



Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Cryptococcus neoformans*

SECTION I - AGENT INFECTIEUX

NOM: *Cryptococcus neoformans*

SYNONYME OU RENVOI: *C. neoformans* var *neoformans*, cryptococcose, infections cryptococcales, cryptocoque, torulose, blastomycose européenne¹⁻³.

CARACTÉRISTIQUES: *C. neoformans* est une levure sphérique d'un diamètre de 4 à 6 µm qui produit une capsule contenant du glucuronoxylomannane (GXM), ce qui porte son diamètre à 25 µm ou plus⁴⁻⁶. *C. neoformans* produit en général un seul bourgeon qui se sépare une fois la maturation achevée⁴. *C. neoformans* peut également exister sous une forme pseudohyphale. *C. neoformans* var *neoformans* regroupe les sérotypes A et D¹. *C. neoformans* peut se différencier en plusieurs formes morphologiques complexes (p. ex. levure, chlamydo-spore, pseudohyphes, hyphes), mais il existe normalement sous forme de levure lorsqu'il cause une infection. Les basidiospores de petite taille (1,8 à 3,0 µm) peuvent se transformer en levures, la forme privilégiée à 37 °C, ou former des hyphes dicaryotiques, la forme privilégiée à 24 °C⁸. Cet organisme existe sous forme de levure dans l'environnement⁹.

SECTION II - DÉTERMINATION DU RISQUE

PATHOGÉNICITÉ ET TOXICITÉ: *C. neoformans* cause différentes maladies chez les hôtes immunodéprimés et immunocompétents¹⁰, entre autres la méningo-encéphalite (77,2 %) et la cryptococcose pulmonaire (8,2 %; surtout chez les hôtes immunodéprimés). La cryptococcose disséminée est une complication qui peut survenir dans 91,8 % des cas¹¹. La cryptococcose peut être mortelle si elle n'est pas traitée. Les spores ou les cellules de levure desséchées de *C. neoformans* peuvent s'introduire dans les voies respiratoires de l'hôte par inhalation^{1,2}. L'infection pulmonaire se propage le plus souvent au cerveau et à la peau². *C. neoformans* peut provoquer une infection systémique, y compris une méningite mortelle (méningo-encéphalite) chez des hôtes normaux, diabétiques et immunodéprimés¹³. Sans traitement, l'infection cérébrale à *C. neoformans* peut être mortelle⁸.

Infection du SNC : La cryptococcose du SNC se présente en général sous la forme d'une méningite aiguë, subaiguë ou chronique, accompagnée de symptômes tels que des céphalées persistantes, des nausées, des étourdissements, une ataxie, des troubles de la mémoire et du jugement, une irritabilité, une somnolence, une maladresse et une confusion^{6,10}. Les patients ne présentent pas toujours de la fièvre, et la raideur de la nuque est minime ou absente chez la plupart d'entre eux. Des crises convulsives peuvent se produire lors de l'évolution de la



maladie. L'infection du SNC peut également entraîner un abcès cérébral (cryptococcome), un épanchement sous-dural, une démence, une lésion du nerf crânien isolée, une lésion de la moelle épinière et un accident ischémique cérébral. Le taux de mortalité associé à la méningite cryptococcace varie de 10 % à 30 %¹⁴.

Infection respiratoire: La cryptococcose peut se manifester par de la toux, de la dyspnée, des crachats striés de sang ou par une douleur sourde dans la poitrine⁶. Parmi les autres infections de l'appareil respiratoire figurent des cas de pneumonie, de cavitation, de masses endobronchiques, d'empyème, de nodules, de sinusite, de médiastinite, de bronchiolite oblitérante et de pneumothorax¹⁰.

Infection cutanée: Les lésions cutanées peuvent être uniques ou multiples; le plus souvent, elles se manifestent d'abord par des lésions indolores sur le visage et le cuir chevelu⁶. Elles peuvent prendre la forme de papules érythémateuses ou ombiliquées, de pustules, de lésions acnéiformes, de plaques indurées, de purpura pétéchial des membres, de masses sous-cutanées molles, de fistules purulentes, de cellulite, de vésicules ou d'ulcères importants dont le contour est mal défini.

