

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG
INSTITUT DE PARASITOLOGIE ET DE PATHOLOGIE TROPICALE

PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE

Ermanno CANDOLFI
Denis FILISETTI
Valérie LETSCHER – BRU
Odile VILLARD
Jocelyn WALLER

DCEM1 / 2006 – 2007

SOMMAIRE

Généralités sur le parasitisme	2
Entomologie médicale	6
Paludisme	15
Toxoplasmose.....	27
Amibiase.....	36
Giardiase.....	41
Anguillulose	45
Oxyurose	50
Tæniases	53
Echinococcoses	55
Généralités en mycologie médicale.....	61
Candidoses	66
Pneumocystose.....	74
Aspergilloses	78
Dermatophytoses	83

GENERALITES SUR LE PARASITISME

NB : il n'y a pas d'iconographie pour ce cours

INTRODUCTION

La parasitologie – mycologie médicale regroupe les maladies humaines dues à des parasites et des champignons microscopiques qui se distinguent des bactéries et des virus par le fait qu'ils sont des eucaryotes¹. Elle est souvent associée à la pathologie tropicale dans la mesure où de **grandes endémies² parasitaires** sévissent dans des pays en zone tropicale, comme le paludisme. Les parasites et les champignons microscopiques sont des agents pathogènes ayant leur morphologie et leur biologie propres. Ils interagissent avec un hôte vivant dans le cadre d'une relation étroite. La maladie parasitaire ou mycosique est le résultat pathologique de la relation entre le parasite ou le champignon et son hôte.

1. PARASITE ET PARASITISME

Quelques rappels sur les divers types de relations tissées entre un organisme vivant et son environnement :

- la **vie libre** : l'organisme peut subvenir par lui-même à ses besoins métaboliques ;
- le **saprophytisme** : l'organisme se nourrit de matières organiques ou végétales en décomposition dans le milieu extérieur ;
- le **commensalisme** : l'organisme se nourrit de matières organiques sur un être vivant (milieu buccal, intestin) sans entraîner de trouble ou de spoliation chez son hôte ;
- la **ymbiose** : l'organisme et son hôte vivent en étroite collaboration dans une association bénéfique aux deux parties ;
- le **parasitisme** : l'organisme vit aux dépens de son hôte qui lui fournit un biotope et/ou des éléments nutritifs nécessaires à sa survie, cet hôte en pâtit de façon plus ou moins grave ;
- l'**opportunisme** : les différents stades entre la vie libre et le parasitisme ne sont pas définitivement déterminés pour un organisme. En cas de perte des défenses immunitaires de l'hôte, l'organisme peut passer d'un stade saprophyte ou commensale à un stade de parasite. Il devient opportuniste.

2. DIVERSITE ET SPECIFICITE

2.1 Diversité

Les parasites sont extrêmement divers à plusieurs titres, entre autres par :

- leur **localisation** : ils ont des localisations préférentielles qui peuvent être intra ou extracellulaire, sanguine ou lymphatique, cutanée, hépatosplénique, cérébrale, cardiaque, rénale ou tubaire (intestin, arbre urinaire, bronches) ;
- leur **morphologie** : la taille d'un parasite peut aller de 10 mètres (le ver solitaire) à quelques micromètres (l'agent du paludisme). Les parasites chez l'Homme peuvent se présenter sous diverses formes : sexué (mâle et/ou femelle) ou non, œufs, larves, formes de résistance (kystes). Mais un même parasite peut aussi prendre des formes particulières et fort différentes correspondant à différents stades de son développement³ ;

¹ Organisme vivant présentant dont l'information génétique est entouré par une membrane propre différente de la membrane cytoplasmique.

² Présence constante d'une maladie dans une région déterminée.

³ Comme les phénomènes de métamorphose chez un insecte. Il est possible d'observer différents stades successivement chez un seul hôte, il s'agit d'un mécanisme d'évasion du parasite vis-à-vis des défenses de son hôte.

- leur **locomotion** : si certains parasites et tous les champignons n'ont pas de moyens pour se déplacer par eux-mêmes, ils sont éventuellement transportés par voie aérienne intestinale ou sanguine ; certains ont même la faculté de ramper, d'avancer grâce à des pseudopodes (ou rhizopodes), des ventouses, des cils, des flagelles, ou une membrane ondulante ;
- la **durée du parasitisme** : les parasites peuvent être **permanents** (leur existence entière se déroule chez un ou plusieurs hôtes), **temporaires** (partageant leur vie entre une forme libre dans l'environnement et l'autre parasitaire), ou encore **facultatifs** (ayant une vie saprophytique mais occasionnellement parasitaire, rappelez vous de la définition de l'opportunisme).

2.2 Spécificité d'hôte

Les parasites sont plus ou moins étroitement liés à leur hôte. Certains parasites sont inféodés exclusivement à un seul hôte et ne peuvent se développer que chez cet hôte. D'autres au contraire ne présentent qu'une faible spécificité, comme c'est le cas des agents des parasitoses communes à l'homme et aux animaux, les anthroprotozooses.

2.3 Classification

Les parasites sont classés en 4 grands groupes :

- les **protozoaires**⁴ (genres *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Entamoeba*) ;
- les **helminthes** ou **vers** sont des métazoaires⁵ se présentent sous des formes adultes des deux sexes mais avec des stades larvaires, embryonnaires ou ovulaires (genres *Ascaris*, *Strongyloides*, oxyure, *Echinococcus*, *Taenia*) ;
- les **fungi** ou **micromycètes** : ce sont des champignons microscopiques identifiés sous forme de spores isolées ou regroupées, ou de filaments libres ou tissulaires (genres *Candida*, *Aspergillus*, dermatophytes) ;
- les **arthropodes**, **mollusques**, **pararthropodes** ou **annélides** sont aussi des êtres pluricellulaires parasites (insectes, arachnides, mollusques et crustacés), pouvant se présenter sous divers stades pour leur parasitisme (adultes mâles et/ou femelles, larves, nymphes et œufs).

3. CYCLES PARASITAIRES – EPIDEMIOLOGIE

Le parasite suit un cycle de développement dans un environnement géo - physique et humain (socioculturel) adéquat. Cette chaîne épidémiologique est formée de maillons dont la connaissance orientera l'action thérapeutique ou prophylactique individuelle et collective.

Les cycles évolutifs comprennent :

- des cycles **directs** avec **un seul hôte** qui sont **courts** si le parasite est immédiatement infestant ou **longs** si le parasite nécessite une maturation dans le milieu extérieur ;
- des cycles **indirects** : le parasite passe par plusieurs hôtes.

L'**hôte** peut être soit :

- l'hôte définitif qui héberge les formes adultes ou les stades propres à la reproduction sexuée du parasite ;
- l'hôte intermédiaire qui héberge les formes larvaires ou la reproduction asexuée du parasite. Ils peuvent être actifs (le parasite s'y multiplie ou y mature) ou passifs (simple moyen, vivant ou non, de transport). Il peut y avoir jusqu'à trois hôtes intermédiaires pour un même cycle.

⁴ Etre unicellulaire eucaryote.

⁵ Etre pluricellulaire possédant des tissus différenciés dit aussi métazoaire.

Notion de "**réservoir** de parasites" : chaque élément du cycle et plus particulièrement le porteur sain peut assurer ce rôle de réservoir de l'agent infectieux, assurant ainsi sa rémanence.

4. LES MODES D'INFESTATION

- Voie orale : *Entamoeba*, *Ascaris*, micromycètes ;
- Voie transcutanée : *Strongyloides* ;
- Voie aérienne : *Aspergillus* ;
- Voie sexuelle : *Candida*, *Trichomonas* ;
- Voie transplacentaire : *Toxoplasma* ;
- Voie sanguine : *Plasmodium* ;
- Greffe d'un organe parasité : *Toxoplasma*.

5. RELATION HÔTE PARASITE PATHOGENICITE

La **relation hôte parasite** est le résultat d'un équilibre subtil entre le sujet parasité et son parasite. Le sujet infecté peut être un **porteur sain** de parasites plus ou moins chronique mais le sujet reste exempt de symptômes ; ou un malade présentant des symptômes. La symptomatologie est en rapport avec la localisation des parasites (une parasitose cutanée étant à priori moins sévère qu'une parasitose cérébrale) et de leur spécificité. Ainsi, les anthroponozoonoses sont plus bruyantes et graves que les parasitoses spécifiquement humaines bien "adaptée" à l'Homme.

La pathogénicité chez l'Homme est le résultat de différents types d'actions provoqués par le parasite et qui sont souvent intriquées entre elles :

- l'action **spoliatrice** : le parasite vivant aux dépens de son hôte est spoliateur par définition (vitamine B12, sang, alimentation, ...) ;
- l'action **mécanique-traumatique** : elle est fréquente et elle est fonction de la taille des parasites, de leur localisation et leur éventuelle migration ectopique (lyse des hématies, occlusion des vaisseaux lymphatiques ou des canaux biliaires, compression d'organes, perforation tissulaire, muqueuse ou cutanée) ;
- l'action **traumatique bactérifère** : tout parasite perforant une muqueuse ou le revêtement cutané peut constituer une porte d'entrée microbienne ;
- l'action **toxique** due à l'émission, excrétion / sécrétion de toxines parasitaires qui ont des actions allergisantes voir anaphylactiques, histolytiques, hémolytiques ou même nécrotiques ;
- l'action **irritative** : elle peut être réflexe (spasmes intestinaux ou toux lors de l'agression muqueuse) ou immunopathologique (formation de granulomes inflammatoires et de scléro-fibrose autour des parasites, allergie).

6. MECANISMES D'EVASION PARASITAIRE

Plusieurs facteurs favorisent l'évasion du parasite : une très forte fécondité, la polyembryonie au stade larvaire, une résistance particulière dans le milieu extérieur et des adaptations métaboliques à leurs hôtes. A cela s'ajoute des phénomènes d'échappement parasitaire permettant de contourner les défenses aspécifiques et spécifiques de l'hôte.

7. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES PARASIToses ET MYCOSES

7.1. Le diagnostic biologique des parasitoses et mycoses

Il est assuré par des tests diagnostiques permettant la mise en évidence du parasite (diagnostic direct macroscopique ou microscopique). Il est des cas ou des moments des cycles parasitaires où le diagnostic ne peut être orienté qu'à partir de données indirectes résultant des réactions de l'hôte à l'infection (diagnostic indirect à d'examen sérologiques ou par recherche d'anomalies biologiques : anémie, hyperéosinophilie).

7.2 . Notion de sensibilité et de spécificité

Un test diagnostique est caractérisé par :

- la **sensibilité**, probabilité d'avoir un test positif quand on est malade ;
- la **spécificité**, probabilité d'avoir un test négatif quand on n'est pas malade ;
- la **valeur prédictive positive**, probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif ;
- la **valeur prédictive négative**, probabilité de ne pas avoir la maladie quand le test est négatif.

A l'évidence il faut rechercher les tests ayant la sensibilité et la spécificité la plus élevée.

