

***Cryptococcus gattii* : un pathogène émergent en médecine humaine**

Cryptococcus gattii est une levure basidiomycète encapsulée présente dans l'environnement. Elle est à l'origine d'une infection appelée cryptococcose qui affecte des sujets ayant une fonction immunitaire apparemment normale. La découverte de ce micromycète date de 1894 où Sanfelice l'isola pour la première fois, en Italie, à partir d'un jus de pêche fermenté. La même année, deux scientifiques allemands, Otto Busse et Abraham Buschke, décrivirent le premier cas de cryptococcose humaine chez une jeune femme.

La classification a évolué parallèlement au développement de nouvelles techniques et à l'heure actuelle, *C. gattii* est une espèce à part entière, composée des sérotypes B et C, et de 4 types moléculaires : VGI, VGII, VGIII et VGIV.

La levure était habituellement isolée dans les régions tropicales et sub-tropicales, plaçant l'Australie et la Papouasie Nouvelle Guinée au rang de régions endémiques. Mais des études récentes relatent à présent une distribution plutôt mondiale avec des différences écologiques et géographiques en fonction des types moléculaires. Inconnus durant de nombreuses années, les gîtes écologiques de *C. gattii* ont été mis en évidence suite aux travaux d'Ellis et Pfeiffer au début des années 1990 qui ont démontré une association spécifique entre la levure et des arbres hôtes, les Eucalyptus. Parmi ces arbres, deux espèces prédominent à savoir *Eucalyptus camaldulensis* et *Eucalyptus tereticornis*.

C. gattii se présente sous forme de levure ovoïde voire allongée, de taille variable (3,0-7,0 x 3,3-7,9µm). A l'examen macroscopique, les colonies de *C. gattii* apparaissent blanc crème, muqueuses, prenant très rapidement un aspect lisse et brillant, se colorant en ocre plus ou moins foncé avec le temps lorsqu'elles sont cultivées sur un milieu de Sabouraud. Cultivées sur un milieu L-canavanine-glycine-bleu de bromothymol (CGB), *C. gattii* le fait virer au bleu cobalt en 2 à 5 jours.

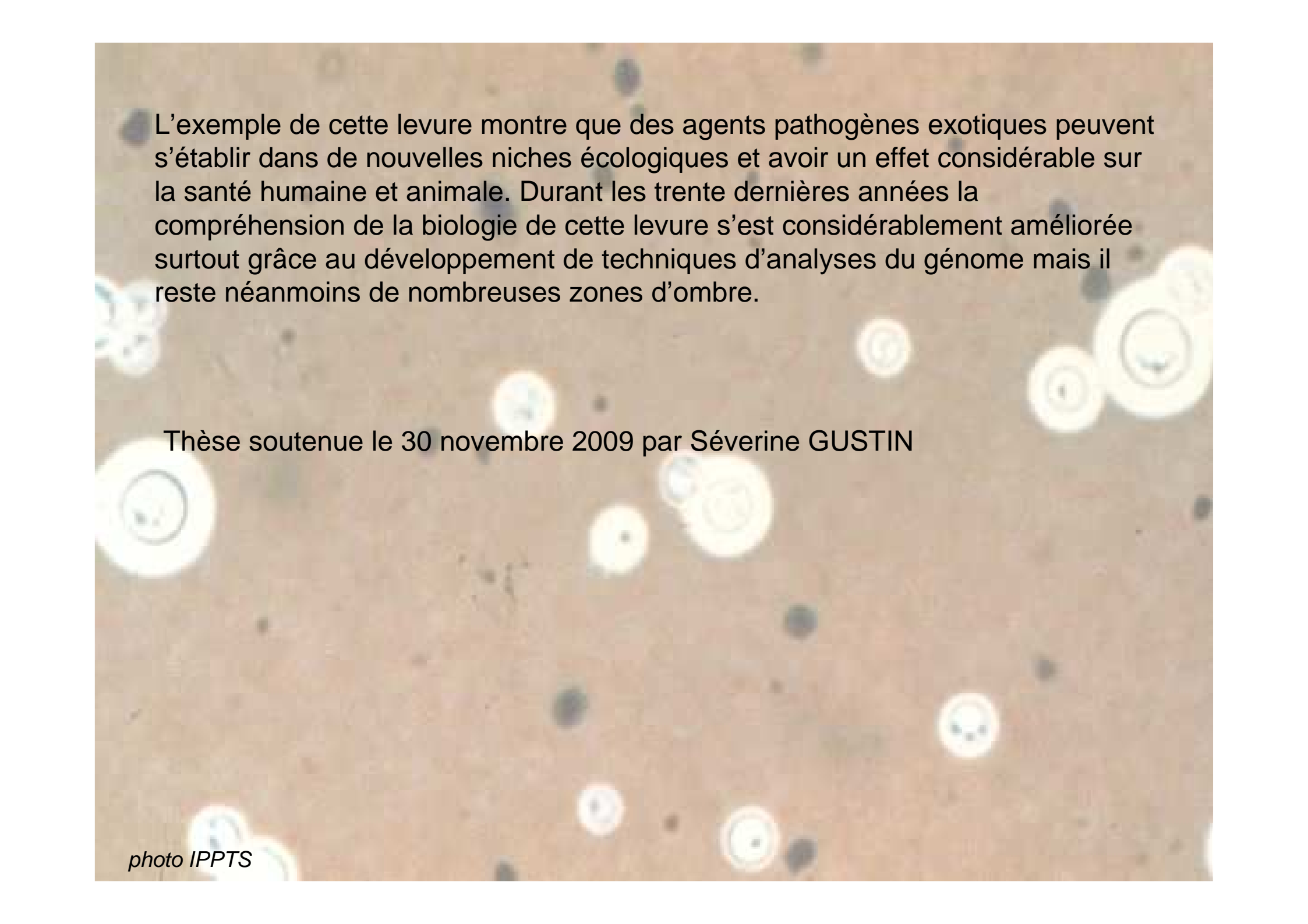
Il s'agit du seul champignon pathogène à posséder une capsule polysaccharidique en plus de la paroi ce qui en fait une des caractéristiques majeures. C'est une structure dynamique qui joue un rôle important dans la virulence et la survie de la levure notamment en lui permettant de contrecarrer le système immunitaire de l'hôte. Elle est composée principalement de glucuronoxylomannane (GXM) (88%), de galactoxylomannane (GalXM) et de mannoprotéines (MP) (12%), et présente une architecture complexe. Le GXM représente l'antigène majeur et est à l'origine de la spécificité sérotypique.