Les manifestations suivantes sont plus rares : lymphadénite, pancréatite, hépatite, péritonite, œsophagite, ostéomyélite, arthrite septique, myosite, endophtalmite, œdème papillaire, atrophie du nerf optique, pyélonéphrite, prostatite, endocardite, fongémie, myocardite, péricardite, syndrome de Cushing, insuffisance surrénalienne, lésions des masses surrénaliennes et thyroïdite¹⁰.

ÉPIDÉMIOLOGIE: Le nombre de cas varie selon les souches de *C. neoformans*¹. Les sérotypes A et D de *C. neoformans* sont présents dans le monde entier et sont à l'origine de la grande majorité des infections cryptococcales, surtout chez les individus immunodéprimés. Le sérotype A est responsable de plus de 95 % des cas de cryptococcose dans le monde¹. Il semble être mis en cause chez 99 % des patients atteints du sida qui contractent une cryptococcose dans tous les pays du monde, sauf en France où il cause environ 80 % des infections¹². Les cas les plus fréquents d'infection causée par les sérotypes A et D ont été signalés en Europe, où la cryptococcose est associée à 77 % des patients infectés par le VIH. Le taux de mortalité associé à la méningite cryptococcace, causée par le mycète *C. neoformans*, peut s'élever à 30 % chez les patients atteints du sida dans les régions où les ressources font défaut, notamment en Asie du Sud-Est¹. D'après les estimations, de 6 % à 10 % des patients atteints du sida aux États-Unis, en Europe de l'Ouest et en Australie et de 0 % à 50 % des patients atteints du sida en Afrique subsaharienne sont atteints d'une méningite cryptococcace qui constitue un danger de mort¹². Dans les années 1990, *C. neoformans* est devenu la première cause de méningite positive par culture dans de nombreuses régions, y compris la ville de New York. La méningite cryptococcace fait à elle seule environ 624 000 victimes chaque année¹.

GAMME D'HÔTES: Humains et différents animaux domestiques et sauvages (p. ex. chats, oiseaux)^{1,7}.

DOSE INFECTIEUSE: Inconnue.



MODE DE TRANSMISSION: Les spores sont inhalées à l'extérieur, car l'organisme est présent dans le sol ^{1,15}.

PÉRIODE D'INCUBATION: Inconnue. *C. neoformans* peut coloniser les voies respiratoires pendant des mois, voire des années, sans causer aucun symptôme clinique ¹.

TRANSMISSIBILITÉ: La transmission d'une personne à une autre n'a été documentée que dans des cas de greffe d'organe ⁶.

SECTION III - DISSÉMINATION

RÉSERVOIR: *C. neoformans* est présent chez l'humain et chez de nombreux animaux domestiques et sauvages ^{1,7}. Le sol et la végétation en décomposition sont également un réservoir pour les sérotypes A et D ¹. *C. neoformans* est associé à différentes niches environnementales, en particulier le guano d'oiseau ^{1,9}.

ZOONOSE: *C. neoformans* peut infecter les animaux, mais aucun cas de transmission directe d'un animal à l'humain n'a été observé ¹⁷.

VECTEUR: Aucun.

SECTION IV - VIABILITÉ ET STABILITÉ

SENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS/RÉSISTANCE: Amphotéricine B ou itraconazole ¹⁵ avec ou sans flucytosine ou fluconazole.

RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS : *C. neoformans* peut devenir résistant à la flucytosine lorsque ce médicament est administré seul ⁵.

SENSIBILITÉ AUX DÉSINFECTANTS: Un traitement à l'alcool éthylique à 70 % est efficace pour tuer *C. neoformans*; l'organisme est par ailleurs sensible aux dérivés phénoliques, au formaldéhyde, au glutaraldéhyde, aux iodophores et à l'hypochlorite de sodium (1 %) ^{18,19}.

