

**REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO  
UNIVERSITE DE KINSHASA**



**FACULTE DE MEDECINE**

**Département de Médecine Tropicale, Maladies Infectieuses et Parasitaires  
SERVICE DE PARASITOLOGIE**

**NOTES DE COURS DE PARASITOLOGIE/PARTIE  
PROTOZOOLOGIE MEDICALE A L'INTENTION DES  
ETUDIANTS DE G2 ET G3 BIOMEDICAL, BUCCO-  
DENTAIRE ET PHARMACIE**



**Professeur Dr WUMBA DI-MOSI-N'KOYI Roger**

**DES de Parasitologie mycologie, UPMC, Paris-France  
Spécialiste en Parasitologie, UNIKIN, Kinshasa-RDC  
Maitrise en Biologie moléculaire et cellulaire, UPMC, Paris-France**

**Edition 2013**

## **PRELUDE**

Ce cours est destiné aux étudiants de G2 et G3 Biomédical, Bucco-dentaire et Pharmacie des différentes Faculté de Médecine et Pharmacie des Universités de la République Démocratique du Congo.

### **Pré-requis**

Pour mieux appréhender ce cours, les étudiants concernés doivent avoir des notions de bases ci-dessous :

- Notions de base d'anatomique du tube digestif
- Notions de base de physiologie sanguine
- Notions de pharmacologie des antiparasitaires
- Notions de base de phylogénie des parasites
- Notions de base sur le mécanisme d'échappement et de défense immunitaire

Ce cours est un prélude au cours de Pathologie Infectieuse et Parasitaire en 1<sup>er</sup> doctorat.

### **But**

Le but de ce cours est de montrer aux étudiants, futurs médecins de la RD Congo l'ampleur et l'importance des parasites pathogènes, responsables des différentes parasitoses sévissant en RD Congo

### **Objectifs du cours**

#### **Objectifs institutionnels**

- Connaître les parasitoses qui pourraient être diagnostiquées à partir des prélèvements suivants : Sang, selles, urines, peau et phanères, moelle osseuse, LCR, LBA, liquide amniotique, placenta, “ scotch-test ” anal et cutané, biopsies
- Identifier les différentes approches curatives et prophylactiques utilisées en médecine individuelle et en médecine de masse pour le contrôle des parasitoses dans une population.

#### **Objectifs spécifiques**

- Connaître les bases et critères de la classification taxonomique des organismes vivants et la place des parasites ;
- Connaître, pour les parasites, un modèle de chaque type de cycle (cycle direct court, cycle direct long, cycle indirect avec hôte intermédiaire passif ou actif) et savoir les expliquer avec un exemple ;
- Connaître les modèles de transmission, l'épidémiologie (répartition géographique) des parasites ;
- Connaître les facteurs environnementaux favorisant le développement des parasitoses ;
- Connaître les principales conséquences épidémiologiques et prophylactiques de chaque type de cycle parasitaire ;
- Connaître la pathogénie (physiopathologie) des parasites
- Connaître les bases de la réponse immunitaire de l'hôte face aux infections parasitaires ou fongiques et la signification de certains éléments (éosinophilie, splénomégalie,...) ;
- Connaître les principaux mécanismes de survie du parasite chez son hôte (notion d'échappement) ;
- Connaître les conséquences pathogéniques des cycles parasitaires (parasites cavitaires versus parasites tissulaires) ;
- Connaître les facteurs favorisant chez l'hôte le développement des parasitoses (notion d'opportunisme) ;
- Connaître les signes cliniques ainsi que la prise en charge diagnostique, thérapeutique et préventive de ces parasites.

## **Mortalité des maladies infectieuses, place des parasitoses.**

OMS: Rapport sur la Santé dans le Monde

1 tiers des décès annuels est dû aux maladies infectieuses ( $\approx 17$  millions)

80 % des enfants de  $<5$  ans meurent d'une maladie infectieuse ( $\approx 9$  millions par an)

Mortalité, morbidité des maladies infectieuses : place des parasitoses et mycoses

### **Pour les enfants de moins de 5 ans, 3 causes :**

- Infections aiguës des voies respiratoires (étiologies multiples, bactériennes, virales, fongiques rarement)
- Diarrhées (étiologies multiples, bactériennes, virales, parasitaires)
- Paludisme (1,5 à 2,7 millions de morts par an, dont 1 million d'enfants de  $<5$  ans)

Elles sévissent principalement ou exclusivement dans les pays en développement, tropicaux surtout.

### **Place des parasites parmi les êtres vivants**

Complexité des parasites: des génomes décryptés

Des protozoaires: *Plasmodium falciparum* : 30 Mb  $\approx 6000$  gènes, 14 chromosomes, *Toxoplasma gondii*: 65 Mb, 12 chromosomes.

Un métazoaire, insecte vecteur du paludisme, *Anophèles gambiae* : 280 Mb  $\approx 14\,000$  gènes

Par comparaison, une bactérie, procaryote, *M. tuberculosis* : 4,3 Mb...

(*Homo sapiens*: 3 000 Mb  $\approx 30\,000$  gènes)

### **Compétences**

Les apprenants à la fin de cours doivent être capables d'assurer le diagnostic en Parasitologie et de valider les résultats de laboratoire.

#### **Méthodes d'enseignement**

- Cours interactif (échange entre l'enseignant et les apprenants)
- Travaux pratiques de laboratoire
- Exercices des cas cliniques

**Matériels d'apprentissage** : Vidéoprojecteur et microscopes

**Méthodes d'évaluation** : choix multiple plus méthodes traditionnelles

#### **Information et contact**

- E-mail: [rogerwumba@gmail.com](mailto:rogerwumba@gmail.com) ; Tél:081 38 85 291 et 089 73 76 133
- Bureau USBM1/Dpt Med Trop/Service de parasitologie
- Syllabus de Parasitologie; Diapositives images

## 1. Généralités sur la Parasitologie

**1.1. La parasitologie** est l'étude des parasites, de leurs hôtes et de leurs interactions mutuelles.

En tant que discipline biologique, les enjeux de la parasitologie ne sont pas tant déterminés par l'organisme ou l'environnement en question, mais par les modes de vie et les interactions durables entre parasites et leurs hôtes (si elles n'étaient pas durable, l'hôte ou le parasite disparaîtrait).

Elle est donc à la croisée d'autres disciplines telles que la biologie cellulaire, la bio-informatique, la biologie moléculaire, l'immunologie, la génétique et l'écologie, l'écoépidémiologie.

Le parasitisme est le plus commun des modes de vie sur cette planète, impliquant des représentants des principaux taxons, depuis les plus simples organismes unicellulaires à des vertébrés complexes. Chaque espèce est potentiellement victime de plusieurs parasites ; et de nombreux parasites peuvent eux-mêmes être parasités. En conséquence, le nombre d'espèces parasites excède grandement le nombre d'espèces « autonomes ».

**1.2. La Parasitologie médicale** est une science qui étudie les parasites d'intérêt médical ou en d'autre terme, La parasitologie médicale étudie les maladies de l'homme provoquées directement ou indirectement par les parasites. Le contexte biologique qui entraîne l'intervention de ces agents bien particuliers éclaire en grande partie leur action et mérite à ce titre qu'on en rappelle les principaux traits.

**1.3. Les Parasites** sont des organismes eucaryotes (fait de cellule(s) ayant un noyau délimité par une membrane, contenant l'ADN, par opposition aux procaryotes [bactéries] dont les cellules n'ont pas de noyau) qui de façon obligatoire, pendant au moins une partie de son évolution, **vit aux dépens** d'un autre organisme vivant eucaryote plus grand appelé **hôte** qui le nuit mais sans le détruire. Leur répartition géographique souvent liée au climat (tropical), à la répartition des hôtes intermédiaires-vecteurs, au niveau d'hygiène de la population.

**1.4. Le prédateur** est un être vivant qui se nourrit au dépend d'un autre être appelé sa proie en le tuant.

**1.5. Les endosymbiontes** (mitochondries, hydrogénosomes, appareil de golgi, corps parabasal, peroxyosome, chloroplaste, lysosome, phagosome, etc,...) sont des organites intracellulaires qui ne sont pas considérés comme des parasites mais ils s'avèrent être des bactéries primordiales insérés dans les cellules eucaryotes (phagocytes primitifs) il y a plus de 3 milliards d'années et dont l'apport extraordinaire sur le plan du métabolisme a permis l'avancé dans le développement et la diversification des êtres vivants.

**1.6. La niche écologique** est un des concepts théoriques de l'écologie. Il traduit à la fois la « position » occupée par un organisme dans un écosystème et la somme des conditions nécessaires à une population viable de cet organisme. Sa description se fait sur la base de deux types de paramètres ; des paramètres **physico-chimiques** caractérisant les milieux où évolue l'organisme (et parfois significativement modifiés par cet organisme) et des paramètres **biologiques**, incluant les relations avec les espèces avoisinantes et la modification de l'habitat par l'organisme et la communauté d'espèces dans laquelle il s'inscrit (interactions durables). Dans la notion du « **parasite** » l'hôte plus grand sert de niche écologique (c'est-à-dire l'environnement propice ou biotope)

## **2. l'effet du parasitisme chez l'hôte**

### **2.1. Commensalisme**

C'est un parasitisme qui profite au commensal mais qui n'a pas d'effets nocifs ou avantageux sur l'hôte.

Exemple : la plupart de protozoaires intestinaux vivent du surplus alimentaires sans envahir ni irriter la muqueuse intestinale.

Ex. – *Entamoeba coli*, - *Entamoeba hartmanii*....

Ces parasites qui vivent en commensal chez l'homme peuvent devenir pathogènes. L'état du commensalisme peut parfois être temporairement interrompue par un déficit immunitaire de l'hôte. Certains parasites commensaux sont potentiellement pathogènes. Ex : *Isospora belli*

### **2.2. La symbiose**

C'est une association mutuelle entre deux espèces différentes qui profite aux deux partenaires et qui possède un caractère obligatoire. Donc, si le parasite vit de l'hôte, ce dernier aussi profite du parasite par ex en lui dégradant de la cellulose.

### **2.3. Le mutualisme**

C'est une association ou symbiose mais avec un caractère facultatif.

Ex : les lactobacilles de Döderlein qui est une bactérie qui est dans la cavité vaginale qui la protège contre les autres microbes.

### **2.4. Parasitisme pathogène ou parasitisme vrai**

C'est une association qui est plus au moins néfaste à l'hôte et qui se traduit par des symptômes pathologiques.

La notion de pathogénicité est une notion très relative car l'effet pathogène d'un parasite est souvent corrélé à sa charge parasitaire (nombre). D'où un parasite peut être pathogène pour un hôte et se comporter en commensal pour un autre hôte. Ceci dépend non seulement de la charge parasitaire mais aussi de l'état immunitaire de tout un chacun qui peut limiter la croissance du parasite.

Ainsi cet état pathogène peut être influencé par l'âge de l'hôte, son immunité acquise ou innée, etc...

## **3. Branches de la parasitologie**

La parasitologie comprend 3 branches :

### **3.1. La Protozoologie médicale**

C'est la science qui étudie les protozoaires d'intérêt médical

### **3.2. L'Helminthologie médicale**

C'est la science qui étudie les helminthes d'intérêt médical

### 3.3. L'Entomologie médicale

C'est la science qui étudie les arthropodes, parasites ou vecteurs et par extension les autres métazoaires nuisibles à l'homme.

Ex : le serpent venimeux, le mollusque.

## 4. Modalité du parasitisme

### 4.1. Origine du parasitisme

Les parasites sont des descendants d'ancêtres libres et le passage de l'état libre à l'état du parasitisme s'est accompagné d'une adaptation imposée par le nouveau biotope.

Il y a adaptation et spécialisation imposée par le nouvel environnement biologique qui entraîne une modification morphologique et biologique du parasite.

Ex : - le ver solitaire (*Tenia saginata*) a perdu son canal intestinal (tube digestif) par qu'il se nourrit par diffusion des substances nutritive contenu dans la lumière intestinale de son hôte.

- les leishmanias ont perdu leur flagelle pour s'adapter à un habitat intracellulaire sous forme amastigote.

### 4.2. Cycle évolutif

Tout être vivant passe au cours de son existence par plusieurs stades successifs (**œufs, larves, adultes**) qui sont bien distincts sur le plan morphologique, biologique et même une sensibilité différente aux médicaments antiparasites.

D'après la complexité du cycle, les parasites peuvent être divisés en deux groupes : les parasites **monoxènes** et les parasites **hétéroxènes**.

**4.2.1. Les parasites monoxènes** n'assurent leur évolution qu'en se servant d'un seul type d'hôte avec un cycle direct. P.e : *Ascaris lumbricoïdes*

**4.2.2. Les parasites hétéroxènes** qui exigent de passer par deux ou plusieurs hôtes de types différents. On parle d'un cycle indirect.

Les parasites qui exigent deux hôtes s'appellent **dihétéroxènes**. Ex. Schistosomes. Et les parasites qui exigent plusieurs hôtes s'appellent **polyhétéroxènes**. P.e. *Fasciola hepatica*, Filaire de Médine.

Chez les parasites à cycle indirect, on peut différencier l'hôte définitif de l'hôte intermédiaire.

#### 4.2.3. Hôte définitif (HD) ou final

Chez qui ces parasites vont atteindre leur maturité sexuée donc son stade final ou adulte. P.e. *Tenia saginata* dans l'hôte ;

**4.2.4. Hôte Intermédiaire (HI)** qui habite les stades juvéniles du parasite. P.e. le bœuf qui sert du stade intermédiaire du *Tenia saginata* et l'homme en est atteint en mangeant le bœuf.

#### 4.2.5. Les vecteurs

C'est un hôte invertébré qui est capable de transmettre les parasites à distance après que les parasites aient subi des modifications en son intérieur.

Dans le cycle du parasite, trois paramètres sont importants pour le médecin ou le pharmacien.

### 1. Stade diagnostic

Ce stade est très important car c'est le stade où peut baser le diagnostic du laboratoire. On peut le trouver dans les selles, les urines, le sang, les expectorations ou le derme.

Certains parasites possèdent plusieurs stades diagnostiques.

Pour les helminthes, le stade diagnostic est généralement l'œuf, parfois la larve mais de manière exceptionnelle l'adulte.

Dans certaines situations, le stade diagnostic n'est pas accessible, on parle du parasitisme fermé.

P.e. la Cysticercose, la trichinose alors, cela demande d'aller plus loin en réalisant de biopsie par ex.

### 2. Stade infectant

C'est le stade au cours duquel le parasite est capable d'infecter l'hôte au cours de son évolution.

N.B : dans certains cas d'exception, le stade infectant peut correspondre au stade diagnostic.

P.e. *Entamoeba histolytica*

### 3. Période de prépatence

Elle correspond à l'intervalle qui sépare le moment de l'infection et l'apparition des premières formes diagnostiques. P.e. l'œuf dans les selles, les microfilaires dans le sang....)

## 05. Localisation du parasite

D'après la localisation dans l'hôte, on distingue :

**5.1. Les ectoparasites** : ce sont des parasites qui vivent à la surface de la peau, dans les couches superficielles de la peau ou dans les cavités naturelles accessibles. P.e. poux, tiques, *sarcoptes scabiei hominis*.

**5.2. Les endoparasites** : ce sont des parasites qui vivent à l'intérieur du corps. P.e ; -intestinal (*Ascaris*), -sanguin (*Plasmodium*) et – tissulaire (filaires).

### 5.3. Infestation et infection

Le terme infestation est utilisé conventionnellement pour désigner un parasitisme par un ectoparasite. Alors que le terme infection est désigné pour un parasitisme par un endoparasite.

### 5.4. Parasite erratique ou ectopique

Ce terme désigne un parasite qui s'égare dans un organe inhabituel P.e : *Toxocara canis* chez l'homme.

## **6. Reproduction du parasite**

### **6.1. Pour les helminthes**

Le plus gros volume chez les vers parasites est occupé par les organes reproducteurs. Le parasite femelle a une taille qui dépasse largement celle du male. C'est ce qu'on appelle le dimorphisme sexuel. Le parasite dispose de plusieurs mécanismes de reproduction :

#### **6.1.1. Hermaphrodisme**

C'est la juxtaposition des organes reproducteurs de deux sexes chez le même individu. P.e : Tous les vers plats sont hermaphrodites.

N.B : cette notion ne veut pas dire automatiquement autofécondation.

#### **6.1.2. Parthénogenèse**

C'est la reproduction à partir d'un ovule non fécondé. P.e : Anguillule ( *Strongyloides stercoralis*)

### **6.2. Pour les protozoaires**

**6.2.1. L'endodyogénie** qui est une division binaire interne aboutissant à la formation de deux tachyzoïtes à l'intérieur de la cellule mère chez *Toxoplasma gondii*.

**6.2.2. La mitose dite schizogonie** chez de nombreux parasites eucaryotes qui n'autorise qu'une multiplication asexuée; elle permet la régénération d'un organe, et aussi la croissance.

#### **6.2.2.1.Cytocinèse et caryocinèse**

On peut distinguer, dans la mitose, deux phases : la cytocinèse et la caryocinèse. La première correspond à la division de la cellule, alors que la seconde correspond à la division du noyau. Cette dernière n'est évidemment présente que chez les eucaryotes. Dans certains cas, il peut y avoir caryocinèse sans cytocinèse, par exemple lors des premières divisions du développement embryonnaire de la drosophile, il y a formation de nombreux noyaux sans cellularisation. On obtient alors un syncytium. On observe le même phénomène lors des phases précoces d'infection d'un globule rouge par l'agent du paludisme, *Plasmodium*.

## **7. Moyens de défenses des parasites**

7.1. Inhibition de la fusion phagosome-lysosome des macrophages (*Leishmania*)

7.2. Destruction des macrophages (*Toxoplasma*, *leishmania* et *Trypanosoma cruzi*)

7.3. Inhibition de l'action des macrophages (*Leishmania* et *Entamoeba histolytica*)

7.4. Echappement hors du phagosome avant sa fusion avec les lysosomes (*Trypanosoma cruzi*)

7.5. Inhibition du complément (*Mycobacterium*)

7.6. Variation du motif antigénique (*Plasmodium* et *Trypanosoma brucei*)

7.7. Installation dans des organites contenant moins des cellulaires immunitaires : Tubes digestifs (*Entamoeba*, *Giardia*), appareil respiratoire (*Pneumocystis* et *Paragonimus*), appareil urogénital et buccal (*Trichomonas*)

7.8. Abri et niche intracellulaire (*Plasmodium*, *Trypanosoma cruzi* et *Toxoplasma*)

7.9. Résistance par enkystement (*Entamoeba*, *Giardia*, *Balantidium* et *Toxoplasma*)



7.10. Elimination du complexe antigène-anticorps fixé sur sa paroi (Capping) (*Entamoeba histolytica*)

7.11. Phénomène de pharmacorésistance (*Plasmodium falciparum* et autres)

7.12. Cheval de Troie qui est une stratégie permettant au parasite d'échapper à la défense immunitaire de l'hôte en se camouflant (Mérosome pour *Plasmodium* et cellule M pour *Salmonella typhi*)

7.13. Manipulation de son hôte par la modification de son comportement aux fins de faciliter sa transmission (*Toxoplasma gondii* modifie le comportement de la souris infectée qui n'a plus peur du chat).

## 8. Notions épidémiologiques des interactions hôte-parasite

8.1. **L'infectivité** qui se définit comme la probabilité de voir un parasite s'installer et se multiplier chez son hôte. C'est aussi la proportion des cas infectés parmi les cas des personnes qui sont entrées en contact avec un parasite. Sa valeur varie entre 0 et 1. Un parasite avec une infectivité nulle ne peut pas être considéré parasite pour un hôte donné. C'est le cas de *T. brucei brucei* pour l'homme.

8.2. **La virulence** qui se définit comme la capacité pour un parasite de se multiplier chez un hôte donné.

8.3. **La pathogénicité** qui est définie comme la probabilité de voir une pathologie se développer parmi les cas infectés. C'est aussi, la proportion des cas tombés malades parmi les cas infectés par un parasite donné.

8.4. **La létalité** est définie comme la probabilité de survenue d'un décès parmi les cas malades ayant été infectée par un parasite donné ou aussi la proportion des cas décédés parmi les malades souffrant d'une pathologie donnée.

8.5. **La pléiotrophie** se définit comme étant la diversité des formes cliniques induites par un parasite donné. C'est le cas de *Plasmodium falciparum* qui peut provoquer à la fois une anémie, une insuffisance rénale aiguë, un accès pernicieux, un œdème aigu du poumon etc, ...

8.6. **La létalité** est définie comme la probabilité de survenue de décès parmi les cas malades résultant d'une infection donnée ou aussi la proportion des cas décédés parmi les malades qui souffraient d'une pathologie donnée.

8.7. L'incidence est définie comme une mesure du risque pour un individu de contracter cette pathologie pendant une période donnée. Le taux d'incidence est le nombre de nouveaux cas observés dans une population donnée, divisé par la taille de cette population et la durée de la période d'observation; on dira par exemple que le taux d'incidence de l'amibiase se situe entre 50 et 100 personnes par million d'habitants, par an.

8.8. **La prévalence** est définie une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. Pour une affection donnée, elle est calculée en rapportant à la population totale, le nombre de cas de maladies présents à un moment donné dans une population (que le diagnostic ait été porté anciennement ou récemment). La prévalence est une proportion qui s'exprime généralement en pourcentage.

## 9. Notions des moyens de défenses immunitaires

9.1. **Résistance non spécifique** (naturelle ou non adaptative) qui dépend de nombreux facteurs comme l'absence de récepteurs d'endocytose (Antigène Duffy pour *Plasmodium vivax*), de la résistance à la déformation du cytosquelette (sphérocytose ou ellipsocytose pour *Plasmodium falciparum*), de la présence des protéines anormales (hémoglobine S ou F pour *Plasmodium falciparum*), un niveau élevé de stress oxydant en cas de déficience en G-6-PD (*Plasmodium*), etc,...

**9.2. Résistance spécifique** qui est l'ensemble des processus cellulaires et moléculaires déclenchés par l'intrusion d'un microorganisme dans l'organisme et dont la finalité est à la fois la destruction du corps étranger mais aussi et surtout l'établissement des mécanismes de protection pour empêcher ultérieurement sa réinstallation.

**9.3. Les cellules de l'immunité non spécifiques** sont de deux types ;

**9.3.1. Humoraux** c'est le cas des anticorps naturels, des défensines, du système du complément

**9.3.2. Cellulaires** c'est des lymphocytes natural killer, des granulocytes, anciennement appelés polynucléaires, des macrophages et des cellules dendritiques.

**9.4. Les cellules de l'immunité spécifiques** sont de deux types :

**9.4.1. Humoraux** supportés par la présence d'anticorps circulants produits par les plasmocytes, issus de la différenciation terminale d'un clone de lymphocyte B et sont des immunoglobulines de plusieurs types : IgM, IgG, IgA, IgE et IgD.

**9.4.2. Cellulaires** qui mettent en jeu des cellules de type Lymphocyte T. Leur maturation dépend d'un stimulus antigénique et d'une éducation par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) et une collaboration avec le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Ils sont de deux types :

**9.4.2.1. Lymphocytes CD8+** qui reconnaissent un antigène porté par une molécule de CMH de type I et qui se différencient généralement en lymphocytes cytotoxiques et produisent peu de cytokines.

**9.4.2.2. Lymphocytes CD4+** qui reconnaissent un antigène porté par une molécule de CMH de type II. Leur action ppale est la sécrétion de cytokines, qui orientent et amplifient la réponse immunitaire et sont appelés "help" (en français: aide), d'où le surnom de "helper" donnés à ces lymphocytes T. Le paradigme actuel est de différencier 2 types de CD4+: les lymphocytes helpers qui orientent vers une réponse cytotoxique ("Th1") et ceux qui orientent vers une réponse + humorale ("Th2").

**10. les cytokines** qui sont des médiateurs de la réaction inflammatoire et sont les interleukines (IL), les tumor necrosis factors (TNF) et les interférons (INF).

## **11. Modes de transmission des parasites**

### **11.1. Par voie orale, par ingestion :**

- d'eau, de crudités ou de fruits, souillés par des kystes (protozoaires) ou des œufs (helminthes),
- directe des kystes ou des œufs d'helminthes (transmission manu portée le plus souvent),
- de viande ou de poisson, crus ou mal cuits, contenant des kystes ou larves

### **11.2. Par inhalation :** spores des parasites

**11.3. Par voie transcutanée :** contact avec la terre ou l'eau douce, contenant des larves qui pénètrent activement à travers la peau

**11.4. Par piqûre d'un arthropode hématophage:** inoculation à l'occasion du repas sanguin d'un insecte (moustique, taon,...) ou d'un acarien (tique) de protozoaires ou de larves

**11.5. Par voie transplacentaire:** passage de protozoaires

## **12. Spécificité parasitaire et réservoir**

**12.1. Lien de fidélité** plus ou moins stricte unissant un parasite à son hôte ou ses hôtes, qui s'est établi au fil des millénaires par adaptation mutuelle et établissement d'une interaction durable.

Relations hôte-parasite, spécificité plus ou moins étroite du couple hôte-parasite →adaptation  
→diminution de la pathogénicité habituellement

### 12.2. Réservoir de parasite

- l'homme uniquement : spécificité
- l'animal et l'homme : zoonose
- l'animal uniquement : impasse parasitaire chez l'homme

Rôle de l'**environnement** et des comportements (climat, niveau d'hygiène,...)

Rôle des capacités **immunitaires** : opportunisme en cas de déficit

### 13. Pathogénicité du parasite

- Par accumulation (temps et/ou nombre)
- Par « erreur » : ils dépassent leur objectif chez certains hôtes sensibles et les tuent !
- Par mauvaise adaptation à l'hôte

### 14. Opportunités parasitaires

Parasites et champignons “opportunistes” (profitent d'une situation de moindre défense de l'hôte)

**Immunodépression** (hémopathies, greffes, corticothérapies, **sida** +++)

**Opportunistes vrais** : ubiquitaires, non pathogènes ou peu pathogènes chez l'immunocompétent: *Pneumocystis*, *Aspergillus*, toxoplasme, cryptosporidies, microsporidies

**Opportunistes de circonstance** : répartition géographique particulière : anguillule, leishmanies, histoplasme,

## Protozoologie médicale

### 1. Définition

La Protozoologie médicale est une partie de la parasitologie qui étudie les protozoaires (être unicellulaires) d'intérêt médical. Un protozoaire est un organisme constitué d'une seule et unique cellule. Il existe 7 taxons qui sont : les Sarcomastigophorés, les Rhizopodés, les Apicomplexes, les Microsporidés, les Haplosporidés, les Myxosporidés et les ciliés.

Du point de vu anatomique, les protozoaires possèdent de façon obligatoire les organites subcellulaires suivants : une membrane plasmique (plasmalemma), un cytoplasme, un cytosquelette, un réticulum endoplasmique, un noyau avec une membrane nucléaire et un ribosome. Mais de façon facultative, il peut aussi posséder certains organites subcellulaires suivants : un appareil de Golgi, une mitochondrie, un chloroplaste, un corps parabasal, un flagelle, une membrane ondulante, des cils, un kinétoplaste, un cytostome, un noyau supplémentaire, un manteau de glycoprotéines, une paroi kystique, un glycosome, un peroxyosome et un axostyle.

### 2. Classification

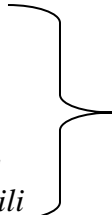

Il existe à ce jour 4 embranchements :

#### 2.1. Embranchement des sporozoaires

1. *Plasmodium (falciparum, vivax, ovale et malariae)* = paludisme
2. *Toxoplasma gondii* = toxoplasmose
3. *Sarcocystis hominis* ; *Isospora belli* ; *Cryptosporidium* = autres coccidioses

#### 2.2. Embranchement des rhizoflagellés

##### 2.2.1. Classe des Rhizopodes

1. *Entamoeba histolitica* = amibiase intestinale et hépatique
2. *Entamoeba dispar*  
*Entamoeba hartmani*  
*Entamoeba coli*  
*Endolimax nana*  
*Dientamoeba fragilis*  
*Pseudolimax bustschili*
 amibes non pathogènes
3. *Naegleria fowleri*  
*Acanthamoeba sp*
 Meningo encéphalite et la Kératite amibienne

##### 2.2.2. Classe des flagellés

1. *Trypanosoma brucei gambiense* et *T.b rhodésienne* = Trypanosomose humaine africaine (THA)
2. *T.Cruzi* = trypanosomiase américaine ou maladie de Chagas.
3. Leishmanies = leishmaniose cutanée, cutané – muqueuse et viscérale

4. *Trichomonas hominis*  
*Chilomastix mesnili*  
*Embardomonas intestinalis*  
*Enteromonas hominis* } flagelloses intestinales

5. *Giardia duodenalis* = Giardiose intestinale  
 6. *Trichomonas vaginalis* = trichomonose uro – génitale  
 7. *Trichomonas tenax* = flagellose buccale

### 2.3. Embranchement des ciliés

*Balantidium coli* = balantidiose

### 2.4. Autres protozoaires

- Microsporidies (*Encephalitozoon intestinalis*, *Enterocytozoon bienersi*) = microsporidioses intestinales.

De façon générale, les protozoaires humains se répartissent en 5 classes

1. Les rhizopodes (amibes) = ce sont des protozoaires qui se déplacent à l'aide des pseudopodes. A l'exception de :  
*Negleria* et *Acanthamoeba* qui sont des amibes telluriques (sur la terre) et qui sont responsables de méningite lymphocytaire.

Les autres genres : *Entamoeba*, *Endolimax* et *Pseudolimax* renferment les espèces parasites du tube digestif.

2. Les flagellés = dont les organes locomoteurs sont des flagelles. Il y en a qui vivent dans le tube digestif : *Giardia*, *Chilomastix*, *Trichomonas*

Il y en a aussi qui vivent dans les tissus sanguin : trypanosomes, leishmanies.

Pour ces derniers le passage par un autre vecteur est obligatoire.

3. Les ciliés = dont le corps est recouvert des cils vibratiles. Il n'existe qu'une seule espèce qui vit dans le tube digestif : *Balantidium coli*.
4. Les sporozoaires = par rapport aux autres protozoaires, ce groupe se caractérise par les éléments suivants :
  1. Ils ont un développement obligatoire tout au long de leur cycle chez leurs hôtes.
  2. Il existe 2 formes de multiplication (asexuée et sexuée).

#### a. Multiplication asexuée ou schizogonie

C'est la multiplication au départ d'une cellule uni nucléée qui va aboutir à une cellule (binucléée) plasmodiale.

#### b. Multiplication sexuée

Avec formation de gamètes mâles et femelles.

3. Ils ont les cycles évolutifs complexes.

Il y a apparition des formes sexuées après plusieurs cycles sexués où interviennent 2 hôtes denses, le 1er = hôte intermédiaire qui héberge le cycle sexué dit Schizogonie et l'autre hôte qui héberge le cycle sexué dit gamétogénèse ou gamogonie.

Parmi les sporozoaires il y a :

Coccidiomorphes, *Isospora*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Sarcocystis* et *Toxoplasma*.  
Hemosporidiés : genre *Plasmodium*, *Babesia* (entraîne la babesiose).

5. Les microsporidies

Ils sont d'apparition récente en pathologie humaine et qui comprennent les genres suivants : *Nosema*, *Pleistophora*, *Encephalitozoon*. et *Enterocytozoon*.

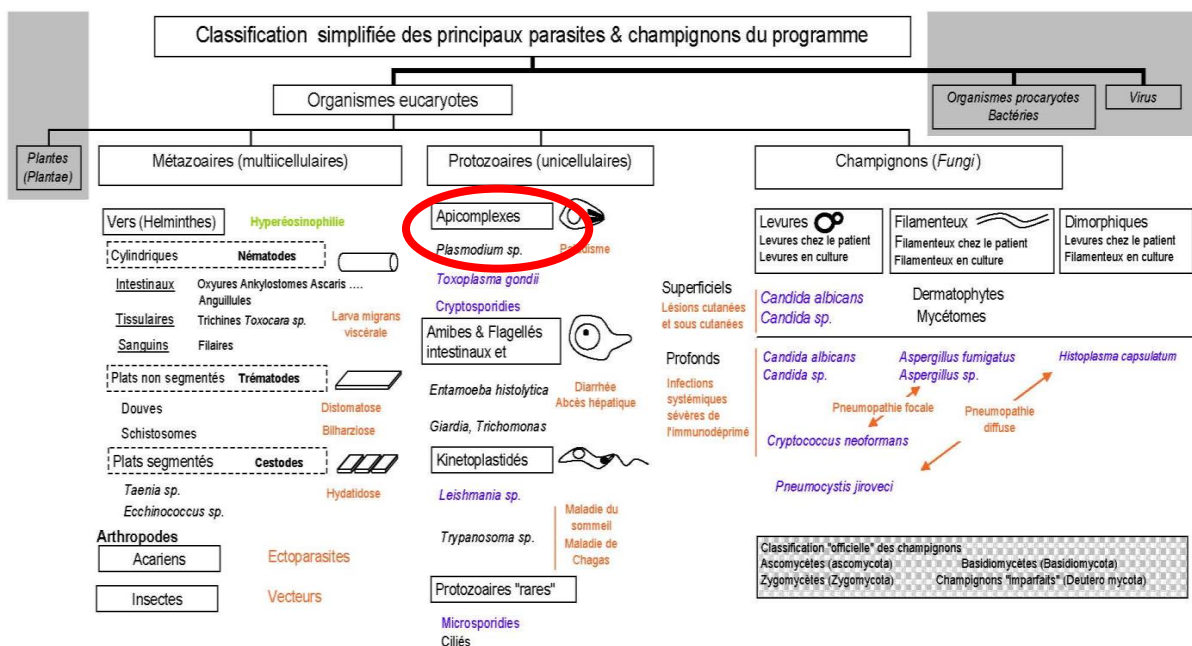
Au cours de ces enseignements, les protozoaires seront étudiés selon l'ordre suivant :

1. Le *Plasmodium*
2. Les trypanosomes
3. Les leishmanies
4. *Entamoeba histolytica* et les amibes non pathogènes
5. Les amibes libres
6. *Giardia lamblia*
7. *Trichomonas vaginalis*, *intestinalis*, *tenax*
8. *Balantidium coli*
9. *Toxoplasma gondii*
10. Autres coccidies (*Cryptosporidium* sp, *Isospora belli*, *Cyclospora cayentanensis* et *Sarcocystis hominis*).
11. Microsporidies
12. Piroplasmes (*Babesia*)
13. *Pneumocystes carinii*.