8. TRAITEMENTS, PROPHYLAXIE ET PROGRAMMES DE LUTTE

Les interventions thérapeutiques individuelles sont curatives mais pas toujours stérilisantes dans la mesure où le parasite peut persister après le traitement.

La prophylaxie permet soit à titre individuel ou collectif de rompre le cycle parasitaire par des moyens médicamenteux (traitement du malade) mais aussi par des interventions sur les modes de contamination (élimination d'un vecteur).

En zone tropicale, l'étendue des endémies parasitaires est telle qu'il est nécessaire de mettre en place des programmes internationaux ou nationaux de contrôle de ces grandes endémies. Ces programmes de lutte ont pour objectif principal soit l'arrêt de la transmission de l'affection (lutte antivectorielle) à condition de disposer d'**outils opérationnels** pour l'**évaluation** (dépistage), d'**outils d'intervention** et d'**outils de contrôle de l'efficacité**, d'une **garantie de pérennité** des méthodes et moyens mobilisés.

9. QUELQUES SITES INTERNET UTILES

Cours de Parasitologie – Mycologie DCEM1 : site E-learning de la Faculté de Médecine de Strasbourg (avec iconographie) :
<http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/> (puis « cours en ligne » puis « cours et supports de cours en ligne »).

Cours de Parasitologie – Mycologie de l'Association Française des Enseignants de Parasitologie et de Mycologie sur le site de l'Université Paris 5 :
<http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus%2Dparasitologie/> (puis « enseignements 2^{ème} cycle » puis « liste des cours »).

Le site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avec la partie « voyages internationaux et santé » :
<http://www.who.int/entity/fr/index.html>

ENTOMOLOGIE MEDICALE

La plupart des **ectoparasites** d'intérêt médical appartiennent à la classe des **arthropodes**.

Les ectoparasites sont des parasites localisés à la surface du corps de leur hôte. Ils peuvent être des parasites permanents (toute la vie se déroule suivant le mode parasitaire) ou temporaire (une ou plusieurs phases de la vie est parasitaire).

Les arthropodes sont des animaux n'ayant pas de squelette interne et dont le squelette externe est rigide fait de chitine. Leur croissance se fait de manière discontinue par l'intermédiaire de mues et leur développement passe successivement par les stades d'œuf, larve, nymphe puis adulte. Leurs pattes sont articulées (arthropodes) et leurs sexes séparés. Parmi les arthropodes on distingue deux groupes : les **acariens** et les **insectes**.

Les principales caractéristiques morphologiques des **insectes** sont : un **corps segmenté** (tête, thorax et abdomen) et **trois** paires de pattes au stade adulte. Les **acariens** ont quant à eux un corps globuleux **non** segmenté et possèdent, au stade adulte, **quatre** paires de pattes.

PEDICULOSES et PHTIRIASE

Objectifs pédagogiques :

- Connaître l'épidémiologie des pédiculoses et de la phtiriase (notion de contagiosité).
- Savoir évoquer une pédiculose ou une phtiriase devant un prurit ou des lésions cutanées.
- Savoir prescrire le traitement curatif et les mesures prophylactiques d'une pédiculose, connaître les problèmes de résistance.
- Savoir prescrire le traitement curatif et les mesures prophylactiques d'une phtiriase.

LES PEDICULOSES

1. DEFINITION

Les poux du genre *Pediculus* sont des ectoparasites de l'Homme dont la présence est définie par le terme « pédiculose ». Affection cosmopolite, contagieuse, particulièrement fréquente chez les jeunes enfants et à l'origine d'**épidémies** dans les **collectivités** (écoles, crèches) et les familles.

2. AGENT PATHOGENE

2.1. Morphologie

Les poux sont des insectes, ectoparasites permanents obligatoires des mammifères. Ils sont **hématophages** dans les 2 sexes et à tous les stades. *Pediculus humanus* est spécifique de l'Homme. Au sein du genre *Pediculus humanus*, on distingue 2 variétés : *P. h. corporis* (poux du corps) et *P. h. capitis* (poux de la tête).

Les **adultes** mesurent entre 3 et 4 mm et sont aplatis dorso-ventralement (voir image 1). Les pattes sont terminées par des griffes puissantes permettant à l'insecte de s'accrocher au cheveu ou à la fibre textile et de se déplacer (voir image 2).

Les **larves et les nymphes** ont une morphologie très proche de celle des adultes (métamorphose incomplètes) mais de taille inférieure.

Les **lentes** ou œufs ovales et symétriques mesurent environ 800 µm de long et sont operculées (voir image 3).

2.2. Cycle

Les femelles pondent des lentes qu'elles fixent aux fibres textiles ou aux cheveux par l'intermédiaire d'un ciment très résistant. L'éclosion a lieu 8 jours plus tard et donne naissance à une larve qui se transforme en nymphe puis en adulte.

Les poux du **corps** vivent en contact étroit avec la peau dans les espaces entre les vêtements et le corps (emmanchures, coutures...), ils ne viennent sur la peau que pour se nourrir. Les poux sont sensibles aux changements de température.

Les poux de la **tête** sont trouvés dans les **cheveux** avec une localisation préférentielle rétro auriculaire, la barbe.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

Pour les poux du corps, la contamination est favorisée par les conditions de promiscuité (misère, réfugiés, guerre, ...), par l'intermédiaire des vêtements ou par contact étroit.

Dans les pédiculoses des cheveux, la contamination peut être directe (contact étroit entre enfants) ou indirecte (peigne, bonnets...) et la dissémination est favorisée par le manque d'hygiène. Elles évoluent souvent sous forme d'épidémies scolaires ou familiales et touche préférentiellement les jeunes enfants.

Lors de leur repas sanguin, les poux peuvent transmettre des agents pathogènes (ce sont des vecteurs).

4. CLINIQUE

Les poux provoquent un prurit (hématophages) et des lésions de grattage qui peuvent se surinfecter. Une mélanodermie peut apparaître lors d'infestation intense et prolongée « mélanodermie des vagabonds ».

Rôle vecteur du pou de corps : transmission du typhus exanthématique (*Rickettsia prowazekii*) et de la fièvre récurrente cosmopolite (*Borrelia recurrentis*). Le poux de la tête n'a pas de rôle vecteur.

5. DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une pédiculose repose sur la **mise en évidence de lentes, de nymphes ou d'adultes**.

6. TRAITEMENT

Les traitements ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale. Un produit efficace est à la fois **pédiculicide** et **lenticide**. On utilisera des molécules de la famille des pyréthrinoides de synthèse ou du malathion.

Les produits devront être appliqués en quantité suffisante pour imprégner complètement les cheveux jusqu'au cuir chevelu. Il est fondamental de respecter les temps (ni plus court, ni plus long) recommandés dans les mentions du fabricant.

Il est recommandé d'utiliser les produits présentés sous forme de solution, lotion ou crème. Les sprays sont contre-indiqués en cas d'asthme et de bronchite asthmatiforme. Les shampoings et les poudres sont moins efficaces. Les lentes pourront être enlevées à l'aide d'un peigne fin.

Un examen de **contrôle** du **cuir chevelu** est nécessaire à **2 jours et 12 jours** après le traitement et si besoin ultérieurement.

Le traitement doit comporter une **désinfection** des vêtements et de la literie par un lavage à 60°C. Les objets non lavables en machine (peigne, brosse...) ne doivent pas être utilisés pendant trois jours.

En cas d'**échec** du traitement des pédiculoses, des causes doivent être évoquées:

- facteurs humains : incompréhension du traitement ;
- coût des produits non remboursés par la sécurité sociale ;
- ré-infestation : mesures associées non réalisées ;
- durée et /ou fréquence insuffisante des applications ;
- application d'une quantité insuffisante de produit ;
- utilisation d'un produit imparfaitement lenticide ;
- acquisition de résistance des poux aux insecticides utilisés.

En cas de présence de poux **vivants** (adultes ou nymphes) à **2 jours**, il s'agit probablement d'une **résistance**, il est alors recommandé de changer de classe pharmacologique.

La **prévention** repose sur l'examen attentif des cheveux et le signalement des cas (collectivités). Il ne faut pas entreprendre de traitement présomptif dans les cas douteux (des traitements présomptifs n'ont pas de valeur pour affirmer ou infirmer le diagnostic). La multiplication de ces traitements concourt à l'apparition de résistance, à un coût non négligeable et est irritante pour le cuir chevelu.

L'éviction scolaire n'est pas obligatoire.

LA PHTIRIASE

1. DEFINITION

La phtiriose est une ectoparasitose due à la présence de *Phthirus pubis* ou pou du pubis. Spécifique de l'Homme et de répartition cosmopolite. La phtiriose est une **infection sexuellement transmissible (IST)**.

2. AGENT PATHOGENE

2.1. Morphologie

Plus petit (2 mm) et plus trapu que le pou, sa morphologie est similaire (voir image 4).

2.2. Cycle

Son cycle est identique à celui du pou. Il vit essentiellement sur les poils de la région pubienne et péri anale. Il peut envahir les poils des cuisses, de la poitrine, du creux axillaire, de la barbe, de la moustache, des sourcils et des cils. Chez l'enfant, la localisation ciliaire signifie une contamination au

contact d'un adulte porteur de pédiculose pubienne. Le mode de contamination adulte-enfant n'est pas forcément lié à des sévices sexuels, mais cette éventualité nécessite une enquête dans l'entourage.

3. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE

Les morpions sont hématophages dans les 2 sexes et à tous les stades. La contamination est inter humaine et directe lors de contacts sexuels.

Leur présence provoque un prurit qui est plus intense la nuit que le jour. Il s'accompagne de stries de grattage et éventuellement de surinfection, ou d'eczématisation secondaire.

Des phtiriasis ciliaires responsables de blépharite (inflammation du bord libre de la paupière) sont observées.

Les morpions n'ont **pas** de rôle **vecteur**.

4. DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose sur la découverte de **morpions** accrochés à l'émergence des poils, ou cils associés à des **lentes**. Les éléments d'orientation de l'interrogatoire doivent faire évoquer le diagnostic : prurit localisé à région pubienne avec atteinte du partenaire. Il faut rechercher d'autres IST.

5. TRAITEMENT / PROPHYLAXIE

Le traitement est identique à celui utilisé dans les pédiculoses avec un traitement des partenaires (IST).

Le traitement de la blépharite comporte l'ablation à la pince des cils parasités, geste facilitant l'application d'une pommade à l'oxyde de mercure (Ophtergine®). La plupart des insecticides disponibles (organochlorés, organophosphorés, pyréthriinoïdes) ne peuvent être appliqués à proximité de l'œil.

LES TIQUES

Objectifs pédagogiques :

- Savoir reconnaître une tique.
- Connaître le mode de transmission et le rôle vecteur des tiques.
- Savoir évoquer une maladie de Lyme devant des lésions cutanées.
- Connaître les principes de prévention.

1. DEFINITION

Les **tiques** sont des **acariens** hématophages parasitant la quasi-totalité des vertébrés. Elles sont les vecteurs de maladies bactériennes et virales.