INACTIVATION PHYSIQUE: La thérapie photodynamique (TPD), qui associe le bleu de méthylène (BM) à un rayon laser rouge de basse énergie, peut inactiver *C. neoformans* ²⁰. La TPD peut être administrée avec 150 µM de BM et un laser rouge de 100 mW avec fluorescence à 180 J/cm² pendant 9 min. *C. neoformans* peut être inactivé par un traitement aux rayons UV, aux microondes, aux rayons gamma, à la chaleur humide (121 °C pendant au moins 20 min) et à la chaleur sèche (165-170 °C pendant 2 h) ²¹⁻²⁴.

SURVIE À L'EXTÉRIEUR DE L'HÔTE: Inconnue. Toutefois, le principal réservoir de *C. neoformans* est l'environnement, y compris le sol, le guano d'oiseau et les arbres ^{1,9}.



SECTION V - PREMIERS SOINS ET ASPECTS MÉDICAUX

SURVEILLANCE: Rechercher les symptômes et confirmer le diagnostic par culture et par des tests histopathologiques et sérologiques. On peut utiliser la PCR nichée ^{4, 5, 15, 25}.

Remarque : Les méthodes de diagnostic ne sont pas nécessairement toutes disponibles dans tous les pays.

PREMIERS SOINS ET TRAITEMENT: Administrer un traitement antifongique approprié ⁶.

IMMUNISATION: Il n'existe à l'heure actuelle aucune méthode d'immunisation ¹⁵; toutefois, certains vaccins font en ce moment l'objet d'essais cliniques, dont un vaccin conjugué GXM-anatoxine tétanique, qui a fait les preuves de son efficacité chez les individus immunocompétents lors d'essais cliniques ¹².

PROPHYLAXIE: Les patients infectés par le VIH peuvent suivre un traitement antifongique, p. ex. du fluconazole, lorsqu'aucun symptôme d'infection n'est présent ⁹.

SECTION VI - DANGERS POUR LE PERSONNEL DE LABORATOIRE

INFECTIONS CONTRACTÉES AU LABORATOIRE: On a signalé un cas d'exposition en laboratoire à *C. neoformans* imputable à une laceration par une lame de scalpel contaminée ²⁶. Deux cas d'infection oculaire à *C. neoformans* liés à une intervention chirurgicale ont été déclarés ⁹. On a également signalé un cas de cryptococcose imputable à une piqûre du pouce avec une aiguille lors d'un prélèvement de sang chez un patient atteint du sida et de fongémie cryptococcale, et deux cas d'inoculation cryptococcale percutanée accidentelle par une piqûre d'aiguille.

SOURCES ET ÉCHANTILLONS: *C. neoformans* est présent dans le sol, le guano d'oiseau, le sang et l'urine, dans les échantillons de moelle osseuse et de LCR, et dans les échantillons provenant du cerveau, des yeux, du tractus respiratoire, de la peau et des muqueuses ^{1, 4, 26}.

DANGERS PRIMAIRES: L'inhalation de basidiospores et de cellules de levure desséchées peut provoquer une infection chez les travailleurs de laboratoire et doit être considérée comme un danger de transmission par voie aérienne pouvant avoir des conséquences graves ⁹. Il existe également un risque d'inoculation parentérale accidentelle de matière infectieuse ^{9, 26}.

DANGERS PARTICULIERS: Les morsures de souris de laboratoire infectées et la manipulation de matières environnementales infectieuses (p. ex. déjections de pigeon) constituent également un danger ²⁶.

SECTION VII - CONTRÔLE DE L'EXPOSITION ET PROTECTION PERSONNELLE

CLASSIFICATION DU GROUPE DE RISQUE: Groupe de risque 2 ²⁷.



EXIGENCES DE CONFINEMENT : Installations, équipement et pratiques opérationnelles de niveau de confinement 2 pour le travail avec des matières, cultures ou animaux infectieux ou potentiellement infectieux ²⁸.

VÊTEMENTS DE PROTECTION : Sarrau. Gants, lorsqu'un contact direct de la peau avec des matières infectées ou des animaux est inévitable. Une protection pour les yeux doit être utilisée lorsqu'il y a un risque connu ou potentiel d'éclaboussure ²⁸.