# I. Les Plasmodiums et le Paludisme

## 1.1. Impératifs

- Connaître les 4 espèces de *Plasmodium* pathogènes, leur répartition géographique, leur cycle et les modes de contamination de l'homme. B
- Connaître l'écologie et la biologie du moustique vecteur du paludisme (anophèle femelle). C
- Connaître la physiopathologie et les conséquences cliniques de l'infection plasmodiale. A
- Connaître le rôle de l'immunité anti-palustre (immunité concomitante) dans les populations vivant en zone d'endémie. C
- Connaître les différents tableaux cliniques du paludisme. B
- Connaître les techniques de diagnostic biologique d'un paludisme (frottis sanguin, goutte épaisse, et autres...) et leurs limites. B
- Connaître et savoir prescrire les principaux médicaments anti-paludiques, en ayant des notions sur la chimiorésistance de *P. falciparum*. B
- Connaître les différents moyens physiques (vêtements adaptés, moustiquaire imprégnée) ou chimiques (répulsifs cutanés, insecticides) de prévention des piqûres nocturnes d'anophèles. A



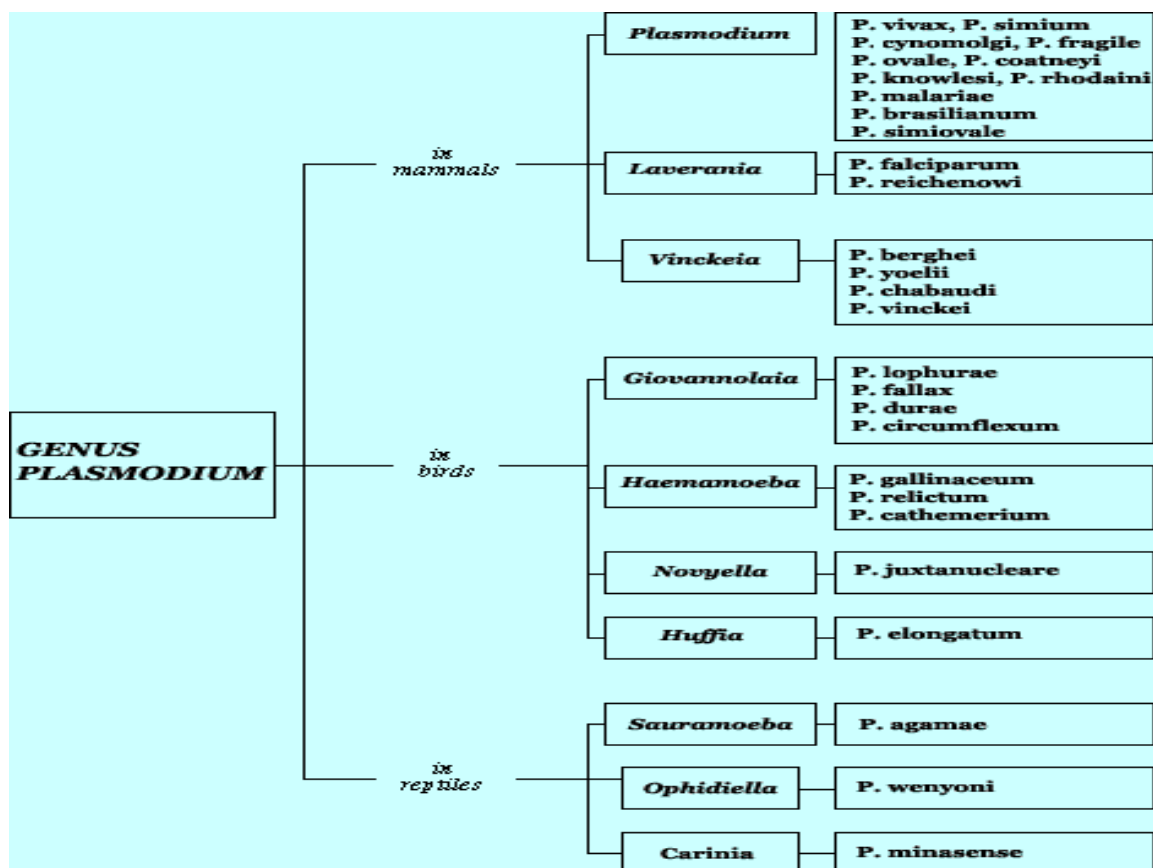
## 1.2. Définition taxonomique

Ce sont des parasites intracellulaires (intra globulaires) appartenant au règne de protista, à l'embranchement des Apicomplexa, à la classe des sporozoaires, au sous à l'ordre d'Haemosporidae, à la famille de plasmodidae, au genre Plasmodium.

Il existe en réalité 10 sous genres qui sont : deux sous genres qui comprennent les espèces humaines et primates sous-genre Plasmodium avec les espèces (*P. vivax*, *P. simium*, *P. cynomolgi*, *P. fragile*, *P. ovale*, *P. coatneyi*, *P. knowlesi*, *P. rhodaini*, *P. malariae*, *P. brasilianum* et *P. simiovale*) et le sous-genre Laverania avec deux espèces (*P. falciparum* et *P. reichenowi*). Les 8 sous-genres des autres mammifères sont : Vinckeia, Giovannolaia, Haemamoeba, Novyella, Huffia, Sauramoeba, Ophidiella et Carinia.

On compte à ce jour 5 espèces spécifiques chez l'homme qui sont: *Plasmodium falciparum* (Pf), *Plasmodium vivax* (Pv), *Plasmodium ovale* (Po), *Plasmodium malariae* (Pm) et *Plasmodium knowlesi* (Pk).

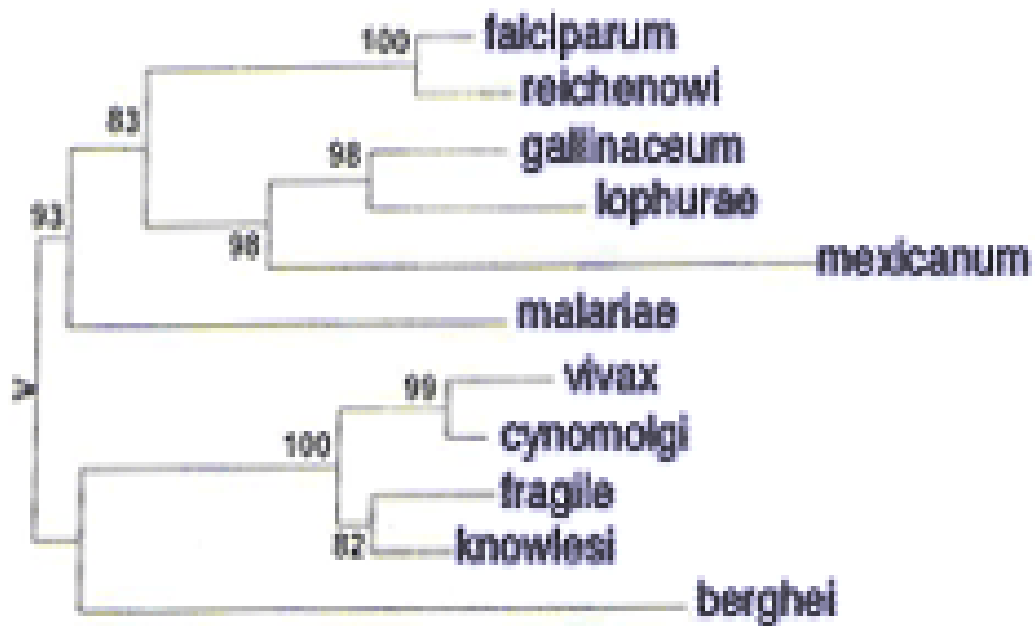
**NB :** Parmi les 5 espèces, seule *Plasmodium falciparum* est considérée comme espèce la plus dangereuse parce qu'elle affecte les globules rouges de tous les âges avec une répartition géographique très large. Elle est responsable de 90% de paludisme grave en Afrique tropicale.



Genre, sous-genres et espèces de différents Plasmodiums des mammifères

Sur le plan de la taxinomie moléculaire, les études phylogéniques de 12 espèces de Plasmodium basée sur les séquences de leur gène SSUrRNA ou homologie du gène de la circum sporozoïte (CSP), les espèces sont étalées à des niveaux moléculaires ci-dessous ;





### 1.3. Historique

Vers 1630, Don Francisco Lopes va constater la vertu de l'écorce de Quinquina et 1820, Pelletier et Caventou vont découvrir l'alkaloïde actif appelé la Quinine.

En 1880, Charles Louis Alphonse Laveran va décrire l'agent pathogène, le plasmodium dans le sang sans la description nette des différentes espèces et reçoit un prix nobel en 1907 (premier prix Nobel français de médecine). Dans la même année, Ettore Machiafava, Camillo Golgi et Angelo Celli vont décrire les 3 espèces : *falciparum*, *vivax* et *malariae*. De 1895 à 1897, Ronald Ross, un anglais, va soupçonner la transmission du paludisme par les moustiques du genre Anophèle femelle (prix Nobel en 1902) et son hypothèse sera confirmée par un chercheur italien du nom de Giovanni Battista Grassi en 1898. C'est plutard en 1922 que Stephens va isoler la 4ème espèce qui est Plasmodium ovale. En 1948, Thomas Shortt et Cyril Claude Garnham vont mettre en évidence la présence des parasites de Plasmodium dans les hématocytes en décrivant le cycle exo ou pré-érythrocytaire ou hépatique. Krostoki et Cyril Claude Garnham vont décrire les formes hepatocytaires quiescentes et qui seront responsables de réviviscence (rechutes) expliquant des longues incubations dans certains cas du paludisme (*Plasmodium vivax* et *ovale*). En 1934 qu'a été synthétisé la chloroquine et c'est en 1939 que Paul-Hermann Müller, chimiste suisse et lauréat du prix Nobel de physiologie et de médecine en 1948 va découvrir l'efficacité du DDT comme insecticide. Le DDT(Dichlorodiphényltrichloroéthane) a permis de lutter contre diverses maladies transmises par des insectes, comme le paludisme (malaria) transmis par les moustiques, et le typhus transmis par le pou du corps. En 1948, Trajet et Jeusen vont réussir la première culture continue in vitro de *Plasmodium falciparum*. Knowles et Das Gupta à Calcutta, en 1930 ont découvert ce qu'on qualifie de 5<sup>ème</sup> espèce, *Plasmodium knowlesi* et c'est en 1965 que le CDC/Atlanta va décrire le 1<sup>er</sup> cas de transmission naturelle à l'homme et en 2004, à Kapit, Bornéo en Malaisie donner une incidence de 57% du à *P. knowlesi* parmi les 208 cas de paludisme recensé dans cette ville. En 1957, on va décrire le 1<sup>er</sup> cas de résistance à la chloroquine en Thaïlande (Asie).

## 1.4. Répartition géographique et épidémiologie

### 1.4.1. Le paludisme à l'échelle mondiale

En 2008, le paludisme reste la première endémie parasitaire mondiale et la plus meurtrière. On estime que près de la moitié de la population mondiale vit en zone d'endémie. Le nombre d'accès palustres cliniques survenant chaque année à travers le monde est estimé de 300 à 500 millions, entraînant la mort de 1,5 à 2 millions de personnes, parmi lesquelles une majorité de jeunes enfants de moins de 5 ans vivant en Afrique sub-saharienne. Le paludisme représente une charge financière énorme pour les populations et par conséquent la maladie constitue un obstacle au développement des pays concernés, notamment en Afrique. Pour toutes ces raisons, la lutte contre le paludisme constitue, avec la lutte contre le SIDA et la tuberculose, un des « Objectifs du Millénaire » définis par les Nations Unies, le « Fonds Mondial » étant destiné à approvisionner les pays demandeurs en médicaments. En France, en 2007, le nombre de cas de paludisme d'importation diagnostiqués est estimé à 4400. Chaque année, 15 à 20 personnes meurent en France du paludisme. Au cours des années 1980-1990, le traitement et la prévention individuelle étaient devenus difficiles en raison de l'augmentation des résistances du parasite aux produits disponibles. Ils se sont améliorés au début des années 2000 lors de la mise à disposition de nouveaux médicaments. En 2008, aucun vaccin n'est disponible.

### 1.4.2. Agents pathogènes

Le paludisme est causé par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi* (décrit très récemment). Ces cinq espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, leur répartition géographique et leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques.

#### 1.4.2.1. *Plasmodium falciparum*

D'emblée il faut différencier *P. falciparum* de 4 autres espèces. En effet *P. falciparum* est celui qui est le plus largement répandu à travers le monde, qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles.

Dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions sub-tropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide.

Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Cela explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au dessus de 1500 mètres en Afrique et 2500 mètres en Amérique et en Asie).

L'évolution se fait d'un seul tenant après une incubation de 7 à 12 jours. Bien que son cycle érythrocytaire soit de 46 à 48 heures, il détermine une fièvre irrégulière, rarement de rythme tierce. On n'observe pas de rechutes tardives comme avec les autres espèces. **Plus de 90% des accès palustres à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie.** *Plasmodium falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment neuropaludisme, anémie aigue. C'est l'espèce la plus fréquemment observée en France, responsable de plus de 80 % des paludismes dit « d'importation », c'est à dire contractés en zone d'endémie mais se révélant en France métropolitaine après le retour.

#### 1.4.2.2. *Plasmodium vivax*

Très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (observé chez la majorité des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest) ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection par *P. vivax*. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans.

Sa transmission s'arrête en dessous de 15°. L'affection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne (fièvre tierce bénigne, c'est-à-dire due à un cycle érythrocytaire de 48 heures) mais en zone d'endémie il peut avoir des répercussions graves sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez l'enfant. De plus on commence à voir surgir quelques résistances médicamenteuses à *P. vivax*.

#### 1.4.2.3. *Plasmodium ovale*

Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique) et provoque une fièvre tierce bénigne, comme *P. vivax* dont il est très proche. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Son évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec *P. vivax*, des rechutes tardives (5 ans). Schématiquement on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* là où cette dernière espèce n'existe pas.

#### 1.4.2.4. *Plasmodium malariae*

Il sévit en Afrique, de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces reviviscences tardives ne sont pas totalement élucidés. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales.

#### 1.4.2.5. *Plasmodium knowlesi*

Parasite autre fois simien uniquement, proche génétiquement de *Plasmodium vivax*, et microscopiquement de *Plasmodium malariae*. Il a été découvert récemment chez l'Homme en Malaisie et décrit comme 5<sup>ème</sup> espèce pouvant infecter l'homme. Quelques cas viennent d'être observés à Singapour et dans les Philippines.

### 1.4.3. Vecteur

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqure d'un moustique culicidé du genre *Anopheles* au moment de son repas sanguin. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures. Cela explique que l'utilisation des moustiquaires est le moyen de prévention individuelle le plus efficace.

Les larves d'anophèles se développent dans les collections d'eau. La nature des sols, le régime des pluies, la température et donc l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture, rendent les collections d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Certaines espèces ont ainsi pu s'adapter à des milieux particuliers comme le milieu urbain. Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température avec un optimum entre 20 et 30°C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours.

#### 1.4.4. Tableau géographique du paludisme

Il est possible de dresser les grandes lignes de la répartition géographique du paludisme à travers le monde. En revanche il est important de comprendre qu'en raison des facteurs influençant l'épidémiologie évoqués précédemment (distribution des anophèles, capacité vectorielle, caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium* ...) la répartition géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à une autre, d'un village à un autre et même parfois au sein d'un même village.

##### 1.4.4.1. Europe

Le paludisme a été éradiqué en Europe, y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans les Etats de l'Europe de l'Est et dans la partie européenne de la Turquie.

##### 1.4.4.2. Afrique

Le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique sub-saharienne où coexistent *P. falciparum* (nettement prédominant), *P. ovale* et de manière plus sporadique *P. malariae*. *Plasmodium vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'Est. Il existe une transmission, faible, en Afrique du Nord (Algérie et Maroc), essentiellement due à *P. vivax*, ainsi qu'au Cap-Vert et à l'Ile Maurice. L'Ile de la Réunion, département français, est indemne ; en revanche la transmission existe à Madagascar où coexistent les 4 espèces et aux Comores, y compris à Mayotte.

##### 1.4.4.3. Amérique

Le paludisme a été éradiqué en Amérique du Nord. La transmission se poursuit en Amérique centrale (*P. vivax* essentiellement) mais les Caraïbes sont indemnes à l'exception d'Haïti et d'une partie de la République Dominicaine. Il faut donc noter qu'il n'y a pas de paludisme dans les 2 départements d'Outre-Mer français que sont la Martinique et la Guadeloupe. En Amérique du Sud, la transmission est essentiellement due à *P. falciparum* (avec présence de souches très résistantes aux amino-4-quinoléines dans tout le bassin amazonien) et à *P. vivax*. Le paludisme sévit toujours en Guyane française mais essentiellement sur les fleuves et en forêt. Les villes, notamment Cayenne, Kourou et Saint-Laurent du Maroni sont indemnes. D'une manière générale toutes les grandes villes américaines sont indemnes sauf en Amazonie. Rappelons qu'il n'y a plus de transmission au dessus de 2 500 mètres.

##### 1.4.4.4. Asie

Toute l'Asie du Sud-Est (Myanmar, Chine du Sud, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Laos) est touchée par une transmission due à *P. falciparum* (avec présence, dans certaines régions de souches multi résistantes) et à *P. vivax*. Les autres régions et la péninsule indienne sont atteintes par *P. vivax* et *P. falciparum* mais ne sont pas concernées par le phénomène de multirésistance. A la différence de l'Afrique, où la transmission est beaucoup plus homogène, la transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural dans les zones de collines boisées. Toutes les grandes villes asiatiques sont indemnes (sauf les villes indiennes).

#### 1.4.4.5. Océanie

La transmission est hétérogène. Certaines îles sont atteintes (Nouvelle Guinée, Iles Salomon, Vanuatu) ; d'autres en sont totalement dépourvues : Polynésie Française, Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna, Fidji, Hawaï. L'Australie et la Nouvelle Zélande sont indemnes.

#### 1.4.4.6. Proche et Moyen Orient

Toutes les villes sont indemnes ainsi que Bahreïn, Israël, Jordanie, Liban, Koweït, Katar. Le risque est faible (*P. vivax*) dans les autres états (Syrie, Turquie d'Asie, Emirats Arabes Unis et Oman).

### 1.5. Cycle évolutif

Le cycle se déroule successivement chez l'homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif). Chez l'homme le cycle est lui-même divisée en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= exo-érythrocytaire) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- la phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

#### 1.5.1. Chez l'homme

##### 1.5.1.1. Schizogonie pré érythrocytaire

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup (environ 90%) sont détruits endéans 60 minutes par les molécules du système réticulo endothélial en particulier les macrophages mais seuls moins de 10% parviennent à gagner les hépatocytes.

Cette séquestration des sporozoïtes se fait via l'interaction de la circumsporozoite protein (CSP), protéine majeure de la surface des sporozoïtes, et de la thrombospondin-related anonymous protein (TRAP), avec les glycosaminoglycanes (GAG) proéminents dans les sinusoides hépatiques. Les sporozoïtes traversent ensuite l'espace de Disse et pénètrent activement dans les hépatocytes, par invagination de la membrane plasmique aboutissant à la formation d'une vacuole parasitophore.

Les sporozoïtes peuvent également pénétrer dans les hépatocytes par effraction membranaire sans formation de vacuole, et migrer ainsi à travers plusieurs cellules avant de finalement infecter un hépatocyte par formation d'une vacuole. Ils se différencient en schizontes pré-érythrocytaires (formes multinucléées) qui, au bout de 2 à 7 jours de maturation (formation du corps bleu qui mesure entre 35 à 50 µ de diamètre), éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (10 000 à 40 000 mérozoïtes en fonction des espèces qui s'entourent d'un cytoplasme particulier).

L'entre des sporozoïtes dans les hépatocytes se fait par un glissement sur les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales (on parle d'un rôle permissif) mais il s'agirait d'une entrée à travers de sorte des fenestrations appelées les HSPG. A la sortie, pour entrer dans la circulation sinusoidale, ces milliers de mérozoïtes se camouflent en face des cellules phagocytaires de Kupffer et des cellules épithéliales en s'entourant d'une membrane de l'hépatocyte détruit et vont porter le nom de mérosome.

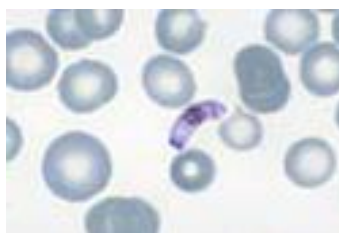
La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes intrahépatiques restent quiescents (hypnozoïtes), et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée entraînant la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces 2 espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute) et ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae*, les rechutes tardives étant vraisemblablement le fait de la persistance du parasite dans les canaux lymphatiques.

### 1.5.1.2. Schizogonie érythrocytaire

Très rapidement (moins de 60 minutes) les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en trophozoïte (d'abord jeune sous forme d'anneau <ring form>) puis en schizonte mature (corps en rosace) prend 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit qu'ils deviennent synchrones), tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique on observe que la fièvre tierce due à *P. falciparum* est rarement synchrone.

Certains mérozoïtes subissent dans un globule rouge, une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes mâles et femelles.



Gamétocyte femelle de *P. falciparum*. Photo extraite du CDRom Anofel

### 1.5.2. Chez l'anophèle femelle

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles (8 microgamètes par un processus métabolique d'exflagellation) et un seul macrogamète femelle (par disparition du corpuscule chromatinien) qui fusionnent après fécondation et se transforment après 24 à 48 heures en un œuf libre, mobile appelé ookinète. Cet ookinète qui mesure environ 10 µ de long et devra quitter la lumière du tube digestif pour se fixer ensuite entre la paroi externe de l'estomac et la séreuse et se transformer en oocyste qui mesure 50 à 80 µ de diamètre. Par un processus de sporogénèse, ces cellules parasitaires subissent de différenciation (sporocystes, sporoblastes) pour aboutir à

la formation des sporozoïtes qui vont continuer à se multiplier à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines d'autres sporozoïtes qui se répandent d'abord dans tout le corps de la moustique mais avec un tropisme vont migrer ensuite vers les glandes salivaires du moustique et là ils vont acquérir le caractère infectant. Ces sporozoïtes (qui mesurent 11 à 14  $\mu$  de long pour 0,5 à 1  $\mu$  d'épaisseur) sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré (100 à 1000 sporozoïtes sont injectés à chaque repas chez un hôte vertébré).



Femelle du genre *Anopheles* se gorgeant. Photo extraite du CDRom Anofel

### 1.5.3. Eléments de différenciation et Interaction Plasmodium-globules rouges

#### 1.5.3.1. Durée du cycle

La durée du développement sporogonique des *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes, plus long pour *P. malariae*.

Pour *P. vivax*, l'intervalle d'incubation est de 23 jours à 25°C (11 jours pour la production des sporozoïtes chez l'Anophèles plus 8 jours pour la schizogonie et 4 jours pour la production des premiers gamétocytes dans le sang de l'hôte humain).

Elle est de 29 jours à 25°C (16+9+4) pour *P. ovale* mais d'au moins 42 jours (20+15+6) pour *P. malariae* et de 25 jours (10+6+9) pour *P. falciparum*.

#### 1.5.3.2. Interaction Plasmodium-GR

La pénétration des plasmodiums dans les globules rouges se fait en plusieurs étapes ci-dessous :

1. Cytoadhérence GR-Mérozoïte
2. Présentation du complexe apical
3. Défoncement de la paroi du GR et début de la formation de la clathrine
4. Progression de l'endocytose
5. Fin de l'endocytose et formation du phagosome
6. Digestion de la paroi du phagosome, injection des protéines plasmodiales et formation des protubérances appelées knobs.

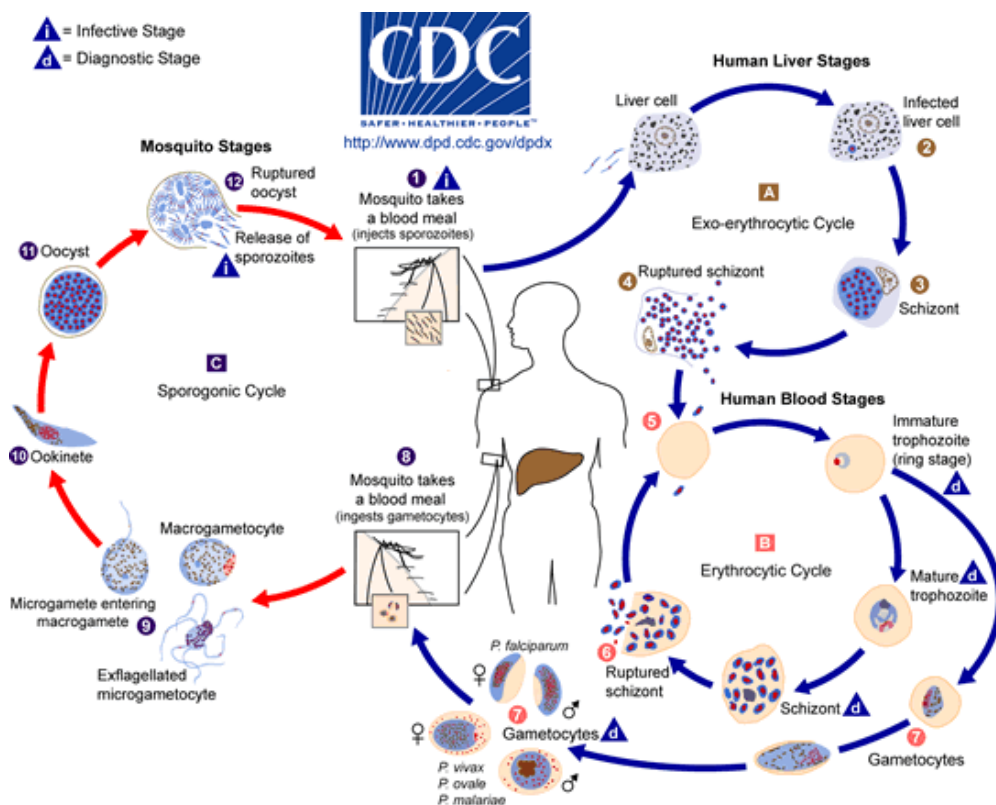
Les différentes protéines d'endocytose sont :

- AMA-1: apical membrane antigen-1
- DBL-EBP : Duffy-binding-like erythrocyte-binding protein
- EBA-175 : 175 Kda erythrocyte-binding antigen
- PfSUB-1 : Pf subtilisin-like protease-1

*P. vivax* et *P. ovale* colonisent les jeunes GR (réticulocytes), *P. malariae* les GR âgés tandis que *P. falciparum* colonise les GR de tout âge, ce qui fait de cette espèce la plus dangereuse par la destruction d'un grand nombre d'hématies.

Les hématies infectées par les différentes espèces plasmodiales présentent des signes de souffrances caractérisant chaque espèce en cause. On dénote pour *P. vivax* et *P. ovale*, la présence des granulations de Schuffner qui tatouent tout le corps de l'érythrocyte ; pour *P. falciparum*, on note la présence des tâches de Mäurer et pour *P. malariae*, des taches de Ziemann qui sont beaucoup plus difficile à visualiser. Au cours de cycle érythrocytaire, *P. falciparum* produit à maturité plus de 25 mérozoïtes, *P. vivax* en produit inférieur à 25, *P. ovale* entre 8 à 10 mérozoïtes et *P. malariae* entre 6 à 8 mérozoïtes. La longévité de *P. falciparum* dans le sang est de 1 à 2 ans, celle de *P. vivax* et *P. ovale* est d'environ 5 ans alors que *P. malariae* peut aller jusqu'à 30 ans.

### Schéma illustratif du cycle évolutif



## 1.6. Modalités de transmission

La connaissance du cycle du paludisme permet de comprendre les modalités de transmission de la maladie. Le paludisme est transmis, pendant la nuit, par la piqure d'un moustique, l'anophèle femelle. La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination : transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez des personnels de santé manipulant du sang contaminé. En pratique ces transmissions sont tout à fait exceptionnelles et n'influencent pas sur l'épidémiologie.

## 1.7. Pathogénie et Physiopathologie

### 1.7.1. Pathogénie

La pathogenèse des accès sévères à *P. falciparum* (neuropaludisme, syndrome de détresse respiratoire aigu, insuffisance rénale aiguë), est encore mal élucidée, mais un consensus existe sur le rôle central de l'endothélium vasculaire.



En effet les formes matures des érythrocytes infectés adhèrent aux cellules endothéliales microvasculaires *via* les molécules d'adhésion telles que ICAM-1, VCAM-1, E/P-Selectines, PECAM, CSA (chez la femme enceinte) etc. ...

Cette adhésion entraîne des cascades de signalisation altérant le fonctionnement des cellules endothéliales et compromettant l'homéostasie des tissus irrigués.

La pathogénie du paludisme à *Plasmodium falciparum* a été mieux comprise ces dernières années car elle repose sur 2 hypothèses : mécanique et inflammatoire

#### 1.7.1.1. Hypothèse mécanique

Cette hypothèse repose sur une adhésion des hématies parasitées aux cellules endothéliales dans la micro vascularisation des organes profonds, c'est ce qu'on appelle la cytoadhérence.

Cette dernière repose sur 3 intervenants.

#### 1. Les knobs et les antigènes plasmodiaux.

**1.1. Les Knobs** qui sont des véritables protusions de la membrane érythrocytaire et cette protubérance contient des antigènes plasmodiaux.

**1.2. Les antigènes plasmodiaux** dont certains sont spécifiques à *Plasmodium falciparum* dont les principaux sont :

**HRP1 et 2** = Histidin Rich Protein 1 et 2

**RESA** = Ring Erythrocyte Surface Antigen

**PfEMP1,2 et 3** = *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1, 2 et 3

De tous ces antigènes plasmodiaux, seul PfEMP1 qui s'étend au-delà de la surface cellulaire et sert d'intermédiaire dans la cytoadhérence. PfEMP2/3 et HRP1 restent sur la surface interne de la membrane des globules rouges. Elles semblent être exportées des parasites intra cellulaires à travers le cytoplasme érythrocytaire vers la surface membranaire par des protéines transporteuses dont les Maurer's cleft. Cette protéine très variable dans sa structure, sa fonction et son expression est composée de la succession de différents domaines de type CIDR (cysteine rich interdomain region) ou de type DBL (Duffy binding-like). Les combinaisons des domaines de PfEMP1 avec les récepteurs endothéliaux peuvent être diverses, chaque domaine se liant avec un récepteur différent mais spécifique d'un domaine. Le PfEMP1 est codée par les gènes de la famille *var*, qui est aussi un facteur de virulence. Il existe environ 60 gènes *var* répartis sur les 14 chromosomes du *Plasmodium* n'expriment jamais qu'une seule protéine par un système de commutation mutuellement exclusive. À l'étage capillaire, la cyto-adhérence des hématies parasitées entraîne des modifications de la transduction du signal qui pourraient être responsables de l'apoptose des cellules endothéliales et régulée par des mécanismes redox constatée au cours du paludisme grave.

#### 2. Phénomènes de rosette et d'auto agglutination

**2.1. Rosetting** est une agglutination d'hématie non parasitées autour d'un GR parasité (GRp) qui vont former un complexe et vont obstruer le capillaire profond et entraîner une séquestration.

**2.2. Auto agglutination** : est une agglutination d'hématies parasitées entre elles.

#### 3. Récepteur endothélium

Les récepteurs contiennent le point d'attache, de prédilection pour les GR parasités.

**3.1. ICAM** (Inter Cellular Adhesive Molecular): Glycoprotéine de la famille des immunoglobulines des molécules d'adhésion qui agit comme un ligand pour les leucocytes et Joue un rôle central dans la génération de la réponse immunitaire. Elle est hautement régulée par les cytokines:  $TNF\alpha$ , IL1 et  $INF\gamma$ , d'où ICAM surexprime l'antigène PfEMP1

**3.2. VCAM** : Vascular Cell Adhesive Molecular

**3.3. CSA** (Chondrotine Sulfate Adhesive) : qu'on retrouve au cours de la grossesse dans les villosités placentaires (au niveau des cellules syncytiotrophoblastiques) chez la femme enceinte et qui surexprime le PfEMP1

**3.4. TSP**: Thrombospondin

**3.5. CD<sub>36</sub>** (Cluster of Differentiation 36) : glycoprotéine trouvée sur les monocytes, les cellules épithéliales et les globules rouges. Les GRp peuvent adhérer directement sur le CD<sub>36</sub> en absence de la TSP et les sites de CD<sub>36</sub> sont distincts de ceux de TSP

**3.6. PECAM**: Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1

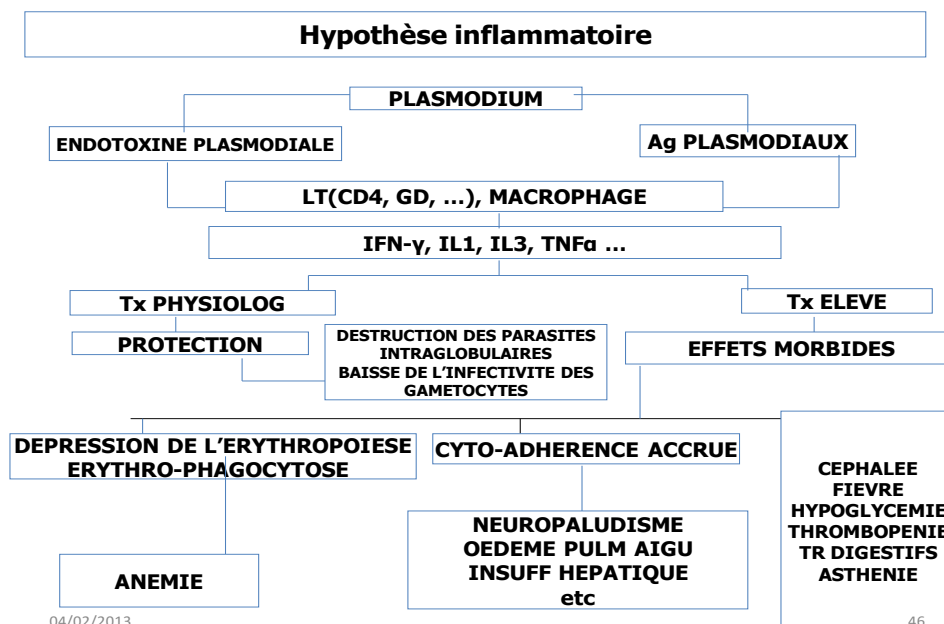
**3.7. Les autres** : E-Selectine, P-selectine,  $\alpha_v\beta_3$ -integrin etc...

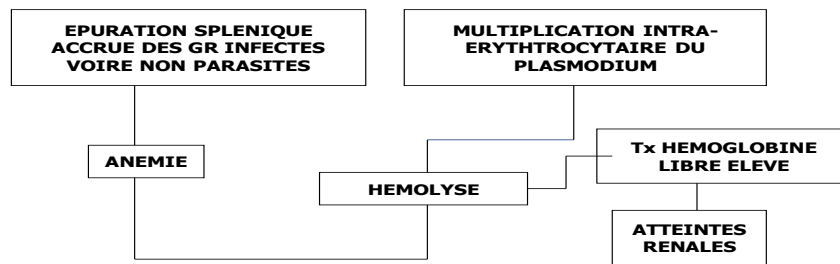
Ces 3 éléments évoqués ci-haut sont à la base du phénomène de la cytoadhérence.

**NB:** Ces différents sites d'attache érythrocytaires vont constituer ces points d'ancrage immunologique aux hématies parasités par les ligands protéiques.

### 1.7.1.2. Hypothèse inflammatoire

Cette hypothèse est due à la décharge massive des cytokines  $TNF\alpha$ , IL- 1,  $INF\gamma$  par les macrophages et les lymphocytes en interférence avec le *Plasmodium falciparum* et ceci sera à la base de (la variation) l'aggravation de leur situation (voir schéma ci-dessous).

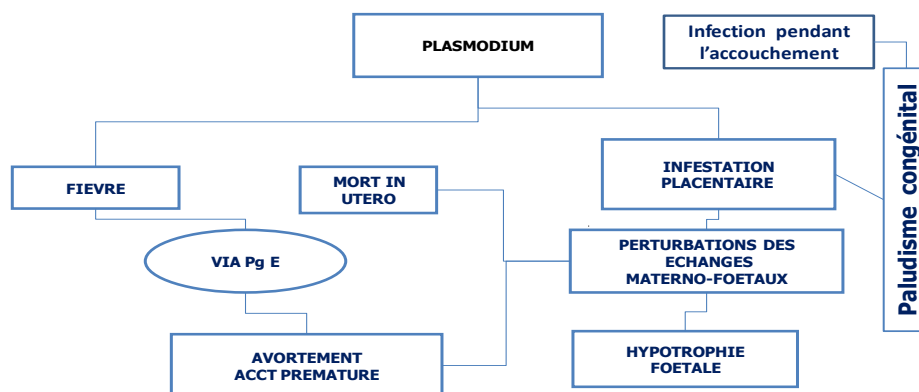




04/02/2013

47

### PHYSIOPATHOLOGIE AU COURS DE LA GROSSESSE



## 1. 8. Physiopathologie, conséquences et complications sur les organes

### 1.8.1. Conséquences de l'infection palustre sur les organes

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites. La rate, le foie, le cerveau et le rein sont les sièges de lésions histologiques qui sont plus au moins marquées dont le point commun est une hyperplasie des cellules macrophagiques qui contiennent des granulations malariques ou hémotoïnes.

**1.8.1.1. Rate** est hypertrophiée en cas de paludisme grave ; elle est molle, congestive (accumulation du sang), elle présente une couleur caractéristique : qu'on appelle Lie de vin parfois noir à cause de l'accumulation de l'hémotoïne. Elle séquestre et détruit les hématies parasitées et sensibilisées aux antigènes plasmodiaux, participant ainsi à l'anémie.

Sur le plan histologique, le sinus est dilaté et encombré de GR parasités et des macrophages contenant les débris d'hématies qui sont surchargées des hémotoïnes et une accumulation d'hemoséderines (accumulation de fer) et ceci va donner une coloration de perle.

**1.8.1.2. Au niveau cerveau,** les capillaires sont dilatés à cause de la cytoadhérence, encombrés 'hématies parasitées et entourés d'un infiltrant lymphocytaire et on a des cellules gliales qui sont chargés de pigments malariciens.

On peut assister à des zones de suffusion hémorragiques et les méninges sont colorées ambrées par les pigments malariaux appelés hématoïdines.

#### **1.8.1.3. Le sang**

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie potentiellement grave mais d'apparition retardée. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hématoïdine). Le pigment, accumulé dans le cytoplasme est libéré dans le plasma lors de l'éclatement des schizontes matures. Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes mélanifères). Cette libération, associée à l'augmentation brutale du K<sup>+</sup>, est à l'origine du syndrome inflammatoire du tissu sanguin et de la fièvre. L'hémossidérine, de couleur jaune sombre, provient de la transformation de l'hémoglobine et de l'hématoïdine par les histiocytes. Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment observée dès le début d'un accès palustre.