2. AGENT PATHOGENE

2.1. Morphologie

Les adultes sont aplatis dorso-ventralement, et possèdent 4 paires de pattes. La partie antérieure présente un rostre (organe d'ancrage de la tique dans les téguments). Les femelles (5 mm à jeun, > 1 cm repue) possèdent un écusson qui recouvre la moitié du corps (à jeun), les mâles (2,5 mm) possèdent un écusson dorsal recouvrant tout le corps (voir image 5).

2.2. Cycle

La tique est un parasite temporaire obligatoire. Chaque stade du développement (larve, nymphes et adultes) comporte une phase parasite (alimentaire, un seul repas sur l'hôte) et une phase libre au sol. *Ixodes ricinus* est l'espèce de loin la plus répandue en Europe. Les adultes d'*Ixodes ricinus* se nourrissent habituellement sur une grande variété d'hôtes, particulièrement les grands mammifères, mais aussi les rongeurs ou les oiseaux. *Ixodes ricinus* est présent dans les zones tempérées et froides d'Europe, à l'orée des forêts dans les clairières et sous-bois humides et ombragés et riches en gibier.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

Les tiques grimpent sur la végétation et attendent le passage d'un hôte, leurs pattes antérieures relevées, pour s'y accrocher. Elles sont très sensibles à des stimuli indiquant la présence d'hôtes potentiels, comme le CO₂, mais aussi les vibrations (des pieds sur le sol lors de la marche) et la température corporelle des animaux à sang chaud. Les tiques sont des vecteurs et peuvent transmettre à leurs hôtes des virus, bactéries ou parasites au cours de leur repas.

4. CLINIQUE

Parmi les maladies transmises à l'Homme par *Ixodes ricinus* on trouve :

- la borreliose de Lyme ou maladie de Lyme :

L'agent causal est *Borrelia burgdorferi*. En France, en moyenne 10 à 15 % des tiques seraient contaminées par *B. burgdorferi*. L'évolution clinique est généralement décrite en deux phases avec un stade précoce (parfois inapparent) et un stade tardif. Le premier se caractérise un **érythème migrant** rarement associé à des manifestations générales. Au cours du second stade, la maladie peut prendre des aspects différents avec soit des manifestations **neurologiques** (polynévrites, paralysies faciales, méningites souvent uniquement biologiques) soit **arthritiques inflammatoires**, ou plus rarement cardiaques, cutanées (lymphocytome cutané bénin, acrodermatite chronique atrophiante, ...)

- l'encéphalite à tique virus TBE (tick-borne encephalitis).

Arbovirose répandue en Europe Centrale et Occidentale (Allemagne et Suisse) elle existe en Alsace (environ 30 cas depuis 1968). Elle se traduit le plus souvent par un syndrome pseudo grippal pouvant évoluer vers des complications neurologiques.

5. TRAITEMENT / PROPHYLAXIE

Le traitement consiste avant tout à **extraire** la tique et à **surveiller** l'apparition d'un **érythème** au point de morsure durant les 3 semaines suivantes. L'extraction doit être réalisée le plus tôt possible.

Les stades précoces de la maladie, en particulier les atteintes cutanées, et les patients présentant une arthrite de Lyme justifient d'un traitement antibiotique par doxycycline ou amoxicilline. En cas d'atteinte neurologique tardive, un traitement par ceftriaxone, cefotaxime ou pénicilline injectable sera mis en place.

La **prophylaxie** repose sur :

- la **protection** : la tique ne pique pas à travers les vêtements ;
- l'**inspection** après une la promenade en forêt ;
- l'**élimination** la tique en totalité et le plus rapidement possible (dans les 24 heures). Pas de technique parfaite : pince fine et tirer délicatement la tique (le rostre est puissant) ;
- pour l'encéphalite à virus TBE : il est possible de vacciner (TICOVAC®) les sujets exposés (efficacité de protection de 99 %).

LA GALE

Objectifs pédagogiques :

- Connaître l'épidémiologie de la gale (modes de contamination et notion de contagiosité) et sa physiopathologie.
- Savoir évoquer une gale commune devant un prurit.
- Connaître les particularités de la gale du nourrisson et de la gale hyperkératosique (« gale norvégienne »). Avoir connaissance d'épidémies dans les centres de gériatrie.
- Connaître les principes de traitement de la gale, ainsi que le traitement des sujets contacts et des objets contacts.

1. DEFINITION

La gale est une maladie cutanée **contagieuse** due à l'acarien *Sarcoptes scabiei*.

2. AGENT PATHOGENE

2.1. Morphologie

La femelle adulte mesure environ 1/3 de millimètre, elle est invisible à l'œil nu (voir image 6).

2.2. Cycle

La femelle adulte creuse des sillons dans la couche cornée de l'épiderme et y pond des oeufs. Les larves éclosent et sortent du sillon puis se transforment en nymphes puis en adultes matures en 10 jours.

La gale est essentiellement transmise par contact inter humain direct (95 % des cas), par l'intermédiaire des mains (collectivités, famille) ou par voie sexuelle (IST). Une contamination indirecte par l'intermédiaire de la literie et du linge est possible mais rare car le parasite a une survie

limitée en dehors de l'hôte. Un équilibre hôte parasite permet de limiter l'extension de la gale à environ une dizaine d'adultes.

3. CLINIQUE

3.1. La forme classique

L'incubation d'environ 3 semaines est silencieuse. Ensuite apparaît un **prurit** à recrudescence **nocturne** qui est le signe majeur. Les lésions prédominent au niveau des **mains** (espaces interdigitaux), des **poignets** (face antérieure), des coudes, des creux axillaires, du nombril, des seins et des fesses. Le dos, le cou et le visage sont en général épargnés. Il est souvent observé dans un contexte d'épidémies collectives (milieu hospitalier, gériatrique) ou conjugales.

On peut également observer des lésions secondaires de grattage, un eczéma ou des surinfections bactériennes.

Les lésions spécifiques de la gale, les **sillons** (fins trajets sinueux sous cutané) et les **vésicules perlées** (liquidiennes), peuvent manquer de même que les nodules scabieux (gland et fourreau de la verge).

3.2. Les formes cliniques particulières

- **le nourrisson** : il ne se gratte pas (< 3 mois) mais le prurit se traduit par une agitation. La gale ne touche pas le visage. La localisation caractéristique est la **plante des pieds** avec présence de lésions vésiculeuses ;
- **les immunodéprimés**: la gale norvégienne ou croûteuse est caractérisée par une érythrodermie prurigineuse et croûteuse avec des lésions hyperkératosiques localisées au cuir chevelu, à la face et au cou. Le déficit immunitaire entraîne une absence d'auto limitation de la prolifération des acariens. Cette forme est très contagieuse.

4. DIAGNOSTIC

Le diagnostic est essentiellement clinique. Il doit être évoqué lorsque le contexte épidémiologique est en faveur d'une gale (épidémie dans des maisons de retraite, service gériatrie). La recherche du parasite se fait dans les sillons par grattage après avoir enlevé les croûtes. Le prélèvement est très contagieux.

5. TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Le traitement consiste à badigeonner, après un bain tiède, l'ensemble du corps (en respectant les muqueuses, la tête et le cou) avec une lotion ascabicide (benzoate de benzyl : Ascabiol® ; esdépalléthrine : Sprégal® ou du lindane : Scabecide®). Il faut laisser agir 24 heures. Les ongles doivent être coupés et les vêtements et la literie doivent être désinfectés (lavage à 60°C ou stockés 4 jours) et les sujets contact doivent être traités simultanément. Le prurit peut persister 1 semaine après un traitement bien conduit.

Un traitement par voie générale à base d'ivermectine (Stromectol®) est possible. Il est très efficace et bien toléré. ce traitement est administré dans les gales croûteuses généralisées et les gales survenant dans les collectivités afin de d'interrompre la chaîne de contamination.

1. Le diagnostic d'une pédiculose du cuir chevelu :

- A. Repose sur la mise en évidence de lentes sur les cheveux
- B. Repose sur la mise en évidence de larves et/ou d'adultes
- C. Est évoqué devant un prurit rétro auriculaire
- D. Entraîne systématiquement une éviction scolaire
- E. Impose un traitement local

2. Une résistance au traitement d'une pédiculose :

- A. Est évoquée lors d'une réapparition de poux 8 jours après l'application du produit
- B. Est évoquée en présence d'une persistance de lentes sur les cheveux
- C. Est évoquée lors d'un échec après un traitement bien suivi et après avoir éliminé une re contamination
- D. Impose un traitement par voie générale
- E. Est plus fréquente chez les jeunes enfants

3. Le traitement d'une pédiculose du cuir chevelu :

- A. Un traitement local à base de shampoing ou lotion pédiculicide et lenticide
- B. Est pris en charge par la Sécurité Sociale
- C. Nécessite une désinfection de la literie du sujet contaminé
- D. Doit être renouvelé 8 jours après la première application
- E. Doit être poursuivi par un traitement préventif durant 1 mois

3. La gale de l'adulte immunocompétent est caractérisée par :

- A. Des lésions des espaces inter digitaux des mains
- B. Un prurit
- C. Une très grande contagiosité
- D. Des lésions de la face
- E. Une autolimitation du sarcopte

4. Le diagnostic de la gale repose sur :

- F. La mise en évidence de sillons cutanés
- G. Les signes cliniques
- H. La recherche d'adultes et d'œufs dans les sillons
- I. Un scotch test
- J. Une sérologie

5. Le traitement de la gale repose sur :

- A. Une application locale d'ascabicide
- B. Un traitement systématique par voie générale
- C. Une éviction scolaire d'une semaine du malade
- D. Un traitement des sujets « contact »
- E. Une désinfection de la literie du patient contaminé

REPONSES

QCM 1 : B, C et E

QCM 2 : C
QCM 3 : A et D
QCM 4 : A, B, C et E
QCM 5 : A, B et C
QCM 6 : A, D et E

Odile VILLARD
Odile.Villard@medecine.u-strasbg.fr

PALUDISME

Objectifs pédagogiques du cours

A l'issue de ce cours, vous serez capable de :

- citer les espèces de *Plasmodium* responsables de paludisme
 - citer les continents où le paludisme sévit et les zones françaises d'outre-mer touchées
 - citer les éléments du cycle parasitaire expliquant le déroulement d'un accès de paludisme
 - décrire le mode principal de contamination humaine
 - décrire les mécanismes physiopathologiques responsables d'un accès grave de paludisme
 - décrire et expliquer le phénomène appelé immunité concomitante
 - citer les principaux éléments cliniques et biologiques des différentes formes d'accès simples de paludisme (accès de primo-invasion, accès à fièvre périodique, paludisme viscéral évolutif)
 - citer les principaux éléments cliniques et biologiques qui définissent un accès grave à *Plasmodium falciparum*
 - décrire l'examen parasitologique qui permet le diagnostic du paludisme et justifier les modalités de son exécution
 - dire les limites de la sérologie, de la recherche d'antigènes circulants et de la PCR dans le diagnostic du paludisme
 - décrire et expliquer les moyens de lutte individuelle visant la prévention des piqûres d'anophèles
 - citer les médicaments antipaludiques à utiliser pour la prévention des accès de paludisme en fonction des zones de résistance de *Plasmodium falciparum*
 - décrire la prise en charge d'un accès simple de paludisme en fonction de l'espèce de *Plasmodium* responsable
 - décrire la prise en charge d'un accès grave de paludisme
-