AUTRES PRÉCAUTIONS : Toutes les procédures pouvant produire des aérosols ou mettant en cause des concentrations ou des quantités élevées doivent s'effectuer dans une enceinte de sécurité biologique (ESB). L'utilisation d'aiguilles, de seringues et d'autres objets tranchants doit être strictement restreinte. Des précautions supplémentaires doivent être envisagées pour les activités avec des animaux ou à grande échelle ²⁸.

SECTION VIII - MANUTENTION ET ENTREPOSAGE

DÉVERSEMENTS : Laisser les aérosols se déposer et, tout en portant des vêtements de protection, couvrir délicatement le déversement avec des essuie-tout et appliquer un désinfectant approprié, en commençant par le périmètre et en se rapprochant du centre. Laisser agir suffisamment longtemps avant de nettoyer.

ÉLIMINATION: Avant la mise au rebut, décontaminer tous les déchets qui contiennent ou ont été en contact avec l'organisme infectieux par autoclavage, désinfection chimique, exposition aux rayons gamma ou incinération.

ENTREPOSAGE: L'agent infectieux doit être entreposé dans des contenants étanches étiquetés de façon appropriée.

SECTION IX - RENSEIGNEMENTS SUR LA RÉGLEMENTATION ET AUTRES

INFORMATION SUR LA RÉGLEMENTATION : L'importation, le transport et l'utilisation de pathogènes au Canada sont régis par de nombreux organismes de réglementation, dont l'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada, l'Agence canadienne d'inspection des aliments, Environnement Canada et Transports Canada. Il incombe aux utilisateurs de veiller à respecter tous les règlements et toutes les lois, directives et normes applicables.

DERNIÈRE MISE À JOUR: Février 2018

PRÉPARÉE PAR: Centre de la biosûreté, agence de la santé publique du Canada.

Bien que les renseignements, opinions et recommandations présentés dans cette Fiche de renseignements proviennent de sources que nous jugeons fiables, nous ne nous rendons pas responsables de leur justesse, de leur caractère exhaustif ou de leur fiabilité, ni des pertes ou blessures pouvant résulter de l'utilisation de ces renseignements. Comme on découvre



fréquemment de nouveaux dangers, il est possible que ces renseignements ne soient pas tout à fait à jour.

Tous droits réservés ©

Agence de la santé publique du Canada, 2018
Canada

RÉFÉRENCES:

1. Lin, X. (2009). *Cryptococcus neoformans*: Morphogenesis, infection, and evolution. *Infection, Genetics and Evolution*, 9(4), 401-416.
2. Doering, T. L. (2009). How sweet it is! Cell wall biogenesis and polysaccharide capsule formation in *Cryptococcus neoformans*. *Annual Review of Microbiology*, 63, 223-247.
3. Chand, K., & Lall, K. S. (1976). Cryptococcosis (Torulosis, European blastomycosis) of the knee joint: a case report with review of the literature. *Acta Orthopaedica*, 47(4), 432-435.
4. Shea, Y. R. (2007). Algorithms for Detection and Identification of Fungi. In P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. A. Pfaller & M. L. Landry (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology*. (9th ed., pp. 1745-1761). Washington, USA: ASM press.
5. Ryan, K. J. (2004). *Cryptococcus, Histoplasma, Coccidioides*, and Other Systemic Fungal Pathogens. In K. J. Ryan, & C. G. Ray (Eds.), *Sherris Medical Microbiology: An introduction to infectious diseases* (4th ed., pp. 669-684). New York, USA: McGraw-Hill.
6. Dale, D. C., STAT!Ref, & Teton Data Systems. (2007). *Infectious Diseases: The Clinician's Guide to Diagnosis, Treatment and Prevention* (17th ed.). New York: WebMD Corporation. Retrieved from STAT!Ref
7. Hazen, K. C., & Howell, S. A. (2007). *Candida, Cryptococcus, and Other Yeasts of Medical Importance*. In P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. A. Pfaller & M. L. Landry (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology*. (9th ed., pp. 1762-1788). Washington, USA: ASM press.
8. Karkowska-Kuleta, J., Rapala-Kozik, M., & Kozik, A. (2009). Fungi pathogenic to humans: Molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. *Acta Biochimica Polonica*, 56(2), 211-224.
9. Schell, W. A. (2006). Mycotic Agents of Human Disease. In D. O. Fleming, & D. L. Hunt (Eds.), *Biological Safety: principles and practices* (4th ed., pp. 163-178). Washington, DC: ASM press.
10. Day, J. N. (2004). Cryptococcal meningitis. *Practical Neurology*, 4(5), 274.
11. Rozenbaum, R., & Gonçalves, A. J. R. (1994). Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clinical Infectious Diseases*, 18(3), 369-380.
12. Schop, J. (2007). Protective immunity against *Cryptococcus neoformans* infection. *McGill Journal of Medicine*, 10(1), 35-43.
13. Baronetti, J. L., Chiapello, L. S., Aoki, M. P., Gea, S., & Masih, D. T. (2006). Heat killed cells of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* induces protective immunity in rats: Immunological and histopathological parameters. *Medical Mycology*, 44(6), 493-504.