#### **1.8.1.4. Le foie**

La schizogonie hépatique ne produit aucune lésion inflammatoire (le nombre de sporozoïtes injectés lors de la piqûre est faible (< 10)).

La destruction par les schizontes mûrs de quelques hépatocytes passe inaperçue. On observe une hyperplasie des cellules de Küpffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hématoïdine, associée à des dépôts d'hémossidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires.

**1.8.1.5 Les reins :** En cas du paludisme grave, les capillaires glomérulaires sont encombrés par des hématies parasitées et ceci s'explique par une hyperplasie de l'endothélium glomérulaire.

#### **1.8.1.6. Phénomène de séquestration**

Les formes mûres (trophozoïtes âgés, schizontes), de *P. falciparum*, contrairement aux autres espèces, ont la capacité de se fixer aux cellules endothéliales des capillaires des organes profonds (cerveau, avec risque de coma par neuropaludisme, mais aussi reins, poumons,...).

Ces formes matures sont donc absentes de la circulation sanguine périphérique. Cette séquestration est, au moins en partie, due à des phénomènes d'adhésion cellulaire (cytoadhérence) entre les globules rouges parasités et les cellules endothéliales de ces capillaires. Cette cytoadhérence est sous la dépendance d'interactions entre des récepteurs moléculaires plasmodiaux présents à la surface des globules rouges parasités (en particulier **PFEMP1**) et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales (en particulier **ICAM1**).

Elle a pour conséquence directe, la mort par apoptose des cellules endothéliales et la perméabilisation de la paroi des micro-vaisseaux. Cette séquestration est de plus amplifiée par une déformabilité moindre des hématies parasitées, et la formation de « rosettes » : agrégats constitués d'une hématie parasitée à laquelle adhèrent plusieurs hématies non parasitées.

### **1.8.2. Formes cliniques du paludisme et complications du paludisme grave**

#### **1.8.2.1. Accès palustres simples**

L'accès de primo-invasion survient souvent dans 90% des cas de paludisme et se caractérise par les symptômes suivants : l'incubation dure 7 à 10 jours 21 et puis vient la phase érythrocytaire avec les signes suivants :

- Fièvre : continue ou irrégulière, rémittente parfois, jamais périodique, pouls en rapport
- Céphalées, myalgies, arthralgies
- Troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées,  $\pm$  vomissements,  $\pm$  diarrhées
- Splénomégalie absente au début,  $\pm$  hépatomégalie (enfant)
- Subictère conjonctival parfois
- **Evolution :**
- ✓ Si *P. falciparum* risque d'accès pernicieux immédiat, mais pas de rechute > à 2 mois après le retour,
- ✓ Si autres espèces risque d'accès à fièvre périodique ultérieurs pendant 2 à 5 ans.
- **Accès à fièvre périodique :**
- ✓ Fièvre tierce bénigne (*P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*)
- ✓ Fièvre quarte (*P. malariae*)

#### **1.8.2.2. Accès pernicieux/neuropaludisme à *P. falciparum* et autres formes graves ou compliquées qui survient dans 3-3,5 % des cas**

Le début est brutal chez les enfants mais progressif chez les adultes. Les critères de mauvais pronostic chez un sujet ayant des formes asexuées de *P. falciparum* à l'examen de sang (d'après l'OMS, 1990, et version modifiée avril 2000)

Les éléments des critères de définitions de différentes formes graves du paludisme sont repris ci-bas :

##### **Les manifestations majeurs : fièvre et**

1. Coma avec score de Glasgow  $\leq 9$  (Neuropaludisme)
2. Convulsions généralisées répétées ( $\geq 2$  par 24 heures)
3. Anémie grave (hémoglobine  $\leq 5$  g/dL ou hématocrite  $\leq 15\%$ )
4. Insuffisance rénale aiguë oligo-anurique (diurèse  $\leq 400$  ml/24 heures, créatinine  $\geq 265$   $\mu\text{mol/L}$ )
5. Détresse respiratoire aiguë (œdème pulmonaire lésionnel)
6. Etat de choc
7. Syndrome hémorragique (CIVD)
8. Hémoglobinurie
9. Hypoglycémie ( $\leq 2,2$  mmol/L)
10. Acidose sanguine (pH  $< 7,25$  ou bicarbonate  $< 15$  mmol/L)

##### **Manifestations mineures**

1. Coma vigile ou prostration (risque d'aggravation rapide)
2. Ictère (clinique et bilirubine totale  $> 50$   $\mu\text{mol/L}$ )
3. Fièvre  $> 40^\circ\text{C}$
4. Parasitémie élevée ( $> 5\%$  d'hématies parasitées)

**1.8.2.3.** Les autres manifestations graves, critères associés : simple altération de la conscience, prostration ou asthénie profonde, hyperparasitémie, Ictère bil  $> 50$   $\mu\text{mol/L}$  et Hyperthermie rectale  $> 40^\circ\text{C}$ . Tout ceci d'après la conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme (HIA Bégin, avril 1999, 12<sup>ème</sup> conférence de consensus anti-infectieuse de la SPILF) : ils doivent être interprétés selon l'âge et/ou la localisation géographique.

La relation entre la parasitémie et la gravité doit s'interpréter selon les caractéristiques des populations observée. Ainsi, une parasitémie  $> 5\%$  est dangereuse chez un sujet non immun mais peut être bien tolérée chez un semi-immun.

### **1.8.2.3. Évolution d'un accès pernicieux traité** peut être favorable ou défavorable

**1.8.2.3.1. Evolution défavorable** par surinfection bactérienne, choc, défaillance multiviscérale dans 20 à 30 % des cas en zone tropicale et dans 10 à 15 % des cas en Europe (France)

**1.8.2.3.2. Evolution favorable** : sortie du coma rapide chez l'enfant dans 1 à 2 jours, mais elle semble plus lente chez l'adulte dans 2 à 4 jours ou plus. Elle est habituellement sans séquelle chez l'adulte mais 10 % de séquelles neurologiques chez l'enfant, dont la moitié seulement régresse en 6 mois.

On peut avoir comme complications : prostration, opisthotonos, plafonnement de regard, rigidité de décérébration, dissociation de regard (strabisme), etc,...

## **1.9. Immunité**

L'épidémiologie du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre. Cette hétérogénéité est sous la dépendance de nombreux facteurs. Nous avons déjà évoqué le rôle de la distribution des anophèles et leur capacité vectorielle, ainsi que les caractéristiques biologiques des parasites.

Un autre facteur extrêmement important est le rôle de l'immunité. Même si le paludisme entraîne la mort d'un très grand nombre de personnes chaque année (entre 1 et 3 millions) la mortalité est faible (<1%) par rapport au nombre présumé d'accès palustres survenant sur une même période. La réponse clinique à l'infection est extrêmement variable allant de l'infection asymptomatique à la survenue d'un accès grave pouvant entraîner la mort du patient.

### **1.9.1. Immunité naturelle**

Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. On évoque des facteurs érythrocytaires : l'âge des érythrocytes, les anomalies du cytosquelette (sphérocytose, ellipsocytose), les hémoglobinoopathies (F,S,E,C,etc,...), groupe sanguin Duffy négatif, et des facteurs non érythrocytaires : déficience en G6PD, groupe HLA BW53, polymorphisme de la réponse immune, facteurs ethniques ...

### **1.9.2. Immunité acquise**

Elle joue incontestablement un rôle essentiel dans le paludisme. Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. Cette immunité n'est pas stérilisante (elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé) et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. En revanche elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Cela explique que, en zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie (à partir de l'âge de 4 mois / 1 an lorsque la protection maternelle transmise s'amenuise).

Progressivement le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémiées de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense il est exceptionnel qu'un sujet adulte décède du paludisme.

Cette immunité est donc « non stérilisante », fonction de l'espèce, et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Elle est transmissible (nouveau-nés). En revanche elle n'est jamais totale et jamais définitive. Un sujet transplanté en zone tempérée pendant 2 ou 3 ans perd progressivement sa protection. Lorsqu'il retourne dans son pays, il est redevenu vulnérable, au même titre un sujet « neuf » récemment arrivé en zone d'endémie. En raison des caractéristiques de cette protection, on utilise plus volontiers le terme d'état de prémunition plutôt que d'immunité (Edmond Sergent et al, *Bull. Soc. Path. exot* (1924) 17, 37-38). Bien évidemment un sujet n'ayant jamais vécu en zone d'endémie (voyageur, expatrié récent) est totalement exposé au risque de paludisme grave, quel que soit son âge. Elle peut

être passive par exemple, le passage transplacentaire des IgG et en cas de transfusion sanguine (Donneur immun).

Les groupes à risque sont : les sujets âgés entre 6 et 60 mois (moins de 5 ans), les femmes enceintes (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> grossesse) et les immigrants venant des zones non-endémiques ou hypo-endémiques.

### **1.9.3. Mécanisme de survie du Plasmodium face à la réponse immunitaire de l'hôte humain.**

Grace aux éléments suivants, le Plasmodium arrive à contourner la réaction immunitaire de l'hôte :

- Diversité antigénique (sporozoïtes, mérozoïtes, trophozoïte, schizontes, gamétocytes)
- Variation antigénique (20 % de sa structure antigénique après chaque schizogonie, toutes les 48 heures), ce qui entraîne sur le plan métabolique, une augmentation du transport du glucose responsable d'une hypoglycémie. On a découvert une protéine transporteur du glucose appelée Pf Hexose transporter (PfHT), c'est une protéine fabriquée par *Plasmodium falciparum* une fois qu'il a envahi les hématies.
- Évitement du piège splénique
- Camouflage immunologique
- Immunodépression

## **1.10. Diagnostic**

### **1.10.1. Signes d'orientation**

#### **1.10.1.1. Orientation clinique**

Le diagnostic du paludisme est une urgence, tout accès palustre survenant chez un sujet non prémuni (cas des enfants de moins de 5 ans, femmes enceintes 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> grossesse, immigrants) peut évoluer en quelques heures vers un paludisme grave potentiellement mortel. Les tableaux cliniques du paludisme sont extrêmement variés. En pratique il faut retenir les règles suivantes :

- Toute fièvre en zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire.
- Face à une suspicion d'accès palustre il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques. La présence d'un signe neurologique, quel qu'il soit, impose l'hospitalisation en urgence du malade.

#### **1.10.1.2. Orientation biologique**

**Thrombopénie** : la thrombopénie, définie comme un taux de plaquettes sanguines inférieur à  $150\,000/\text{mm}^3$  est une anomalie fréquente au cours du paludisme, indépendamment de l'espèce plasmodiale en cause et du tableau clinique. Elle est d'intensité variable, mais parfois sévère ( $< 50\,000/\text{mm}^3$ ). C'est un très bon signe d'orientation mais sa valeur pronostique est encore controversée.

**Anémie** : une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation mais elle peut manquer, surtout au début d'un accès de primo-invasion. L'anémie sera plus souvent présente chez un sujet présentant des accès de reviviscence.

### **1.10.2. Diagnostic de certitude**

C'est un diagnostic d'urgence qui repose sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique. Le résultat doit être obtenu dans un délai maximal de 2 heures avec un contact direct entre le médecin prescripteur et le biologiste.

### 1.10.2.1. Le prélèvement

Le plus simple est de recueillir, sur une lame porte-objet de microscope, une ou deux gouttes de sang par piqûre au doigt (face latérale de l'annulaire), au lobe de l'oreille ou au talon (chez l'enfant) et de confectionner immédiatement les étalements (frottis minces et/ou goutte épaisse).

### 1.10.2.2. Techniques de référence

#### Goutte épaisse

Cette technique très ancienne reste **la méthode de référence**. Elle consiste à examiner quelques µl de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. C'est une excellente technique mais de réalisation un peu délicate et qui nécessite une bonne expérience pour la lecture.

#### Frottis mince

La lame est colorée selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool. Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique). Le diagnostic positif et le diagnostic d'espèce s'en trouvent facilités. Par contre la quantité de sang examinée est plus faible que sur une goutte épaisse et cette méthode peut être mise en défaut en cas de parasitémie faible (sensibilité théorique 20 à 30 fois moindre qu'avec la goutte épaisse).

### 1.10.2.3. Autres techniques

Pour tenter de simplifier et d'améliorer le diagnostic biologique du paludisme, d'autres techniques ont été développées dont les tests rapides par immunochromatographie sur bandelette (HRP-2 + pLDH). La biologie moléculaire peut être une aide précieuse, en particulier pour préciser l'espèce parasitaire en cas de faible parasitémie, pour dépister les co-infections ou en cas d'utilisation d'une chimioprophylaxie ou d'un traitement curatif récent et enfin dans les études de chimiorésistance.

### 1.10.2.4. Démarche diagnostique

D'après la Révision de la Conférence de Consensus 1999 suivie des Recommandations pour la Pratique Clinique 2007 pour la prise en charge et prévention du paludisme à *Plasmodium falciparum*, la démarche diagnostique idéale devrait associer en première intention, **la réalisation des examens microscopiques** (frottis sanguin et goutte épaisse), suivie si nécessaire (faible parasitémie, utilisation d'un traitement curatif présomptif récent...) par un test rapide (HRP-2 + pLDH) et/ou une technique de biologie moléculaire.

## 1.11. Principes de lutte

Schématiquement, ceux-ci consistent en :

- La chimiothérapie préventive et curative
- La lutte antivectorielle, consistant en des pulvérisations, l'utilisation des moustiquaires imprégnées (MII) et des répulsifs
- Le(s) vaccin (s), non encore disponible(s). On distingue :

1. Les vaccins contre **les stades pré-érythrocytaires** (inhibition de l'invasion du sporozoïte dans l'hépatocyte par les anticorps, destruction des schizontes hépatiques par des phénomènes de cytotoxicité)



## 2. Les vaccins contre **les stades érythrocytaires asexués**

2.1. Vaccin « anti-parasite » (inhibition de l'invasion des globules rouges par les mérozoïtes, Inhibition du développement dans le globule rouge)

2.2. Vaccin « anti-maladie » (antitoxines)

3. Les vaccins contre **les stades érythrocytaires sexués** (vaccin « altruiste »), par inhibition du développement des gamètes dans le moustique par des anticorps.

### 1.11.1. Modes d'action des antipaludiques

Il existe à ce jour 3 modes d'action des médicaments utilisés pour combattre le paludisme.

1. *Inhibition de la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole nutritive du plasmodium:*

- Chloroquine, amodiaquine, pipéraquine,
- Quinine, méfloquine, halofantrine, luméfantrine

2. *Alkylation des métabolites de l'hémoglobine, production de radicaux libres:* artémisinines (dihydro-)

3. *Blocage de la fabrication des acides nucléiques:*

- Cytochrome bc→ATP $\Delta$ : atovaquone
- Inhibition de la DHPS: sulfadoxine, dapsone (antifoliques)
- Inhibition de la DHFR: pyriméthamine, cycloguanil (antifoliniques)

### 1.11.2. Stratégies de limitation de l'extension des chimiorésistances

La stratégie pour limiter l'extension de la résistance du Plasmodium face aux différentes propositions thérapeutiques est très importante et doit permettre de diminuer la sélection des mutants et sont les suivants :

- Limiter la pression médicamenteuse: en zone de transmission intense ne traiter que les paludismes malades
- Éviter les monothérapies
- Empêcher les traitements à dose insuffisante ou incomplets
- Éviter la persistance de concentration sanguine sub-inhibitrice

### 1.11.3. Promouvoir des bithérapies antipaludiques

Les objectifs pour éviter la survenue rapide de la résistance de Plasmodium face aux médicaments se résument en l'utilisation de 2 molécules à mode d'action différent (synergie ?) et qui sont rapidement efficace sur *P. falciparum*, dont les demi-vies d'élimination sanguine soient complémentaires ou coordonnées. Ces antipaludéens doivent être bien tolérée, administrable en cure brève (1 à 3 jours) et afin à un coût modéré.

### 1.11.4. Nouveaux antipaludiques associés

#### 1.11.4.1. Quelques associations fixes

- Atovaquone-proguanil (Malarone®)
- Artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)
- Chlorproguanil-dapsone (Lapdap®) ± artésunate
- Dihydroartémisinine-pipéraquine (Artekin™)
- Artésunate + amodiaquine (Sanofi → Arsucam™)

#### 1.11.4.2. Quelques associations libres

- Artésunate + méfloquine (Mepha → Artequin®)
- Artésunate + amodiaquine (Sanofi → Arsucam™)
- Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (Sanofi → Arsudar™)
- Artésunate + pyronaridine (OMS → Firme Coréenne)

- Artésunate + atovaquone-proguanil

### 1.11.5. Stratégie thérapeutique en zone tropicale

#### 1.11.5.1. Avant la survenue de la résistance en Afrique: 3 intentions

- 1<sup>ère</sup> intention: la chloroquine (sauf 7 pays)
- 2<sup>ème</sup> intention: la sulfadoxine-pyriméthamine.
- 3<sup>ème</sup> intention: la quinine

**1.11.5.2. Actuellement**, il existe deux intentions et la possibilité de 2 choix de combithérapie pour la 1<sup>ère</sup> intention.

- 1<sup>ère</sup> intention: Artésunate-Amodiaquine et/ou Artéméther-luméfantrine
- 2<sup>ème</sup> intention: Quinine seule et/ou associée avec les cyclines

### 1.11.6. Eléments de paludométrie

**1.11.6.1. Définition** : ensemble des techniques de caractérisation des faciès épidémiologiques en paludologie. Ce dernier se base sur l'hôte humain, l'hôte anophélien et l'hôte plasmodiale.

**1.11.6.2. Chez l'hôte humain** : trois approches sont étudiées : l'approche clinique, la biologie clinique et la biologie moléculaire

**1.11.6.2.1. Approche clinique** : l'enregistrement des cas et l'indice splénique

**1. Dans l'enregistrement des cas**, nous évaluons les éléments suivants : les pourcentages de cas fébriles, de cas fébriles + GE positives, d'enfants avec anémie grave, de gestantes avec anémie grave, d'échecs thérapeutiques avec AP, de Nouveau-nés pesant < 2500 g et de décès dus au paludisme confirmé en autopsie.

**2. Indice splénique** : c'est la proportion des cas avec splénomégalie et elle est estimée par la formule suivant :  $IS = 100 \times \text{Nombre de Cas} / \text{Total}$  et si IS se retrouve dans un intervalle:

- 0-11 % : zone hypo-endémique
- 12-50 % : zone meso-endémique
- 51-75 % : hyper-endémique
- >75 % : holo-endémique

**1.11.6.2.2. Biologie clinique**, nous évaluons 3 paramètres qui sont : l'indice plasmodique et ou l'indice gamétocytaire, la parasitémie et le titre d'anticorps.

**1. Indice plasmodique** : c'est la proportion de cas avec goutte épaisse positive et elle s'évalue par la formule suivant :  $IP = 100 \times \text{Nombre de cas} / \text{Total}$  et si cette IP se retrouve entre :

- 0-11 % : zone hypo-endémique
- 12-50 % : zone méso-endémique
- 51-75 % : zone hyper-endémique
- >=75 % : zone holo-endémique

**2. Indice gamétocytaire** : c'est la proportion de porteurs de gamétocytes dans une tranche d'âge donnée

### 3. Parasitémie

Il existe deux méthodes pour calculer la parasitémie, soit à partir de la goutte épaisse et soit à partir de frottis mince.

- Nombre de trophozoïtes/μl de sang (GE)
- Proportion de GRp (FM)

### 1.11.6.3. Chez l'hôte anophélien

Chez cet hôte, nous pouvons évaluer les éléments suivants : la densité anophélienne, les espèces anophéliennes, l'endophilie et l'exophilie, la Zoophilie et l'anthropophilie, l'exophagie et endophagie, la Pharmacorésistance et le génome.

**1.11.6.3.1. Taux d'inoculation**, c'est le nombre de piqûres infectantes par homme et par nuit. Elle se calcule à partir de la formule suivante :  $h = m.a.b.s$ , où  $m$ =densité anophélienne ;  $a$ =agressivité ;  $b$ = proportion de piqûres apparemment infectantes et  $s$ =indice sporozoïtique.

**1. Densité anophélienne** : c'est la capture résiduelle après pulvérisation d'un pyréthrinoïde

**2. Taux d'agressivité** : c'est le nombre de piqûres par homme par moustique par nuit ceci peut se faire par la méthode d'Appât humain.

**3. Indice sporozoïtique** : c'est la proportion des anophèles femelles avec glandes salivaires infectées et il y a deux techniques soit par la dissection ou soit par la recherche des anticorps monoclonaux (Elisa, IRMA, PCR).

**1.11.6.3.2. Espérance de vie infectante (EVI)** se calcule par la formule :  $EVI = -pn/Logep$  où  $p = e^{-v}$ ,  $v = -Logep$  et  $E^v = -1/Logep$

**1.11.6.3.3. Capacité vectorielle** : c'est le Nombre de nouveaux cas par nuit issus d'un seul cas initial et se calcule par la formule :  $CV = m.a^2.p^n/(-Logep)$

**1.11.6.3.4. Indice de stabilité** se calcule par la formule suivante :  $-a/logep$  et s'évalue de la manière suivante :

- $0,5 < 2,5$  : zone à paludisme intermédiaire
- $< 0,5$  : zone à paludisme instable
- $\geq 2,5$  : zone à paludisme stable

### 1.11.6.4. Epidémiologie

Il existe plusieurs types épidémiologique du paludisme que sont : Paludisme de Forêt, de Savane, de Sahel, de Montagne, Urbain et Sub-urbain. Le tableau ci-dessous, représente le type épidémiologique du paludisme en fonction de l'indice de stabilité.

	Zone stable	Zone instable
Prémunition	↑ (Adultes)	↓ (Toute la population)
Morbidité	↑ (Groupe à risque)	↑ (Toute la population)
Mortalité	↑ (Groupe à risque)	↑ (Toute la population)

## II. TRYPANOSOMES HUMAINS

### 2.1. Définition taxonomique

Les trypanosomes sont des protozoaires flagellés fusiformes qui sont mis en évidence dans le sang, les ganglions et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Ils font partie de la famille de trypanosomatidae, au genre *Trypanosoma* à l'espèce *brucei* avec 3 sous espèces : *T.B. gambiense*, *T.B. rhodesiense* et *T.B. brucei*. Les 3 espèces sont morphologiquement difficiles à différencier.

### 2.2. Vecteurs

Les trypanosomes sont transmis à l'homme par un moustique du genre Glossine (diptères). Il existe un grand nombre d'espèces et des sous-espèces. Les Taons (Tabanidae) et Stomoxydinae peuvent probablement jouer un rôle dans la transmission passive (dans des situations spéciales) non seulement pour le Nagana (la forme animale de la maladie du sommeil) mais également de la forme humaine de la maladie.

**2.2.1. Espèces hydrophiles**, ce sont des vectrices de *Trypanosoma gambiense* qui vivent dans des forêts et les bords de cours d'eau. On les trouve souvent dans les forêts chaudes et occidentales de l'Afrique centrale. Ces espèces sont : *Glossina palpalis*, *Glossina tachinoides* et *Glossina fushipes*

**2.2.2. Espèces xérophiles**, les espèces *G. morsitans* et *G. swynnertoni* sont des vectrices de *Trypanosoma rhodesiense*, on les rencontre dans les zones des savanes arborescentes, les zones sèches de l'Afrique de l'ouest. L'hématophage des vecteurs concerne les 2 sexes

### 2.3. Agent pathogène et aspects caractéristiques

Ce sont des protozoaires flagellés du sang de forme fusiforme, allongés. La coloration permet de distinguer un gros noyau arrondi central et il y a un kinetoplaste, suite à la membrane ondulante et se termine par un flagelle. Les trypanosomes vivent dans le sang (extracellulaire), dans les ganglions et les liquides céphalo-rachidiens. Il se divise par scissiparité. Les 2 espèces pathogènes de l'homme en Afrique appartiennent au sous groupe *T.brucei* : *T.b. gambiense* et *T.b. rhodesiense*. On les distingue par leur répartition géographique, leur symptomatologie mais ils ont un caractère morphologique très peu différent. Ces protozoaires sont responsables de la trypanosomose humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil (une affection fébrile causée par la présence de trypanosome dans les systèmes lymphatique, sanguin et nerveux et elle est strictement africaine). On distingue 2 types classiques de cette maladie : THA à *T. gambiense* qu'on trouve en Afrique de l'ouest et celle à *T. rhodisense* qu'on trouve en Afrique orientale

### 2.4. Historique

Vers le 14<sup>ème</sup> siècle, il sera rapporté de véritables léthargies africaines par un chroniqueur arabe au nom d'Ibn Khaldun. En 1901, Mr FORDE va découvrir des vermicules dans le sang d'un patient mais DUTON va baptiser ces vermicules découverts par Ford du nom de *T. gambiense*. En 1903, Castellani va découvrir le trypanosome dans le tissu céphalo-rachidien d'un sommeillé. Toujours dans la même année Sir David Bruce entre 1902 et 1903, que découvre l'agent parasite de cette affection, auquel il laisse son nom : le trypanosome

de Bruce (*Trypanosoma brucei*) et ce dernier et Nabarro vont réussir à décrire la transmission cyclique de trypanosome gambiense chez la mouche Tsé-tsé.

En 1905, Thomas va découvrir l'activité trypanocide de l'atoxyl. En 1907, Broden et Rhodain vont systématiser un examen de LCR pour un suivi poste thérapeutique. En 1909, Taute et Kleine vont décrire le cycle biologique de *trypanosoma gambiense*. En 1910, Stephens et Fantham vont découvrir le *trypanosoma rhodesiense*. En 1926, Jamot va mettre au point la stratégie de dépistage actif. En 1947, Fredhein va synthétiser le melarsoprol (Arsobal) et Nayan va établir le protocole pour son administration et Bachi découvre le DMFO.

## **2.5. Réservoirs et répartition géographique**

### **2.5.1. Réservoir**

Le réservoir de l'espèce *gambiense* est l'homme (mais le rôle du porc comme réservoir a été discuté), pour le *Trypanosoma rhodesiense* : l'homme et les animaux sauvage (antilopes) et pour le *Trypanosoma brucei brucei*, seulement les animaux. Le dépistage des sujets porteurs et leur traitement en Afrique de l'ouest et centrale diminuent donc de façon efficace le réservoir de parasites. La THA existe en foyers limités, en Afrique de l'Ouest pour *T. b. gambiense* et en Afrique de l'Est pour *T. b. rhodesiense*, liés à des facteurs propres aux glossines (reproduction, température, humidité, végétation) et à leur répartition. La modification du biotope, comme la déforestation, peut avoir des répercussions sur l'épidémiologie.

### **2.5.2. Répartition géographique**

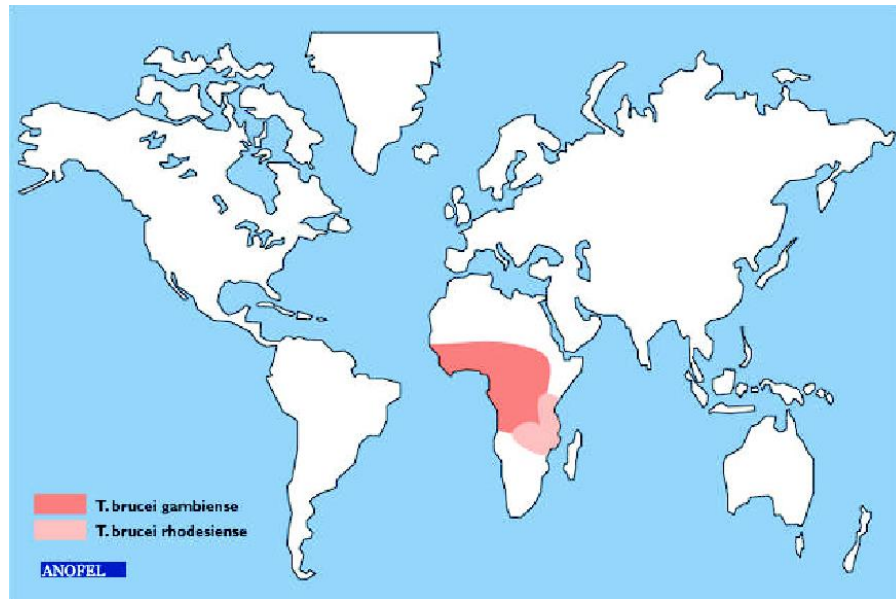
L'ère de la répartition de la THA correspond à celle de la répartition de la glossine. Elle se situe en Afrique tropicale entre la latitude du 15<sup>ème</sup> degré nord et 21<sup>ème</sup> degré sud. Elle menace potentiellement plus de 50 millions de personnes dans 36 pays subsahariens. Il est estimé que 50 000 à 70 000 individus sont actuellement infectés par an, le nombre ayant diminué légèrement ces dernières années. La maladie du sommeil est responsable d'une perte d'espérance de vie (de 9 à 10 ans) pour 2 millions de personnes. En 2011, un rapport du CDC prévoit qu'au rythme du réchauffement climatique actuel, certaines régions tempérées pourraient devenir des zones à risque de contamination ; si actuellement 75 millions de personnes sont exposées, ils évaluent qu'en 2090, ce sont 40 à 77 millions d'individus en plus qui seront exposés au risque de transmission de la maladie

### **2.5.3. Les épidémies**

Trois épidémies majeures se sont produites ces cent dernières années, la première, entre 1896 et 1906, atteint surtout l'Ouganda et le bassin du Congo. Une deuxième sévit à partir de 1920 dans plusieurs pays africains. Elle est arrêtée par des équipes mobiles qui examinent systématiquement des millions de personnes en danger. La maladie ayant presque disparu entre 1960 et 1965, le dépistage et la surveillance se relâchent après le départ des autorités coloniales et, en 1970, éclate la troisième grande épidémie. Depuis, la maladie n'a cessé de progresser sous forme endémique dans plusieurs foyers La trypanosomiase du bétail est appelée Nagana (« être déprimé » en Zoulou).

### **2.5.4. Point sur la RDC**

La RDC est considérée comme le berceau de la THA car en 1998, 27.044 nouveaux cas ont été détectés soit plus de la moitié de tous les cas recensés en Afrique. Plus de la moitié de ces nouveaux cas venaient de l'Equateur.



## 2.6. Interaction hôte – parasite

### 2.6.1. Cycle évolutif

#### 2.6.1.1. Chez la glossine

Au cours de son repas chez un trypanosé, la glossine absorbe de façon générale les formes trypomastigote (à 3 formes) : longues, trapues et courtes

Au niveau de son proventricule, seules les formes trapues (veilles) vont survivre et poursuivre ce cycle. Ces formes vont se débarrasser de leur mentaux pour se transformer en forme épimastigote et réussissent à contourner la membrane péritrophique. Pour se faire, ils doivent rentabiliser le maximum de leur énergie en activant toutes les enzymes du cycle de Krebs.

**NB :** Cette traversée ne peut s'accomplir que durant le tout premier repas de la vie de la mouche avant l'installation de la barrière de la lectine qui est un antibiotique naturel sécrété par le *Sodalis glossinidius*, qui est un microorganisme qui se trouve entre la membrane péritrophique et la paroi de l'estomac. Les formes épimastigotes qui ont réussi à contourner la membrane péritrophique jusqu'à atteindre l'extrémité de la trompe et s'engage dans le canal salivaire pour finalement aboutir au niveau de la glande salivaire où ils vont continuer multiplier. Cela va se traduire :

- **Sur le plan morphologique :** on assiste à un développement de la mitochondrie qui va entraîner un déplacement de kinétoplaste (site de l'ADN) de la position postérieure où il était (forme trypomastigote) à la position antérieure (forme épimastigote), tout ceci ne traduit que les réactions biochimiques et physiologiques.

- **Sur le plan métabolique :** on assiste à une activation de toutes les enzymes du cycle de Krebs en vue de maximiser la production de l'énergie et on passe ainsi de 2 mols d'ATP (forme trypomastigote) en 36 mols ATP (épimastigote) par môle de glucoses dégradés.

En plus sa respiration va faire intervenir un organe supplémentaire qu'on appelle le glucosome qui vient en appuie au mitochondrie.

Les formes épimastigotes vont continuer à se multiplier activement pour gagner les glandes salivaires en atteignant leur maturation sous forme de trypanosomes metacycliques après 3 semaines d'évolution.

**NB :** Les formes metacycliques sont recouvertes d'un mentaux glucoprotéiques et ressemblent tout à fait à leurs homologues sanguins.

#### 2.6.1.2. Chez l'hôte vertébré

Lorsque la glossine pique un homme sain, il va lui transmettre le trypanosome de 3 formes :

Seules les formes jeunes (longues) pourront se développer dans le corps de son hôte et ils vont envahir le système hemo lymphatique et peuvent le faire en 72 heures après inoculation. La cause de cet envahissement est probablement l'existence de fenestration des vaisseaux sanguins au niveau de l'hypothalamus et du plexus choroïde.

### **2.6.2. Mécanisme de transmission**

Dans la majorité de cas, la transmission de l'homme se fait par piqure et plus rarement, on peut observer d'autres modes de transmission interhumaine (congénitale, lactation, greffage, transfusion, voie sexuelle !)

### **2.6.3. Physiopathologie et réaction immunitaire de l'hôte**

Les trypanosomes sont recouverts d'une glycoprotéine de surface variable. Le remplacement d'une glycoprotéine de surface par une autre antigéniquement différente entraîne le phénomène de variation antigénique. Chez l'homme infecté, des vagues de parasitémiées se succèdent, chacune correspondant à un variant antigénique. L'hôte humain est de façon naturelle protégée contre l'infection à *T.brucei brucei* qui est aussitôt détruit par le système immunitaire de l'hôte mais les traces de la production des anticorps spécifiques (IgG et autres) va influencer l'interprétation des résultats sérologiques surtout quand on sait que *T.b. brucei* partage une même communauté antigénique avec les autres espèces. Mais par contre en ce qui concerne les *Tb.gambiense*, l'hôte produit des anticorps sans toutefois arriver à stopper l'évolution ou la multiplication de ces trypanosomes à cause du phénomène de variation antigénique. Le parasite du trypanosome a la possibilité de changer la structure primaire de sa glycoprotéine superficielle. Ce qui va constituer un mécanisme de survie et cette variation antigénique handicape de façon considérable la réalisation d'un vaccin. De plus, cette glycoprotéine de surface induit la production excessive et prolongée de cytokines (TNF $\alpha$  et IL1) favorisant une inflammation chronique et persistante et probablement l'apparition d'autoanticorps.

#### **2.6.3.1. Point sur le Variant-specific glycoprotein (VSG)**

La surface du trypanosome est recouverte par une glycoprotéine de surface à expression variable dénommé variant-specific glycoprotein (VSG) qui comprend environ 1000 gènes VSG différents et Les anticorps produits lors d'une infection sont dirigés contre la VSG exprimée initialement. Un petit nombre de trypanosomes change spontanément de VSG via la conversion génique, et le nouveau variant peut se multiplier. Ce cycle se répète régulièrement entraînant des vagues successives de « nouveaux parasites » à mesure que la vague précédente est éliminée par le système immunitaire et on va observer ainsi des vagues successives d'anticorps de type IgM.

#### **2.6.3.2. Bénéfices de la variation antigénique**

Cette variation antigénique permet aux trypanosomes d'augmenter la durée de l'infection et d'échapper à la surveillance du système immunitaire. *T. brucei* change sa glycoprotéine dominante de surface environ une fois toute les cent divisions cellulaires et ceci n'est pas secondaire à des mutations géniques successives, mais résulte de l'expression différentielle d'un large pool de gènes variants déjà présents dans le génome.

#### **2.6.3.3. Génomique et nouveaux cibles thérapeutiques**

Le génome du parasite a été décodé et plusieurs protéines ont été identifiées comme cibles potentielles pour un traitement médicamenteux. Le décodage de l'ADN a également permis de comprendre pourquoi la production d'un vaccin pour cette maladie a été si difficile. *T brucei* a plus de 800 gènes qui fabriquent des protéines qu'il utilise pour éviter la détection par le système immunitaire. Une équipe de recherche internationale travaillant en République démocratique du Congo, au Soudan et en Angola impliquant Immtech international et l'université de la Caroline du Nord à Chapel Hill ont mené les essais cliniques en phase I et

débuté un essai en phase III en 2005 pour tester l'efficacité du premier traitement par voie orale de la maladie de sommeil, connu pour le moment sous le nom de « DB289 ». Des résultats récents indiquent que le parasite ne peut pas survivre dans la circulation sanguine sans son flagelle. Cette découverte donne aux chercheurs un nouvel angle d'attaque pour éliminer le parasite. Des chercheurs ont trouvé un mécanisme immunitaire qu'ils pensent utiliser pour créer de nouveaux traitements. Une protéine Hpr (haptoglobinrelated protein) découverte en 2006 et liée à des lipides du système sanguin peut capturer l'hémoglobine et la transporter vers le corps gras auxquels elles sont liées, qui contient une toxine fatale au trypanosome. Ce mécanisme pourrait être une solution immunitaire utilisant la dépendance des trypanosomes à l'hémoglobine. Lorsque cette dernière a préalablement été capturée par une protéine Hpr, les trypanosomes s'y fixent aussi à la particule grasseuse qui empoisonne alors le parasite

#### 2.6.4. Cliniques

Les stades précoces et les stades tardifs

##### 1. Les stades précoces

Caractérisés par 2 phénomènes :

- le chancre d'inoculation
- l'envahissement hemolympatique

##### Chancre d'inoculation

Elle se caractérise par une éruption papillo-érythémateuse qui apparaît 4 à 5 jours après à l'endroit de la piqûre faite par une glossine. Il se fait à ce niveau une réaction inflammatoire localisée qui est une réponse immunitaire de l'hôte qui va tenter à réduire la multiplication de trypanosome in situ.