1. DEFINITION

Le paludisme est une maladie infectieuse humaine fébrile, causée par un parasite du genre *Plasmodium* transmis par la piqûre d'un moustique (ce qui en fait une maladie vectorielle) appartenant au genre *Anopheles*. C'est un des problèmes majeurs de santé publique au monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

2. AGENTS PATHOGENES

2.1. Classification : parasite protozoaire¹ sanguin (hématozoaire).

2.2. Espèces responsables : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*.

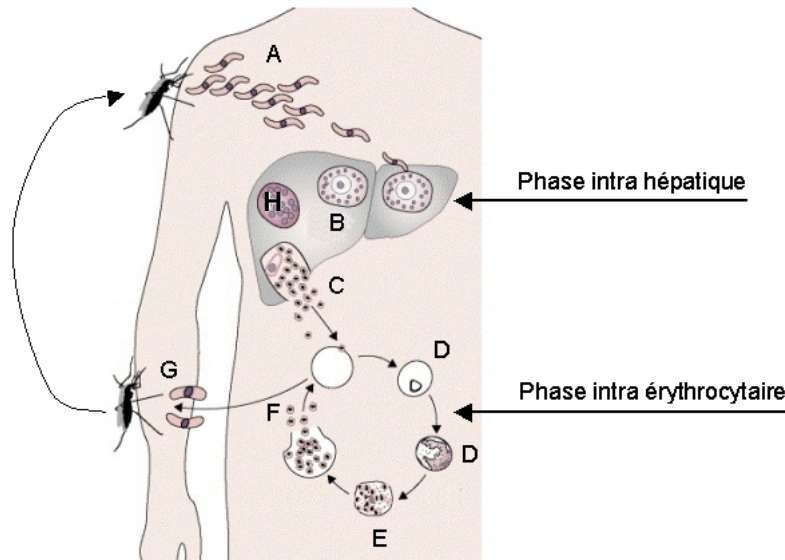
2.3. Le cycle parasitaire comporte :

- une partie chez l'être humain, se déroulant elle-même en deux phases : une phase intra hépatique et une phase intra érythrocytaire. Les sporozoïtes^A injectés par l'anophèle gagnent rapidement le foie et pénètrent dans les hépatocytes. Les sporozoïtes y mûrissent en schizontes^B qui font éclater les hépatocytes infectés qui libèrent alors des mérozoïtes^C dans la circulation sanguine. Les

¹ Embranchement des eucaryotes unicellulaires. Il s'oppose au terme « métazoaire », désignant un organisme pluricellulaire.

mérozoïtes envahissent les globules rouges où ils se transforment en trophozoïtes^D. Ces derniers évoluent en schizontes^E qui vont faire éclater les globules rouges infectés et libérer à leur tour des mérozoïtes^F qui vont infecter de nouveaux globules rouges. Après plusieurs cycles intra érythrocytaires apparaissent dans le sang des gamétocytes^G.

- une partie chez le moustique où les sporozoïtes se trouvent dans les glandes salivaires prêts à être injectés.



Cycle parasitaire de *Plasmodium*

Les espèces *P. vivax* et *P. ovale* ont une particularité pendant leur phase intra hépatique : certains sporozoïtes restent au repos dans l'hépatocyte, n'évoluant pas en schizonte (ce sont les hypnozoïtes^H). Après un certain temps, ils reprennent leur développement en schizonte^B qui libère des mérozoïtes^C dans la circulation sanguine. Ceci explique la survenue d'accès de paludisme **à distance d'un premier accès** correctement traité.

2.4. Épidémiologie

Dans le monde, on estime à 500 millions le nombre de cas de paludisme par an et à 1 à 3 millions de décès par an (touchant principalement les enfants africains de moins de 5 ans).

Plasmodium falciparum est présent en Afrique inter-tropicale et à Madagascar ; en Amérique du Sud inter-tropicale ; en Asie du Sud-Est et le sous continent indien (voir image 1). La répartition est identique pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae* mais ces espèces sont également présentes en Amérique Centrale et l'ensemble de l'Asie inter-tropicale (voir image 2). *Plasmodium ovale* ne se rencontre qu'en Afrique inter-tropicale (voir image 3).

En France on estime à 6000 le nombre de cas annuels de paludisme. Ils résultent principalement du non respect des mesures de prévention individuelle contre le paludisme. *P. falciparum* en est la cause dans 85 % des cas. 95 % des cas de paludisme déclarés au retour en France ont été contractés en Afrique inter-tropicale. En France, le paludisme ne sévit qu'en Guyane française et à Mayotte.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

3.1. Contamination humaine : *Anopheles* est un moustique qui pique le soir et la nuit.

3.2. Physiopathologie

3.2.1. Pour toutes les espèces de *Plasmodium* :

La destruction des globules rouges entraîne, en fonction de la durée d'évolution du paludisme une **anémie**, un **ictère** et de la **fièvre**.

Après quelques jours, tous les *Plasmodium* font éclater les globules rouges infectés au **même** moment ce qui déclenche une fièvre **périodique caractéristique** des accès (dits « à fièvre périodique »).

3.2.2. Pour *P. falciparum* uniquement :

Les globules rouges infectés deviennent **sphériques** et des **protrusions** apparaissent à leur surface qui facilitent leur **adhésion** à l'endothélium vasculaire et entraîne la formation de micro thrombus capillaires avec pour conséquence une **anoxie** des tissus irrigués (voir image 4). L'anoxie est impliquée dans les manifestations de l'**accès grave** de paludisme, touchant en particulier le cerveau (neuropaludisme). Des mécanismes immunologiques sont également impliqués dans la survenue des manifestations de l'accès grave.

3.2.3. Pour *P. vivax* et *P. ovale* uniquement :

Les hypnozoïtes qui reprennent leur croissance vont entraîner un **nouvel accès** de paludisme à **distance** d'un premier accès même correctement traité.

3.3. Rôle de l'immunité

En zone impaludée, les sujets sont piqués donc réinfectés régulièrement et l'on trouve dans leur sang des *Plasmodium*. Ils n'expriment pas de signes cliniques du paludisme (on parle de paludisme « infection »). En effet, il existe une immunité anti-palustre (dite immunité **concomitante**) qui s'acquiert entre l'âge de 2 et 5 ans. Elle est **partielle**, n'empêchant pas dans certains cas la survenue d'un accès (paludisme « maladie »), et **temporaire** (elle disparaît si le sujet n'est plus soumis aux réinfections). Les enfants de moins de 5 ans, qui n'ont pas encore acquis cette immunité, sont les principales victimes du paludisme.

4. CLINIQUE

4.1. Tableaux cliniques communs aux espèces *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

4.1.1. Les accès simples de paludisme

① Accès de primo-invasion (ou primo-infection)

C'est la forme clinique du paludisme la plus fréquente. Elle est constituée :

- d'une **fièvre** (souvent brutale et continue, à 39-40°C) accompagnée de sueurs et de frissons ;
- de **troubles digestifs** (nausées ± vomissements ± diarrhées, douleurs abdominales) ;
- d'un **syndrome algique** (douleurs abdominales, céphalées, myalgies, arthralgies).

L'aspect de cet accès constitue le principal **piège** diagnostique du paludisme car la difficulté est de penser à évoquer un accès de paludisme devant ce type de tableau clinique.

② Accès à fièvre périodique (ou accès intermittent ou accès de reviviscence) :

L'aspect clinique est ici **stéréotypé**. Il survient après la primo-invasion. Il dure une dizaine d'heures et voit se succéder trois phases, dans l'ordre suivant :

- violents **frissons** avec sensation de froid intense (température à 39°C) ;
- puis sensation de **chaleur** (sans frissons) (température à 40-41°C) ;
- puis **sueurs** profuses (température à 37°C).

Cet accès survient tous les **deux** jours pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* (fièvre "tierce") et tous les **trois** jours pour *P. malariae* (fièvre "quarte") en l'absence de traitement.

Les conséquences en sont l'**anémie** et la **splénomégalie**.

4.1.2. Paludisme viscéral évolutif

Cette forme particulière peut survenir chez un sujet vivant en zone impaludée. Elle associe une anémie et une splénomégalie ; une altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) ; un retard staturo-pondéral chez l'enfant et une cachexie chez l'adulte ± une fébricule.

4.2. Tableau clinique spécifique à *P. falciparum* : l'accès grave (ou accès pernicieux)

Forme particulièrement grave du paludisme puisqu'elle est **mortelle** sans traitement. Elle peut l'être également malgré un traitement correct².

Dans sa forme typique appelée **neuropaludisme**, l'accès grave a des manifestations **cérébrales** et associe une **fièvre** (élevée à 40-41°C) et des **troubles de la conscience** (coma de profondeur variable).

D'autres manifestations neurologiques peuvent s'y associer en particulier des **crises d'épilepsie** surtout chez l'enfant.

Il existe une autre forme clinique de l'accès grave : la forme **psychique**. **Sans coma**, elle est caractérisée par une **fièvre** associée à un tableau de **confusion** ou de **délire** ou d'**ébriété**.

Cependant, d'autres organes peuvent être touchés : le système **cardio-vasculaire** (collapsus cardio-vasculaire avec état de choc) ; le système **respiratoire** (syndrome de détresse respiratoire aiguë et / ou œdème pulmonaire) ; le système **rénal** (insuffisance rénale). Des signes cliniques liés à des phénomènes **hématologiques** peuvent être également trouvés (saignement anormal par coagulation intra vasculaire disséminée, hémoglobinurie). Ces atteintes, tout comme l'atteinte cérébrale ou psychique, constituent les « **critères de gravité** ». La surveillance d'un patient atteint d'un accès simple de paludisme (ou suspecté de l'être) est cruciale car elle doit détecter la survenue d'un ou plusieurs de ces signes cliniques qui affirment un accès grave de paludisme et impose une prise en charge particulière.

5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

5.1. Circonstances

Toute suspicion clinique de paludisme doit faire pratiquer en **urgence** une **recherche de Plasmodium** avec un délai de résultat **inférieur à deux heures**.

² En France, 5 % des accès de paludisme sont des accès graves (150 patients par an). Parmi eux, une vingtaine décèdent.

Cette attitude est justifiée par la crainte de l'implication de *P. falciparum*. La durée d'incubation de *P. falciparum* étant de 7 à 15 jours au minimum à 1 an au maximum, il devient inutile de chercher un paludisme à *P. falciparum* si le retour du voyage en zone d'endémie remonte à plus d'un an³. Le paludisme à *P. falciparum* se déclare dans 95 % des cas dans les 2 mois après le retour⁴.