14. Bicanic, T., & Harrison, T. S. (2005). Cryptococcal meningitis. *British Medical Bulletin*, 72(1), 99.
15. Human Diseases Caused by Fungi and Protozoa. (2005). In L. M. Prescott, J. P. Harley & D. A. Klein (Eds.), *Microbiology* (6th ed., pp. 917-936). New York, USA: Mcgraw Hill.
16. Wilson, W. R., Sande, M. A., Drew, W. L., STAT!Ref, & Teton Data Systems. (2001). *Current diagnosis & treatment in infectious diseases*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill. Retrieved from STAT!Ref
17. Krauss, H., Weber, A., Appel, M., Enders, B., Isenberg, H. D., Sheifer, H. S., Slenczka, W., von Graevenitz, A., & Zahner, H. (2003). Fungal Zoonoses. *Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans* (3rd ed., pp. 253-259). Washington D.C.: ASM Press.
18. Centers for Disease Control and Prevention: Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. (2009). *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008*. Retrieved 04/01, 2010, from Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008
19. Collins, C. H., & Kennedy, D. A. (1999). Laboratory acquired infections. *Laboratory acquired infections: History, incidence, causes and prevention* (4th ed., pp. 1-37). Woburn, MA: BH.
20. Prates, R. A., Da Silva, E. G., Chaves, P. F., Santos, A. J. S., Paula, C. R., & Ribeiro, M. S. (2009). Photodynamic therapy can kill *Cryptococcus neoformans* in in vitro and in vivo models. Paper presented at the , 7165
21. Katara, G., Hemvani, N., Chitnis, S., Chitnis, V., & Chitnis, D. S. (2008). Surface disinfection by exposure to germicidal UV light. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 26(3), 241-242.
22. Wu, Y., & Yao, M. Inactivation of bacteria and fungus aerosols using microwave irradiation. *Journal of Aerosol Science, In Press, Corrected Proof* doi:DOI: 10.1016/j.jaerosci.2010.04.004
23. Farkas, J. (1998). Irradiation as a method for decontaminating food. A review. *International Journal of Food Microbiology*, 44(3), 189-204.
24. Csucos, M., & Csucos, C. (1999). *Microbiological obseration of water and wastewater*. United States: CRC Press.
25. Clinical Microbiology. (2005). In L. M. Prescott, J. P. Harley & D. A. Klein (Eds.), *Microbiology* (6th ed., pp. 799-819). New York, USA: Mcgraw Hill.
26. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. (1995). In D. O. Fleming, J. H. Richardson, J. J. Tulis & D. Vesley (Eds.), *Laboratory Safety Principles and Practices* (2nd ed., pp. 293-354). Washington, DC, USA.: ASM press,.
27. Human Pathogens and Toxins Act. S.C. 2009, c. 24. Government of Canada, Second Session, Fortieth Parliament, 57-58 Elizabeth II, 2009, (2009).
28. Agence de la santé publique du Canada. (2015). Norme canadienne sur la biosécurité (NCB) (2ieme ed). Canada: Agence de la santé publique du Canada.