##### Envahissement hemolympatique

La multiplication du trypanosome dans l'espace hemolympatique va entraîner une réaction inflammatoire caractérisée par l'apparition des adénopathies, l'élévation du VS (vitesse de sédimentation), l'augmentation de fibrinogène, de IgM et enfin l'installation d'une anémie.

##### 2. Stade tardif

Il survient après une phase d'incubation entre 6 et 12 mois pour *T.b gambiense* alors qu'il est < 2 mois pour *T.b. rhodésienne*.

Cette phase est caractérisée par une atteinte du SNC à cause du fait que le trypanosome aurait franchi la barrière hémato encéphalique (BHE).

Il y a une infiltration des lymphocytes et des plasmocytes dans l'espace perivasculaire Ceci va se traduire par une méningo encéphalite.

Au niveau du cœur, on note les signes de pancardite (inflammation de toutes les couches du cœur) : myocardite, endocardite, péricardite.

Il y a une infiltration des lymphocytes et des plasmocytes avec la présence des cellules de Mott.



Les autres organes atteints :

- Rein : atteinte glomérulaire ou vasculaire
- Poumon : on note les signes évidents de bronchopneumonie.

## II.5. Clinique

THA chronique subaiguë

La THA à *T.b.gambiense* a une évolution chronique contrairement à THA à *T.b.rhodesiense* qui a une évolution aiguë.

De façon générale, le clinicien divise la phase clinique en 3 stades :

1. Chancre d'inoculation
2. Stade hemolymphatique
3. Stade tardif

Les 2 premiers stades sont souvent inapparents.

Pendant la 3ème phase on assiste à une meningo encéphalite avec l'atteinte de l'axe hypothalamo hypophysaire, une myocardite néphrite et une anémie.

## II.6. Diagnostic

### II.6.1. Signes d'orientation :

Pendant la phase hemolymphatique, l'hémogramme va révéler une anémie, une hyperleucocytose et surtout une plasmocytose (cellules de Mott). Il y a augmentation de IgM qui devient 4 fois supérieur à la normale. Pendant la phase meningo encéphalique, l'aspect du LCR est clair, hypertendu, très anomal avec une leucocytose, présence des cellules de Mott (plasmocytes), taux d'albumine très élevé et une hypoglycorrhachie.

**NB :** Si le taux des IgM est > à 10% de la proteinorrachie, la trypanosomiase est certaine.

### II.6.2. Diagnostic de certitude

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des trypanosomes par l'examen au microscope du fluide d'un chancre, du liquide de ponction d'un ganglion, de sang, de moelle osseuse, ou, aux dernières étapes de l'infection, du liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire.

### Diagnostic parasitologique :

Au cours de la phase lymphatico sanguine, on réalise un examen du suc ganglionnaire, on réalise une ponction de l'aiguille sèche et le liquide recueilli est examiné au microscope à l'état frais entre lame et lamelle et une coloration au Giemsa est réalisée. L'isolement du parasite par l'inoculation au rat ou à la souris est une méthode sensible, mais son utilisation est limitée au *T.b. rhodesiense*.

Au cours de la phase meningo encéphalique, on recherche la présence de trypanosome dans le LCR par l'examen à l'état frais ou après coloration.

### Diagnostic sérologique

Il se réalise par la mise en évidence des anticorps qui apparaît précocement dans le sérum et tardivement dans le LCR. La détection d'anticorps a une sensibilité et une spécificité qui sont trop variables pour en tirer des conclusions cliniques. En outre, dans les infections avec le *T.b. rhodesiense*, la séroconversion se produit après le début des symptômes cliniques et présente donc un intérêt limité. Trois tests sérologiques semblables sont disponibles pour la détection du parasite gambien : le micro-CATT, le wb-CATT, et le wb-LATEX. Le premier utilise le sang coagulé tandis que les autres utilisent des échantillons de sang entier. La sérologie est, par contre, peu utile dans les formes rhodésiennes, le diagnostic parasitologique devant être privilégié et étant plus facile, du fait d'une plus grande concentration en parasites. Dans les

formes neurologiques, la ponction lombaire montre, outre le parasite, une augmentation du taux de protéines ainsi que la présence de globules blancs.

## **II.7. Traitement**

### **II.7.1. Curatif**

Le traitement standard pour la 1<sup>ère</sup> étape (phase lymphaticosanguine) est la pentamidine en IV (pour le *T.b. gambiense*) ou en IM, sur une semaine (effets secondaires étant l'hypoglycémie et la douleur au point d'injection) suivie de la suramine en IV (pour le *T.b. rhodesiense*) sur une durée plus prolongée. Le traitement standard pour la seconde étape (phase neurologique) est le mélarsoprol en IV 2.2mg/kg/j/10 jours consécutifs. La 1<sup>ère</sup> ligne de thérapies alternatives inclut le mélarsoprol en IV 0,6 mg/kg le 1<sup>er</sup> jour, le mélarsoprol IV 1,2 mg/kg sur le 2<sup>ème</sup>, et 1.2/jour IV combiné avec 7,5 mg/kg par voie orale de nifurtimox deux fois par jour les jours 3 à 10 ou l'eflornithine en IV 50 mg/kg toutes les 6 heures pendant 14 jours. Dans les zones de résistance au mélarsoprol ou chez les patients qui ont rechuté après monothérapie au mélarsoprol, le traitement devrait être mélarsoprol et nifurtimox, ou eflornithine.

Les protocoles traditionnels suivants ne devraient plus être employés :

Ancien « schéma » thérapeutique de 26 jours de mélarsoprol (3 séries de 3,6 mg/kg/jour en intraveineuse pendant 3 jours, avec une interruption de sept jours entre les séries) (ce protocole est moins facile et les patients sont moins volontaires pour accomplir le traitement complet). Traitement à doses progressives de mélarsoprol : traitement de dix jours de mélarsoprol (0,6 mg/kg IV le jour 1, 1,2 mg/kg IV le jour 2, et 1,8 mg/kg les jours 3 à 10). Ce protocole était censé réduire le risque d'encéphalopathie induite par le traitement, mais maintenant on sait qu'il est associé à un plus grand risque de rechute et à une incidence plus élevée de l'encéphalopathie.

Tous les patients devraient être suivis pendant deux années avec des ponctions lombaires semestrielles pour détecter les rechutes.

### **II.7.2. Prophylaxie générale**

Elle vise à interrompre la chaîne de transmission et cyclique.

#### **1. Lutte contre les glossines**

Elle est dominée par l'utilisation des insecticides organochlorés

#### **2. Lutte contre les trypanosomes**

Elle caractérisée par le dépistage actif et le traitement des trypanosés par les équipes mobiles. Elle est aujourd'hui facilitée par les méthodes immunologiques dépistant les IgM et les Ac. Spécifiques.

## **III. *Trypanosoma Cruzi* et Maladie de Chagas**

### **III.1. Définition taxonomique**

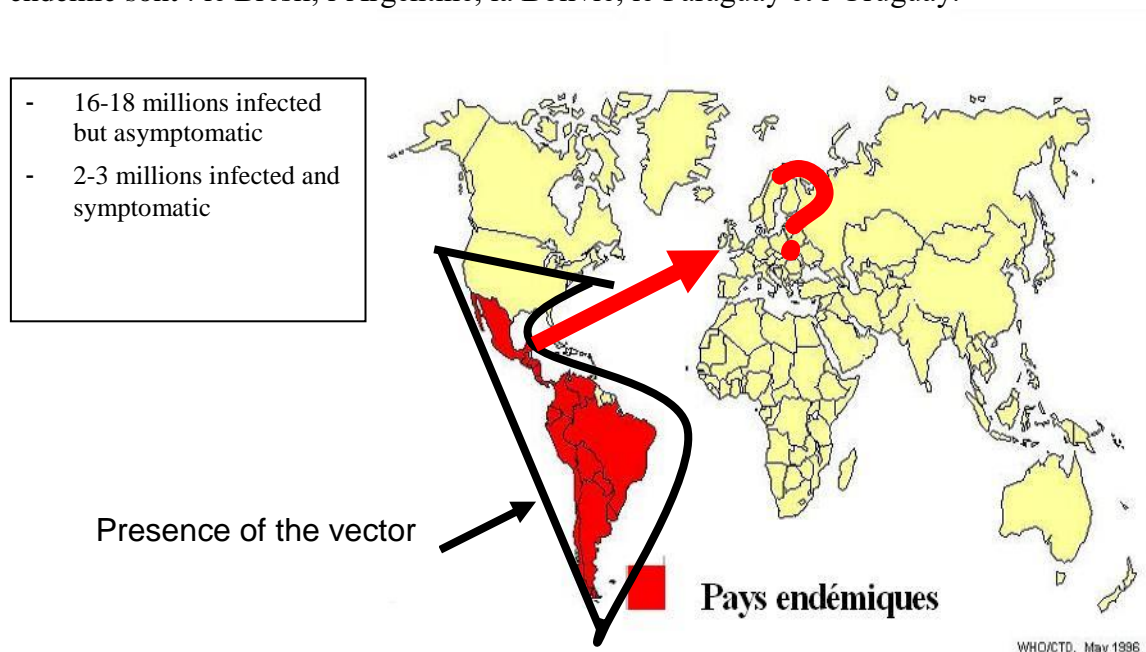
Il appartient au genre *schizotrypanum* et a été identifié pour la première fois par Carlos Chagas en 1909. Il est responsable de la trypanosomiase américaine ou maladie de Chagas (anthroposonose).

Il a un tropisme pour le sang et les tissus et sa transmission est assurée par les insectes hématophages appelés Triatomes.

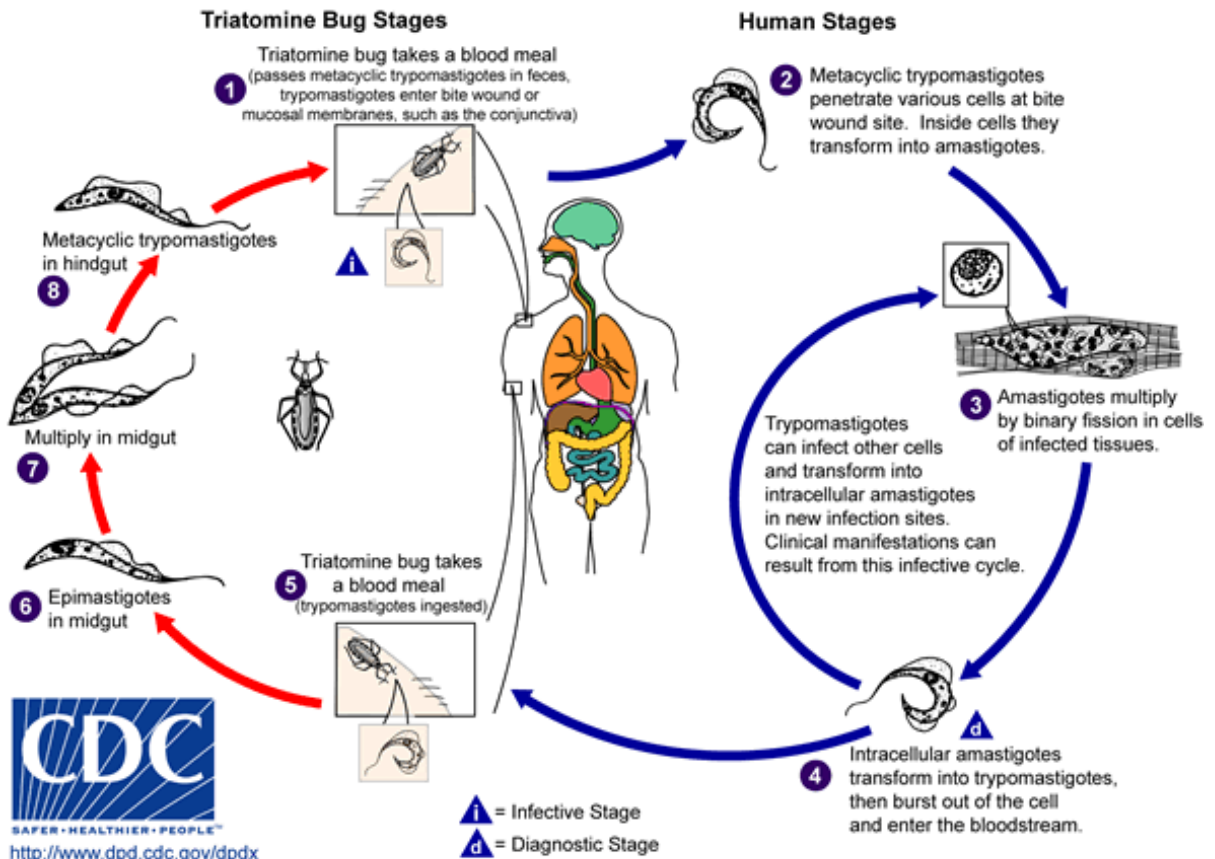
### III.2. Epidémiologique,

*T. cruzi* sévit en Amérique Centrale et Amérique du Sud et entraîne une pathologie chronique qui atteint souvent le cœur et le système digestif. On vient de détecter quelques récents au Canada et aux USA. Actuellement même, en France quelques cas de cette pathologie sont décrits chez des immigrés surtout originaires de la Bolivie et d'autres cas détectés en Guyane française.

La maladie de chagas est strictement américaine dont la zone d'endémie s'étend du 18° de latitude nord (Texas) au 39° de latitude sud (Argentine du nord), les régions d'hyper endémie sont : le Brésil, l'Argentine, la Bolivie, le Paraguay et l'Uruguay.



### III.3. Cycle évolutif (voir schéma)



### III.4. Clinique,

Elle se caractérise à la phase d'état par les troubles cardiaques surtout par une atteinte digestive caractérisée par une dilatation de tube digestif (Megaorgane).

### III.5. Diagnostic,

En dehors du contexte clinique et épidémique, les diagnostics sont d'ordre sérologiques : IFI, ELISA.

Le diagnostic parasitologique passe par l'examen de goutte épaisse, la culture sur milieu NNM,

### III.6. Traitement

Lampit (mifirtimox) = 10 mg/kg/j un t3 actif sur les formes aigues

**N.B:** La transmission se fait soit par déjection des triatomines au niveau des excoriations ou par contact avec les triatomines

Le *Trypanosoma cruzi* évolue sous 3 formes : forme amastigote, épimastigote et trypomastigote.

#### **IV. Leishmanies et leishmanioses**

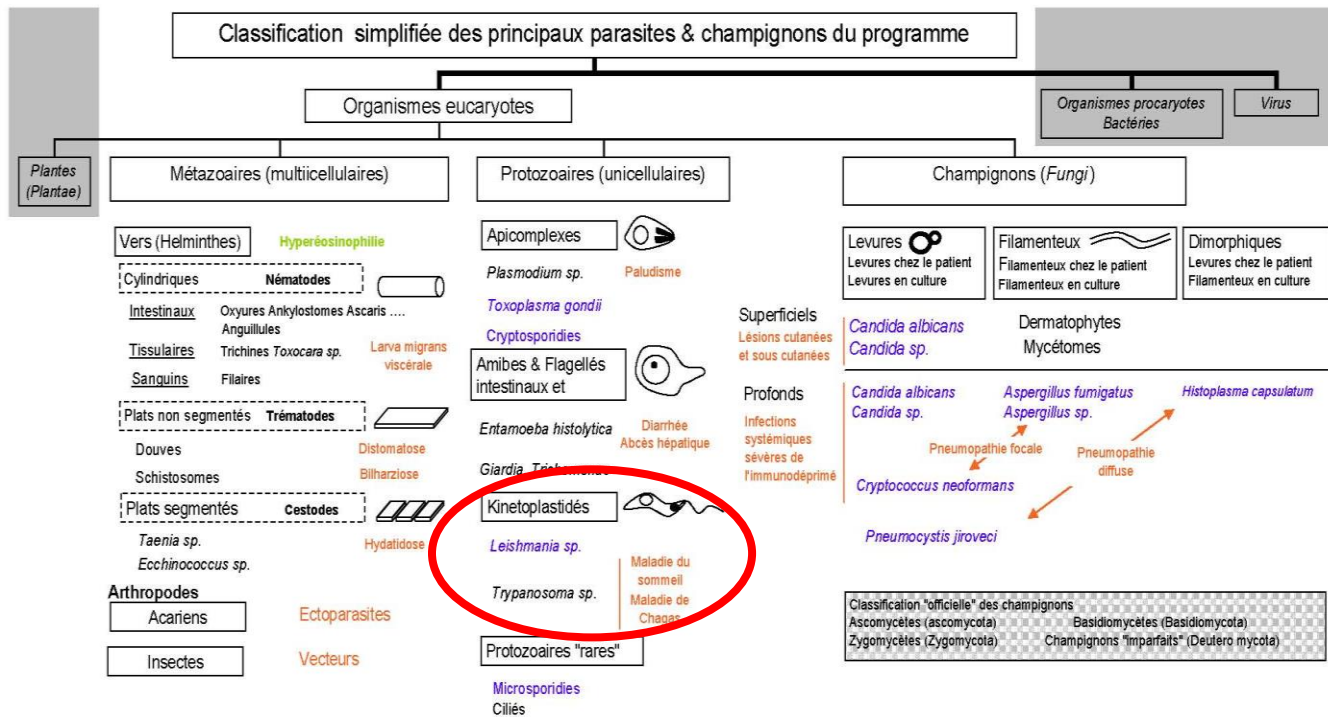
##### **Objectifs et plan du cours**

- Devant une fièvre prolongée, connaître les éléments épidémiologiques, sémiologiques et biologiques qui doivent faire évoquer une leishmaniose viscérale.
- Connaître le(les) prélèvement(s) à réaliser pour obtenir un diagnostic de certitude de leishmaniose viscérale et savoir prescrire et interpréter en fonction du contexte clinique les autres examens complémentaires.
- Connaître les principes du traitement d'une leishmaniose viscérale.
- Savoir évoquer une leishmaniose cutanée.
- Savoir évoquer une leishmaniose cutanéomuqueuse
- Devant une fièvre prolongée, des anomalies cardiaques ou digestives, connaître les éléments épidémiologiques, sémiologiques et biologiques qui doivent faire évoquer une trypanosomose américaine.
- Connaître le risque transfusionnel de la trypanosomose américaine

**PLAN**

1. Définition taxonomique
2. Historique
3. Répartition géographique
4. Agent vecteur
5. Interaction hôte-parasite
  - 5.1. Agent pathogène
  - 5.2. Cycle évolutif
  - 5.3. Mode de transmission
  - 5.4. Réaction immunitaire
6. Eléments cliniques et biologiques de suspicion
7. Diagnostic biologique de certitude
8. Traitement des leishmanioses viscérales
- Leishmaniose cutanée
9. Points essentiels

)



#### IV.1. Définition taxonomique

Les leishmanies appartiennent à la famille de trypanosomatidae, au genre leishmania. 4 complexes d'espèces

- L. donavani
- L. tropica
- L. mexicana
- L. braziliensis

Elles sont responsables des leishmanioses : 1/ viscérales (LV), 2 / cutanées localisées (LCL), 3/ cutanées diffuses (LCD), 4/ cutanéomuqueuses (LCM). La transmission en est assurée par de petits diptères hématophages, les phlébotomes.

#### IV.2. Historique

L. donovani a été découvert par Laveran et Mesnil en 1903.  
L. Tropica fut découvert à la même année par Wright.



### IV.3. Répartition géographique

C'est une parasitose des zones intertropicales (hormis l'Océanie) et tempérées chaudes, signalée dans 88 pays répartis en 5 foyers : Méditerranéen, chinois, indien, africain et centre- et sud- américain.

La prévalence de la maladie est estimée à 12 millions et l'incidence à 2 millions (1.5 millions de leishmanioses cutanées dont 90% en Algérie, Afghanistan, Arabie Saoudite, Brésil, Iran, Pérou, Syrie et 500.000 leishmanioses viscérales dont 90% au Bangladesh, Brésil, Inde, Népal, Soudan).

On estime 400.000 nouveaux cas de leishmanie découvert dans les pays suivant : Mali, Nigeria, Bourkinafaso, Kenya, Sénégal, Gabon, Namibie, Ethiopie, Tchad, Cameroun.

En RDC, 5 cas de Leishmaniose avaient été découverts en 1989 dans une léproserie.

Il y a environ 100 cas de leishmaniose rapportés chaque année en France. Il s'agit pour un tiers de leishmaniose viscérale, en grande majorité (80%) autochtones, donc dus à *Leishmania infantum*.

- Les rares cas importés de leishmaniose viscérale proviennent surtout du bassin méditerranéen (et donc sont aussi dus à *L. infantum*) ou, plus rarement encore, de foyers africains ou du sous-continent indien où circule *L. donovani*. La part de co-infection *Leishmania (infantum)* - VIH qui atteignait environ 50% au début des années 90 – est maintenant de l'ordre de 20%. En ce qui concerne la leishmaniose cutanée, la part de cas autochtones (aussi dus à *L. infantum*) est en revanche très minoritaire (< 5%). Un tiers des cas de LC importée proviennent de Guyane française (où *L. guyanensis* prédomine très nettement). Pour les deux tiers restants, on note une forte prédominance de *L. major* en provenance du Maghreb.

### IV.4. Agent vecteur :

C'est un insecte de la famille de phlebotomidae du genre *phlebotome* (poilu). Au Congo, on trouve l'espèce *phlebotoma papatasi*.

### IV.5. Interaction hôte – parasite

#### IV.5.1. Agent pathogène

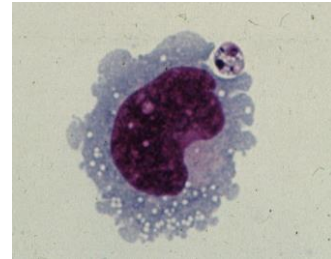
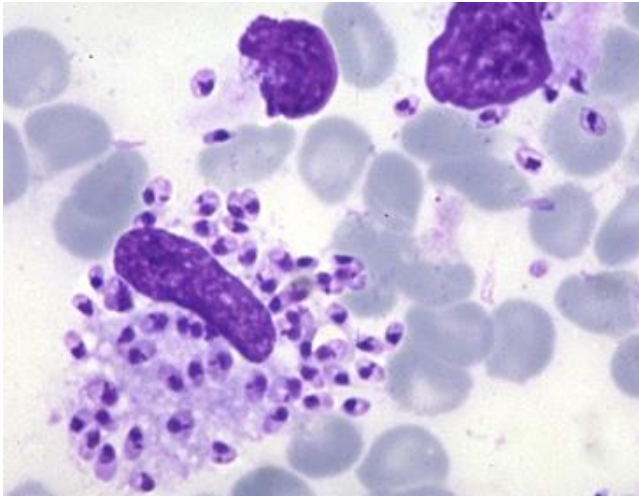
##### IV.5.1.1. Morphologie et biologie

- Le parasite est dimorphique, amastigotes intramacrophagiques chez les hôtes vertébrés dont l'homme, et promastigotes libres dans l'intestin du phlébotome.

#### Les amastigotes

Ils sont intramacrophagiques, ovoïdes, mesurant de 2 à 5 µm. À l'examen direct après coloration (Giemsa), on observe 2 inclusions caractéristiques : le noyau, arrondi, et le kinétoplaste en bâtonnet plus sombre.

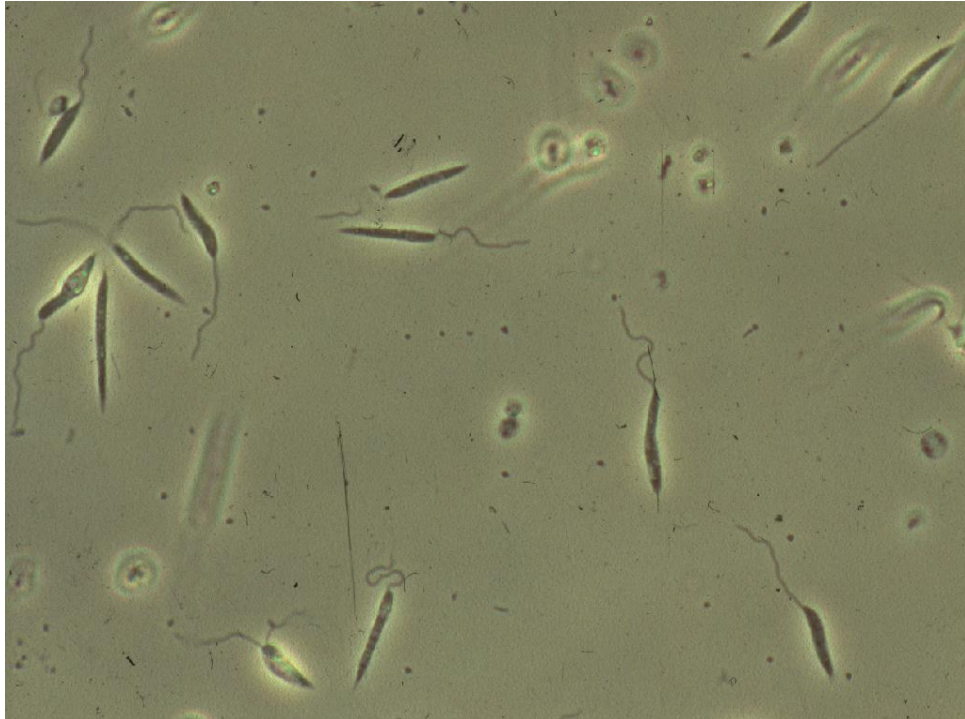
- Ils se multiplient par scissiparité dans la vacuole parasitophore (elle-même dans le cytoplasme des macrophages). Libérés par rupture du macrophage, ils sont phagocytés et évoluent dans d'autres macrophages.



Formes amastigotes intra-macrophagiques  
de *Leishmania infantum*

### Les promastigotes

En culture entre 24 à 28°C, sur milieux définis (Schneider, RPMI) supplémentés en sérum de veau foetal, les amastigotes se transforment en promastigotes comme dans l'intestin du vecteur. Pendant la phase de culture exponentielle les promastigotes se multiplient par scissiparité longitudinale.



#### IV.5.2. Cycle évolutif

Il se déroule entre deux hôtes, un vertébré (homme, chien, rongeur....) et un insecte vecteur, le phlébotome femelle.

##### **Chez le *phlébotome***

Les amastigotes présents chez l'hôte vertébré sont ingérés par le phlébotome femelle lors de son repas; ils se multiplient sous forme de promastigotes procycliques dans l'intestin moyen, évoluent en promastigotes métacycliques infectieux puis remonte vers la trompe où les formes deviennent infestant entre 8 – 15ème jour et obstruent la cavité buccale de l'insecte, d'où ils sont régurgités lors du repas sanguin suivant.

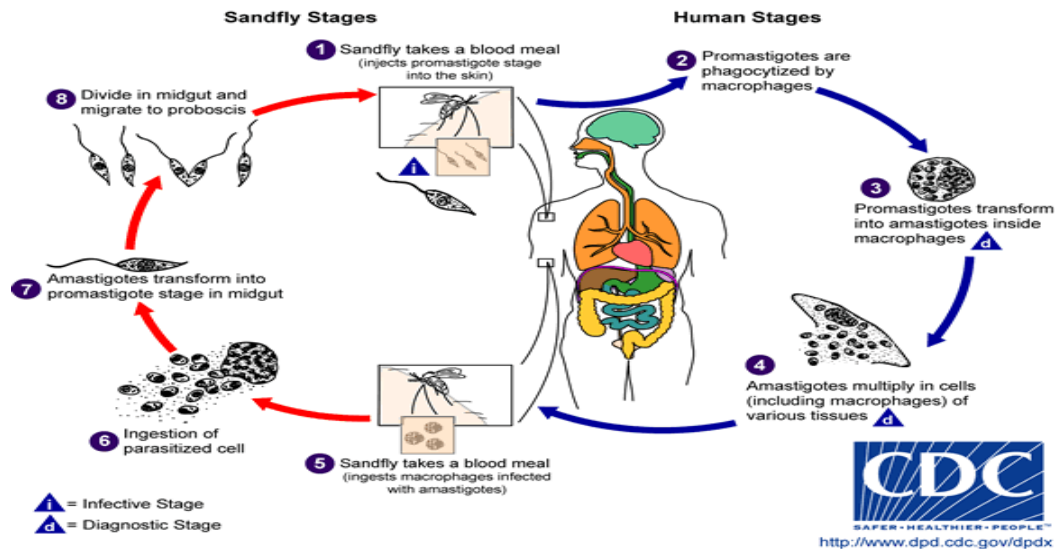
Ils sont phagocytés par les macrophages du vertébré, évoluent en amastigotes. Les amastigotes résistent à l'environnement hostile du phagolysosome et s'y multiplient.

##### **Chez l'hôte vertébré**

Chez l'homme lors de la piqûre par un *phlébotome*, il injecte les leishmanies sous forme promastigote qui seront phagocytés par les macrophages et vont se transformer à l'intérieur de macrophage en forme amastigote.

**NB :** Les leishmanies n'envahissent jamais les glandes salivaires. Ils sont inoculés par l'homme par contraction de la lèvre inférieure ou par régurgitation du sang absorbé suite au blocage du proventriculaire.

Voir schéma illustratif du cycle



#### IV.5.3. Mode de Transmission

La transmission vectorielle est la plus importante, la présence du phlébotome conditionnant la répartition de la maladie. D'autres modes plus confidentiels sont identifiés : les voies transfusionnelle et congénitale sont bien connues et la transmission par échange de seringue a été démontrée chez les toxicomanes.

#### IV.5.4. Réaction immunitaire de l'hôte

La réaction immunologique de l'hôte est essentiellement à médiation cellulaire.

#### Mécanisme de survie du parasite

Se fait en digérant les enzymes macrophagiques à la place qu'il soit digéré par les enzymes et vit dans le macrophage, en plus il inhibe aussi le stress oxydant.

#### IV.6. Clinique

Il existe 3 formes épidémiologiques :

- la forme cutanée
- la forme viscérale (kalaazar)
- la forme mucocutanée

1. La leishmaniose cutanée : se traduit, par une papule inflammatoire constitué par les cellules reticulo endotheliales bourrés de parasites qui vont s'ulcérer après 2 à 3 mois et vont finir par se cicatriser plutard.
2. Le kalaazar (maladie noire) : c'est une leishmaniose viscérale grave causé par le complexe leishmania donovani qui entraîne une hypersplenomeglie.
3. Espundia (bouton d'orient) : c'est une leishmaniose muco cutanée entraînant une destruction du

## - Eléments cliniques de suspicion

- Les deux espèces responsables, *L. infantum* et *L. donovani* ont des répartitions géographiques différentes (Bassin méditerranéen et Amérique latine pour *L. infantum* ; Afrique de l'Est et sous-continent indien pour *L. donovani*) mais donnent lieu à des tableaux cliniques proches. Il y a eu plusieurs milliers de cas de co-infection *Leishmania infantum* - VIH symptomatiques en Europe. Le nombre de cas a diminué depuis l'arrivée des multithérapies antirétrovirales. C'est en revanche un problème émergent dans les foyers à *L. donovani* et en Amérique latine.

L'incubation moyenne est de quelques mois, mais la maladie peut se révéler plusieurs années après la contamination à l'occasion d'une immunodépression iatrogène ou virale. La triade complète : **hépatosplénomégalie, fièvre et pancytopenie** est évocatrice, mais absente dans > 10% des cas chez l'immunocompétent et > 50% des cas chez l'immunodéprimé.

- Les modifications moyennes observées au moment du diagnostic sont de l'ordre de 7 cm de débord splénique, leucopénie à 3,500/mm<sup>3</sup>, thrombopénie à 120,000/mm<sup>3</sup>, anémie quasi constante, initialement modérée (10 gr./dl d'hémoglobine) pouvant devenir très profonde, fréquemment < 4 gr./dl en zone d'endémie. Il s'agit d'une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative. L'analyse histologique de la moëlle montre le plus souvent un aspect de dysérythropoïèse au sein duquel les amastigotes ne sont pas toujours visualisés. La vitesse de sédimentation est souvent très élevée. Il y a une hypoalbuminémie, ainsi qu'une hypergammaglobulinémie le plus souvent polyclonale, expliquant la positivité fréquente de la recherche d'anticorps anti-nucléaires, de facteur rhumatoïde, de cryoglobuline, ou de complexes immuns circulants. La guérison spontanée est exceptionnelle.

Le point majeur à mémoriser est la liste des situations qui doivent faire évoquer le diagnostic : hépato-splénomégalie fébrile avec pancytopenie, mais aussi splénomégalie fébrile, fièvre prolongée inexpliquée, cytopénie inexpliquée (particulièrement chez l'immunodéprimé), présence d'un infiltrat granulomateux hépatique ou ganglionnaire.

## IV.7. Diagnostic

Le diagnostic passe par une ponction splénique, de la moëlle sternale, et ganglionnaire.

- La gravité des diagnostics évoqués face à une splénomégalie ou une cytopénie fébriles, les limites de la clinique pour en déterminer la cause, enfin les risques de toxicité et les enjeux financiers de certains traitements antileishmaniens justifient le recours à des méthodes fiables de diagnostic biologique.

On peut confirmer le diagnostic par la mise en évidence, du parasite en microscopie optique ou de son ADN<sup>1</sup> par amplification génique (diagnostic direct), ou encore par les traces immunologiques laissées par l'infection avec la sérologie.

<sup>1</sup> La PCR peut être réalisé sur des éléments recueillis par grattage, ponction ou biopsie, voire sur des fragments biopsiques fixés et inclus en paraffine.

Quel que soit le prélèvement, l'examen direct microscopique repose sur l'observation cytologique d'un frottis fixé au méthanol, coloré au Giemsa (ou au May-Grünwald-Giemsa). Les amastigotes sont ovalaires, ont un noyau, une membrane plasmique, et un kinétoplaste intensément coloré. Théoriquement intracellulaires, ils sont souvent visualisés isolés, probablement parce que les contraintes mécaniques lors de la réalisation du frottis rompent la cellule hôte.

En milieu hospitalier et sans contraintes financières, techniques ou logistiques : La première étape est la recherche du parasite dans le sang. Les globules blancs (dans lesquels se trouvent les amastigotes) sont concentrés par centrifugation sur gradient. A partir du culot sont réalisés un examen direct (coloration au Giemsa), une mise en culture (milieu défini<sup>2</sup> supplémenté en sérum de veau fœtal décomplémenté) et une PCR quantitative en temps réel. Du fait de l'amélioration de la sensibilité de la PCR sur le sang, le recours à un prélèvement tissulaire (moelle, rate, foie) est désormais rarement nécessaire.

La sérologie peut faire appel à plusieurs techniques de caractéristiques différentes.

Chez un patient ayant fait un séjour unique et court en zone d'endémie, la positivité signe une infection active.

Dans les autres cas l'interprétation est plus complexe. Chez les patients VIH+, certaines techniques sont de sensibilité faible (Bandelette rK39, Se < 30%), ou moyenne (Immunofluorescence, Se 70 – 80%) mais de bonne spécificité.

Dans ce contexte, la PCR est donc devenu l'outil majeur de diagnostic et de suivi. Les fluctuations quantitatives de la charge parasitaire mesurée par PCR seraient concordantes avec l'évolution clinique, faisant espérer un pouvoir prédictif des rechutes.

■ En zone endémique et avec moyens financiers et techniques limités : La suspicion clinique repose sur l'association splénomégalie et fièvre (> 15 jours). Un examen sérologique est réalisé par DAT ou par bandelette rK39. En cas de positivité, un traitement est instauré. En cas de négativité une ponction splénique est pratiquée. C'est le prélèvement qui aboutit à une mise en évidence du parasite avec la meilleure sensibilité. La ponction splénique est contrindiquée en cas d'anémie sévère, de grossesse, de syndrome hémorragique et si le patient est moribond. Le risque hémorragique (intrapéritonéal) est de l'ordre de 1/1000. La ponction médullaire, sans risque hémorragique est moins sensible. Une technique d'antigénémie urinaire avec révélation par agglutination de billes de latex permet un diagnostic positif sans prélèvement sanguin. Sa sensibilité est toutefois inférieure à celle des sérologies ou antigénémies sanguines.