Les espèces autres que *P. falciparum* vivent plus longtemps (3 à 5 ans pour *P. vivax* et *P. ovale* et 20 ans pour *P. malariae*).

La recherche de *Plasmodium* est donc une **urgence**, tout au moins **dans l'année qui suit le retour**.

5.2. Prélèvements

Prescrire une recherche de *Plasmodium* sur **sang total** prélevé sur tube **EDTA** (bouchon violet).

5.3. Eléments d'orientation

A la numération formule sanguine et numération des plaquettes, il peut exister une **anémie hémolytique**, une **thrombopénie** avec ou sans **leucopénie**.

5.4. Examens parasitologiques

5.4.1. Frottis sanguin et goutte épaisse à la recherche de *Plasmodium*

La recherche de paludisme s'effectue par la technique du **frottis sanguin - goutte épaisse**. Il s'agit d'un examen microscopique après coloration des lames au May Grunwald Giemsa. C'est la technique de **référence**, avec une sensibilité et une spécificité de près de 100 %⁵. Elle permet un résultat dans les 2 heures (voir image 5).

La goutte épaisse permet de savoir si *Plasmodium* est présent ou pas (voir image 6). Le frottis permet d'identifier l'espèce de *Plasmodium* en cause. Le frottis sanguin permet aussi le calcul du nombre de globules rouges parasités (parasitémie) (voir image 7).

5.4.2. Les autres techniques parasitologiques disponibles

Elles ne doivent **pas se substituer** au frottis sanguin – goutte épaisse.

① Recherche d'antigènes circulants de *Plasmodium*

C'est une technique très rapide mais sa sensibilité et sa spécificité sont moins bonnes que la technique de référence (faux négatifs possibles quand *Plasmodium* est en quantité insuffisante et faux positifs car la recherche reste positive jusqu'à 3 à 4 semaines après un accès de paludisme correctement traité) (voir image 8). Il ne faut donc jamais se fier au résultat de cette technique utilisée seule, sans frottis sanguin – goutte épaisse associé.

② Recherche de paludisme par PCR

C'est une technique qui est encore plus sensible et plus spécifique que le frottis sanguin – goutte épaisse mais sa durée de réalisation ne permet pas son utilisation en diagnostic d'urgence (voir image 9).

³ La plus grande prudence est cependant recommandée car vous n'êtes pas à l'abri de recueillir des informations erronées (patient qui oublie de - ou ne veut pas - signaler un voyage en zone impaludée datant de moins d'un an ; mauvais recueil des données). De plus, le patient n'est pas à l'abri d'une souche de *P. falciparum* qui aurait une durée d'incubation supérieure à un an (c'est exceptionnel mais cela existe).

⁴ Ne confondez pas date de retour du voyage (connue) et durée d'incubation (minimum 7 jours) ! Un patient revenu il y a 3 jours d'un pays impaludé peut être atteint d'un paludisme à *P. falciparum* car il a pu rester sur place pour une durée qui, ajoutée à la durée écoulée depuis son retour, dépasse les 7 jours d'incubation.

⁵ Si et seulement si le lecteur du frottis sanguin – goutte épaisse est très entraîné à cette technique.

5.5. Examens sérologiques : recherche d'anticorps anti-*Plasmodium*.

La sérologie ne doit **jamais** être prescrite **seule** dans le but de faire le diagnostic du paludisme car il n'y a pas toujours d'anticorps anti-*Plasmodium* au début de la phase d'invasion de l'accès de paludisme. Elle est cependant utile dans certains cas : diagnostic du paludisme viscéral évolutif ; dépistage des donneurs de sang ayant voyagé en zone impaludée et enquêtes épidémiologiques en zone impaludée. La présence d'anticorps anti-*Plasmodium* ne signifie pas que le patient est protégé contre le paludisme.

6. TRAITEMENT

6.1. Traitement préventif (ou prévention ou prophylaxie)

Le traitement préventif a pour but d'**éviter** le paludisme. Il est donc prescrit **avant** le départ en zone impaludée lors d'une consultation médicale et doit être poursuivi tout au long du séjour et après le retour.

6.1.1. Prévention des piqûres de moustique

Prévenir l'apparition d'un paludisme, c'est d'abord empêcher les piqûres d'anophèle. Puisqu'elle pique du coucher au lever du soleil, il faut donc, durant ces périodes :

- revêtir des **vêtements longs et clairs** ;
- appliquer des **répulsifs** sur les parties découvertes ;
- dormir sous une **moustiquaire imprégnée d'insecticide** rémanent ou dans une pièce où les fenêtres sont équipées de moustiquaires ;
- répandre un **insecticide** en bombe (ou allumer un diffuseur électrique d'insecticide) dans la pièce avant de se coucher.

6.1.2. Chimio prophylaxie

Le but de la chimio prophylaxie est de prévenir l'apparition d'un paludisme en détruisant pendant leur phase sanguine les *Plasmodium* qui auraient été transmis lors d'une piqûre. Elle n'empêche donc pas l'impaludation, elle n'est qu'un traitement préventif des accès.

Aucune chimio prophylaxie anti-palustre n'étant efficace à 100 %, ne rejetez jamais l'hypothèse d'un paludisme chez un patient présentant une fièvre au retour d'une zone impaludée sous prétexte qu'il a suivi scrupuleusement les recommandations prophylactiques (prévention des piqûres de moustiques et chimio prophylaxie).

De plus, la chimio prophylaxie sera inefficace si la prévention contre les piqûres de moustique n'a pas été respectée.

Le choix de l'antipaludique doit se faire par référence au **niveau de sensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques**. La prescription dépend donc du pays de destination qui est lui-même classé dans une des trois zones de sensibilité à la chloroquine suivante :

- en zone 1 : *P. falciparum* est sensible à la chloroquine (pour information en Amérique centrale et Haïti) ;
- en zone 2 : *P. falciparum* résiste à la chloroquine (pour information la partie nord de l'Afrique de l'Ouest et nord de l'Afrique Centrale et l'Inde) ;
- en zone 3 : *P. falciparum* résiste à la chloroquine et à d'autres antipaludiques (multirésistance) (pour information le sud de l'Afrique de l'Ouest et le sud de l'Afrique Centrale, l'ensemble de l'Afrique de l'Est, l'Amérique du Sud et l'Asie). Deux régions particulières de très

haute résistance existent en zone 3 (pour information les zones forestières aux frontières du Laos, du Vietnam et du Cambodge et les zones forestières d'Amazonie). Là, *P. falciparum* résiste à un anti-paludique appelé méfloquine.

Le niveau de sensibilité étant susceptible de changer, les autorités sanitaires françaises émettent chaque année avant l'été des **recommandations sanitaires pour les voyageurs**⁶. Des changements importants de sensibilité sont susceptibles d'être communiqués à tout moment par l'InVS.

La chimioprophylaxie pour un séjour dans un pays :

- de zone 1 = **chloroquine** (NIVAQUINE[®]) ;
- de zone 2 = association **chloroquine + proguanil** (SAVARINE[®]) ou **atovaquone + proguanil** (MALARONE[®]) ;
- de zone 3 = **méfloquine** (LARIAM[®]) ou association **atovaquone + proguanil** (MALARONE[®]) ou **doxycycline** (DOXYPALU[®]) ; en zone 3 de très haute résistance : doxycycline (DOXYPALU[®]) seulement.

Ne retenez que les Dénominations Communes Internationales.

La posologie des antipaludiques chez l'adulte obéit à une règle simple : 1 comprimé par jour à commencer le jour du départ et à arrêter 1 mois après le retour.

Elle souffre deux exceptions : la méfloquine (1 comprimé par semaine, à commencer 10 jours avant le départ⁷ et l'atovaquone + proguanil (à arrêter une semaine après le retour).

Ces molécules sont prescrites en l'absence de leurs contre indications.

6.2. Traitement curatif

Le traitement curatif vise la **guérison** du paludisme. Nous n'envisagerons que le traitement curatif chez l'adulte.

Le traitement curatif dépend de l'**espèce** responsable du paludisme déterminée au frottis sanguin. En cas de doute sur l'espèce impliquée, il faut traiter comme s'il s'agissait de *P. falciparum*. En cas d'infection mixte à *P. falciparum* et une autre espèce, il faut traiter comme on le ferait pour *P. falciparum* seul⁸.

6.2.1. Paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* :

Quelque soit la forme clinique, le traitement curatif repose sur la **chloroquine** (NIVAQUINE[®]).

L'hospitalisation n'est **pas nécessaire** (sauf si une affection concomitante la rendait nécessaire).

Un accès correctement traité peut **récidiver** s'il s'agit de *P. vivax* ou *P. ovale* (hypnozoïtes).

Sous réserve que l'on n'observe pas de reprise des signes cliniques, la surveillance parasitologique par frottis sanguin et goutte épaisse n'est pas nécessaire.

⁶ Elles paraissent dans le *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, consultable gratuitement sur le site Internet de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) à l'adresse suivante : <http://www.invs.sante.fr/beh/>. La consultation de ces recommandations vous est très vivement recommandée quand vous exercerez.

⁷ Permet de tester la tolérance au médicament avant le départ. En effet, les troubles digestifs et psychiques sont fréquents et peuvent mener à l'arrêt de la chimioprophylaxie par le voyageur. En vérifiant l'absence de ces troubles avant le départ, on est assuré de la bonne poursuite sur place. En cas d'intolérance, il est encore temps de remplacer la méfloquine par l'atovaquone - proguanil avant le départ.

⁸ En effet, les traitements efficaces sur *P. falciparum* le sont aussi sur les espèces *vivax*, *ovale* et *malariae*.

6.2.2. Paludisme à *P. falciparum*

① Accès simples et paludisme viscéral évolutif

En fonction de la **zone** où à été contracté le paludisme, le traitement curatif fait appel :

- en zone 1 à la **chloroquine** (NIVAQUINE[®]) ;
- en zone 2 ou 3 à la **méfloquine** (LARIAM[®]) ou à la **quinine** (QUINIMAX[®]) ou à l'association **atovaquone + proguanil** (MALARONE[®]) ;
- pour information en zone 3 de très haute résistance, à l'association de quinine et doxycycline ou de l'artéméter (PALUTHER[®]).

En cas de **vomissements**, l'antipaludique doit être administré par voie **intra veineuse** et le seul existant sous cette forme est la **quinine**.

La **surveillance** d'un accès simple est **capitale** (risque de **passage à l'accès grave**).

Les patients souffrant d'accès simple à *P. falciparum* sont **hospitalisés**.

Devant une persistance ou une recrudescence des signes cliniques malgré un traitement correct, il faut évoquer un échec thérapeutique si un nouveau frottis sanguin – goutte épaisse réalisé en urgence révèle la persistance de *P. falciparum*. Il faudra évoquer un échec par non observance du traitement ou défaut de métabolisation (identifiable par le dosage sérique de l'antipaludique utilisé) ou une résistance particulière de la souche de *P. falciparum* impliquée (identifiable par la recherche de mutations dans certains gènes de *P. falciparum*).