En plus de la capsule, la levure présente beaucoup d'autres facteurs de virulence qui, en opérant à l'unisson, sont à l'origine de la mise en place et de la propagation de la pathologie. Parmi ces derniers nous pouvons citer la mélanine, la capacité de croître à température physiologique (37°C), diverses enzymes (protéinase, phospholipase, uréase), le « phenotypic switching »...

Les formes cliniques habituelles sont l'atteinte pulmonaire et la méningo-encéphalite que l'on rencontre à la fois en médecine humaine et animale. Une méningite cryptococcique non traitée est fatale dans 100% des cas et même après traitement le taux de mortalité se situe entre 10 et 15%. Le traitement classique de la forme méningée combine l'amphotéricine B à la 5-flucytosine.

C. gattii était habituellement retrouvé dans les régions tropicales et sub-tropicales mais depuis 1999, on assiste à un phénomène nouveau à savoir l'émergence de la levure dans une zone tempérée, l'île de Vancouver et la Colombie Britannique (Canada) avec une des incidences les plus élevée à travers le monde, créant ainsi un nouveau foyer endémique par le sérotype B. La cryptococcose est devenue une maladie à déclaration obligatoire depuis 2003. Un réseau de surveillance, mis en place par le British Columbia Centre for Disease Control de 1999 à 2006, a permis de recenser 176 cas d'infections, dont 8 mortels, durant cette période.

Depuis 2004, on observe une propagation du champignon depuis l'île de Vancouver vers, d'une part, les basses terres continentales de la Colombie Britannique et, d'autre part, vers les états de Washington et de l'Oregon aux Etats-Unis. Cette émergence démontre que l'association *C.gattii/Eucalyptus* n'est pas uniforme, ce qui confirme bien la présence de sources environnementales additionnelles qui traduisent, soit un changement d'écologie et de distribution de l'organisme, soit simplement l'identification de nouvelles niches écologiques inconnues jusqu'à récemment. A l'heure actuelle des informations supplémentaires sont indispensables pour éclaircir ce phénomène.

A microscopic image showing numerous yeast cells, likely Candida albicans, against a brownish background. The cells are spherical and appear to have a double membrane structure, with some showing internal organelles. The cells are scattered across the field of view, with some appearing in small clusters.

L'exemple de cette levure montre que des agents pathogènes exotiques peuvent s'établir dans de nouvelles niches écologiques et avoir un effet considérable sur la santé humaine et animale. Durant les trente dernières années la compréhension de la biologie de cette levure s'est considérablement améliorée surtout grâce au développement de techniques d'analyses du génome mais il reste néanmoins de nombreuses zones d'ombre.

Thèse soutenue le 30 novembre 2009 par Séverine GUSTIN