#### Diagnostic des leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses

La leishmaniose cutanée est à évoquer face à toute lésion infiltrée nodulaire ou ulcérée d'évolution subaiguë ou chronique au retour de pays d'endémie (Maghreb, Afrique sahélienne et Amérique Latine dans la grande majorité des cas). A l'exception de la modalité de prélèvement (grattage ou biopsie de la lésion), les méthodes diagnostiques directes (frottis, culture, PCR) sont les mêmes que pour la leishmaniose viscérale. La sérologie est inutile dans ce contexte.

<sup>2</sup> Les milieux de Schneider ou le RPMI sont les plus utilisés. Lorsque le lot de sérum de veau fœtal est préselectionné, la sensibilité avec ces milieux est très proche de celle obtenue par culture sur milieu NNN



- Les formes cliniques sont nombreuses et complexes (forme localisée, forme disséminée, forme diffuse, forme muqueuse). Le traitement doit faire appel au spécialiste.

#### IV.8. Traitement des leishmanioses viscérales

##### 1. Leishmaniose viscérale de l'immunocompétent

- *Les dérivés pentavalents de l'antimoine* (antimoniote de méglumine, Glucantime<sup>®</sup> ; stibogluconate de sodium, Pentostam<sup>®</sup> ou générique), longtemps prescrits en première intention, ont vu leurs indications se restreindre du fait d'une médiocre maniabilité (durée, toxicité).
- Une résistance vraie existe très probablement dans le foyer indien à *L. donovani* (leishmaniose viscérale) du Bihar septentrional. Dans les autres foyers de leishmaniose viscérale (Europe en particulier), les échecs en traitement d'attaque sont inférieurs à 10% dès lors que la posologie est respectée (20 mg d'antimoine pentavalent/kg/j pendant 28 jours).
- Les effets indésirables cliniques (céphalées, impression de fièvre, douleurs abdominales, myalgies, arthralgies) et biologiques (cytolyse hépatique, pancréatite biologique, leucopénie, thrombopénie, anémie, troubles de la repolarisation) sont nombreux, mais rarement responsables d'interruption thérapeutique si l'on tolère les variations établies empiriquement comme sans conséquences cliniques graves.
- **Les traitements de recours** dans la leishmaniose viscérale sont l'amphotéricine déoxycholate (Fungizone<sup>®</sup>), la paromomycine, l'amphotéricine B liposomale (AmBisome<sup>®</sup>) et la miltéfosine (Impavido<sup>®</sup>).
- Une dose cumulée de 7 à 15 mg/kg **d'amphotéricine B** guérit sans rechute plus de 98% des patients en Inde (10, 11).
- Les avantages de **l'AmBisome (amphotéricine B liposomale) (18 mg/kg cumulés en 4 à 6 perfusion sur au moins 10 jours)** sont un meilleur confort (absence de fièvre et de frisson en cours de perfusion), ainsi qu'une réduction du nombre des perfusions et de la durée d'hospitalisation. L'amphotéricine B liposomale est prescrite en première intention en Europe<sup>3</sup> ou aux Etats-Unis.
- La miltéfosine est une alkyl-phosphocholine développée pour le traitement topique des métastases cutanées de cancer du sein (Miltex<sup>®</sup>) qui s'est avéré très efficace par voie orale dans la leishmaniose viscérale en Inde. Le risque d'émergence de résistance en monothérapie et la contre-indication chez la femme en âge de procréer sont les limites de cette option thérapeutique. La miltéfosine (Impavido<sup>®</sup>) peut être obtenue en France (AMM européenne).
- La paromomycine (alias aminosidine sulfate) n'a pas été significativement moins efficace que l'amphotéricine B en Inde avec une tolérance acceptable (toxicité cochléaire réversible rare, 2%)
- Le traitement de la leishmaniose viscérale chez l'immunodéprimé relève du spécialiste.

#### IV.9. Points essentiels

- Les leishmanioses sont transmises par le phlébotome dont la répartition conditionne l'existence des foyers de transmission : Bassin méditerranéen, Moyen Orient, Sous-continent indien et Afrique de l'Est, Amérique latine, Afrique Sahélienne...
  - En France la transmission n'intéresse que les départements méditerranéens. *Leishmania infantum* y est responsable de leishmaniose viscérale, plus exceptionnellement de
-

leishmaniose cutanée. Le réservoir principal du parasite est le chien. L'adulte est autant atteint que le jeune enfant. La maladie revêt très souvent un caractère opportuniste (greffes, co-infection avec le VIH...). La leishmaniose viscérale doit être évoquée devant des signes qui peuvent être dissociés : fièvre inexpliquée persistante, anémie, bi ou pancytopenie, splénomégalie, syndrome inflammatoire majeur.

- La sérologie est très sensible dans les formes viscérales de l'immunocompétent. Les techniques d'amplification génique permettent souvent d'éviter les prélèvements invasifs (moelle, rate) car leur sensibilité permet le diagnostic sur prélèvement sanguin périphérique.
- Les dérivés de l'antimoine pentavalent constituent le traitement classique. Du fait de leur toxicité et de la durée du traitement (28 jours par voie parentérale), l'amphotéricine B liposomale est souvent prescrite en première intention malgré un coût plus élevé.

## V. *Entamoeba histolytica* et l'Amoebiose

### Objectifs et plan du cours

- Connaître l'épidémiologie de l'amibiase, sa fréquence en zone tropicale et sa transmission par voie orale.
- Connaître la physiopathologie de l'amibiase et ses conséquences cliniques : amibiase intestinale ; abcès hépatique et fièvre après un voyage en zone tropicale.
- Connaître selon les formes d'amibiase les examens complémentaires utiles (biologie, imagerie, endoscopie), savoir interpréter l'examen parasitologique des selles (amibes pathogènes ; amibes non pathogènes) et le sérodiagnostic.
- Connaître les principes du traitement anti-amibien (anti-amibiens de contact; anti-amibiens diffusibles).

### Plan

Introduction  
 Mise au point  
 Définition taxonomique  
 Historique et Intérêt du diagnostic  
 Répartition géographique  
 Agent pathogène  
 Fréquence et Mode de transmission de l'amibiase  
 Epidémiologie revisitée  
 Cycle évolutif  
 Pathogénie,  
 Physiopathologie de l'amibiase intestinale aiguë  
 Physiopathologie de l'amibiase hépatique et tissulaire  
 Clinique  
 Cliniques de l'amibiase intestinale aiguë  
 Cliniques de l'amibiase hépatique  
 Diagnostic  
 Traitement  
 Comment traiter une amibiase intestinale aiguë sans signes de gravité ?  
 Comment traiter une amibiase hépatique ?  
 Points essentiels



## V.1. Introduction

### V.1.1.Mise au point

#### L'amibiase intestinale humaine revisitée : *Entamoeba histolytica*, pathogène, est moins fréquent que *Entamoeba dispar*, non pathogène

*Human intestinal amoebiasis revisited: pathogenic Entamoeba histolytica is less common than non pathogenic Entamoeba dispar*

●● M. Thellier<sup>\*,\*\*</sup>, E. Bart-Delabesse<sup>\*</sup>, M.C. Poupon<sup>\*</sup>, A. Faussart<sup>\*\*</sup>

**E**n 1997, à Mexico, sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO), de l'Organización panamericana de la salud (OPS/PAHO) et de l'Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture (Unesco) [1], des experts se sont réunis afin d'officialiser

Les données biochimiques, immunologiques et génétiques indiquent maintenant qu'il existe 2 espèces possédant les caractéristiques morphologiques mentionnées ci-dessus - *E. histolytica* et *E. dispar* - précédemment connues, respectivement, sous les noms de *E. histolytica* pathogène et *E. histolytica* non pathogène. **Seule *E. histolytica* est capable de provoquer une maladie invasive.** A l'avenir le nom de *E. histolytica* devra être exclusivement utilisé dans ce sens.

### V.1.2.Définition taxonomique

*Entamoeba histolytica* est un protozoaire unicellulaire eucaryote, mobile et seule responsable d'une protozoose à prédominance intestinale. *Entamoeba histolytica* appartient à l'embranchement des rhizoflagellés, classe des rhizopodes, famille Entamoebidae genre *Entamoeba* et l'espèce *Entamoeba histolytica*.

C'est un rhizopode parasite spécifique de l'homme chez qui il va déterminer les différentes formes d'amibiase. C'est aussi un protozoaire dont la motilité est liée à la déformation du corps c'est - à - dire les pseudopodes. Elle se multiplie par division binaire

## HISTORIQUE ET INTÉRÊT DU DIAGNOSTIC CLINIQUE

### Historique

L'agent responsable de la maladie colique amibienne est un protozoaire. Il a été vu pour la première fois en 1859 par W.D. Lambl, à Prague, dans l'intestin d'un enfant décédé d'amœbose aiguë. Dans les années qui suivent, une grande confusion règne et de nombreuses descriptions sont faites de différentes amibes présentes dans le tube digestif de l'être humain, sans que l'agent responsable de la maladie colique soit clairement identifié. Il faut attendre 1903 pour que l'amibe responsable de dysenterie soit formellement nommée par Schaudinn *Entamoeba histolytica*. Dix ans plus tard, E.L. Walker et A.W. Sellards montrent pour la première fois que les infections à *E. histolytica* ne conduisent pas nécessairement à une amœbose invasive (2). Pour expliquer la faible corrélation entre la prévalence des porteurs de kystes à quatre noyaux et celle des individus atteints d'amœbose, plusieurs théories ont été proposées. La première, développée et publiée en 1913 par W.A. Kuenen et N.H. Swellengrebel, suggère que *E. histolytica* serait un agent commensal de l'intestin, capable de se transformer en une forme invasive sous l'effet de stimuli exogènes (3). C. Dobell propose un peu plus tard une seconde théorie, opposée à la première, selon laquelle *E. histolytica* serait un parasite tissulaire obligatoire vivant en équilibre avec l'hôte. Lorsque ce dernier perd sa capacité à tolérer le parasite, la maladie se développe (4). Enfin, à l'Académie nationale de médecine en 1925 puis à la Société de pathologie exotique l'année suivante, E. Brumpt (5), sur la base de données cliniques ("de nombreux porteurs d'amibes dysentériques sont asymptomatiques") et épidémiologiques – "les kystes à quatre noyaux sont aussi fréquents dans les selles des gens habitant les régions où la dysenterie amibienne est une rareté que dans celles où cette maladie est très fréquente", suggère l'existence de deux espèces distinctes et décrit *Entamoeba dispar*. Il conforte cette hypothèse par des données issues d'infections expérimentales sur des chatons à qui il injecte par voie rectale des kystes d'amibes. Lorsque les parasites proviennent de porteurs sains humains, on observe bien le développement des amibes dans le tube digestif du chaton, mais jamais de maladie. À l'inverse, lorsque les amibes proviennent de personnes atteintes de dysenterie, les ulcérations caractéristiques apparaissent, aboutissant à la mort des chatons. Il montre en outre que *E. dispar* n'est pas hématophage, même dans un tube de culture auquel du sang est ajouté. Enfin, il souligne que, en France métropolitaine, la présence de kystes amibiens quadrinucléés dans les selles d'individus atteints de troubles intestinaux divers ne justifie généralement pas le pénible traitement antidyssentérique à l'émétine (6). L'historique de ces découvertes et l'apport décisif d'E. Brumpt sont magnifiquement décrits dans un ouvrage didactique dirigé par J.C. Petithory (7). Cependant, les conclusions de ces travaux sont alors accueillies avec beaucoup de réserves en France et à l'étranger. L'hypothèse d'une seule et même espèce d'amibe reste privilégiée, et le rôle majeur joué par la flore intestinale associée est mis en avant dans l'acquisition de la pathogénicité de *E. histolytica*.

En 1973, A. Martinez-Palomo et ses collaborateurs montrent qu'il y a une différence d'agglutination entre des isolats de *E. histolytica* provenant d'individus malades et ceux issus de personnes atteintes d'infections asymptomatiques (8). Seuls les isolats issus des sujets malades agglutinent en présence de concavaline A. C'est la première description d'une division biochimique au sein de "l'espèce". Par la suite, différents travaux, en particulier ceux de Sargeant dans les années 1980 sur la caractérisation des profils isoenzymatiques des isolats, puis, plus récemment, l'utilisation des techniques en biologie moléculaire viennent étayer l'existence de *E. dispar* comme espèce différente de *E. histolytica* (9-14). Il aura fallu attendre plus de 70 ans pour que *E. dispar* soit officiellement acceptée comme une espèce différente de *E. histolytica* et que les travaux d'E. Brumpt soient enfin reconnus.

## V.2. Répartition géographique

L'amibiase (ou amoebose) est l'une des trois principales maladies parasitaires responsables de mortalité dans le monde (après le paludisme et la bilharziose). Sa forte incidence est liée au péril fécal et à l'existence de très nombreux porteurs asymptomatiques. Sa gravité est causée par le pouvoir pathogène spécifique du parasite et sa capacité à diffuser dans les tissus, en particulier le foie. Le parasite reste une menace dans toute la zone intertropicale et réapparaît dans de nouveaux foyers.

Elle touche environ 10 à 12 % de la population mondiale et occasionnerait 100.000 décès par an (Walsh 1986), ce qui place l'amibiase au 3ème rang sur le plan de mortalité après le paludisme et la bilharziose (WHO 1997).

Sa prévalence est plus élevée en milieu tropical suite aux conditions d'hygiène défectueuse.

*Entamoeba histolytica* qui infecte majoritairement l'homme est responsable d'amibiase. Cette dernière se manifeste cliniquement sous deux formes principales : L'amibiase intestinale aiguë et l'amibiase hépatique (ou tissulaire, d'autres organes peuvent être atteints)

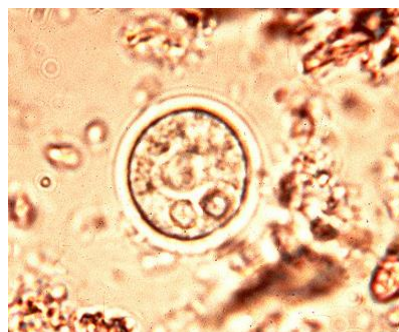
## V.3.Agent pathogène

*Entamoeba histolytica* existe sous une forme végétative (trophozoite) et sous une forme kystique. Les caractères morphologiques des trophozoites et des kystes ne permettent généralement pas de faire la différence avec *Entamoeba dispar*, qui est une amibe non pathogène. D'autres examens sont nécessaires pour faire ce diagnostic différentiel.

- **Formes végétatives ou « trophozoites »**, ils ont une taille de 20 à 40µm, sont mobiles et émettent des pseudopodes qui leur permettent de se déplacer et d'ingérer des bactéries, des particules alimentaires et des hématies. Ils causent des lésions de la paroi intestinale grâce notamment à des facteurs d'adhésion et à des enzymes protéolytiques. Ils sont ainsi responsables d'ulcérations de la paroi colique, d'envahissement pariétal et de dissémination par voie sanguine. Leur multiplication est rapide mais les trophozoites sont fragiles et on ne les retrouve que dans les selles diarrhéiques fraîchement émises puisqu'ils sont rapidement détruits dans le milieu extérieur (30 à 190 min).
- **Formes kystiques** : Les kystes sont sphériques, de 10 à 15µm de diamètre et entourés d'une épaisse coque. Ils sont éliminés dans les selles des malades et des porteurs sains et sont très résistants dans le milieu extérieur. Les kystes sont la forme de dissémination de la maladie.



*Entamoeba histolytica* FV hématophage



*Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* : Kyste

#### V.4. Mode de transmission de l'amibiase et la fréquence

M. Thellier et al, Lettre de l'infectiologue-Tome XXII-n°5 septembre-octobre 2007

Le réservoir principal de *E. histolytica* est l'être humain. Si ce parasite peut également être retrouvé chez quelques animaux, en particulier les singes, cette origine ne représente qu'une source négligeable d'infection humaine (15-17). La transmission de l'amébose est orofécale, par l'ingestion de kystes mûrs à quatre noyaux. Elle peut se faire de façon directe, par l'intermédiaire des mains sales ou lors d'un rapport sexuel, ou indirecte, par l'alimentation ou l'eau contaminée (18). Les kystes, matures dès l'émission (l'auto-infestation est possible), sont résistants dans le milieu extérieur et à l'acidité de l'estomac.

La fréquence de cette maladie est liée à son **mode de transmission féco-oral**. L'importance du risque d'amibiase est fonction du niveau d'équipement sanitaire collectif et de la promiscuité des populations. Les régions à risque sont essentiellement localisées en zone intertropicale mais le facteur climatique intervient peu.

On estime que 500 millions de personnes sont colonisées par *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar* (non discernables en MO), et un pourcentage variable d'entre eux (1 à 20%) est porteur de l'espèce pathogène *Entamoeba histolytica*, responsable tous les ans d'un nombre très important d'épisodes dysentériques et d'une mortalité estimée entre 40.000 et 100.000 personnes.

Les pratiques sexuelles orales et anales sont un facteur de risque de transmission.

#### UNE ÉPIDÉMIOLOGIE RÉVISITÉE

Le risque de contamination est avant tout lié au mode de transmission féco-oral de la maladie, à la grande résistance des kystes dans le milieu extérieur et à la possibilité d'auto-infestation. La maladie "cosmopolite" est donc bien plus présente dans les régions du monde où les structures sanitaires collectives sont peu développées. Ces régions sont pour l'essentiel localisées en zone tropicale ou intertropicale, mais le facteur climatique n'est pas déterminant.

#### Dans le monde

La dernière estimation pertinente de la répartition géographique et de la prévalence mondiales de l'amébose a été réalisée il y a une vingtaine d'années (54). Dix pour cent de la population mondiale, soit 480 millions de personnes, étaient infectés par *E. histolytica* "ancienne définition" (actuellement *E. histolytica*/*E. dispar*). Trente-six millions de personnes présentaient une amébose maladie. Environ 100 000 décès par an étaient imputables à la maladie, ce qui plaçait l'amébose au deuxième rang après le paludisme en termes de mortalité due à des protozoaires. Ces estimations ne sont plus d'actualité. L'amébose maladie apparaît en nette régression dans de nombreux pays. Elle semble

avoir encore une forte prévalence au Mexique, où une étude sérologique nationale, effectuée en 1994, a montré que 8,4 % de la population ont été exposés à *E. histolytica* alors que le nombre de cas symptomatiques est évalué à près de un million, causant 1 216 morts (55). Elle reste également un véritable problème de santé publique dans le reste de l'Amérique centrale, dans certaines régions d'Amérique du Sud, en Inde, et dans les régions tropicales du continent africain. Elle n'épargne pas les enfants et contribue à la morbidité et à la mortalité des diarrhées de l'enfant. Au Bangladesh, un enfant sur trente meurt de diarrhées ou de dysenterie avant son cinquième anniversaire (56).

Les cas dépistés en Europe, au Japon et en Amérique du Nord surviennent le plus souvent chez des immigrants et des voyageurs en provenance des zones d'endémie, mais surviendraient aussi de façon préférentielle chez les homosexuels et les sujets institutionnalisés (57-62).

Cependant, si les données qui concernent les cas d'amœbose maladie ne sont pas contestables, les taux de prévalence ou d'incidence établis sur le simple portage de kystes en MO, et qui ne prennent pas en compte le diagnostic différentiel d'espèce, doivent être interprétés avec d'extrêmes précautions. À ce titre, l'analyse des résultats des enquêtes épidémiologiques publiées au cours de la dernière décennie et réalisant le diagnostic différentiel d'espèce avec les techniques les plus performantes en ELISA ou en PCR apporte un éclairage nouveau sur l'épidémiologie des deux espèces. En Europe et en Amérique du Nord, tout d'abord, on constate l'absence presque totale d'enquêtes de grande envergure sur le sujet. Deux études conséquentes, postérieures aux recommandations de 1997 et réalisées sur de gros échantillons, montrent que, même si le diagnostic différentiel d'espèce n'est pas réalisé, l'infection à *E. histolytica*/*E. dispar* est rare. La première, une enquête suédoise réalisée en 1999 chez 851 patients diarrhéiques vus en consultation ou hospitalisés à l'institut Karolinska de Stockholm, retrouve une prévalence de 0,8 % pour *E. histolytica*/*E. dispar* en MO (63). La seconde, réalisée en 2000 sur un échantillon encore plus conséquent, et couvrant l'essentiel du territoire américain (48 états), analyse 5 792 échantillons de selles de 2 896 patients et retrouve une prévalence globale de *E. histolytica*/*E. dispar* de 2,3 % (64). Deux études, cependant, portant sur des effectifs plus réduits, permettent de se faire une idée des prévalences respectives des deux espèces. La première est une étude grecque qui porte sur un total de 322 sujets, dont des résidents grecs ( $n = 249$ ), des immigrants des Balkans et d'Afrique ( $n = 38$ ) et des gitans ( $n = 35$ ). La méthodologie inclut, en plus du diagnostic microscopique habituel, la pratique systématique d'une technique ELISA et une technique de PCR pour le diagnostic différentiel d'espèce. Les résultats montrent 16 cas de *E. histolytica*/*E. dispar* en MO (5,0 %), et respectivement 25 (7,8 %) et 1 (0,3 %) cas de *E. dispar* et de *E. histolytica* en ELISA, contre 27 (8,4 %) et 1 (0,3 %) en PCR (65). Le détail des pourcentages en fonction de chaque type de population étudiée est indiqué dans le **tableau I**. Enfin, une nouvelle enquête, réalisée par l'institut suédois pour la surveillance des maladies infectieuses, montre, avec une technique de PCR, que *E. histolytica* représente seulement 5,75 % des cas dans un échantillon de 175 isolats cliniques de *E. histolytica*/*E. dispar* (66). Ainsi, dans ces régions, le portage intestinal de *E. histolytica*/*E. dispar* apparaît rare, et l'infection par *E. histolytica* exceptionnelle, même chez les voyageurs ou chez les sujets originaires de pays réputés à forte prévalence pour *E. histolytica*. Cette dernière constatation, qui va à l'encontre des idées reçues, est étayée par des études récentes qui montrent que *E. histolytica* est souvent très minoritaire, même dans ces régions.

En Amérique centrale et du Sud, notamment au Brésil, deux enquêtes réalisées dans des bidonvilles, chez des adultes asymptomatiques, trouvent des taux de prévalence respectivement de 1,3 % et 2,6 % pour *E. histolytica*, contre 11,4 % et 6,4 % pour *E. dispar* (67, 68). Dans une large enquête portant sur des échantillons de selles de 1 437 habitants sélectionnés au hasard parmi la population de Macaparana, État de Pernambuco, une région agricole pauvre du Nord-Est du Brésil, aucun n'est positif à *E. histolytica*, 23 sont positifs à *E. dispar* (69). Au Brésil encore, dans une enquête réalisée à Manaus – ville d'un peu plus de un million d'habitants de l'État d'Amazonas, au Nord-Ouest –, sur 1 578 patients consultant un hôpital universitaire, *E. histolytica*/*E. dispar* est retrouvé à 340 reprises en MO, et la détection antigénique identifie 317 cas de *E. dispar* (20 %) pour seulement 23 cas de *E. histolytica* (1,4 %) [70]. En Équateur, sur 178 selles provenant d'enfants issus d'un petit village à la frontière de la Colombie, 7 sont positives à *E. histolytica* (3,9 %), 26 sont positives à *E. dispar* (14,6 %) [71].

Sur le continent africain, une large enquête sud-africaine, menée sur 1 381 sujets asymptomatiques de la région de Durban et utilisant l'analyse isoenzymatique des isolats pour différencier les espèces, retrouve une prévalence de 1 % pour *E. histolytica*, contre 9 % pour *E. dispar* (20). En Côte d'Ivoire, au Ghana et en Éthiopie, la prévalence de *E. histolytica* est inférieure ou égale à 1 %, alors qu'elle dépasse 6 % dans tous les cas pour *E. dispar* (72-74). Sur le continent asiatique, des enquêtes réalisées au Vietnam, au Bangladesh, aux Philippines, en Iran et en Inde retrouvent également une plus forte prévalence de *E. dispar* dans les populations urbaines et rurales, chez les enfants comme chez les adultes (22, 39, 75-79).

Finalement, on ne retrouve une prévalence élevée de *E. histolytica* que dans de rares situations : chez des handicapés mentaux aux Philippines (80), chez des sujets symptomatiques hospitalisés en Égypte (81, 82), chez des sujets VIH et chez les personnes "contacts" au Mexique (83). Dans des populations non sélectionnées sur un critère clinique, cette situation est encore plus rare. Si une enquête égyptienne, réalisée après randomisation, dans une population d'adultes vivant en zone rurale, retrouve une prévalence de *E. histolytica* de 21,4 % (84), seuls le Mexique et le Brésil montrent des taux de prévalence de *E. histolytica* élevés et supérieurs à ceux de *E. dispar*. Au Mexique, sur 290 habitants d'une communauté rurale, 40 sont infectés par *E. histolytica* (13,8 %) et 28 seulement le sont par *E. dispar* (9,6 %). Les deux tiers de la population étudiée étaient infectés par au moins un parasite, ce qui témoigne du caractère socio-économique pauvre de cette région (19). Au Brésil, chez des habitants adultes et asymptomatiques d'un bidonville, le taux de prévalence de *E. histolytica* est calculé à 10,6 %, légèrement supérieur à *E. dispar* (85).



Tableau I. Taux de prévalence de *E. histolytica* (Eh) et de *E. dispar* (Ed) dans le monde.

Pays	Population étudiée	n	MO Eh/Ed	Technique	Eh	Ed
Taux de prévalence de <i>E. histolytica</i> bas						
Grèce (65)	Adultes, autochtones, zone urbaine	108	0,0 %	PCR en 1*	0,0 %	1,9 %
	Adultes, autochtones, ruraux (frontière Albanie)	141	5,0 %	PCR en 1*	0,0 %	11,3 %
	Adultes, bohémiens	35	14,3 %	PCR en 1*	0,0 %	17,1 %
	Adultes, immigrants	38	10,5 %	PCR en 1*	2,6 %	7,9 %
Suède (66)	Adultes et enfants, Institut suédois de contrôle des maladies infectieuses	207	100,0 %		5,7 %	94,3 %
France (non référencé)	Adultes, consultant ou hospitalisés au CHU Pitié-Salpêtrière	7 301	1,9 %	PCR	0,1 %	1,8 %
Brésil (67)	Adultes, bidonville	155	9,0 %	ELISA	2,6 %	6,4 %
Brésil (68)	Adultes, bidonville, asymptomatiques	298	19,5 %	ELISA	1,34 %	11,4 %
Brésil (69)	Adultes, ruraux et citadins (randomisation)	1437	4,1 %	PCR après culture**	0,0 %	1,6 %
Brésil (70)	Adultes et enfants, consultant au CHU de Manaus	1578	21,5 %	ELISA	1,4 %	20,0 %
Équateur (71)	Enfants, ruraux	178	27 %	Culture + zymodèmes	3,9 %	14,6 %
Afrique du Sud (20)	Adultes et enfants, asymptomatiques	1381		Culture + zymodèmes	1,0 %	9,0 %
Côte d'Ivoire (72)	Enfants 8-16 ans	967	18,8 %	PCR	0,8 %	15,0 %
Ghana (73)	Adultes et enfants, ruraux (12 villages)	246	39,8 %			
	Sous-échantillon avec PCR	192	40,6 %	PCR en 1*	0,5 %	82,8 %
Éthiopie (74)	Adultes	232	39,0 %	PCR	0,0 %	6,0 %
Bangladesh (39)	Enfants, asymptomatiques	680	4,8 %	ELISA en 1	4,7 %	12,6 %
Vietnam (22)	Adultes, sans critère de sélection, 20-55 ans	1187	15,0 %	ELISA	0,9 %	
Philippines (75)	Adultes et enfants, ruraux, asymptomatiques	1872	8,1 %	PCR	1,0 %	7,3 %
Philippines (76)	Adultes, randomisation	72		PCR	0,0 %	26,4 %
Iran (79)	Adultes et enfants, ruraux ou semi-ruraux, asymptomatiques, forte incidence antérieure pour Eh/Ed	1 037	8,8 %	ELISA PCR	0,0 % 0,0 %	nr 8,8 %
Iran (77)	Adultes et enfants, ruraux et citadins (randomisation)	16 592	1,4 %	PCR	0,1 %	1,3 %
Inde (78)	Adultes, consultant à l'hôpital de Pondichéry	746	9,1 %	PCR	1,7 %	8,8 %
Taux de prévalence de <i>E. histolytica</i> élevé						
Philippines (80)	Adultes, handicapés mentaux, hospitalisés	113	38,1 %	PCR en 1*	65,5 %	5,3 %
Égypte (81)	Adultes, dysentériques, hospitalisés	93	54,8 %	ELISA	17,2 %	35,5 %
Égypte (82)	Adultes hospitalisés avec troubles gastro-intestinaux	210	16,2 %	ELISA	9,0 %	
Mexique (83)	Adultes HIV+	203		PCR en 1*	25,3 %	22,2 %
	Adultes HIV- (personnes en contact avec HIV+)	140		PCR en 1*	18,4 %	3,8 %
Égypte (84)	Adultes, ruraux, (randomisation)	182	12,6 %	ELISA en 1	21,4 %	24,2 %
Mexique (19)	Adultes, ruraux, asymptomatiques (290/903 habitants, sélection ?)	290		PCR en 1*	13,8 %	9,6 %
Brésil (85)	Adultes, bidonville, asymptomatiques	564	8,0 %	ELISA en 1	10,6 %	9 %

MO : microscopie optique.

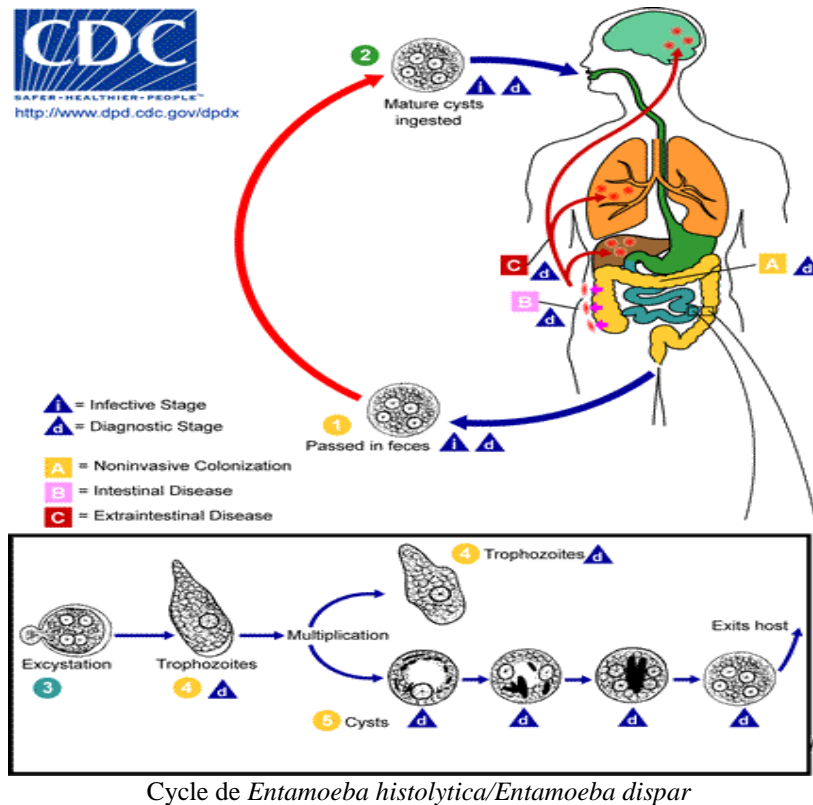
\* En 1 : technique réalisée en première intention, sans être préalable par la microscopie optique.

\*\* Après culture : technique réalisée secondairement sur les parasites isolés d'une étape de culture sur milieux sélectifs.

## V.5. Cycle évolutif

La contamination se fait par ingestion d'eau et des légumes souillés par des kystes qui sont résistants dans le milieu extérieur et à l'acidité gastrique

Le dékystement a lieu dans la lumière de l'intestin grêle, et les formes végétatives libérées (trophozoïtes) migrent jusqu'au gros intestin. Ces formes végétatives vont coloniser la muqueuse du côlon, se multiplier par fission binaire puis s'enkyster. Les kystes produits, éliminés dans les selles, sont responsables de la dissémination de l'infection. Les formes végétatives, capables d'adhérer et d'envahir la muqueuse colique, sont à l'origine de la symptomatologie. Dans la majorité des cas, cependant, les individus, pourtant infectés par *E. histolytica*, sont peu ou pas symptomatiques et se débarrassent des amibes intestinales en quelques mois (19, 20). Seuls 4 à 10 % d'entre eux vont développer une forme symptomatique intestinale dans l'année qui suit la contamination.



Cycle de *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar*

## V.6. Pathogénie

### V.6.1. Analyse moléculaire et cellulaire

Son génome a été séquencé en 2005 mais pas totalement assemblé car 75% A/T, 9000 gènes, 14 à 17 chromosomes potentiels, des rares introns et afin pas de télomères ni de centrosomes identifiés.

Eh est anaérobie parce qu'il a perdu les mitochondries (le glucose est produit à la place du pyruvate). La lectine de surface GalGalNac favorise l'invasion de l'amibe ce qui permet à Eh de rompre et de dégrader la matrice extracellulaire. Il y a une activation des cellules épithéliales : en premier lieu, apparaissent l'INF- $\gamma$ , l'Il-1,8 et le TNF- $\alpha$  qui sont des marqueurs de l'inflammation. Eh est attiré par le TNF- $\alpha$  et par le mécanisme de lyse, il va tuer les neutrophiles pour les phagocyter. Il sécrète ensuite des peptides qui inactivent l'action des premiers macrophages (d'où baisse de la réponse des macrophages) et puis il y aura arrivée d'autres macrophages qui vont produire des radicaux oxygénés.

**D'où, la lectine GalGalNac dégrade le mucus et induit ensuite une production de TNF- $\alpha$  par les macrophages et la prolifération des lymphocytes.**

Il faut rappeler que l'étude de transcriptome par des biopuces a démontré que Eh exprime des gènes spécifiques pendant l'infection (gènes de virulence). Et en même temps, la protéomique a permis d'identifier une protéine riche en lysine des souches virulentes qui est surtout surexprimée en cas d'abcès amibien du foie. Cette protéine dite KER1 (lysine and glutamic acid rich protein) est basique et sans homologie connue à ce jour.

Cette protéine KER1 est retrouvée en grande quantité dans les vésicules, la membrane. Et cette dernière est enrichie en KER1 au cours du temps. La quantité de la



protéine baisse en fonction de la baisse de la virulence. D'où KERP1 participe à la formation de l'abcès amibien et elle est régulée pendant l'infection hépatique. Les anticorps monoclonaux contre KERP1 permettent une détection spécifique d'Eh par immunochromatographie (bandelettes). Cette méthode est en expérimentation par les chercheurs de l'institut pasteur au Sénégal.

### V.6.2.Pathogenèse

Il est actuellement clairement établi qu'il existe deux amibes ayant la morphologie de *E. histolytica*. Dans une publication, Diamond et Clark (4) proposent d'adopter définitivement la nomenclature suivante : *E. histolytica* pour l'espèce pathogène et *E. dispar* pour l'espèce non pathogène. L'OMS dans le relevé épidémiologique hebdomadaire n°14 du 4 avril 1997 confirme l'existence de 2 espèces, une non invasive : *E. dispar* et une invasive : *E. histolytica* et conclue :

La forme *histolytica* possède un grand pouvoir d'adhérer les enterocytes et le mucus grâce à une enzyme de pénétration dénommée la perforine ou hystolyséine. C'est une protéine de surface à effet léctinique qu'on peut assimiler à un lysosome actif superficiellement situé (Clark et al. 1992). Cette interaction fait intervenir le phénomène dit « de capping » c'est-à-dire un recrutement par le cytosquelette des larges agrégats (Caps et Uroïdes) constitués par des complexes récepteurs- ligands. Et face à la réponse immune induite par l'hôte, ces caps et uroïdes et leur largage vont contribuer à la résistance d'*Entamoeba histolytica* (Articles).

### V.6.3.Protéinases

La destruction tissulaire occasionnée par les souches d'amibes pathogènes est la conséquence notamment de l'action d'une endopeptidase, la cystéine protéinase. Des travaux démontrent une activité protéolytique de cette enzyme plus importante chez les souches pathogènes que chez les souches non pathogènes (16).