② Accès grave

Il impose une **hospitalisation en urgence** en service de **réanimation** pour un traitement **curatif** par **quinine intra veineuse**.

L'index thérapeutique de la quinine étant **étroit**, il faut doser la **quininémie** après la dose de charge et adapter les doses si besoin. En effet, un **sous dosage** pourrait entraîner un **échec thérapeutique** et un **surdosage** peut mener à un trouble du rythme cardiaque mortel ou des effets secondaires connus sous le terme de cinchonisme⁹.

La quinine peut provoquer des **hypoglycémies** sévères et une **hypotension**. Ces raisons justifient la **surveillance** régulière de la **glycémie**, l'administration de la quinine dans un **soluté glucosé** isotonique, la réalisation d'un **ECG** avant le début du traitement et une surveillance continue par **électrocardioscope**.

Des **mesures de réanimation** seront prescrites pour lutter contre les manifestations de l'accès grave : anticonvulsivant, ré-équilibre hydro-électrolytique, oxygénation, transfusion, ...

Une surveillance parasitologique par frottis sanguin et goutte épaisse est **souhaitable** (une fois par jour par exemple). Elle devient **obligatoire** si les signes cliniques ne cèdent pas avec des déterminations de la quininémie pour guider une modification posologique ou thérapeutique.

⁹ Acouphènes, hypoacousie, vertiges, phosphènes, céphalées, nausées.

1. Vous êtes l'interne de garde des urgences médicales et vous voyez à quatre heures du matin un patient qui se présente spontanément à vous pour une fièvre à 39°C. Il vous apprend qu'il est revenu la veille d'un voyage au Sénégal, pays où sévit le paludisme et classé en zone 3, et qu'il a scrupuleusement respecté les mesures de prévention (prévention des piqûres de moustique et chimioprophylaxie par une association d'atovaquone + proguanil [MALARONE®]). Que faites vous ?

- A. Vous le rassurez et lui dites qu'il ne peut pas faire un accès de paludisme puisqu'il a parfaitement respecté les mesures de prévention. En conséquence, vous lui dites de rentrer chez lui.
- B. Vous le rassurez et lui dites qu'il ne peut pas faire un accès de paludisme puisque il est rentré depuis moins d'un jour alors que *Plasmodium* incube en un minimum de 7 jours. Vous lui dites de rentrer chez lui.
- C. Vous lui dites qu'il peut effectivement faire un accès de paludisme car le médicament qu'il a pris n'est pas adapté au niveau de résistance de *Plasmodium falciparum* dans le pays qu'il a visité. Vous prescrivez une sérologie à la recherche d'anticorps anti-*Plasmodium* pour faire le diagnostic.
- D. Vous lui dites qu'il peut effectivement faire une crise de paludisme et vous prescrivez en urgence une recherche de *Plasmodium* par frottis sanguin et goutte épaisse. Puisqu'il va bien, vous lui proposez de rentrer chez lui (vous l'appellerez si le résultat est positif).
- E. Vous lui dites qu'il peut effectivement faire une crise de paludisme et vous prescrivez en urgence une recherche de *Plasmodium* par frottis sanguin et goutte épaisse mais vous l'installez dans un box afin de l'examiner dans les meilleurs délais et de le surveiller.

2. Vous avez demandé, pour un patient qui avec une fièvre à 39°C un mois après son retour d'un pays où sévit le paludisme classé en zone 2, un frottis sanguin – goutte épaisse car vous le suspectez d'être atteint d'un paludisme de primo-invasion. Le résultat vous parvient et vous indique la présence d'une association de trophozoïtes de *Plasmodium ovale* et de *Plasmodium falciparum*. Par quel anti-paludique pouvez vous traiter votre patient, en supposant qu'il n'ait aucune contre indication aux molécules citées ?

- A. Chloroquine car elle est active à la fois sur *P. ovale* et *P. falciparum* en zone 2.
- B. Association chloroquine + proguanil car elle est active à la fois sur *P. ovale* et *P. falciparum* en zone 2.
- C. Méfloquine car elle est active à la fois sur *P. ovale* et *P. falciparum* en zone 2.
- D. Quinine car elle est active à la fois sur *P. ovale* et *P. falciparum* en zone 2.
- E. Chloroquine et quinine car il faut détruire à la fois *P. ovale* par la chloroquine et *P. falciparum* en zone 2 par la quinine.

3. A 23 heures, alors que vous êtes de garde aux urgences médicales, vous recevez l'appel d'un médecin qui est au chevet d'une patiente qu'il vient d'examiner et chez qui il suspecte un paludisme. La patiente, sans antécédent médical, est revenue il y a 2 semaines du Sénégal. Elle a une fièvre à 39°C, des vomissements, une obnubilation et des difficultés respiratoires. Il vous propose de vous l'adresser, que lui dites vous ?

- A. Prescrire une antibiothérapie anti-bactérienne au plus vite car il s'agit beaucoup plus probablement d'une pneumopathie infectieuse (pneumonie) que d'un paludisme.
- B. Prescrire des médicaments limitant les vomissements et la fièvre et pratiquer dans le lendemain un frottis sanguin et goutte épaisse pour le diagnostic biologique du paludisme.
- C. Prescrire un anti-paludique à prendre immédiatement et revoir la patiente le lendemain pour savoir comment aura évolué la situation.
- D. Adresser la patiente en consultation dans le service de maladies infectieuses le lendemain pour la confirmation biologique du paludisme et, le cas échéant, la prescription d'un anti-paludique.
- E. Hospitaliser en urgence par le service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR) la patiente dans un service de réanimation.

4. Concernant le paludisme à *Plasmodium falciparum*, une seule des propositions suivantes est fausse, indiquez laquelle :

- A. Il se déclare au minimum dans les 7 à 15 jours après le retour de zone impaludée.
- B. Il se déclare dans l'année qui suit le retour de zone impaludée.
- C. Il se déclare dans presque dans tous les cas dans les deux mois qui suivent le retour de zone impaludée.
- D. Il est responsable de presque tous les cas des paludismes rencontrés en France.
- E. Il peut être mortel même dans les cas d'accès grave correctement traités.

5. Concernant la physiopathologie du paludisme :

- A. La phase intra hépatique du cycle parasitaire de *Plasmodium* entraîne des signes cliniques et biologiques hépatiques.
- B. L'éclatement en rythme des globules rouges infectés est responsable des accès intermittents à fièvre périodique.
- C. L'éclatement des globules rouges infectés entraîne anémie, ictère et fièvre.
- D. L'atteinte cérébrale (neuropaludisme) est moins grave si elle est provoquée par une autre espèce que *Plasmodium falciparum*.
- E. Un accès de paludisme à *Plasmodium ovale* ou *vivax* ne peut pas récidiver si le traitement curatif a été adéquat.

6. L'accès de primo-infection palustre :

- A. Est caractéristique par sa présentation clinique faisant succéder frissons puis chaleur puis sueurs
- B. Peut être confondu avec une gastro-entérite fébrile, puisqu'il en partage les signes.
- C. Est bénin puisqu'il ressemble à une gastro-entérite fébrile.
- D. Ne nécessite pas de surveillance particulière car il est bénin.
- E. Doit être diagnostiqué par une sérologie à la recherche d'anticorps anti-*Plasmodium*.

7. Parmi les signes cliniques suivants, lesquels vous font penser à un accès grave de paludisme ?

- A. Une détresse respiratoire.
- B. Une altération de la conscience.
- C. Une crise convulsive (épilepsie).
- D. Des vomissements.
- E. Des céphalées.

8. A votre cabinet, un de vos patients vient vous demander conseil à propos de la prévention du paludisme car il compte se rendre au Sénégal (pays où sévit un paludisme de zone 3) dans 3 semaines pour un séjour d'un mois de vacances. Il va séjourner dans un hôtel-club tout confort. Que lui dites et / ou prescrivez-vous ?

- A. Inutile de se protéger contre le paludisme vu les très bonnes conditions d'hygiène de son séjour en hôtel-club (pas de piqûre de moustique dans les endroits climatisés donc pas de risque de paludisme).
- B. Se protéger contre les piqûres de moustique en journée (vêtements longs et clairs, répulsifs sur la peau découverte, dormir sous une moustiquaire imprégnée de répulsif en cas de sieste dans la journée).
- C. Se soumettre à une prévention médicamenteuse (chimioprophylaxie) utilisant la chloroquine (NIVAQUINE®) à démarrer le jour du départ et à poursuivre jusqu'à un mois après le retour du Sénégal.
- D. Pendant le séjour et jusqu'à une année après le retour du Sénégal, consulter en urgence pour toute fièvre afin que son origine palustre puisse être affirmée ou rejetée.

- E. Se protéger des piqûres de moustique du coucher au lever du soleil (vêtements longs et clairs ; répulsifs sur la peau découverte ; insecticides ; moustiquaires en bon état aux fenêtres ou dormir sous une moustiquaire imprégnée de répulsif) et se soumettre à une chimioprophylaxie adaptée.

Réponses et commentaires de l'auto évaluation.

QCM n°1 : E.

- A. Faux. Ne rejetez jamais l'hypothèse d'un paludisme chez un patient avec une fièvre au retour d'une zone impaludée sous prétexte qu'il a suivi scrupuleusement les recommandations prophylactiques.
- B. Faux. La durée d'incubation minimale est la correcte mais votre patient a pu se faire piquer deux semaines auparavant alors qu'il était déjà au Sénégal. Bien qu'il ne soit revenu que depuis moins d'un jour, son paludisme peut incuber depuis 15 jours et peut se déclarer actuellement.
- C. Faux. Si l'hypothèse d'un accès de paludisme est possible, ce n'est pas parce qu'il a pris une chimioprophylaxie inadaptée (en zone 3, l'association atovaquone + proguanil est licite). De plus, si un paludisme est suspecté, son diagnostic ne doit pas reposer sur un test dont le résultat pourra être négatif car les anticorps anti-*Plasmodium* sont parfois absents en début d'accès.
- D. Faux. Si la première phrase est juste, la deuxième ne l'est pas. Vous ne l'avez pas examiné et vous ne pouvez pas dire qu'il va bien (existe-t-il des signes de gravité ?). Vous ne pourrez le savoir qu'en l'examinant.
- E. Vrai. Rappelez vous qu'en plus de l'examen clinique, vous devez surveiller ce patient. En effet, s'il est atteint de paludisme à *P. falciparum*, un accès simple peut se transformer en accès grave à tout moment.

QCM n° 2 : C et D.

- A. Faux. Si la chloroquine est active sur *P. ovale*, elle ne l'est pas sur *P. falciparum* en zone 2.
- B. Faux. L'association chloroquine + proguanil est destinée à la prévention du paludisme en zone 2 et pas au traitement curatif d'un paludisme à *P. falciparum* en zone 2.
- C. Vrai. C'est un des traitement proposés dans ce cas.
- D. Vrai. C'est un des traitement proposés dans ce cas.
- E. Faux. La chloroquine est active sur *P. ovale* et la quinine est active sur *P. falciparum*, mais il est inutile d'associer les deux car *P. ovale* est également sensible à la quinine.

