies infectieuses du CHU de Casablanca, Maroc. *Journal de Mycologie Médicale*. 2016;26(4):331-336.

11. Ossibi Ibara B R, Mabilia Babela J R., Attinsounon C A1, Atipo Ibara O L, Sekangue OG1, Gouesse G et al. Cryptococcosis Neuro-Brain in 42 Patients at the University Hospital of Brazzaville. *American Journal of Infectious Diseases*. 2017;13(4):45-49. <https://doi.org/10.3844/ajidsp.2017.45.49>

12. El Fane M, Badaoui L, Ouladlahsen A, Sodqi M, Marih L, Chakib A, et al. La cryptococcose au cours de l'infection à VIH. *Journal de Mycologie Médicale*. 2015;25(4):257-262.

13. Minta DK, Dolo A, Dembele M, Kaya AS, Sidibe AT, Coulibaly I, et al. La cryptococcose neuroméningée au Mali. *Med Trop* 2011;71:5891-595

14. Sow SS, Diop BM, Dieng Y, Dia NM, Seydi M, Dieng T, et al. Cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection h VIH fi Dakar. *Med Mal Infect*.1998 ; 28 : 511-5

15. Bandadi FZ, Raiss C, Moustachi A, Lyagoubi M, Sara Aoufi S Forty cases of neuromeningeal cryptococcosis diagnosed at the Mycology-Parasitology Department of the Ibn Sina hospital in Rabat, over a 21-year period *The Pan African Medical Journal*. 2019;33:249.

doi:10.11604/pamj.2019.33.249.18011

16. Kone D, Yapo M T, Gnazegbo A, Kone S, Karidioula A, Kone F, et al. Current aspects of neuromeningeal cryptococcosis at university teaching hospital of Bouaké (Côte d'Ivoire) *Journal de la Recherche Scientifique de l'Université de Lomé* 2023, 25 (1): 61-72.

17. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the Central Nervous System in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1643-1648.

18. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(8):873-881.

19. Kombila U.D.1, Iba Ba J2, Tsoumbou-Bakana G., Moussavou Kombila J.-B. Non-adherence to antiretroviral therapy in patients infected with HIV and cryptococcal meningitis: two cases at the Lambaréné Hospital Center in Gabon 2016;26(4):446-448.