Son rôle est observé de différentes manières :

- effet cytopathogène de la cystéine protéinase purifiée de *E. histolytica* sur des cultures fibroblastiques monocouches (keene et al, 1990)
- virulence d'extraits parasitaires directement corrélée avec l'activité de la cystéine protéinase (Lushbaugh et al, 1985 ; keene et al, 1990) ;
- absence de formation d'abcès amibien du foie après utilisation d'inhibiteurs de la cystéine protéinase (Stanley et al, 1995 ; Li et al, 1995).

Six gènes distincts codant pour des formes pré-protéiniques de la cystéine protéinase sont identifiés chez *E. histolytica* (Acp1-Acp6) avec des différences de 40 à 85% dans leurs séquences nucléotidiques (1). Les gènes ACP1, ACP2 et ACP5 sont les plus abondamment exprimés et sont responsables de 90% de la transcription de la cystéine protéinase. Le gène ACP1 n'est pas retrouvé chez *E. dispar*, suggérant ainsi qu'il soit responsable du caractère invasif des souches pathogènes.

### V.6.4. Phagocytose et *Entamoeba histolytica*

Il établit que l'amibiase invasive repose sur deux facteurs majeurs qui sont : la motilité par émission des pseudopodes (dominants et latéraux) et la phagocytose des cellules épithéliales érythrocytaires. Ces facteurs sont caractérisés par plusieurs déterminants

identifiés et non identifiés. Le phénomène d'erythrophagocytose repose sur la dynamique du cytosquelette d'actine et en particulier sur l'activité des myosines. Et c'est Vargas et al. 1997 qui vont isoler une myosine non conventionnelle IB chez *Entamoeba histolytica*. La myosine IB joue un rôle essentiel dans la phagocytose et la motilité du parasite et elle est distribuée pendant l'erythrophagocytose (Voigt et al. 1999). D'autre part, il a été établi que la myosine II joue un rôle essentiel de capping de la lectine Gal-GalNAc. Cette dernière participe à l'adhérence d'Eh aux cellules épithéliales et leur permet de résister à la lyse en se fixant au complément (articles). Mais contre, le phénomène de capping exige l'adjonction d'un ligand « Concanavaline A » qui est un ligand de plusieurs récepteurs dont Gal-GalNAc en favorisant la formation des uroïdes (Beck D.L et al. 2005).

#### **V.6.5. Motilité et chimiotaxie chez *Entamoeba histolytica* lors de l'amibiase invasive**

Les différents pseudopodes émis par Eh sont dus à un réseau d'actines filamenteuses et on a identifié plusieurs protéines qui se lient à l'actine et qui sont : le facteur de gélification ABP 120, la myosine IB et deux molécules de régulation de la dynamique du cytosquelette [la GTPase Rac et la kinase PAK (Eh PAK) qui est l'élément clé de la polarité, de la motilité et de la phagocytose caractérisé par le nombre d'extension de pseudopodes autour de l'amibe (article).

Les tubules  $\alpha$  et  $\beta$ , ubiquitaires chez les eucaryotes, sont des protéines filamenteuses dont la polymérisation donne des microtubules. Ces derniers sont impliqués dans divers processus cellulaires notamment leur participation au fuseau de mitose et du cytosquelette (article). Ainsi, par une approche RNAi, des anticorps fabriqués contre les  $\beta$  et  $\gamma$ -tubulines, pour déterminer leur participation dans la transformation du cytosquelette ont entraîné une motilité chez *Entamoeba histolytica* (Expérience RNAi en cours).

#### **V.6.6. Avancés dans la pathogénie**

Partant de deux articles récemment publiés, nous vous relatons le rôle d'une famille des transaminases et spécialement d'une protéine dénommée PATMK dans la reconnaissance et la phagocytose des hématies humaines et d'une classe de gènes de la famille TMK impliquée dans la prolifération cellulaire .

1. *Entamoeba histolytica* Phagocytosis of Human Erythrocytes Involves PATMK, a Member of the Transmembrane Kinase family.

Se basant sur le phénomène apoptotique induit par Eh, les auteurs du présent article avaient comme objectif d'identifier les protéines amibiennes impliquées dans la reconnaissance et la phagocytose des cellules mortes. ¶

Résultat : une protéine membre de la famille de Kinase Transmembrane a été identifiée comme facteur déterminant de l'erythrophagocytose et seul requis dans l'établissement de l'infection amibienne. Cette protéine dénommée PATMK c'est-à-dire protéine associé au phagosome est obtenue par un processus de criblage protéique du phagosome. Les anticorps anti-peptidiques purifiés par des techniques d'affinité ont été produits contre la PATMK. Ceci a permis de constater que PATMK est non seulement surexprimée à la surface des formes végétatives mais aussi co-localisée au site de contact des GR humains. L'implication de cette protéine à la phagocytose des GR et dans l'établissement de l'infection est démontrée par les trois procédés suivants : premièrement l'incubation d'Eh avec les Ac antiPATMK, secondairement, par clonage de PATMK knock-down employant le shRNA expression et enfin, l'expression

d'une carboxytruncation (coupe et inhibe la PATMK) qui a entraîné la baisse de la capacité d'Eh pour établir l'infection d'un modèle intestinal amibien.

## 2. Expression and Function of a Family of Transmembrane Kinases from the Protozoan Parasite *Entamoeba histolytica*.

L'objectif poursuivi par ces auteurs est de regrouper en famille puis en classe tout d'abord les différents gènes de TMK rapportés chez Eh pour enfin d'y identifier la classe ou les classes impliquées dans la prolifération cellulaire.

Résultats : les auteurs ont choisis de travailler sur la famille B1 après avoir regroupé en 9 familles les 90 gènes de TMK rapportés chez *Entamoeba histolytica*. Le séquençage du génome a montré la présence de 28 membres de TMK apparentés à cette famille. Mais, 5 membres seulement avaient leur taille complète de la longueur du gène et ces membres contenaient des domaines kinases extracellulaires et cytosolique. Même si cet homologue de la famille B1 a été retrouvé après analyse Blast, chez l'espèce non pathogène, les domaines ligands d'accrochage de TMK B1 orthologue de deux espèces ont montré des divergences différentes indiquant une corrélation avec *Entamoeba histolytica*.

Parmi les 5 séquences complètes B1I1 et B2I2, deux seulement ont pu être exprimés chez Eh, des Ac générés contre les domaines extracellulaires de B1I1 qui ont marqué la surface cellulaire particulièrement les régions en contact avec les formes végétatives. Le clonage d'une lignée cellulaire d'amibes exprimant une séquence B1I1 coupée et ayant perdu le domaine kinase a été généré. Cette dernière a induit une expression avec conséquence, la diminution de la prolifération cellulaire et une augmentation de la sensibilité à la privation du sérum.

En définitive, la classe B1I1 de TMK est impliquée dans la prolifération cellulaire.

## V.7. Physiopathologie

### V.7.1. Physiopathologie de l'amibiase intestinale aiguë

- L'homme se contamine par ingestion de kystes qui se transforment en trophozoïtes dans le tube digestif. Ces trophozoïtes adhèrent à la paroi colique par l'intermédiaire de lectines. Les cellules humaines touchées sont tuées et détruites en quelques minutes par la formation de pores dans leur membrane. La production d'enzymes protéolytiques (cystéines protéinases) par les amibes favorise leur diffusion dans la muqueuse et la sous-muqueuse colique entraînant un épaissement oedémateux, la formation de multiples ulcérations, de plaques de nécrose et parfois de perforation intestinale. La poursuite de l'infection et la dissémination éventuelle dépendent en partie de la réponse immunitaire locale de l'hôte (rôle aggravant des corticostéroïdes).

### V.7.2. Physiopathologie de l'amibiase hépatique et tissulaire

- Au cours de l'invasion de la paroi colique, les amibes peuvent entraîner des effractions de la microvascularisation et diffuser par voie hématogène dans le système porte. Les amibes adhèrent ensuite à la paroi des capillaires hépatiques (premier organe de drainage du tube digestif) et détruisent le parenchyme hépatique de façon centrifuge, réalisant un abcès amibien du foie. La localisation hépatique est toujours secondaire à une contamination colique, mais elle peut apparaître à distance de l'épisode dysentérique qui peut ne pas être retrouvé à l'anamnèse.

## V.8. Cliniques

### V.8.1. Les signes cliniques de l'amibiase intestinale aiguë

Le début est brutal, caractérisé par un syndrome dysentérique typique associant : Poly-exonération (10 à 15 selles par jour) afécale, avec présence de glaires et de sang. Epreintes et ténésmes, absence de fièvre en général. L'abdomen est sensible, le toucher rectal est douloureux, l'état général est bien conservé au début.

L'évolution se fait vers une aggravation progressive, parfois avec des phases de rémission. Les séquelles causées par des épisodes répétés se traduisent par une colite post-amibienne chronique marquée par des douleurs plus ou moins violentes et des troubles du transit. La surinfection bactérienne est possible, entraînant une déshydratation rapide. Rarement apparaît une tumeur inflammatoire du colon (amoebome). Les formes atténuées sont les plus fréquentes, mais des formes fulminantes avec perforation intestinale sont fatales dans 40% des cas malgré une colectomie étendue.

### V.8.2. Les signes cliniques de l'amibiase hépatique

Les manifestations hépatiques peuvent faire suite immédiate à l'épisode colique ou apparaître plusieurs mois ou années après la contamination. Le début est progressif et se caractérise par : douleur de l'hypochondre droit irradiant vers l'épaule, fièvre précoce, en plateau à 39-40°C, avec altération de l'état général. Hépatomégalie constante, lisse, douloureuse à l'ébranlement. L'évolution est toujours défavorable en l'absence de traitement.

## V.9. Diagnostic

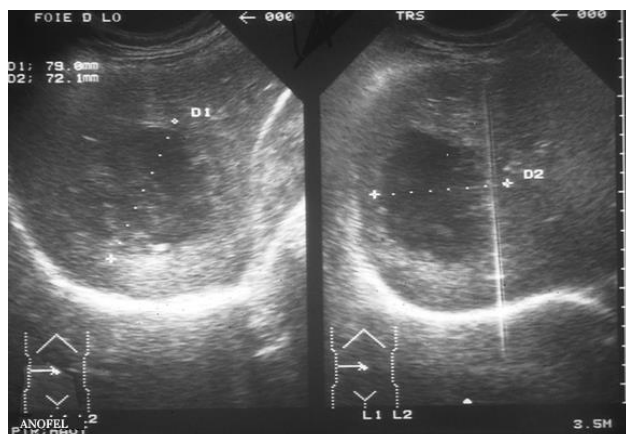
### V.9.1. Amibiase intestinale aiguë

L'examen parasitologique des selles fraîchement émises permet de retrouver les kystes et parfois les formes végétatives du parasite. L'observation microscopique doit être effectuée rapidement et le diagnostic d'espèce nécessite un observateur expérimenté. Cet examen doit être répété trois fois pour augmenter la sensibilité du diagnostic. L'examen microscopique doit être complété par l'utilisation de méthodes (ELISA, PCR) permettant de différencier *E. histolytica* et *E. dispar* afin de ne pas égarer le diagnostic. En l'absence de ces méthodes, c'est donc l'ensemble *E.histolytica/E.dispar* qui est mis en évidence. Une coproculture est aussi toujours nécessaire pour éliminer les étiologies bactériennes.

La sérologie de l'amibiase est négative ou faiblement positive à ce stade, sauf en cas de dysenterie importante.

### V.9.2. Amibiase hépatique

Le diagnostic de l'abcès amibien se fait par l'échographie hépatique et/ou le scanner qui montrent l'extension des lésions et le rapport avec les gros vaisseaux et le diaphragme. La localisation principale est le lobe droit mais des abcès multiples peuvent être retrouvés. La sérologie spécifique est positive et confirme le diagnostic. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et l'augmentation de la vitesse de sédimentation sont toujours retrouvées. L'examen parasitologique des selles est souvent négatif à ce stade en l'absence de syndrome dysentérique.



Echographie hépatique



Scanner abdominal

## V.10. Traitement

### V.10.1. Traitement d'une amibiase intestinale aiguë sans signes de gravité.

Le traitement s'effectue en deux phases : utilisation d'un antiamibien diffusible pour traiter l'épisode clinique, puis d'un antiamibien "de contact" pour traiter la colonisation intestinale.

Le traitement de choix est le métronidazole (FLAGYL®) à la dose de 30 à 50 mg/kilo/jour, en 3 prises pendant 7 à 10 jours. Le traitement peut être donné per os ou par voie intraveineuse.

Il est déconseillé chez la femme enceinte et allaitant et l'effet antabuse doit être signalé. Le tinidazole (FASIGYNE®) peut être proposé comme alternative avec une efficacité comparable pour un traitement en 5 jours. Trois jours après la fin du traitement par un imidazolé, le tiliquinol (INTETRIX®) doit être utilisé à la dose de 2 gélules matin et soir pendant 10 jours.

La résolution de la crise se fait en 2 à 3 jours, et un traitement symptomatique peut être associé si les signes cliniques sont mal supportés.

Un examen parasitologique des selles, répété trois fois, doit être systématiquement prescrit 3 à 4 semaines après, afin de vérifier l'absence de portage chronique de kystes d'amibes.

### V.10.2. Traitement une amibiase hépatique

Le traitement de l'abcès amibien du foie repose sur les mêmes produits et le même schéma thérapeutique que pour l'amibiase intestinale aiguë. La douleur disparaît en quelques heures et l'apyrexie est obtenue en 48 à 72 heures.

En cas de faible efficacité de traitement, ou si le volume de l'abcès est important et qu'il existe un risque de fistulisation, une ponction évacuatrice percutanée peut être proposée.

Elle ramènera un pus "chocolat" ne contenant généralement pas d'amibes à l'examen direct en MO, et permettra une réduction de la durée d'hospitalisation. Le suivi est clinique et échographique.

### V.11. Points essentiels

- L'amibiase est une maladie cosmopolite et causée par *Entamoeba histolytica*.
- La contamination se fait par ingestion d'eau ou d'aliments souillés par des déjections humaines (péril fécal). La contamination interhumaine directe (mains sales) et sexuelle est possible.
- L'amibiase intestinale aiguë se caractérise par une dysenterie brutale, douloureuse, et généralement apyrétique. Le diagnostic est fait par l'examen parasitologique des selles fraîchement émises.
- L'abcès amibien du foie peut survenir à distance de la contamination et de la dysenterie. Il se caractérise par douleur de l'hypochondre droit, fièvre élevée, hépatomégalie. Le diagnostic est fait par l'imagerie et la sérologie spécifique.
- Le traitement de l'amibiase fait toujours appel à 2 phases successives: antiamibien diffusible d'abord (métronidazole), puis antiamibien de contact (tiliquinol). Un examen parasitologique des selles répété deux ou trois fois doit toujours être fait après le traitement pour diagnostiquer et traiter le portage asymptomatique de kystes et éviter les récives.

## VI. LES AUTRES AMIBES NON PATHOGENES DU TUBE DIGESTIF DE L'HOMME

A part *Entamoeba histolytica*, d'autres amibes peuvent parasiter l'homme :

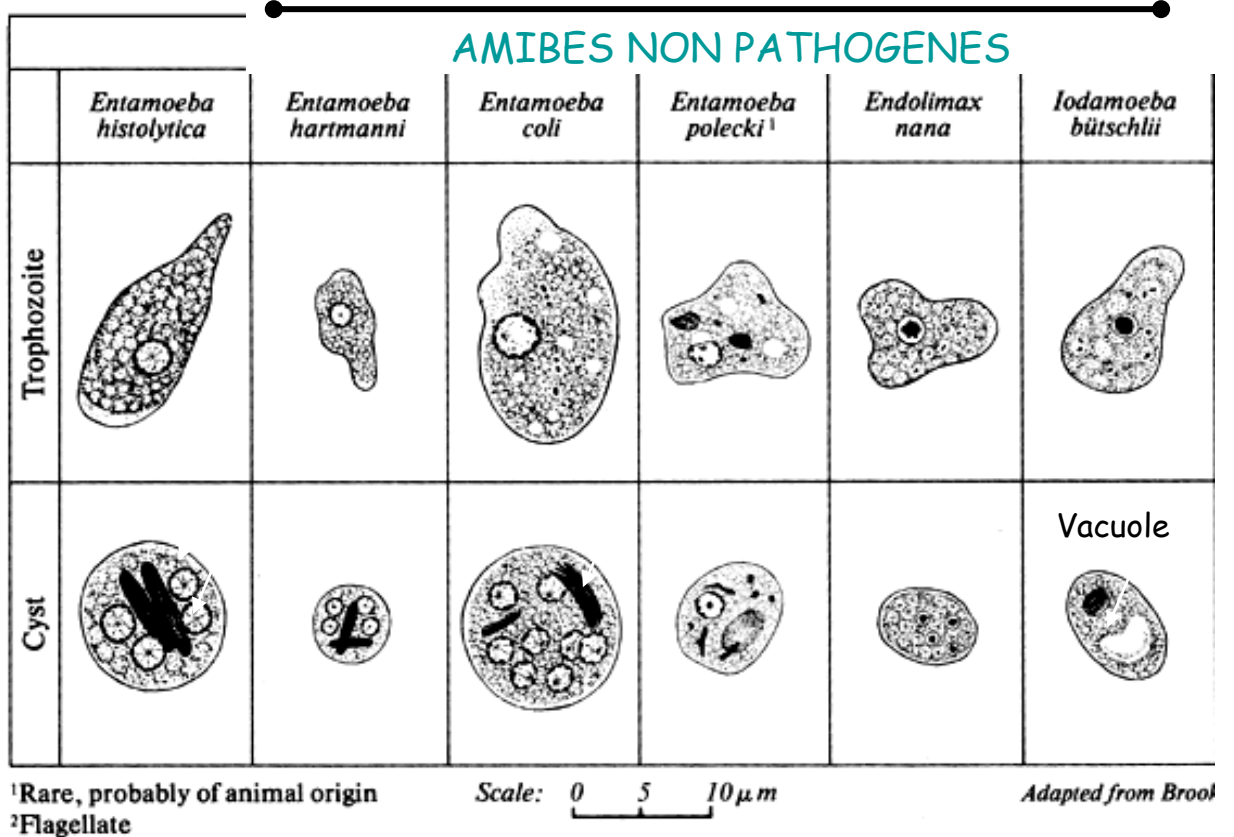
Il s'agit de :

1. *Entamoeba gingivalis* parasite du collet dentaire,
2. *Entamoeba coli*,
3. *Entamoeba hartmanni*,
4. *Entamoeba polecki*
5. *Endolimax nana*,
6. *Pseudolimax butschlii*,
7. *Dientamoeba fragilis*.

Ces 5 derniers amibes rencontrées relativement fréquemment sous nos climats ont un pouvoir pathogène nul ou limité. Leur présence dans les selles est la preuve que le porteur a consommé des aliments souillés par une contamination d'origine fécale.

Certains auteurs pensent que *Dientamoeba fragilis* (est en fait plus proche des flagellés que des amibes) doit être considéré comme potentiellement pathogène au moins chez les immunodéprimés.

Quand il y a des symptômes, ils sont à type de diarrhées. On n'observe jamais des lésions tissulaires, les amibes restant dans la lumière intestinale colique. En cas de manifestations digestives rapportées à ces amibes, un traitement par amoebicide de contact peut entraîner la cessation des troubles.



## VII. LES AMIBES LIBRES EN PATHOLOGIE HUMAINE

### VII.1. Définition taxonomique

Les genres *Acanthamoeba* et *Naegleria* appartiennent à la famille de vaskapifidae. Ce sont des amibes vivantes dans le milieu naturel et sont accidentellement présentes chez l'homme et les animaux. On le trouve dans les eaux de ruisseaux, la piscine, les aquariums et sont responsables des manifestations pathologiques le plus souvent de pronostic grave.

### VII.2. Bref rappel historique

Ces amibes étaient longtemps considérées comme non pathogènes et non parasites. C'est en 1974 que leur pathogénicité sera connue à la suite d'une épidémie de méningoencéphalite fulminant qui a fait au moins 84 victimes à la suite de baignade dans les piscines chauffées artificiellement en Europe et aux Etats unis.

### VII.3. Morphologie

*Naegleria* et *Acanthamoeba* se retrouvent dans les milieux naturel (eau douce et saumâtres, sol, air) et les milieux artificiels. Ils n'existent pas des réservoirs animaux mais de nombreux êtres vivants peuvent être des porteurs accidentels au niveau rhinopharyngé et intestinal, par la suite d'une contamination à partir des milieux environnants.

*Naegleria fowleri*, l'espèce la plus remarquable par sa pathogénicité se caractérise par un cycle à 3 stades :

- le stade trophozoïte avec une vacuole contractile.
- La forme trophozoïte ou végétative flagellée.
- Le kyste arrondi.

Le genre *Acanthamoeba* par contre qui a une vingtaine d'espèce dont les plus important sont :

- *A. polyphaga*
- *A. castellanii*
- *A. culbertsoni*
- *A. keratitis*

Tous les *Acanthamoeba* évoluent en 2 stades :

- stade trophozoïte à pseudopodes pointus et court qu'on appelle acanthopodes.
- La forme kystique qui est étoilée.

#### **VII.4. Mode de contamination**

L'hôte humain se contamine en se baignant dans les eaux chauffées artificiellement (eau de piscine). Mais peut aussi se contaminer à partir des lentilles de contact infecté et qui peut entraîner une kératite. Il a été rapporté aussi des contaminations à partir des manœuvres abortives (des avortements)  
Ces amibes peuvent survivre à des températures aussi élevées que 45 °c.

#### **VII.5. Interaction hôte- parasite**

##### **VII.5.1. Cycle évolutif, Pathogénie et Anatomie pathologie.**

##### ***Naegleria fowleri***

Après contamination, le parasite qui possède comme porte d'entrée la muqueuse olfactive va traverser la lame criblée de l'ethmoïde. Il va progresser le long de nerf olfactif pour atteindre le cerveau qu'il va envahir et détruire. Lorsqu'on fait l'examen anatomo-pathologique, on retrouve la présence massive des amibes de formes arrondies avec un noyau central typique qu'on appelle Target au niveau des espaces sous arachnoïdiennes dans les espaces péri vasculaires.

Pour *Acanthamoeba keratitis* : la présence de vers de contact au niveau de la cornée va ouvrir les conditions propices pour déclencher son agression à l'égard de l'épithélium cornéen.

##### **VII.5.2. Réaction immunitaire de l'hôte.**

Il n'y a aucun moyen efficace pour l'hôte de se défendre contre ces parasites.



### **VII.5.3. Moyens de survie du parasite.**

L'enkystement et la survie dans l'eau chauffée à plus de 45°C

## **VII.6. Clinique**

### **VII.6.1. Naegleria**

Elles induisent des affections neurologiques foudroyantes chez les patients immunocompétents en entraînant la méningoencéphalite amibienne primitive à *Naegleria fowleri* d'apparition brutale chez les adultes jeunes ou les enfants. Ceci apparaît le plus souvent après un bain dans les eaux polluées.

### **VII.6.2. Acanthamoeba.**

Elles induisent des affections chroniques suivantes :

- la méningoencéphalite granulomateuse progressive chez les immunocompétents et qui est fatale chez les immunodéprimés.
- l'acanthamoeboses oculaires (kératite au niveau des cornées) secondaire soit à la pose des lentilles cornéennes sales soit aussi à un traumatisme accidentel.
- des otites, des ulcères cutanés, myocardites et des pneumonies.

## **VII.7. Diagnostic biologique**

Il repose sur la mise en évidence de l'agent pathogène avec des techniques et des résultats qui varient selon les tableaux cliniques.

### **1. Méningoencéphalite amibienne primitive**

On fait un examen au microscope en contraste de phase du LCR avec une mise en culture à 37°C sur gélose à 2% recouverte d' *Enterobacter* sp préalablement autoclavé (stérilisé).

### **2. Méningo-encéphalite granulomateuse**

Qui passe par une nécropsie

### **3. Acanthamoeboses oculaires**

On fait l'examen des frottis cornéens (scrapping) étalés sur lame et colorés par le Gram, le Giemsa ou le Calcofluor blanc (seuls les kystes sont visibles) et la mise en culture à 30°C des frottis cornéens et/ou pièce de kératoplastie selon la technique précédemment indiquée.

## **VII.8. Traitement**

Il est souvent décevant compte tenu de la très grande résistance de ces agents pathogènes.

1. Pour des localisations cérébrales, on utilise de l' Amphotéricine B (fungizone) et pour des localisations oculaires, outre la kératoplastie, la cryothérapie, **l'iséthionate de propamidine** (BROLENE en collyre) et **l'itraconazole** (SPORANOX)

### **VII.9. Prophylaxie**

Elle consiste à la chloration des eaux de bassin ou de piscine et une hygiène rigoureuse des lentilles de contact.

## **VIII. BALANTIDIUM COLI ET LA BALANTIDIOSE**

### **VIII.1. Définition :**

C'est un protozoaire cilié, appartenant à l'ordre de l'heterotrichida et à la classe de ciliata.

### **VIII.2. Historique**

C'est un parasite qui était découvert pour la première fois en 1857 par Mamsten et c'est en 1957 qu'il serait découvert dans la dysenterie aiguë chez l'homme par Browne.

### **VIII.3. Répartition géographique**

C'est une zoonose qui touche plusieurs espèces animales vertébrées ou invertébrées

### **VIII.4. Morphologie et Agent pathologie.**

C'est un parasite qui se présente sous 2 formes :

- Forme végétative mesure entre 80 et 200µm et vivent dans la lumière colique et sont responsable des manifestations cliniques.
- Forme kystique mesure entre 50 et 80 µm et capable de résister dans le milieu extérieur et assure en même temps la dissémination de la parasitose.

Le parasite est fréquent chez le porc et de manière exceptionnelle. Chez l'homme.

### **VIII.5. Interaction Hôte – parasite**

#### **VIII.5.1. Cycle évolutif**

La contamination de l'hôte se fait par l'ingestion accidentelle des kystes qui après dékystement au niveau du duodénum, ils s'installent au niveau du côlon pour commencer à se multiplier.

### VIII.5.2. Réaction immunitaire de l'hôte

L'homme produit des anticorps inefficace contre le parasite

### VIII.5.3. Mécanisme de survie

Enkystement

### VIII.5.4. Pouvoir pathogène

La balantidiose est une maladie professionnelle pour les éleveurs, les charcutiers et les cultivateurs.

*Balantidium coli* attaque systématiquement la paroi intestinale de l'homme en entraînant un syndrome diarrhéique et dysentérique qui peut aller jusqu'à la perforation intestinale.

*Balantidium coli* se limite au niveau du colon ascendant et du caecum.

### VIII.6. Clinique

La balantidiose se traduit par une colite qui évolue pendant des nombreuses années qui se caractérise par une alternance de débâcles diarrhéiques et de constipation. Parfois, apparaît un véritable syndrome dysentérique l'amibiase. L'état général est très altéré par l'amaigrissement mais l'individu n'a pas de fièvre ; la mort peut survenir à la suite d'une hémorragie.

### VIII.7. Diagnostic

Passe par l'examen parasitologique des selles

### VIII.8. Traitement

Terramycine (oxytétracycline) et l'Ampicilline)

## IX. *Giardia lamblia* et la Giardiose

### Objectifs

- Connaître la fréquence de la giardiose, son caractère cosmopolite, et sa transmission par voie orale.
- Savoir évoquer une giardiose devant des troubles digestifs, et savoir en établir le diagnostic coprologique.
- Connaître les principes du traitement de la giardiose.

### Plan du cours

Définition taxonomique

Répartition géographique

Agent pathogène

Interaction hôte-parasite

Quelle est la physiopathologie de la giardiose?

Quels sont les signes cliniques de la giardiose?

Quels sont les examens complémentaires utiles au diagnostic ?

Comment traiter une giardiose?  
Points essentiels

### IX.1. Définition taxonomique

*Giardia intestinalis* (synonymes : *G. lamblia*, *G. duodenalis*) est le protozoaire flagellé appartenant à l'ordre de diplomonadida et à la (famille) des Giardia.  
Sa présence dans la partie initiale de l'intestin (duodénum et jéjunum) va entraîner la giardiose.

### IX.2. Historique

En 1859 Lambl va découvrir pour la première fois le giardia dans les selles humaines et après, il sera baptisé différemment par différents auteurs.

En 1879 et 1882 Grassi va le baptiser respectivement *Dicercomonas* (*Dimorphus*) puis Megastoma.

En 1882, Kunstler va le donner le nom de Giardia en mémoire de Giard.

En 1888, Blanchard donne le nom de *Lamblia* pour se souvenir de lambl.

### IX.3. Répartition géographique

C'est une zoonose cosmopolite avec une prévalence qui varie de 1 à 8% d'une population à l'autre. Les enfants entre 1 à 5 ans sont les plus touchés.

C'est une parasitose qu'on retrouve chez beaucoup des touristes et voyageurs en revenant des régions chaudes où l'hygiène est déficiente.

*Giardia intestinalis* infecte approximativement 2% des adultes et entre 6 à 8% des enfants dans les pays développés. C'est la cause la plus fréquente de diarrhée non bactérienne en Amérique du Nord. La manipulation des couches-culottes dans les crèches peut être un mode de dissémination de la maladie dans une communauté de jeunes enfants.

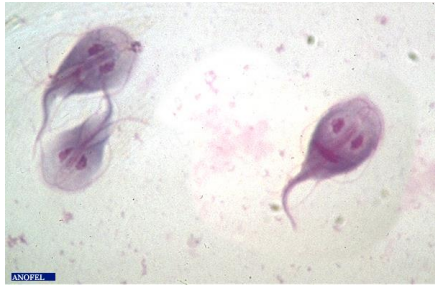
- Des analyses faites par une agence de protection de l'environnement ont montré que 80% des rivières, des lacs et des étangs contiennent des kystes de *Giardia*, sans pour autant que la quantité soit suffisante pour causer une infection individuelle ou collective. Cet organisme unicellulaire flagellé, qui infecte l'intestin grêle de l'homme et de nombreux mammifères, est extrêmement répandu dans le monde et est responsable d'une morbidité transitoire habituellement.

### IX.4. Agent pathogène et Morphologie

*Giardia intestinalis* est un eucaryote malgré l'absence de mitochondries, de péroxysome et de nucléole, et malgré son métabolisme anaérobie. Pour certains, il s'agirait d'un "fossile vivant", témoin de la transition entre procaryotes et eucaryotes au cours de l'évolution.

- Forme végétative. Les trophozoites mesurent de 10 à 20 µm de long, sont aplatis avec une extrémité antérieure large, et sont mobiles. Deux noyaux sont situés de part et d'autre de la ligne médiane, dans la partie antérieure du parasite et quatre paires de flagelles sont réparties sur chaque face.

- **Forme kystique.** Le kyste, de 8 à 10  $\mu\text{m}$  de diamètre, est ovale avec les noyaux dans la partie antérieure. Le métabolisme du kyste représente 10 à 20% de celui observé chez le trophozoïte. L'enkystement se fait après la réplication du parasite, dans le jéjunum, probablement sous l'action des sucs biliaires.



*Giardia intestinalis* formes végétatives



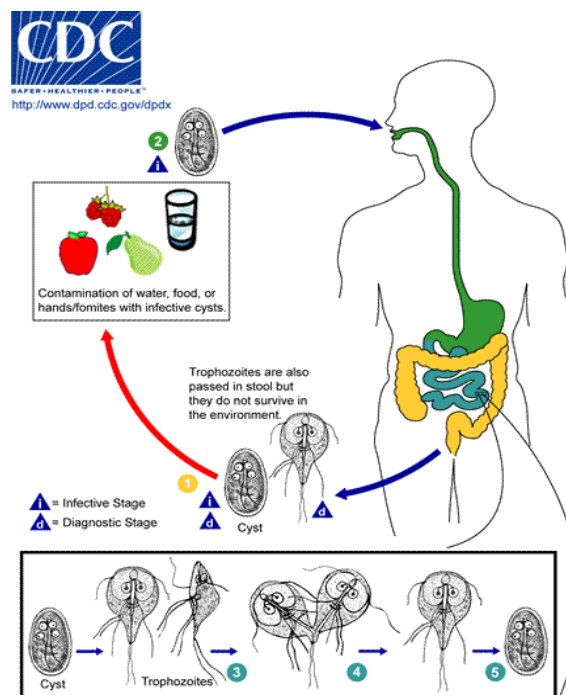
*Giardia intestinalis* kystes

## IX.5. Interaction hôte- parasite

### IX.5.1. Cycle évolutif

La contamination de l'homme se fait par l'ingestion de kyste (la dose estimée pour infecter la moitié des sujets exposés est de 25 à 100 kystes dans un inoculum). Après digestion par l'acide pancréatique, il y aura libération de 4 parasites (après dékystement) des formes trophozoïte qui vont poursuivre leur transit et atteindre le duodénum et le jéjunum. Les Giardia vont installer et s'agripper à l'aide de leur ventouse, ils peuvent même s'enfoncer dans les cryptes dans la muqueuse et dans la sous muqueuse. Ceci va expliquer la récurrence après un traitement par les médicaments non diffusibles.

Il se reproduit par mitose de façon accélérée ; le parasite s'enkyste et si le milieu devient défavorable (attaque immunitaire et augmentation du péristaltisme) obligeant le parasite à se détacher de son support muqueux.



Cycle de *Giardia intestinalis*

### IX.5.2. Réaction immunitaire chez l'hôte

Chez l'immunocompétent, on assiste à une élévation de IgG (principale composante de l'immunité humorale), un faible taux de IgA d'une part et d'autre part par une réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Chez l'immunodéprimé, on assiste par contre à une baisse de IgG, IgA et IgM et une forte sensibilité à l'infection et une résistance au traitement spécifique. L'immunité acquise reste longtemps efficace.

### IX.5.3. Mécanisme de survie du parasite

*Giardia lamblia* exige du cholestérol pour la biosynthèse de ses membranes. L'absence du cholestérol dans un autre milieu autre que le jéjunum l'obligera le à s'enkyster. L'enkystement permet au parasite d'assurer sa survie. Les kystes sont détruits à une température supérieure à 50°C par le phénol et le crésol concentrés à 5%. A cet effet les hypochlorites et les permanganates de potassium n'ont aucun effet sur les kystes.

### IX.6. Physiopathologie de la giardiose

L'homme se contamine essentiellement par ingestion de kystes à partir de l'eau de boisson, moins souvent par les aliments souillés, ou par contact féco-oral direct.

■ Dans les pays en voie de développement, il existe un lien important entre la contamination des enfants par *Giardia* et la présence intra-domiciliaire d'animaux domestiques. Ce lien peut traduire soit un passage de l'animal à l'homme, soit être le témoin du faible niveau d'hygiène. L'intensité de la contamination détermine l'apparition de la maladie : il faut ingérer environ de 10 à 100 kystes pour que le parasite entraîne des troubles. Un malade peut excréter jusqu'à 106 kystes par jour, pendant et parfois après l'épisode diarrhéique. Les kystes se transforment en trophozoites dans le duodénum sous l'action des sucs digestifs et du pH. Les trophozoites se multiplient rapidement, sont mobiles grâce à leurs flagelles et se fixent sur les entérocytes des microvillosités du duodénum et du jéjunum. Cette fixation s'accompagne d'altération des entérocytes, d'atrophie villositaire et de destruction de la bordure en brosse. Les trophozoites utilisent les nutriments pour leur métabolisme et captent les acides biliaires, favorisant la malabsorption des graisses et de certaines vitamines liposolubles telles que la vitamine B12.

Le parasite va tapisser la quasi-totalité de la muqueuse par effet de masse en entraînant une atrophie, des villosités et une réaction inflammatoire à médiation cellulaire avec une multiplication intra épithéliale des cryptes. Ceci va entraîner la perte importance de fonction de digestion et d'absorption des lipides, des protéines et autres.

Ceci à la suite de la perte de nombreuses fonctions enzymatiques intestinales (G6PDH, lactate, isocitrico-deshydrogénase, glucose amylase, isomaltase) et enzymes pancréatiques (trypsine et chymotrypsine) d'où déclenchement d'une diarrhée aigue de type osmotique associé à une stéatorrhée (selles avec graisse due à la malabsorption).

### **IX.7. Clinique de la giardiose**

La symptomatologie est très variée entre le portage asymptomatique fréquent et les formes graves rares. Les manifestations les plus fréquentes débutent 1 à 3 semaines après la contamination et sont marquées par une diarrhée, des crampes abdominales, des nausées et une anorexie. Une perte de poids, une distension abdominale, des selles malodorantes et décolorées sont observées.

La fièvre, les vomissements ou la présence de sang ou de mucus dans les selles sont rares. Les symptômes peuvent persister plusieurs mois avec des épisodes d'exacerbation et des manifestations d'infection chronique chez les enfants en particulier.