QCM n°3 : E.

Ce QCM illustre ce qu'il faut faire en cas de suspicion d'un accès grave de paludisme puisqu'il s'agit de cela (fièvre au retour d'un pays impaludé avec signes de gravité : obnubilation et difficultés respiratoires [possible syndrome de détresse respiratoire aiguë et / ou œdème pulmonaire]). La seule réponse correcte est E pour la prise en charge de ce possible accès grave (diagnostic biologique et traitement). A est faux (risque de décès par délai au diagnostic et au traitement s'il s'agit d'un accès grave. Il peut évidemment s'agir d'une pneumopathie infectieuse mais la possibilité d'un accès grave de paludisme impose la priorité pour la conduite à tenir). B est faux (risque de décès par délai au diagnostic et au traitement). C est faux (une suspicion d'accès grave nécessite l'hospitalisation, il n'est pas question de laisser la patiente chez elle à cause du risque de décès ; de plus, elle vomit donc l'anti-paludique par voie orale ne pourra pas avoir d'effet. S'il s'agit bien d'un accès grave, le traitement, même en l'absence de vomissements, est toujours intraveineux). D est faux (risque de décès par délai au diagnostic et au traitement).

QCM n°4 : A.

QCM n°5 : B et C.

Les réponses correctes sont B et C. La réponse A est fausse : il n'y a pas de signes cliniques ou biologiques pendant la phase intra hépatique du cycle parasitaire des *Plasmodium*. D est fausse car seul *P. falciparum* peut entraîner un accès grave et E est fausse car un accès de paludisme à *P. vivax* ou *ovale* correctement traité peut récidiver.

QCM n°6 : B.

La réponse A est fausse : le tableau décrit est celui de l'accès à fièvre périodique. B est vrai, c'est la grande difficulté d'évoquer un paludisme devant ce tableau clinique. C est faux car, même si un accès de primo-invasion ressemble à un banal embarras gastrique fébrile, n'oubliez pas qu'il peut se transformer à tout moment en accès grave s'il est du à *P. falciparum*. D est faux pour la même raison. E est faux (voir la raison évoquée pour la réponse C du QCM n°1).

QCM n°7 : A, B et C.

QCM n° 8 : D et E.

A est faux : il peut se faire piquer ailleurs que dans une pièce climatisée. B est faux car l'anophèle ne pique pas le jour. C est faux car, s'il faut en effet lui prescrire une chimioprophylaxie (début de la proposition correcte), ce n'est pas la chloroquine qui est indiquée en zone 3 (mais soit la méfloquine, soit l'association atovaquone + proguanil soit la doxycycline). La réponse D est juste : rappelez vous que, bien que ce soit peu fréquent (5 % des cas), le paludisme à *P. falciparum* peut se déclarer entre 2 mois et 1 an après le retour. Pour les autres espèces, le paludisme peut se manifester bien plus tard mais au delà d'un an après le retour, le diagnostic en urgence ne sera pas nécessaire (ce n'est pas non plus une raison pour retarder exagérément le diagnostic d'un paludisme à *P. vivax*, *ovale* ou *malariae* ; en effet, certains signes peuvent faire justifier un diagnostic en urgence : par exemple une anémie profonde avec de la fièvre après un séjour en zone impaludée). La réponse E est juste (mesures complètes de prévention vis à vis du paludisme).

Cours et auto-évaluation rédigés par Denis Filisetti (denis.filisetti@medecine.u-strasbg.fr)

TOXOPLASMOSE

Objectifs pédagogiques

- Connaître les spécificités de l'épidémiologie, de la physiopathologie et des modalités de transmission de la toxoplasmose.
- 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).
- Connaître et savoir appliquer dans la pratique quotidienne les textes régissant en France la surveillance toxoplasmique chez la femme (examen prénuptial et per-gravidique).
- Connaître les mesures prophylactiques recommandées chez une femme enceinte séronégative pour la toxoplasmose.
- Etre 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.
- Savoir la conduite à tenir face à une séroconversion toxoplasmique gravidique, connaître les indications et la stratégie du diagnostic anténatal ainsi que les principes des choix thérapeutiques proposés en cas de diagnostic positif.
- Etre en mesure, chez des nouveau-nés à risque toxoplasmique confirmé (séroconversion maternelle gravidiques...), de donner les axes majeurs de la surveillance parasitologique et immunologique à la naissance et durant la première année.
- Connaître les complications toxoplasmiques pouvant survenir chez les sujets immunodéprimés (patients greffés, atteints de SIDA ou d'hémopathies...).

1. DEFINITION

La toxoplasmose est une **anthropozoonose**¹⁰ largement répandue dans le monde parmi les mammifères et les oiseaux. Infection généralement inapparente chez l'homme, elle est grave pour le sujet **immunodéprimé** et pour la **femme enceinte** dans la mesure où elle constitue un risque pour le fœtus. Elle est due à un **protozoaire**, *Toxoplasma gondii*, **parasite à multiplication intracellulaire obligatoire** que l'on rencontre sous tous les climats. C'est un être unicellulaire en forme de croissant, doué de mouvement mais sans appareil de propulsion. **Les félins** sont ses **seuls hôtes définitifs**¹¹, chez lesquels a lieu la reproduction sexuée dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle. Les autres animaux et l'Homme sont des **hôtes intermédiaires**¹².

2. AGENT PATHOGENE

T. gondii se présente sous 3 formes différentes en fonction de l'hôte et/ou du stade de la maladie :

- **tachyzoïtes** dans une vacuole parasitophore intracellulaire (**voir Figure 1**), forme de **dissémination** rapide chez l'hôte, elle est responsable de la toxoplasmose aiguë ;
- **sporozoïtes** dans l'oocyste, **formes de résistance** dans le milieu extérieur et sont responsable de la **contamination** des **herbivores** et de l'Homme (**voir Figure 2**). Éliminés dans les fèces du chat, les oocystes mûrent en 48 heures dans le milieu extérieur ou dans un bac à chat. L'oocyste est très résistant, résiste aux grands froids ce qui lui confère un pouvoir infectant remarquable ;

¹⁰ Maladie frappant aussi bien les hommes que les animaux

¹¹ être hébergeant la forme sexuée du parasite

¹² être hébergeant la forme non sexuée du parasite

- **bradyzoïtes** dans le kyste intracellulaire. Le tachyzoïte se transforme en bradyzoïte et la vacuole parasitophore en kyste intracellulaire. Les bradyzoïtes sont des formes de **résistance** et également de **dissémination**, persistant pendant de très longues périodes dans les cellules musculaires et nerveuses, ce qui les rend responsables des réactivations cérébrales de cette maladie observés chez les immunodéprimés (**voir Figure 3**). Ils sont infectants lors de l'ingestion de viande contaminée insuffisamment cuite. Ils sont sensibles à la cuisson > 70°C.

3. CYCLE (**voir Figure 4**)

Chez l'hôte intermédiaire l'infection se déroule en deux phases. L'infection est due à l'ingestion de kystes contenus dans la viande ou d'oocystes d'origine tellurique¹³. Après libération des bradyzoïtes ou des sporozoïtes, ces formes deviennent des tachyzoïtes. Ils se multiplient dans les cellules nucléées du tube digestif puis diffusent dans tous les tissus de l'hôte. La dissémination est arrêtée par la réponse de l'hôte et aboutit à la formation des kystes dans le système nerveux central (SNC), la rétine et les muscles. La multiplication asexuée continue lentement à l'intérieur des kystes, pour aboutir à la formation de plusieurs centaines de bradyzoïtes dans un kyste. Le kyste survit aussi longtemps que la cellule qui l'héberge et peut contaminer un nouvel hôte intermédiaire par voie alimentaire. Dans le cycle naturel, la présence de toxoplasmes dans le SNC conduit à une modification du comportement des proies (rongeurs, oiseaux) et favorisent leur prédation par le chat. Il se contamine en ingérant des kystes contenus dans la viande de ses proies (rongeurs, oiseaux) ou des oocystes d'origine tellurique. La reproduction sexuée intestinale aboutit à la formation d'oocystes. Ils sont émis dans le milieu extérieur avec les fèces du chat. Les oocystes sont éliminés pendant une période allant de 7 à 20 jours et à un rythme pouvant atteindre 10 millions par jour (en sachant qu'un seul oocyste peut-être infectant). Les oocystes contaminent à leur tour les hôtes intermédiaires.

4. REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La prévalence sérologique de la toxoplasmose est extrêmement variable à travers le monde. En France et dans les pays d'Europe Centrale la prévalence varie de 40 à 60 % en moyenne, en sachant que la prévalence augmente régulièrement chaque année par tranche d'âge de 1 % de la population 5 (**voir Figure 5**). La prévalence dans les pays d'Europe du Nord est inférieure à 20%. Cette différence s'explique essentiellement par la différence des comportements alimentaires. Dans les pays chauds et humides la contamination est due essentiellement aux oocystes et la prévalence atteint près de 90 % à 50 ans, tandis que dans des pays désertiques ou semi-arides, comme le Mali ou le Niger la prévalence dans la population ne dépasse pas les 20 %.

5. PHYSIOPATHOLOGIE

5.1. Modalités de la contamination humaine (**Figure 5**)

5.1.1. La contamination orale est la plus fréquente par :

- ingestion de kystes contenus dans la viande crue ou saignante d'ovins, de porcins et plus rarement de poulet ou de bovins est la cause principale de contamination chez l'homme ;
- ingestion d'oocystes contenus dans des végétaux ou des boissons souillées par des excréments de chat.

¹³ Provenant du sol mais dans le cas de la toxoplasmose les eaux de surface (lacs) peuvent aussi être contaminés par des oocystes

5.1.2. La contamination transplacentaire

Une première toxoplasmose aiguë (primo-infection) chez une femme enceinte peut être responsable du passage du parasite au fœtus¹⁴ (**voir Figure 6**).

5.1.3. La contamination par transfusion sanguine, greffe d'organe ou par accident de laboratoire est rarissime sauf en cas de greffe cardiaque.

5.2. La pathogénèse

En cas d'infection humaine, le parasite tue très rarement son hôte. Après une toxoplasmose aiguë, un équilibre s'installe entre l'Homme et le parasite assurant la survie mutuelle. Cet équilibre est le résultat de la réponse immunitaire de l'Homme à l'infection qui permet le contrôle de la prolifération du parasite mais aussi sa transformation en bradyzoïte. Le parasite ne peut persister que dans des organes privilégiés immunologiquement comme le système nerveux central ou les muscles, c'est la toxoplasmose chronique car le toxoplasme reste vivant chez un sujet asymptomatique. Cet équilibre est néanmoins rompu dans deux cas :

- une primo-infection maternelle permet l'infection du fœtus dont les défenses immunitaires sont immatures et sont incapables de contrôler la prolifération du parasite, provoquant des lyses tissulaires, des foyers de nécrose et des abcès ;
- une toxoplasmose chronique peut se réactiver sous l'effet d'une immunosuppression car les défenses immunitaires de l'hôte ne peuvent plus contrôler la prolifération du parasite.