En cas d'infection chroniques, des signes de malabsorption peuvent apparaître (stéatorrhée) avec des carences vitaminiques. Une intolérance au lactose est parfois observée au cours de la maladie. Il existe des différences génétiques et antigéniques entre les isolats qui peuvent être associées à la virulence.

### **IX.8. Diagnostic**

Le diagnostic biologique se fait par un examen parasitologique des selles. L'examen d'un seul échantillon de selles donne une sensibilité de 60 à 80%, alors que l'examen de trois échantillons successifs donne plus de 90% de sensibilité.

Dans certains cas, l'aspiration de liquide duodéal permet de faire le diagnostic. La recherche d'antigènes spécifiques dans les selles par différentes méthodes immunologiques est très performante. La sérologie est sans intérêt, les parasites restant intra-luminaux.

### **IX.9. Traitement d'une giardiose**

Le traitement fait appel au métronidazole (FLAGYL®) à la dose de 500mg, 3 fois par jour (30mg/kg/j), pendant 5 jours, au tinidazole (FASIGYNE®) ou au secnidazole (SECNOL®) 2g (50mg/kg) en dose unique. Un contrôle des selles un mois après la fin du traitement est nécessaire.

### **IX.10. Points essentiels**

- La contamination se fait par ingestion d'eau ou d'aliments souillés par des déjections humaines ou animales. La contamination interhumaine et sexuelle est possible.
- Les symptômes digestifs apparaissent 1 à 2 semaines après la contamination. Les principaux troubles sont une diarrhée associée à des nausées, vomissements et douleurs abdominales.
- Une malabsorption digestive est parfois retrouvée.
- L'évolution peut être rapidement résolutive ou chronique.
- Le diagnostic paraclinique repose uniquement sur l'examen parasitologique des selles, répété à trois reprises.
- Le traitement fait appel au métronidazole, au tinidazole ou au secnidazole.
- Un contrôle de l'examen parasitologique des selles est nécessaire après le traitement.

## **X. LES TRICHOMONAS**

### **Xa. *Trichomonas vaginalis***

#### **Xa.1. Définition taxonomique**

C'est un parasite flagellé des voies urogénitales de l'homme qui appartient à l'ordre de trichomonadida et à la famille de trichomonadidae et au genre trichomonas avec 3 espèces :

*Trichomonas vaginalis* qui parasite les voies urogénitales

*Trichomonas hominis (intestinalis)* parasite l'intestin

*Trichomonas tenax* parasite la bouche (trichomonose buccale).

**NB :** Contrairement aux autres flagellés, le trichomonas ne s'en kyste jamais et il n'existe qu'en seule forme qui est la forme végétative.

#### **Xa.2. Historique**

En 1830, Donneé va découvrir pour la première fois (et décrire) le *Trichomonas vaginalis* ;

En 1860, Davaine va découvrir le *Trichomonas hominis*.

En 1773, Müller va découvrir le *Trichomonas tenax*

C'est Dobell en 1839 va donner une identification taxonomique de *Trichomonas tenax*.

#### **Xa.3. Répartition géographique**

La trichomonose à *T. vaginalis* est considérée comme une maladie vénérienne ubiquitaire (cosmopolite), bénigne c'est-à-dire une MST.

Elle est fréquente chez la femme surtout dans les pays pauvres.

Sa prévalence chez les prostituées en RDC est estimée à 28% et 46% au Sénégal.

#### **Xa.4. Morphologie et agent pathogène**

Le *T. vaginalis* a une forme ovale et mesure 15 à 20 Mm de longueur ; il présente à sa partie antérieure A flagellés libres et une flagelle ondulante qui délimite la membrane ondulante et dont la longueur se situe à mie chemin du corps du trichomonas.

Au niveau de sa partie postérieure se trouve l'axostyle.

#### **Xa.5. Mode de contamination**

La transmission d'un sujet à l'autre est assurée par contact vénérien dans la majorité de cas.

Mais dans certaines situations elle peut se faire par échange des objets de toilette (essuie, serviette) ou des sous vêtements. Ce qui explique le cas de vulvo vaginite chez la fillette impubère.



## **Xa.6. Interaction hôte – parasite**

### **Xa.6.1. Cycle évolutif**

Le parasite est strictement humain et n' existe que sous forme végétative ou trophozoïte. C'est un parasite très sensible à la dessiccation et dont la transmission ne peut se faire qu'en milieu humide.

C'est une maladie vénérienne qui concerne les 2 sexes.

1. Chez la femme : la localisation préférentielle est la cavité génitale et le parasite peut se trouver dans la glande de skène (substance qui lubrifie la cavité vaginale) et de bartholin. Et voir même remonter jusqu'au niveau de l'appareil urinaire, vessie et urètre.
2. Chez l'homme : *T. vaginalis* se localise au niveau de sillons balano-préputial et il peut aller jusqu'au niveau de glande urétrale mais aussi dans la vésicule séminale et la prostate.

Sur le plan métabolique, ces parasites possèdent un organite qu'on appelle hydrogenosome qui jouerait le rôle de mitochondrie et lui permettrait de dégrader le glucogène et ses polymères de façon aérobie et anaérobie.

### **Xa.6.2. Réaction immunitaire**

L'homme produit une réponse immunitaire qui est efficace à *T.vaginalis* malheureusement il est dépendant d'un sujet à un autre, cette immunité est moins efficace chez la femme.

### **Xa.6.3. Mécanisme de survie du parasite**

Pour survivre *T. vaginalis* va se multiplier de manière effrénée. Le trophozoïte peut survivre à des températures ambiantes dans l'eau et dans les linges humides.

Par exemple dans l'eau de robinet à 21°C, le trichomonas peut 12 heures alors que dans les linges humides, il peut aller jusqu'à 23 heures.

### **Xa.6.4. Pathogénie**

Le parasite grâce à ces adhésives (protéines de liaisons) va s'accrocher étroitement aux cellulaires cibles. La sécrétion de ces adhésives est déclenchée par les sillons moléculaires produits par les récepteurs spécifiques qui sont présents à la surface de cellules cibles. Ce qui va entraîner une cyto – adhérence aux cellules cibles.

Ensuite il y aura sécrétion d'une protéinase cytopathogène qui va entraîner la formation des trous au niveau de la membrane cytoplasmique de la cellule parasitée.

*T. vaginalis* va induire une inflammation aigue de la muqueuse et des glandes annexes du système urogénital, ceci par effet de masse.

## **Xa.7. Clinique**

### **Xa.7.1. Chez la femme**

Elle se caractérise par des leucorrhées abondantes (contenant les leucocytes, les cellules épithéliales) accompagné d'un prurit vulvaire intense qui amène la fille à consulter le midi

**NB :** Ces signes sont accentués par la menstruation, la grossesse et la ménopause. Le prurit vulvaire apparaît de manière précoce et disparaît directement après avoir été soigné.

De fois il est intense et s'accompagne d'une sensation des brûlures et dyspareunie. L'examen au spéculum est difficile et douloureuse. Cet examen montre une muqueuse inflammée avec des tâches hémorragique très évocatrices qu'on appelle le *Colpitis Macularis*.

Ensuite, il y a une atteinte des voies urinaires, une cystite et se traduit par la nyctalgie (miction douloureuse)  $\pm$  prononcée et de manière secondaire on a une pollakiurie (augmentation de la fréquence de miction).

D'autres tableaux cliniques sont liés à des pratiques sexuelles non conventionnelles : bronchite, pharyngite, rectite, il y a aussi quelques cas d'ascite dû à la migration péritonéale trans vaginale. On note de façon fréquente une association *T. vaginalis* et *Candida vaginalis*, il y a aussi de coexistence entre le *T. vaginalis* et la gonococcie.

### **Xa.7.2. Chez l'homme**

L'homme se présente comme un réservoir asymptomatique en dehors de quelques gouttes de sérosité observées le mal au niveau du méat ce qui traduit l'existence d'une urétrite. On peut observer une sensation de brûlure au moment de l'érection comme c'est le cas de l'urétrite gonococcique.

**NB :** Cette absence de signe va favoriser la dissémination et aboutir à des complications telles que : la prostatite, la balanite (incirconcis), la sténose urétrale, la cystite épididymite, orchite= (inflammation de testicule) etc.

Les 2 premières complications peuvent conduire à la stérilité chez l'homme.

## **Xa.8. Diagnostic**

Il répond sur la mise en évidence et identification du parasite dans le prélèvement.

Chez la femme : cette recherche est facile à partir des sécrétion vaginales à condition de tenir compte de la fragilité du parasite qui exige un examen sous microscope dans l'immédiat.

Les prélèvements sont réalisés à l'aide d'un écouvillon.

Chez l'homme : la recherche de *T. vaginalis* est tout à fait aléatoire et un examen négatif est sans valeur.

On peut tenter de prélever sa présence dans une goutte matinale prélevée avant la miction.

### **Xa.9. Traitement**

Dérivés de 5 mitro – imidazoles sont les plus utilisés sur le plan général et local.

- Flagyl : 8 à 10 mg/kg/jour pendant 10 jours soit 2x 1cès/jour pendant 10 jours.
- Chez la femme on ajoute un ovule gynécologique tous les soirs pendant 10 jours.

**NB** : Ce t3 local ne peut être utilisé chez la femme enceinte pendant les 3 premiers mois de la grossesse.

- Fagysine (tinidazol) = 2g en prise unique.

### **Xa.10. Prophylaxie**

L'éducation sexuelle.

## **Xb. AUTRES TRICHOMONAS**

### **Xb.1. Définition taxonomique**

*T. hominis* appelé aussi pentatrichomonas et *T.tenax* appartenant aussi au genre trichomonas. Le typage sérologique a permis d'établir les corrélations et les réactions croisées entre *T. tenax* et les 2 autres. D'une part sur le plan phylogénique d'autre part le *T. tenax* pourrait être considéré comme une forme de transition entre *T. hominis* et *T. vaginalis*.

### **Xb.2. Répartition géographique**

*T. hominis* parasite l'intestin des mammifères et est retrouvé dans les pays à climats chaud et humide. La prévalence de trichomonose à *T. tenax* est plus marquée chez les personnes du 3ème âge à cause de leur état général. Le *T. tenax* est rare chez les enfants de moins de 5 ans (1 à 5 ans).

### **Xb.3. Mode de contamination**

La contamination de *T. hominis* va se faire par ingestion des aliments ou d'eaux souillées par les formes végétatives alors que la contamination de *T. tenax* se fait par échange de la salive.

Ceci paraît contradictoire et paradoxale car on sait que ces échanges sont les plus fréquemment rencontrés dans la tranche d'âge sexuellement active. Le risque d'infection est compensé par une hygiène buccale et dentaire propre.

### **Xb.4. Morphologie**

Le *T. tenax* et *T. hominis* sont indistinguishable sur le plan morphologique, ils ne forment pas de kyste et ils diffèrent du précédent par plusieurs caractères qui sont :

Ils ont un corps en forme de feuille avec une extrémité antérieure de forme arrondie et une extrémité postérieure effilée.

La présence de flagelle prolongeant la membrane ondulante jusqu'au 2/3 du corps.

On a un axostyle qui dépasse le corps d'un tout petit bout de sa longueur.

## **Xb.5. Interaction hôte - parasite**

### **Xb.5.1. Cycle évolutif**

Après ingestion le *T. hominis* franchit facilement la barrière acide stomacale pour aller s'installer au niveau du colon.

Alors que le *T. tenax* s'installe au niveau de gencives. *T. tenax* peut se retrouver dans la salive ou dans le liquide broncho – pulmonaire.

En ce qui concerne les réactions immunitaire de l'hôte c'est la même avec *T. vaginalis*.

### **Xb.5.2. Pathogénie**

Il est établi que *T. hominis* et *T. tenax* sont peu ou non pathogènes mais par effet de masse *T. hominis* peut aboutir à une enterocolite et va donner lieu à une diarrhée muqueuse. Alors que pour *T. tenax* on peut aboutir à une parodontopathie et à une stomatite (observée chez les personnes du 3ème âge).

Le diagnostic différentiel se fait par néoplasie ou ORL et de candidose.

### **Xb.6. Clinique**

La clinique est asymptomatique. Mais chez les immunodéprimés, on peut observer les signes de troubles digestifs.

### **Xb.7. Diagnostic parasitologique**

Pour *T. hominis*, on fait l'examen parasitologique des selles.

Pour *T. tenax* il faut faire un examen à frais ou en contraste de phase ou le liquide de rinçage buccal. On peut aussi faire de culture avec une gomme à mâcher (chewing – gum) rejeté par un individu suspect.

### **Xb.8. Traitement**

C'est pareil dans le traitement de *T. vaginalis* et l'hygiène buccale.

### **Xb.9. Prophylaxie**

Prise en charge de vieillards

Hygiène buccale

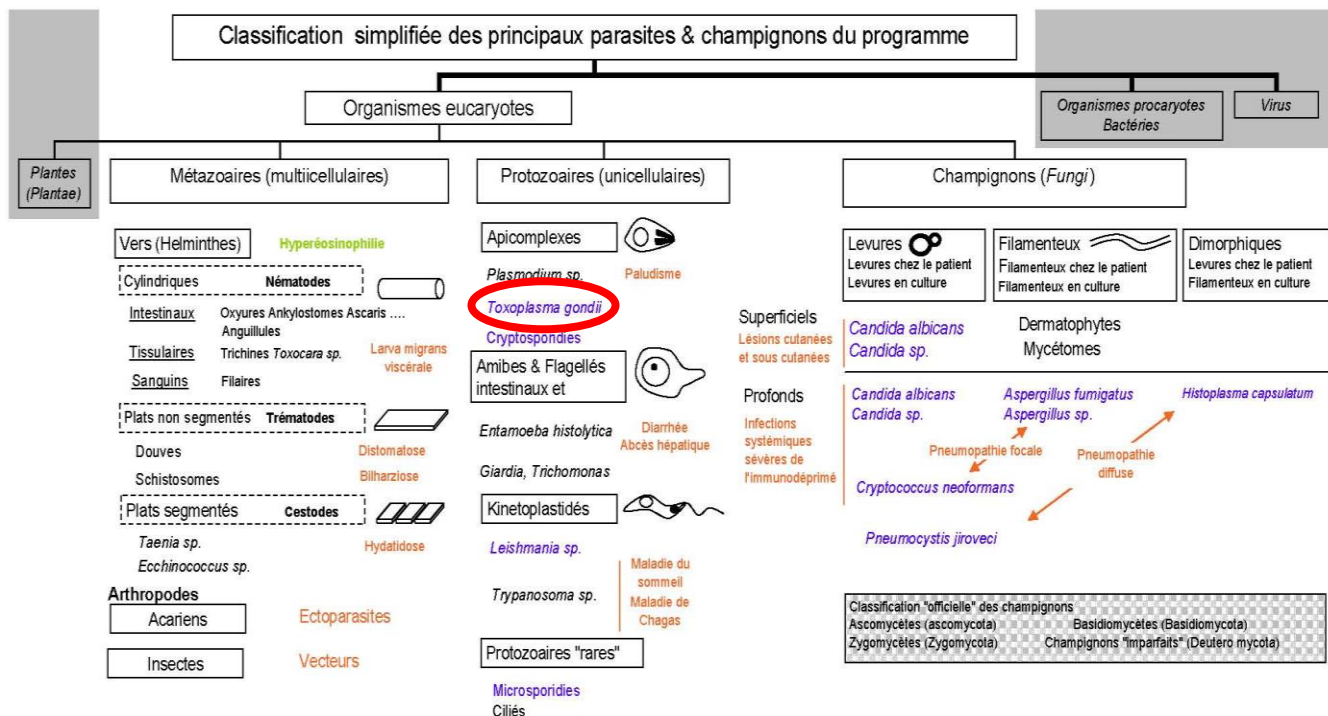
## **XI. *Toxoplasma gondii* et la Toxoplasmose**

### **Impératifs**

- 3.1- Connaître les spécificités de l'épidémiologie, de la physiopathologie et des modalités de transmission de la toxoplasmose. B
- 3.2- Savoir prescrire et interpréter les examens biologiques en cas de suspicion d'une toxoplasmose aiguë face à un syndrome mononucléosique ou la découverte d'adénopathie(s). B
- 3.3- Connaître et savoir appliquer dans la pratique quotidienne les textes régissant en France la surveillance toxoplasmique chez la femme (examens prénuptial et gravidique). A

- 3.4- Connaître 3 méthodes complémentaires de caractérisation d'anticorps spécifiques, d'isotypes différents, permettant d'évaluer au mieux la situation immunitaire toxoplasmique d'une femme enceinte. B
- 3.5- Connaître les principaux schémas d'interprétation des résultats sérologiques toxoplasmiques chez une femme enceinte. A
- 3.6- Connaître les mesures prophylactiques recommandées chez une femme enceinte séronégative pour la toxoplasmose. A
- 3.7- Être en mesure d'informer une patiente sur les risques théoriques de transmission et de séquelles potentielles fœtales ou postnatales d'une infection toxoplasmique survenant en cours de grossesse. B
- 3.8- Savoir la conduite à tenir face à une séroconversion toxoplasmique gravidique. Connaître les indications et la stratégie du diagnostic anténatal ainsi que les choix thérapeutiques proposés en cas de diagnostic positif. A
- 3.9- Être en mesure, chez des nouveau-nés à risque toxoplasmique confirmé (séroconversion maternelle gravidique...), de programmer une surveillance parasitologique et immunologique à la naissance et durant la première année. A
- 3.10- Connaître les complications toxoplasmiques pouvant survenir chez les sujets immunodéprimés (patients greffés, atteints de SIDA ou d'hémopathies...). A
- 3.11- Connaître les principaux schémas thérapeutiques de la toxoplasmose. B

- immunodéprimés (patients greffés, atteints de SIDA ou d'hémopathies...). A
- Connaître les principaux schémas thérapeutiques de la toxoplasmose. B



## XI.1. Définition et Taxonomie

*Toxoplasma gondii* est un protozoaire intracellulaire appartenant au règne des Protista, phylum des Apicomplexa, classe des Coccidae, ordre des Eimeriidae, famille des Sarcocystidae et au genre *Toxoplasma*. Il est l'agent de la toxoplasmose (une zoonose

cosmopolite habituellement bénigne), une pathologie potentiellement grave chez le fœtus et l'immunodéprimé,

Le phylum des Apicomplexa inclut de nombreux autres pathogènes d'importance médicale ou vétérinaire, parmi lesquels *Plasmodium falciparum*, responsable de la malaria chez l'humain.

Les Apicomplexa sont des parasites intracellulaires obligatoires: ils doivent vivre à l'intérieur d'une cellule pour survivre. Une fois le parasite installé dans la cellule hôte, celle-ci lui assure de larges ressources en nutriments ainsi qu'une protection contre le système immunitaire de l'hôte.

## **XI.2. Bref historique**

Les données sur le toxoplasme et son épidémiologie ont été acquises très progressivement: le parasite a d'abord été découvert uniquement sous sa forme infectieuse dans les tissus d'un rongeur sauvage, le gondi ( *Ctenodactylus gondii*), à l'institut Pasteur de Tunisie par Nicolle et Monceaux en 1908 [1] et simultanément au Brésil chez un lapin par Splendore en 1909.

Au début Nicolle et Monceaux pensaient avoir affaire à un parasite du genre *Leishmania*, mais un an plus tard ils le nommèrent *T. gondii* à cause de sa forme arquée (du grec tox(o) = arc) et à partir du nom du rongeur chez qui il avait été observé. Toutes notions concernant son cycle biologique ou son importance en parasitologie humaine sont alors inconnues. Il faut attendre les années 1920-1930 pour voir apparaître les premières descriptions de toxoplasmose humaine (Le premier cas humain en tant que tel a été rapporté en 1940). C'est la mise au point des premiers tests sérologiques dans les années 1940 qui a permis de révéler l'importance de la prévalence de la toxoplasmose humaine (La première technique de diagnostic immunologique a été mise au point précisément en 1948). La compréhension du cycle de ce parasite (le cycle totalement élucidé en 1969) et des modes de transmission n'a eu lieu qu'au cours des années 1970.

## **XI.3. Répartition géographique**

La toxoplasmose est cosmopolite, sa prévalence augmente avec l'âge et varie en fonction de l'environnement et des habitudes alimentaires.

Dans les pays développés, la contamination est essentiellement liée à la consommation de viande infectée. La prévalence est faible, en général inférieure à 25%, dans les pays où la viande est consommée bien cuite (Royaume Uni, Scandinavie, Amérique du Nord).

En France et en Allemagne, en raison des habitudes de consommation de viandes saignantes ou fumées, les chiffres sont plus élevés, de l'ordre de 40 à 60%. Les dernières données françaises (2005) font état d'une séroprévalence de 43.8 % chez les femmes enceintes.

Il y a des disparités régionales avec une prévalence significativement plus faible dans l'est de la France (29.5% en Franche-Comté, Alsace-Lorraine) et plus élevée dans les départements d'outre mer (54.8%), dans le sud ouest (56.3% en Aquitaine) et en région parisienne (52.7%). Ces disparités sont en partie attribuées aux au climat (prévalence plus faible dans les zones les plus froides) et à la consommation de viande ovine.

En Asie du Sud-Est et au Japon la prévalence est très faible, inférieure à 10%, de l'ordre de 20 à 30% dans le sous-continent indien et au Proche Orient.

Dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique la contamination est plutôt liée à l'absorption d'oocystes. La prévalence est faible dans les zones où le climat est chaud et sec, peu favorable à la survie des oocystes sur le sol, elle est élevée, jusqu'à 80% parfois, dans les régions humides.

#### **XI.4. Agent pathogène et Description morphologique**

##### **XI.4.1. Stade évolutif**

*Toxoplasma gondii* existe sous trois formes évolutives différentes :

- Une forme végétative appelée **tachyzoïte** ou trophozoïte, parasite intracellulaire obligatoire de 6 à 8 µm de long sur 3 à 4 µm de large qui peut parasiter n'importe quel type de cellule.
- Le **bradyzoïte** qui résulte de l'évolution du stade tachyzoïte chez l'hôte intermédiaire. Morphologiquement très proche il s'en distingue par un métabolisme ralenti.
- Les bradyzoïtes sont regroupés au sein de kystes où ils sont inaccessibles aux défenses immunitaires et aux traitements actuels. Ils siègent principalement dans les neurones, les astrocytes, les muscles striés et les cellules rétinienne.
- Le **sporozoïte** est le résultat de la reproduction sexuée qui a lieu dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif.
- Il est contenu dans des oocystes qui peuvent survivre sur le sol plus d'un an dans un climat humide.

##### **XI.4.2. Une cellule eucaryote intracellulaire obligatoire [**

*T. gondii* est constitué d'une cellule polarisée de forme arquée, d'environ 8 µm de long par 3 µm de large. *T. gondii* est un eucaryote unicellulaire haploïde, qui présente certaines caractéristiques conservées chez tous les eucaryotes, mais également des organites spécifiques de son groupe, les Alveolata, ou de son phylum, les Apicomplexa.

*T. gondii* est autonome pour la plupart de ses besoins de synthèse et de transport de protéines, de lipides ou d'énergie (sous forme d'ATP). Cependant sa prolifération est obligatoirement intracellulaire car il dépend de la cellule hôte pour un certain nombre de nutriments essentiels pour lesquels il ne dispose pas de voie métabolique propre. Comme toute cellule eucaryote, *T. gondii* possède toute la machinerie nécessaire à la synthèse et au transport de protéines. Ceci comprend un noyau, un réticulum endoplasmique (ER) périmoléculaire, un appareil de Golgi réticulé ainsi qu'un appareil mitochondrial. Cependant, certains acides aminés, briques élémentaires des protéines, doivent être importés à partir de la cellule hôte. *T. gondii* synthétise également la plupart de ses lipides ainsi que des ribonucléotides tels que l'ATP, à partir de petites molécules (précurseurs lipidiques, bases azotées) importées du cytoplasme de la cellule hôte [4]. Cependant *T. gondii* n'a pas les enzymes nécessaires à la synthèse des stérols (en particulier le cholestérol) et de la choline, il doit donc importer ces lipides intacts de la cellule hôte. Les mécanismes d'import de ces différentes molécules ne sont pas tous encore bien identifiés.

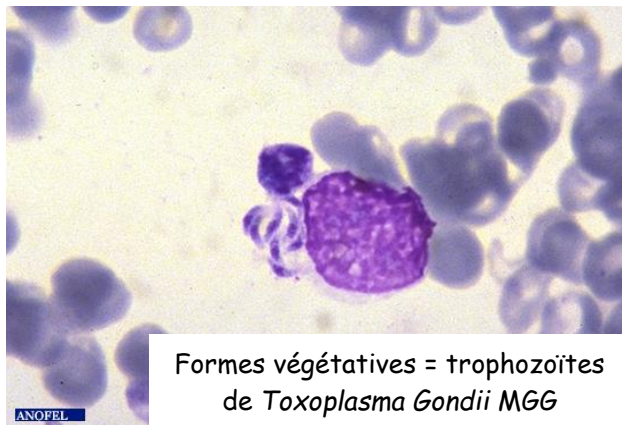
### XI.4.3. Schéma illustratif



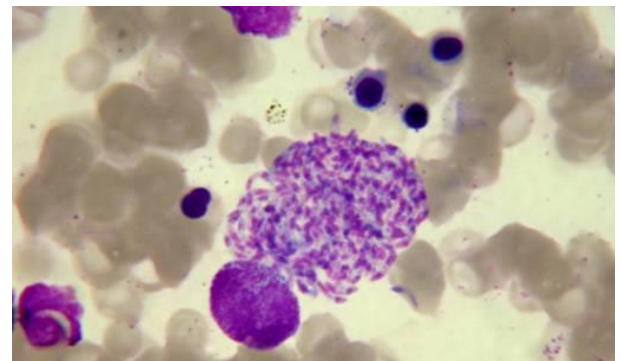
Hôte définitif



Oocystes de *Toxoplasma gondii* ED



Formes végétatives = trophozoïtes  
de *Toxoplasma Gondii* MGG



Kyste de *Toxoplasma gondii* MGG  
Il contient de très nombreux bradyzoïtes

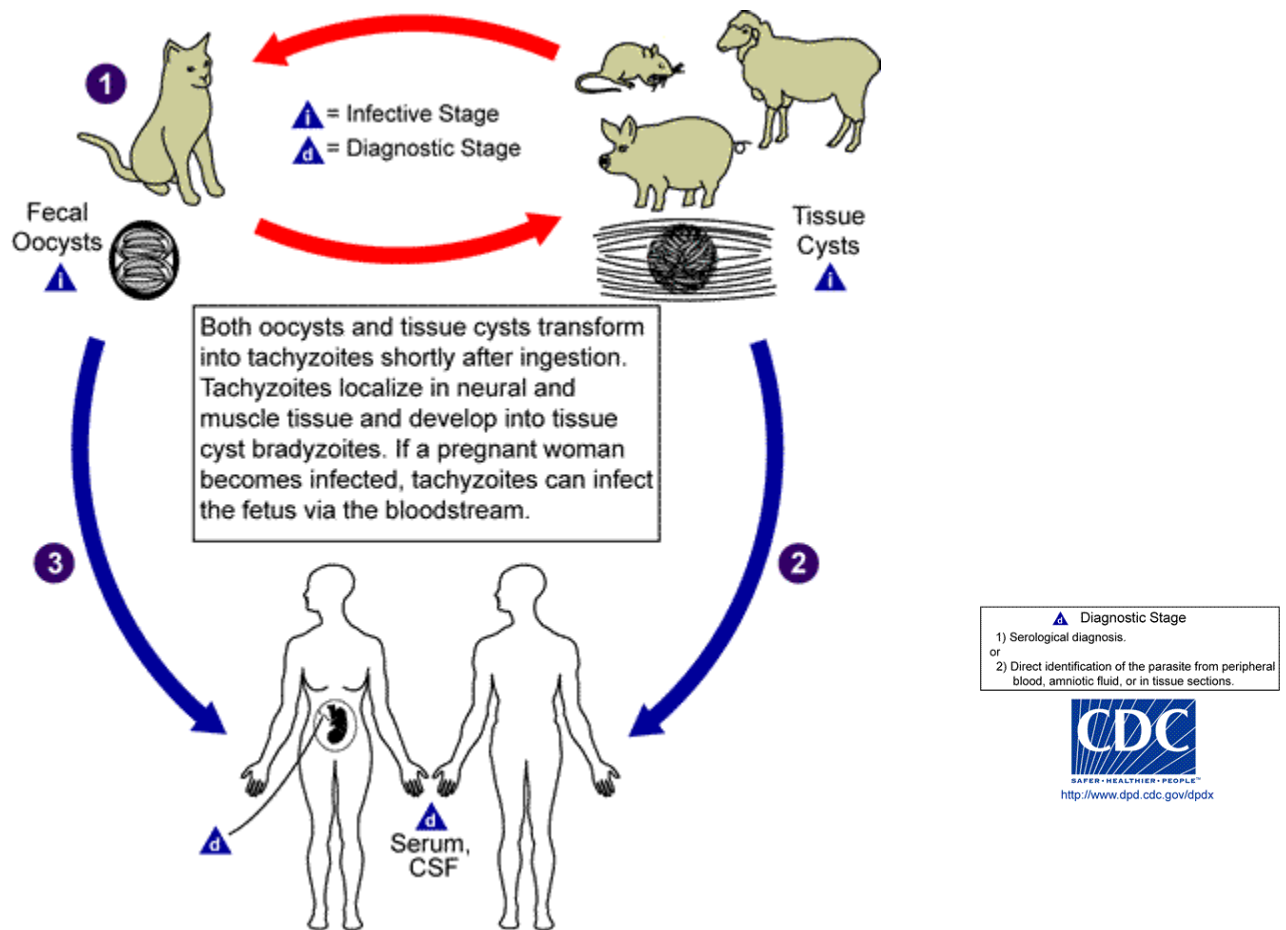
### XI.5. Interaction hôte parasite

#### XI.5.1. Cycle évolutif

Le cycle complet du toxoplasme implique d'une part le chat et les félinés sauvages qui sont les hôtes définitifs et d'autre part les autres animaux à sang chaud (homéothermes) tous susceptibles d'être hôte intermédiaire. Les félinés se contaminent en chassant les hôtes intermédiaires (oiseaux, mammifères) qui eux même se contaminent à partir des oocystes présents sur le sol, les végétaux ou dans les eaux de boisson. Une particularité originale au toxoplasme est la possibilité d'un cycle incomplet ne faisant pas intervenir d'hôte définitif, le parasite passant d'un hôte intermédiaire à un autre par l'ingestion de kystes contenus dans la chair d'animaux carnivores ou herbivores.

Après contamination par voie orale, il y a une phase de multiplication du toxoplasme au niveau du tube digestif suivie d'une phase de parasitémie qui ne va durer que quelques semaines. Les cellules infectées par les tachyzoïtes sont détruites. La transformation des tachyzoïtes en bradyzoïte, aboutissant à la formation des kystes, intervient rapidement. Au bout de quelques semaines le parasite n'existe plus que sous forme de kystes qui persisteront toute la vie de l'hôte.





### XI.5.2. Modes de contamination

La contamination de l'homme s'effectue selon trois modalités principales :

**Transmission par absorption d'oocystes** : cette contamination est indirecte par consommation de fruits et légumes crus mal lavés ou d'eau de boisson contaminée, et une hygiène des mains insuffisante après contact avec le sol (jardinage) ou les animaux

**Transmission par les kystes** : la contamination se fait par consommation de viandes fumées, saumurées ou insuffisamment cuites, les kystes n'étant détruits que par une cuisson de la viande à 67°C ou une congélation inférieure à -12°C pendant 3 jours au moins. Ce sont également les kystes qui sont impliqués dans la transmission par transplantation d'organe d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose vers un receveur négatif avant la greffe.

**Transmission par les tachyzoïtes** : le tachyzoïte est une forme fragile, détruite dans le milieu extérieur et par le suc gastrique. C'est l'agent de la transmission transplacentaire, responsable de la toxoplasmose congénitale.

En pratique, en France, le facteur de risque principal d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes séronégatives est la prise quotidienne d'un repas en dehors du domicile, occurrence qui ne permet pas le contrôle soigneux du lavage des crudités ni de la cuisson des viandes.

□ La présence d'un chat dans l'entourage n'apparaît pas comme un facteur de risque majeur; plusieurs explications peuvent être proposées à cette constatation paradoxale :

- Les seuls chats représentant un risque sont les jeunes animaux qui chassent pour se nourrir. Un chat d'appartement urbain, nourri avec des aliments industriels, ne représente pas un « danger toxoplasmique ».

- Par ailleurs, les chats n'éliminent des oocystes que pendant quelques semaines au cours de leur vie, lors de la primo-infection. Ces oocystes doivent séjourner un certain temps (24-48 heures) dans le milieu extérieur pour être infectants car ils sont émis non sporulés.
- Enfin, la plupart des femmes enceintes, associant chat et toxoplasmose, prennent de grandes précautions à l'égard de cet animal.

### **XI.5.3. Immunité**

Chez l'hôte intermédiaire (y compris l'homme), les kystes ou oocystes ingérés se rompent en passant dans le tube digestif et libèrent des parasites qui se redifférencient en tachyzoïtes. Ceux-ci envahissent les cellules et s'y multiplient rapidement, en particulier dans les macrophages, déclenchant une phase sanguine de dissémination; l'hôte développe la toxoplasmose. Les cellules envahies sont lysées après un certain nombre de cycles de réplication, relâchant des parasites qui réenvahissent de nouvelles cellules. La réponse immunitaire de l'hôte restreint ensuite la dissémination des tachyzoïtes mais le parasite persiste à vie, sous forme latente, enkysté dans les cellules où la réponse immunitaire est la plus faible (cellules nerveuses, rétinienne et musculaires).

L'immunité humorale ne joue pas un rôle majeur dans le contrôle à long terme de la toxoplasmose. Ce contrôle dépend de l'immunité cellulaire T.

La multiplication du toxoplasme est inhibée par l'interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) sécrété par les lymphocytes CD8 (LyCD8) eux-mêmes stimulés par l'interleukine 2 (IL2) produite par les lymphocytes CD4 Th1.

En cas de déficit de l'immunité cellulaire, les bradyzoïtes contenus dans les kystes se transforment en tachyzoïtes. Ces tachyzoïtes provoquent une destruction tissulaire locale avec lésions inflammatoires et nécrose. La dissémination vers d'autres organes est possible par voie sanguine.

Le terrain génétique de l'hôte et la souche de toxoplasme en cause ont une influence sur le risque de réactivation.

L'absence d'immunité cellulaire T efficace chez le jeune fœtus immuno-immature explique la gravité de la toxoplasmose congénitale.

### **XI.5.4. Pathogénie**

#### **XI.5.4.1. Biologie moléculaire du *Toxoplasma gondii***

Bien qu'une seule espèce, *T. gondii*, soit décrite au sein du genre *Toxoplasma*, plus de 200 isolats ou souches ont bénéficié à ce jour d'analyses génotypiques. La pathogénicité des souches est définie par l'étude de la virulence chez la souris : détermination des DL50 et DL100, doses de parasites minimales entraînant la mort de 50% ou de 100% des souris infectées. La plupart des isolats analysés (95%) sont généralement regroupés en 3 génotypes principaux (types I, II et III) en fonction de leur virulence. Ces souches diffèrent très peu génétiquement (moins de 1%). Le génotype I est très virulent (e.g. souche RH) : la DL100 est de 1 ou 2 parasites. Les génotypes II (e.g. souche Prugniald) et III (e.g. souche C) sont avirulents ou de virulence intermédiaire (DL50 = 10 000 parasites). La souche RH, une des plus utilisées dans les programmes de recherche sur ce parasite, a été isolée par Sabin en 1941, à partir d'un cas d'encéphalite humaine aigue (Sabin, 1941]. C'est l'une des souches les

plus virulentes mais aussi des mieux caractérisées : une souris infectée par un parasite meurt en moins de 15 jours.

#### **Tableau résumant des caractéristiques des principaux génotypes de *Toxoplasma gondii***

##### **Type I**

- rarement isolé ( $\cong 10\%$  des souches)
- très virulent pour la souris (DL100 = 1 tachyzoïte, décès en moins de 10 jours, parasitémie élevée, pas de kystes), mais non virulent chez le rat
- multiplication rapide des tachyzoïtes in vitro (environ 3 fois plus rapide que celle des souches de type II ou III, peu de transformation en bradyzoïtes et de formation de kystes)
- capacités de migration et de transmigration à travers des barrières biologiques ex vivo supérieures à celles des types II et III.
- excès de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\gamma$ ) chez la souris
- toxoplasmoses humaines : atteintes congénitales plus souvent sévères, possibilité d'isolement à partir de toxoplasmoses de réactivation au cours des états d'immunodéficience

##### **Type II**

- le plus fréquent (homme, animaux domestiques) ( $\cong 80\%$  des souches humaines en France)
- non-virulent pour la souris (DL100  $\geq 10^3$ , formation de kystes)
- formation plus facile de bradyzoïtes et kystes in vitro
- capacités de migration et de transmigration à travers des barrières biologiques ex vivo inférieures à celles du type I.
- sécrétion contrôlée et protectrice d'IFN- $\gamma$  chez la souris.
- toxoplasmoses humaines : atteintes congénitales plus ou moins sévères, réactivations au cours des états d'immunodéficience, formes lymphadénopathiques classiques du patient immunocompétent, toxoplasmoses asymptomatiques (?)

##### **Type III**

- rare dans la population de toxoplasmes étudiée
- virulence intermédiaire pour la souris
- toxoplasmoses humaines : atteintes congénitales (faible nombre de cas)

##### **Génotypes recombinants ou avec allèles atypiques**

- plus souvent isolés dans des circonstances épidémiologiques particulières (animaux, biotopes sauvages)
- plus virulents chez la souris que le type II
- toxoplasmoses humaines : atteintes sévères disséminées ou oculaires chez des sujets immunocompétents

#### **XI.5.4.2. Caractérisation des domaines fonctionnels de l'adhésine MIC3**

L'attachement et l'invasion des cellules hôtes par *Toxoplasma gondii* impliquent l'exocytose de protéines de micronèmes (MICs). Les MICs sont des protéines transmembranaires ou solubles, qui présentent des homologies structurales avec des domaines d'adhésion de protéines d'eucaryotes supérieurs. Durant leur transport vers les micronèmes, la plupart des MICs subissent un clivage protéolytique dont la signification biologique n'est pas connue. Nous avons récemment identifié et caractérisé une adhésine soluble homodimérique, MIC3, qui subit une translocation antéro-postérieure de surface lors de l'invasion. Nous avons

montré que le domaine d'interaction avec le récepteur cellulaire implique un acide aromatique présent sur un domaine "lectine-like", qui n'est accessible que lorsque le propeptide est clivé. Nous avons caractérisé le domaine d'adhésion et montré l'importance de la dimérisation pour l'expression des propriétés adhésives de MIC3. Nous décrivons les propriétés adhésives d'une MIC transmembranaire, MIC8 possédant également un domaine "lectine-like" et qui sert "d'escorteur" de MIC3 aux micronèmes (Meissner et al., J Cell Sci 2002;115, 563-574). Ces auteurs ont pu montrer que la délétion de la proséquence de MIC3 entraîne une rétention de la protéine dans le RE/Golgi. L'importance de MIC3 dans l'invasion cellulaire et l'infection toxoplasmique sera explorée au moyen de parasites délétés du gène MIC3.

## **XI.6. Physiopathologie**

La physiopathologie des lésions observées au cours de la toxoplasmose est directement liée à la prolifération des tachyzoïtes et la lyse des cellules qu'ils infectent. Les kystes (contenant des bradyzoïtes) n'entraînent pas directement de lésions tissulaires mais sont susceptibles de réactiver.

Faisant suite à une infection par voie orale, le parasite dissémine par voie hématogène (parasitémie brève) et lymphatique ; à cette phase, on observe des adénopathies dans 10 à 20% des cas, caractérisées par une forte hyperplasie folliculaire, mais sans nécrose.

L'infection des tissus, consécutive à la parasitémie est le plus souvent asymptomatique chez les sujets immunocompétents. Les lésions d'encéphalite et de rétinohoréïdite sont essentiellement observées en cas d'infection congénitale ou chez des patients immunodéprimés : elles sont constituées de zones de nécrose, associées à une forte réaction inflammatoire. Des atteintes multiviscérales sont également possibles (poumon, cœur, foie) chez ces patients. Chez la femme enceinte, la parasitémie peut conduire à la contamination du placenta puis du fœtus. Chez les fœtus infectés, la toxoplasmose est une infection disséminée, conduisant à des atteintes multiviscérales associant foyers de nécrose et inflammation. L'atteinte cérébrale peut associer vascularite, thromboses et calcifications. Ces lésions peuvent être secondairement responsables d'hydrocéphalie. L'atteinte oculaire, au niveau de la rétine est fréquente.

## **XI.7. Clinique**

On distingue trois grandes entités cliniques :

1. La toxoplasmose acquise post-natale du sujet immunocompétent.
2. La toxoplasmose du sujet immunodéprimé.
3. La toxoplasmose congénitale.

Cette distinction clinique a également des conséquences diagnostiques. Schématiquement, chez l'immunocompétent le diagnostic repose sur la sérologie ; chez l'immunodéficient (adulte immunodéprimé ou fœtus immuno-immature) le diagnostic repose sur la recherche directe du parasite. Chez le nouveau-né, à la frontière des deux situations précédentes, les deux approches diagnostiques sont complémentaires et nécessaires.

### **XI.5.1. Toxoplasmose acquise post-natale du sujet immunocompétent**

Elle est asymptomatique dans plus de 80% des cas. Les formes symptomatiques associent fièvre, adénopathies et asthénie. Le patient va présenter une fébricule pendant quelques jours ou quelques semaines. Les adénopathies sont plus volontiers cervicales, peu volumineuses, n'adhérant pas aux plans profonds et ne fistulisant pas, mais les autres

territoires ganglionnaires peuvent être atteints. L'asthénie peut être profonde et persister plusieurs mois. L'évolution est habituellement bénigne et la guérison spontanée.

Des formes graves de toxoplasmose acquise ont été rapportées chez des immunocompétents, évoluant comme une toxoplasmose de l'immunodéprimé. Les très rares cas décrits en France trouvent leur origine principalement en Guyane, avec pour facteur de risque la consommation de viande de gibier sauvage. Ce sont des souches de toxoplasme circulant dans un environnement sauvage et mal adaptées à l'homme qui sont en cause.

### **XI.5.2. Toxoplasmose de l'immunodéprimé**

C'est une maladie grave, constamment mortelle sans traitement sauf les formes oculaires isolées qui peuvent conduire à la cécité.

#### **XI.5.2.1. Toxoplasmose localisée**

La localisation la plus fréquente est cérébrale ; le tableau clinique est celui d'un abcès. La symptomatologie associe des céphalées persistantes, une fièvre dans 50% des cas et secondairement un déficit focalisé en rapport avec la localisation du ou des abcès. La révélation sous forme de crise comitiale est fréquente. On décrit également des tableaux d'encéphalite diffuse.

La seconde localisation la plus fréquente est oculaire. Le patient se plaint d'une baisse d'acuité visuelle, d'impression de « mouches volantes » et d'une rougeur oculaire. Le diagnostic est ophtalmologique. Au cours de l'infection par le VIH une localisation cérébrale est associée dans 40% des cas.

- La toxoplasmose pulmonaire se traduit par une pneumopathie fébrile dyspnéisante évoquant la pneumocystose.
- Le tachyzoïte de *T. gondii* pouvant pénétrer dans n'importe quel type de cellules, la littérature est riche de cas rapportés dans les localisations les plus diverses.

#### **XI.5.2.2. Toxoplasmose disséminée**

Le problème est celui d'une fièvre isolée dont le diagnostic n'est parfois fait que sur les localisations viscérales secondaires.

La toxoplasmose de l'immunodéprimé peut être secondaire soit à la réactivation d'une toxoplasmose ancienne soit à une primo-infection.

La réactivation d'une toxoplasmose est observée chez les patients souffrant d'un déficit important de l'immunité cellulaire T. En pratique il s'agit le plus souvent de patients infectés par le VIH avec des CD4 inférieurs à 100/mm<sup>3</sup> ou de patients greffés de moelle, atteints de cancers ou de syndromes lymphoprolifératifs, sans prophylaxie.

La primo-infection chez l'immunodéprimé est le plus souvent secondaire à une transmission par le greffon lors de la greffe d'un organe solide. L'organe le plus souvent en cause est le myocarde (risque >50% en cas de mis-match).

### **XI.5.3. Toxoplasmose congénitale**

Elle résulte de la contamination du fœtus au cours de la grossesse. La circonstance la plus habituelle est la survenue d'une primo-infection chez la femme enceinte, mais la

transmission peut également se produire lors d'une récurrence parasitémique chez une femme enceinte immunodéprimée. Il y a un risque de transmission en cas de contamination périconceptionnelle (même antérieure à la conception) car la parasitémie initiale peut persister plusieurs semaines. La transmission verticale augmente avec le terme, à l'inverse de la gravité de l'atteinte fœtale qui diminue. Sans traitement le risque est globalement de 30% ; 15% au premier trimestre, 30% au second et 60% au troisième. Si la mère est correctement prise en charge et traitée le risque est de l'ordre de 1% dans la période périconceptionnelle, inférieur à 4% avant la dix septième semaine d'aménorrhée et de 20 à 100% entre la 17ième semaine et le terme selon l'âge de la grossesse. Les formes graves de toxoplasmose congénitales sont observées principalement pour des séroconversion du début de la grossesse ; plus le terme est avancé lors de la contamination de la mère, plus le risque de forme grave diminue au profit des formes bénignes ou latentes.

La toxoplasmose congénitale peut être responsable d'avortement. Si la grossesse est menée à son terme, on décrit traditionnellement trois présentations cliniques :

- la toxoplasmose congénitale grave est une encéphalo-méningo-myélite qui s'observe dès la naissance. On décrit classiquement deux formes cliniques, la première associant une macrocéphalie avec hydrocéphalie, des calcifications intracrâniennes et une atteinte oculaire sous forme d'une chorioretinite pigmentaire, la seconde se présentant sous forme d'un tableau d'infection néo-natale grave.
- la toxoplasmose congénitale bénigne (dégradée ou retardée), secondaire à une contamination plus tardive au cours de la grossesse, est diagnostiquée dès la naissance ou au cours de la petite enfance. Les éléments du diagnostic clinique sont un retard psychomoteur, l'installation progressive d'une hydrocéphalie, la survenue de convulsions et/ou d'une chorioretinite pigmentaire.
- la toxoplasmose congénitale latente concerne des nouveaux-nés cliniquement normaux à la naissance chez qui le diagnostic est uniquement biologique. Cette forme représente 75% à 80% des toxoplasmoses congénitales en France. Le traitement précoce de ces cas évite leur possible évolution secondaire vers une forme retardée.

#### **XI.5.4. Toxoplasmose oculaire**

Classiquement tous les cas de toxoplasmose oculaire diagnostiqués chez un enfant ou un adulte jeune immunocompétent étaient considérés comme la manifestation tardive d'une toxoplasmose congénitale méconnue jusque-là. On sait aujourd'hui qu'une toxoplasmose acquise post natale de l'immunocompétent peut donner lieu à des localisations oculaires, parfois retardées de plusieurs mois après la primo infection. Le diagnostic est clinique, basé sur l'aspect du fond d'œil.

### **XI.6. Diagnostic biologique**

#### **XI.6.1. Chez l'immunocompétent**

Un syndrome mononucléosique et une accélération de la vitesse de sédimentation sont habituels mais non spécifiques.

Le diagnostic de certitude est basé sur la sérologie. Le code de nomenclature des actes de biologie médicale impose la recherche des IgG et des IgM spécifiques.

- Pour les IgG la technique de référence reste le Dye Test dont la difficulté réserve l'usage à quelques laboratoires de référence. En routine les techniques les plus utilisées sont les méthodes immuno-enzymatiques dont l'ELISA, l'immunofluorescence indirecte (IFI) et l'agglutination sensibilisée. Le résultat est exprimé en unités internationales par millilitre (UI/ml).
- Pour les IgM, la classique IFI (Test de Remington) est aujourd'hui remplacée par des méthodes basées sur le principe de l'immunocapture, principalement des techniques de type ELISA. La technique de référence est l'immunocapture-agglutination, plus connue sous le nom d'ISAgA, acronyme formé à partir de l'anglais immuno-sorbent agglutination assay. Le résultat est exprimé sous forme d'un index.

### **Interprétation des résultats**

Classiquement les IgM apparaissent les premières, au plus tard à la fin de la première semaine suivant la contamination. Les IgG apparaissent habituellement à partir du huitième jour (leur délai d'apparition excède exceptionnellement 3 semaines) et s'élèvent progressivement pour atteindre un plateau à partir du deuxième mois. Les titres diminuent ensuite lentement. Les IgG persistent toute la vie à un taux résiduel. La toxoplasmose évolutive peut être affirmée par l'étude de deux sérums espacés de 15 à 20 jours mettant en évidence une séroconversion (premier sérum négatif, second sérum positif), ou la présence d'IgM avec une élévation significative du titre des IgG entre le premier et le second sérum titrés en parallèle. Pour être significative, une élévation du titre des IgG implique au moins deux dilutions (de raison 2) d'écart avec les méthodes par dilution (IFI par exemple) ; en ELISA l'élévation à considérer comme significative varie selon les trousseaux mais un doublement du titre est le minimum à considérer. Les techniques actuelles détectant les IgM de façon persistante, la présence de cet isotype ne permet pas d'affirmer une toxoplasmose évolutive.

- Un travail plus fin sur les IgG (détermination du coefficient d'avidité, agglutination différentielle) et la recherche des IgA spécifiques permettent le plus souvent de trancher entre une infection récente ou ancienne.
- Pour des raisons liées à l'absence de standardisation des réactifs, le résultat écrit doit mentionner le réactif utilisé, son producteur et les valeurs seuils. Le biologiste doit de plus rédiger une conclusion argumentée. Aucune conclusion correcte ne peut être tirée de la comparaison de deux résultats de sérologie de la toxoplasmose dont les analyses n'auraient pas été effectuées en parallèle dans le même laboratoire et par la même technique.

### **XI.6.2. Chez l'immunodéprimé**

Chez les patients réactivant une toxoplasmose ancienne la sérologie ne permet jamais d'affirmer que l'épisode clinique aigu est bien en rapport avec la toxoplasmose, elle permet seulement d'envisager le diagnostic comme possible et c'est la recherche du parasite (ou l'efficacité du traitement d'épreuve, justifié devant un tableau d'abcès cérébral) qui confirmera le diagnostic.

- La recherche du toxoplasme peut être faite par coloration optique, marquage avec des anticorps monoclonaux, inoculation à l'animal ou PCR à partir de n'importe quel prélèvement biologique (LBA, LCR, sang périphérique, moelle...).
- Dans les cas de primo-infection (contamination par le greffon) la sérologie reste contributive, avec toutefois un retard d'apparition des anticorps en rapport avec les traitements immuno-suppresseurs, ce qui justifie la recherche directe en cas de signe clinique évocateur.
- Par contre, chez les greffés d'organe solide séropositifs pour le toxoplasme en pré-greffe, une réactivation sérologique portant sur les IgG est possible en post-greffe, parfois accompagnée de la réapparition des autres isotypes, mais le plus souvent sans conséquence clinique.

### **XI.6.3. Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale**

#### **XI.6.3.1. Diagnostic anténatal**

Il repose sur la surveillance échographique et l'amniocentèse. L'échographie ne permettant que la visualisation d'anomalies déjà constituées (dilatation ventriculaire, calcifications cérébrales, épaississement du placenta, hépatomégalie, ascite ou péricardite), c'est l'amniocentèse avec inoculation du liquide amniotique à la souris et PCR qui permet de confirmer l'atteinte fœtale.

- De façon empirique on recommande un délai d'un mois entre la contamination maternelle et la date de la ponction qui ne sera faite qu'à partir de la dix huitième semaine de grossesse. La positivité de la PCR et/ou de l'inoculation à la souris permet d'affirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Par contre un résultat négatif n'exclut pas l'atteinte fœtale, les données bibliographiques faisant état d'environ 35% de faux négatifs.

#### **XI.6.3.2. Diagnostic néonatal et suivi sérologique ultérieur de l'enfant**

Les moyens biologiques du diagnostic néo-natal doivent être mis en route pour tous les nouveaux-nés dont les mères ont une histoire sérologique suspecte en cours de grossesse, avec un diagnostic anténatal négatif ou non pratiqué.

- La recherche du parasite est toujours pratiquée de façon indirecte, par inoculation à la souris ou PCR. Les produits biologiques étudiés sont le placenta, le sang de cordon et le LCR. La sérologie de l'enfant à la naissance (sang du cordon) n'est pas vraiment contributive car la détection d'IgM ou d'IgA peut être due à une effraction de sang maternel vers l'enfant lors de l'accouchement. A ce stade c'est le profil immunologique comparé mère/enfant par western-blot qui permettra d'évoquer le diagnostic par la présence de systèmes précipitants propres à l'enfant. Au delà de quelques jours de vie, la présence d'IgM ou d'IgA spécifiques permettra d'affirmer la toxoplasmose congénitale. A l'inverse, l'absence de ces isotypes ne permet en aucun cas de récuser le diagnostic.



- Dans environ 6% des cas c'est seulement le suivi sérologique au delà du troisième mois de vie qui conduira au diagnostic en raison de la persistance des IgG qui, en l'absence de toxoplasmose congénitale diminuent régulièrement pour disparaître en moins d'une année.

L'organisation du suivi sérologique est la suivante : sérum de la mère à l'accouchement et prélèvement de l'enfant à la naissance puis J10, M1, M2, M3, pour sérologie standard, recherche des IgA spécifiques et profil immunologique comparé des sérums. Cette procédure permet de diagnostiquer 94 % des toxoplasmoses congénitales au cours des 3 premiers mois. Les sérologies prélevées ensuite à M4, M6, M9 et M12 confirmeront les cas restants sur la persistance des IgG.

### **XI.6.2. Diagnostic biologique de la toxoplasmose oculaire (TO)**

- Le diagnostic TO est principalement ophtalmologique. En cas de doute, des arguments en faveur du diagnostic peuvent être apportés par l'étude de l'humeur aqueuse après ponction de la chambre antérieure. Les techniques utilisées sont la PCR et la sérologie avec la recherche d'une synthèse locale d'anticorps objectivée par le calcul du coefficient de charge immunitaire dit de Goldman-Witmer (ou coefficient de Desmonts en France) et le profil immunologique comparé sérum-humeur aqueuse par western-blot. La positivité de ces examens est un bon argument pour le diagnostic de TO ; leur négativité ne permet pas de le récuser formellement. La PCR et le profil immunologique comparé sont également réalisables sur le vitré.

## **XI.7. Traitement**

### **XI.7.1. Toxoplasmose acquise post natale de l'immunocompétent**

Elle guérit le plus souvent sans traitement. En cas d'asthénie importante le traitement classique associe la spiramycine (50 mg/kg/jour en pédiatrie, 3g/j chez l'adulte) à l'acide ascorbique (1 g/j) pendant un mois. L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est probablement plus efficace mais il n'y a pas de données bibliographiques dans cette indication.

- Seules les rares formes graves dues à des souches virulentes justifient un traitement plus puissant identique à celui prescrit chez l'immunodéprimé. Cette décision relève du spécialiste.

### **XI.7.2. Toxoplasmose de l'immunodéprimé**

- Le traitement de première intention est l'association pyriméthamine (50 à 75 mg/j, après une dose de charge initiale de 100 mg le premier jour) et sulfadiazine (4 à 6 g/j). La prescription d'acide folinique 25 mg/j doit être systématique pour prévenir les effets secondaires hématologiques ainsi qu'une hydratation suffisante avec alcalinisation. En cas de localisation cérébrale la nécessité d'un traitement anti-oedémateux est à apprécier au cas par cas. Il faut autant que faire se peut éviter la prescription de corticoïdes qui serait un facteur de confusion en cas de lymphome cérébral.
- L'alternative à ce traitement de référence est l'association pyriméthamine (50 mg/j)-clindamycine (2,4 g/j). En cas d'intolérance majeure à ces deux associations on pourra utiliser l'hydroxynaphtoquinone à 750 mg X 4 / jour.

- L'association triméthoprime 10 mg/kg/j-sulfaméthoxazole 50 mg/kg/j (soit 4 cp à 160 mg/800 mg chez un adulte de poids standard) qui ne fait pas partie des traitements classiques est également efficace et a l'avantage d'un nombre de comprimés beaucoup moins important.
- Le traitement d'attaque sera maintenu pendant 3 à 6 semaines. Un traitement d'entretien utilisant les mêmes molécules à demi-dose doit être poursuivi ensuite tant que dure l'immunodépression.
- La prophylaxie primaire chez le patient infecté par le VIH fait appel à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, à la posologie de 1 cp à 160 mg/800 mg par jour. Dans les autres situations d'immunodépression (greffe cardiaque, greffe de moelle) il n'y a pas vraiment de consensus. L'utilisation fréquente de l'association pyriméthamine-sulfadoxine à la posologie de 1 cp/20 kg tous les dix jours du trentième jour au sixième mois post-greffe de moelle ne met pas le patient à l'abri d'une toxoplasmose de réactivation le premier mois et se heurte à des problèmes de tolérance hématologique. La prescription habituelle d'une monothérapie de pyriméthamine en prophylaxie après greffe cardiaque avec mis-match est insuffisante.

### **XI.7.3. Toxoplasmose congénitale**

#### **XI.7.3.1. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la grossesse à risque**

En cas de séroconversion en cours de grossesse, il faut prescrire à la femme un traitement par spiramycine 9 millions d'unités/j, instaurer une surveillance échographique et programmer l'amniocentèse. Le traitement vise à réduire le risque global de transmission verticale; il réduirait également le risque de toxoplasmose congénitale (TC) grave.

- Si le diagnostic anténatal est positif la femme sera traitée par une association pyriméthamine-sulfamides aux mêmes posologies que l'immunodéprimé, en continu, jusqu'à l'accouchement. Pour réduire le nombre de prises médicamenteuses on peut prescrire l'association pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®) à la posologie de 1 cp/20kg tous les 10 jours. Dans tous les cas il ne faut pas omettre d'associer l'acide folinique.
- L'interruption thérapeutique de la grossesse n'est justifiée qu'en cas d'anomalie échographique, ou éventuellement en cas de diagnostic anténatal positif après une contamination du tout début de la grossesse, période plus favorable à la survenue d'une TC grave.
- Si le diagnostic anténatal est négatif, le traitement par spiramycine sera poursuivi jusqu'à l'accouchement

#### **XI.7.3.2. Prise en charge diagnostique et thérapeutique à la naissance**

Si le diagnostic de toxoplasmose congénitale a été établi par le diagnostic anténatal l'enfant doit être traité en continu par pyriméthamine-sulfamides pendant au moins 1 an. Le suivi clinique (développement psychomoteur et examen du fond d'œil 1 fois par an) sera poursuivi jusqu'à l'âge adulte Si le diagnostic anténatal n'a pas été pratiqué ou était négatif il faut mettre en route les modalités du diagnostic néonatal. Dans l'attente du résultat de ce diagnostic l'enfant ne recevra aucun traitement antitoxoplasmique et en particulier la traditionnelle prescription de spiramycine doit être proscrite.

L'établissement du diagnostic de toxoplasmose congénitale quels qu'en soit la date et les moyens au cours des premiers mois de la vie implique un traitement d'un an par pyriméthamine et sulfamides avec les mêmes modalités de suivi que celle décrites plus haut.

#### **XI.7.4. Toxoplasmose oculaire**

- Le traitement de la toxoplasmose oculaire est le même (molécules et posologie) que celui de la toxoplasmose des immunodéprimés. La nécessité d'un traitement corticoïde local est à apprécier individuellement.

#### **XI.7.5. Prophylaxie basée sur le dépistage sérologique : Dispositions légales et recommandations**

La prévention de la toxoplasmose congénitale et de la toxoplasmose des immunodéprimés repose en France sur un programme de dépistage sérologique systématique organisé par le législateur.

Pour la toxoplasmose congénitale, le programme repose sur le dépistage sérologique des femmes enceintes qui est obligatoire au cours du premier trimestre de la grossesse. (L'obligation du dépistage prénuptial a été supprimée au 01/01/2008).

Si le dépistage est négatif, le suivi sérologique mensuel est obligatoire jusqu'à l'accouchement. Les sérums doivent être conservés congelés 12 mois. La femme doit être informée des mesures prophylactiques qui se déduisent aisément du cycle du parasite. La liste mise à jour des recommandations est la suivante :

- Bien cuire la viande (bœuf, mouton, porc, cheval) c'est à dire une cuisson d'au moins 65°C dans toute l'épaisseur de la viande. Eviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée (comme cela peut être le cas pour la viande de gibier).
- Lors de la préparation des repas : laver soigneusement les légumes et les plantes aromatiques surtout s'ils sont terreux et consommés crus. Laver soigneusement les ustensiles de cuisine, ainsi que le plan de travail. Se laver les mains après contact avec des légumes, des fruits ou de la viande crue et avant de passer à table. Une bonne hygiène des mains et des ustensiles de cuisine est importante pour éviter la transmission de la toxoplasmose pendant la grossesse.
- Lors des repas pris en dehors du domicile (au restaurant ou chez des amis): éviter la consommation de crudités et préférer les légumes cuits. La viande doit être consommée bien cuite ou bien privilégier la consommation de volaille ou de poisson.
- Eviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par les excréments de chat (comme les bacs de litières, la terre) et porter chaque fois des gants en cas de manipulation de ces objets. Désinfecter les bacs des litières de chat avec de l'eau bouillante.
- Eviter le contact direct avec la terre et porter des gants pour jardiner. Se laver les mains après des activités de jardinage même si elles sont protégées par des gants.

Afin de ne pas méconnaître une contamination de l'extrême fin de la grossesse, le dernier contrôle sérologique doit être fait 2 à 3 semaines après la délivrance (problème du délai d'apparition des anticorps) ; ce dernier point, sur lequel les parasitologues et les obstétriciens sont d'accord, ne figure pas dans la législation.

Le programme de prévention de la toxoplasmose des immunodéprimés impose le dépistage sérologique (donneur et receveur) pour tout prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine. Pour les personnes infectées par le VIH, le dépistage systématique de la toxoplasmose est recommandé lors du bilan initial.

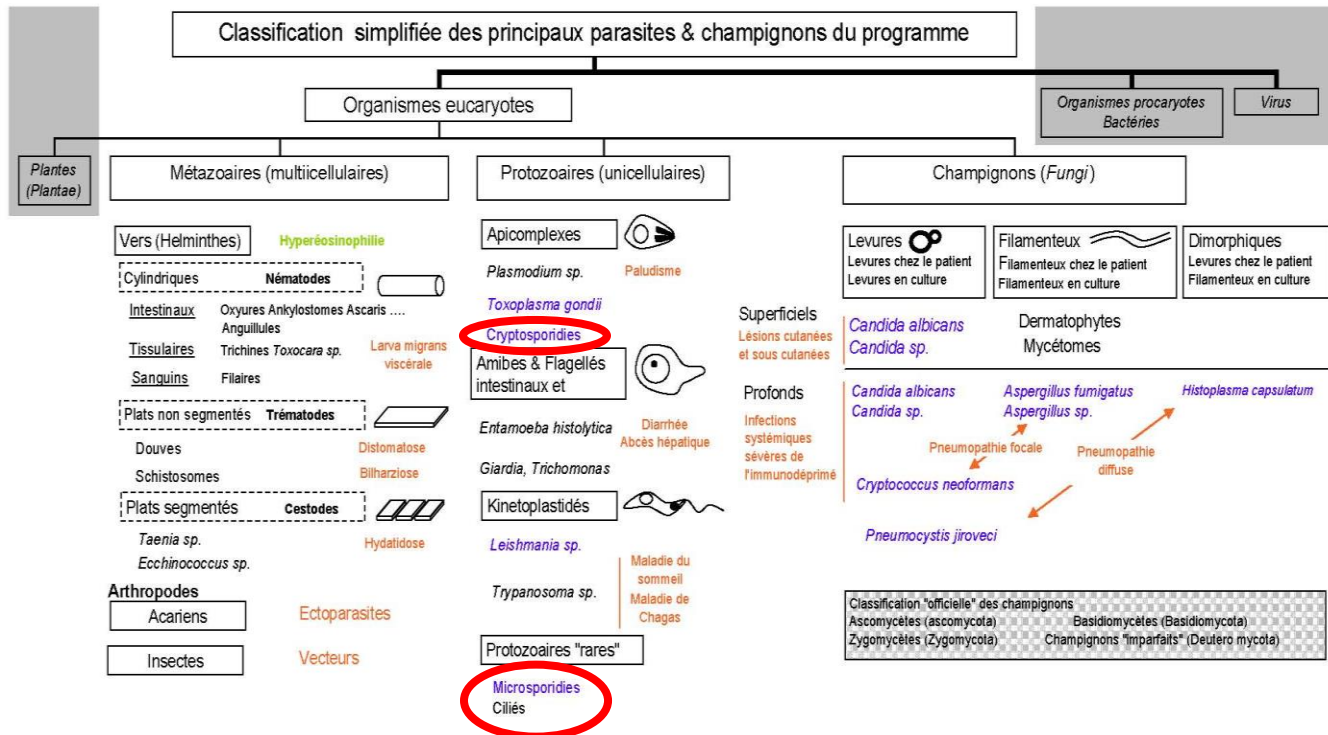
Si ce dépistage est négatif, le patient doit être informé des mêmes mesures prophylactiques que la femme enceinte et une surveillance sérologique semestrielle doit être instaurée. En pratique, dans toutes les situations d'immunodépression, existantes ou programmées, le statut sérologique à l'égard de la toxoplasmose doit être établi avant toute prescription susceptible d'interférer dans les résultats (transfusion ou perfusion d'immunoglobulines).

#### XI.8. Points essentiels

- Evoquer la toxoplasmose devant un syndrome mononucléosique.
- Faire obligatoirement pratiquer le sérodiagnostic de la toxoplasmose en début de grossesse
- Connaître les mesures prophylactiques à exposer aux femmes enceintes et aux immunodéprimés séronégatifs pour la toxoplasmose.
- Prescrire un traitement par spiramycine en cas de suspicion de séroconversion chez une femme enceinte et l'adresser à un service spécialisé pour un diagnostic anténatal.
- Organiser le suivi des enfants suspects de toxoplasmose congénitale pendant la première année de vie, et le poursuivre jusqu'à l'âge adulte si le diagnostic est confirmé.

Evoquer le diagnostic de toxoplasmose chez un immunodéprimé présentant des céphalées persistantes, fébrile ou non, avec ou sans signes de localisation.

# Protozooses intestinales, microsporidies intestinales



## XII. Autres protozooses intestinales, microsporidies intestinales

### Objectifs

- Connaître l'existence d'autres parasites intestinaux (cryptosporidiose, isosporose, cyclospore, microsporidies), et savoir les évoquer en cas de diarrhée chez un patient immunodéprimé ou au retour d'un séjour en milieu tropical ou à l'occasion d'une épidémie infectieuse d'origine alimentaire.
- Savoir prescrire les examens parasitologiques utiles.

### Définition et généralités

Trois protozooses intestinales, répondent à la définition de parasitoses opportunistes c'est-à-dire d'infections dont la gravité ou la fréquence est particulièrement élevée chez les patients présentant un déficit de l'immunité : la cryptosporidiose, la cyclospore et l'isosporose.

Ce sont toutes les 3 des coccidioses. La cryptosporidiose est la plus fréquemment isolée en France métropolitaine.

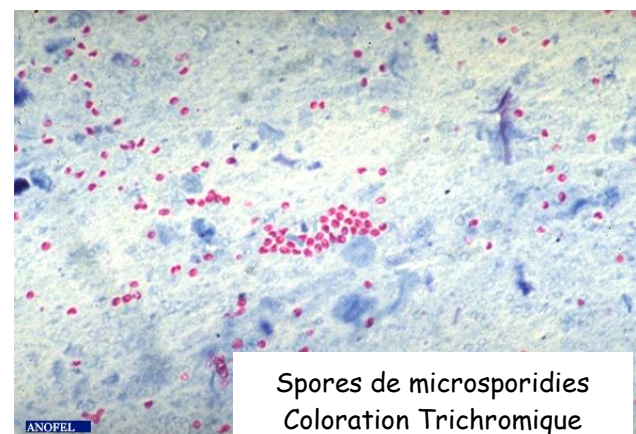
D'autres protistes intestinaux, les microsporidies, appartenant à un *phylum* particulier (*Microspora*) ont été retrouvés avec une grande fréquence chez les sujets immunodéprimés, avant l'ère des antirétroviraux hautement actifs.

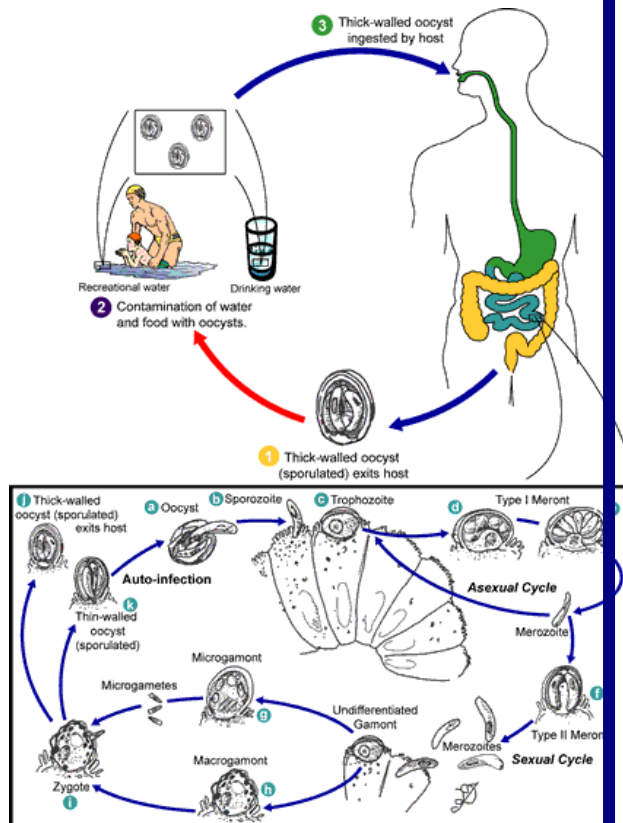
Ces infections, coccidioses intestinales et microsporidies, peuvent être également retrouvées chez les patients immunocompétents mais leurs manifestations cliniques sont moins sévères et généralement spontanément résolutive.

Deux de ces infections, la cryptosporidiose et la cyclosporoze, sont régulièrement retrouvées à l'origine d'épidémies d'origine alimentaire ou hydrique.

Il faut penser au diagnostic et demander une recherche spécifique dans les selles des sujets immunodéprimés avec une diarrhée chronique ou en cas d'épidémie avec diarrhée liée à la consommation d'eau de boisson dans une collectivité.

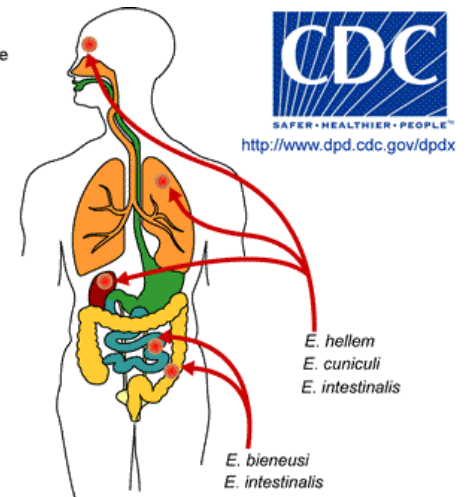
La coloration de Ziehl-Neelsen est utilisée en routine pour la recherche des oocystes de cryptosporidies.



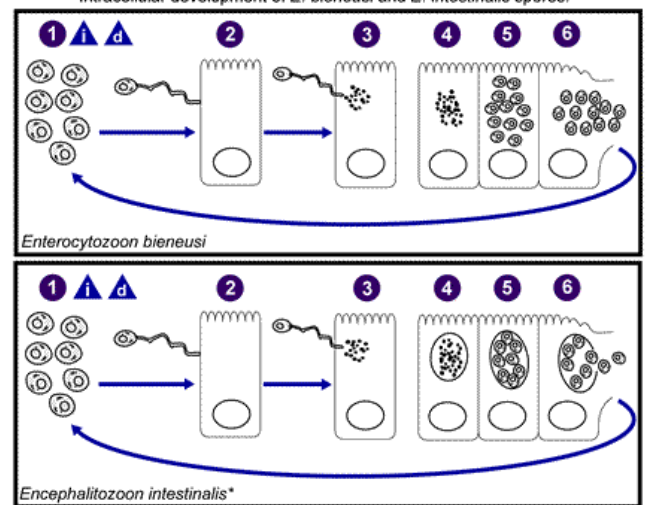


Cycle des cryptosporidies

▲ = Infective Stage  
▲ = Diagnostic Stage



Intracellular development of *E. bienersi* and *E. intestinalis* spores.



\*Development inside parasitophorous vacuole also occurs in *E. hellem* and *E. cuniculi*.

Cycle des microsporidies