6. CLINIQUE

6.1. Toxoplasmose aiguë

- la forme **inapparente** est la forme la **plus fréquente** (80%)
- la forme **ganglionnaire** (15-20%) présente couramment une **triade symptomatique : fièvre à 38-38,5°C, adénopathies et asthénie**. La formule sanguine évoque un syndrome mononucléotique ;
- la forme **grave** est **rare** et survient presque toujours après un accident de laboratoire ou sur un terrain immunodéficient tel qu'une hémopathie, une transplantation d'organes ou un SIDA. Elle est poly ou mono-viscérale.

6.2. Toxoplasmose congénitale (estimation à 600 nouveaux cas par an)

Une toxoplasmose congénitale ne peut avoir lieu que si la mère fait une toxoplasmose aiguë pour la première fois (primo-infection)¹⁵ pendant sa grossesse. La **contamination du fœtus augmente avec l'âge de la grossesse** : 15 % au cours du premier trimestre, à 30 % au cours du second trimestre et à 60 % pour le dernier trimestre. La **gravité des atteintes fœtales diminue avec l'âge de la grossesse (voir Figure 6)**. Une infection en début de grossesse aboutit le plus souvent à des atteintes fœtales graves pouvant entraîner la mort du fœtus in utero, une infection lors du troisième trimestre est habituellement infra-clinique.

6.2.1. Les atteintes fœtales graves

- l'**encéphalo-méningo-myélite toxoplasmique** : rare à l'heure actuelle, elle correspond à une atteinte fœtale survenue en tout début de grossesse ;

¹⁴ Tandis qu'en cas de réinfection, le système immunitaire maternel protège le fœtus

¹⁵ Dans de très rares cas d'immunosuppression maternelle (HIV), ou lorsque la patiente a présenté des adénopathies cervicales antéconceptionnelles, la transmission du parasite au fœtus est possible.

- **l'ictère néonatal avec hépato-splénomégalie et hémorragie muqueuse.** L'évolution de ces atteintes fœtales graves se fait habituellement vers la **mort dans les premières semaines** ou dans les premiers mois de la vie. En cas de survie, les enfants présentent des retards psychomoteurs importants.

6.2.2. Les formes retardées

Elles font suite à une contamination *in utero* du troisième trimestre, et provoquent un **retard psychomoteur** de l'enfant associé ou non à des **troubles neurologiques** et à une **choriorétinite pigmentaire (voir Figures 7 et 8).**

6.2.3. Les formes inapparentes

Ce sont **les plus nombreuses.** Elles représentent actuellement environ 80 % des toxoplasmoses congénitales. Chez ces enfants cliniquement normaux à la naissance, l'infection n'est diagnostiquée que par des réactions sérologiques. Un traitement devra être instauré systématiquement à la naissance pour éviter l'apparition de formes retardées.

6.3. La toxoplasmose oculaire (voir Figure 8)

Elle est plus souvent la conséquence d'une toxoplasmose congénitale que d'une toxoplasmose aiguë. Elle se manifeste par une choriorétinite aboutissant à des troubles de la vision, un **scotome**, des **douleurs** et une **photophobie**. Ces atteintes sont souvent **récurrentes** et **saisonniers**. La cicatrisation des foyers entraîne une diminution du champ de vision, puis à la cécité à long terme, sans traitement adéquat.

6.4. La toxoplasmose opportuniste (voir Figure 9)

Alors qu'un sujet immunocompétent ayant développé une toxoplasmose maintient l'infection dans un état latent asymptomatique, un déficit de l'immunité cellulaire conduit à infection toxoplasmique sévère et d'évolution rapide, dite opportuniste. Dans le SIDA, la toxoplasmose opportuniste constituait, jusqu'à l'apparition des traitements anti-rétroviraux, la principale cause parasitaire de mortalité (10 à 20 % de mortalité et 30 % de séquelles neurologiques). Dans le cas des transplantés, la transmission du parasite par l'organe greffé a été mise en évidence, surtout en cas de greffes cardiaques. Deux formes de toxoplasmose opportuniste sont possibles :

- la **primo-infection toxoplasmique grave** qui se traduit par une **infection poly-viscérale** ;
- la **réactivation kystique**, beaucoup **plus fréquente** se manifestant par une atteinte **cérébrale** appelée **toxoplasmose cérébrale** : encéphalite, troubles de la conscience, crises comitiales. Chez un sujet infecté par le VIH, la découverte d'une toxoplasmose cérébrale le fait passer au stade SIDA.

7. LA DEMARCHE DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA TOXOPLASMOSE

7.1. La toxoplasmose aiguë

7.1.1. Diagnostic biologique indirect

Il s'agit d'une **hyperlymphocytose** avec plus de 4 000 lymphocytes par μL (ou $> 4 \times 10^9 / \text{L}$) observée chez l'adulte à la numération formule sanguine. Ce chiffre doit dépasser 7 000 chez l'enfant et 11 000 chez le nourrisson. Ces lymphocytes possèdent un cytoplasme abondant et basophile. Le risque de **confusion** avec toutes les pathologies provoquant également une **hyperlymphocytose** et tout particulièrement les infections **virales** est grand (CMV, HIV, EBV, hépatites).

7.1.2. Diagnostic parasitologique

A partir d'adénopathies axillaires ou cervicales, il serait possible d'isoler le parasite par PCR, mais cet examen n'est pas réalisé dans la pratique quotidienne.

7.1.3. Diagnostic sérologique.

La recherche des **anticorps anti-Toxoplasma (sérologie)** constitue l'**essentiel** du diagnostic de la toxoplasmose. C'est d'ailleurs la principale application de la sérologie parasitaire. Elle met en évidence la présence, dans le sérum du patient, des anticorps IgG et des IgM spécifiques anti-*Toxoplasma*. L'interprétation des résultats sérologiques est effectuée en fonction de la cinétique des anticorps IgM et IgG et permet de distinguer une toxoplasmose aiguë d'une toxoplasmose chronique (**voir Figure 10**).

7.2. La toxoplasmose congénitale.

Il faut débiter par les moyens traditionnels d'investigation en obstétrique, comme l'échographie. Elle peut permettre la mise en évidence de signes évocateurs : hépatomégalie, ascite, calcifications intracrâniennes ou dilatation des ventricules cérébraux (**voir Figure 11**).

7.2.1. Diagnostic parasitologique.

Le diagnostic d'une atteinte fœtale par recherche du parasite est effectué par **diagnostic pré-natal (DPN)** prélèvement de liquide amniotique par amniocentèse à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhées. A l'accouchement, la recherche du parasite s'effectue sur le placenta, le sang du cordon et dans le liquide amniotique, si possible.

7.2.2. Diagnostic immunologique.

La présence d'anticorps néonataux est le signe d'une toxoplasmose congénitale. Les anticorps IgA et les IgM toxoplasmiques néonataux ne sont pas d'origine maternelle car ces anticorps ne sont pas transmis à travers le placenta, et sont donc exclusivement élaborés par l'enfant. Par contre les anticorps IgG doivent être recherchés par techniques permettant, dès la naissance, de comparer les sérums de la mère et de l'enfant (ELIFA : Enzyme Linked Immuno Filtration Assay; Immunoblot) et de distinguer les anticorps IgG néonataux de ceux de la mère car il y a un passage transplacentaire des anticorps IgG de la mère à l'enfant (**voir Figure 12**). Ainsi au cours de la première année de vie, si il y a présence d'anticorps IgM ou IgA, si les anticorps IgG augmentent ou s'ils ne se négativent pas, le diagnostic de toxoplasmose congénitale est posée. Un enfant est déclaré indemne lorsque la sérologie est négative de façon répétée à trois mois d'intervalle après un suivi sérologique d'un an et sans traitement.

7.3. La toxoplasmose oculaire

Le diagnostic est **immunologique et parasitologique**. Le titre d'anticorps toxoplasmiques IgG trouvé dans l'humeur aqueuse sera comparé à celui trouvé dans le sérum. Toute élévation du titre d'anticorps dans l'humeur aqueuse non retrouvée dans le sérum signe une toxoplasmose oculaire, dans la limite d'une intégrité de la barrière hémato-rétinienne. Un diagnostic parasitologique est possible par détection du parasite par PCR dans l'humeur aqueuse.

7.4. La toxoplasmose opportuniste.

Le plus souvent, l'amélioration des signes cliniques et radiologiques suite à un traitement anti-toxoplasme d'épreuve permet de faire le diagnostic car la sérologie a peu d'intérêt chez un

immunodéprimé. La sérologie peut être perturbée par l'immunodéficience. Tout au plus la sérologie permet elle de déterminer si le sujet immunodéprimé a déjà été en contact avec le parasite et donc s'il risque de faire une réactivation. Le diagnostic parasitologique est le diagnostic de **référence** et repose sur la mise en évidence des toxoplasmes dans des prélèvements comme le **sang**, le **liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire**, le **LCR** et des **biopsies tissulaires** orientées par la symptomatologie.

8. TRAITEMENT

Le traitement sera instauré seulement dans les cas suivants :

- en cas d'apparition de problèmes sérologiques (séroconversion à confirmer, présence d'anticorps IgM toxoplasmiques isolés), et jusqu'à la confirmation ou l'infirmerie d'une toxoplasmose aiguë ;
- toxoplasmose aiguë chez une femme enceinte ;
- toxoplasmose aiguë anté-conceptionnelle dans les six à neuf mois qui précèdent la gestation chez une femme ayant présenté des symptômes (adénopathies, fièvre, fatigue) ou ayant une pathologie immunosuppressive ou auto-immune ;
- toxoplasmose aiguë ou toxoplasmose de réactivation chez une personne immunodéprimée ;
- chorioretinite.

Les médicaments sont efficaces sur les tachyzoïtes seuls et n'ont aucune action sur les bradyzoïtes intra-kystiques.

8.1. Traitement d'une toxoplasmose aiguë en cours de grossesse

En France, la **spiramycine** (Rovamycine®) est utilisée dès l'apparition des anticorps et poursuivie jusqu'à la fin de la grossesse, sauf si le fœtus est atteint de toxoplasmose congénitale (DPN).

8.2. Traitement maternel et fœtal en cas de toxoplasmose congénitale

Le traitement consiste à alterner 3 semaines de pyriméthamine (Malocide®) associé à la sulfadiazine (Adiazine®) avec 3 semaines de spiramycine et ceci jusqu'à la fin de la grossesse. Durant tout le traitement, une supplémentation en acide folinique, (Lederfoline®) est indispensable pour prévenir la toxicité médullaire, hépatique ou rénale. Il est donc également nécessaire d'effectuer une surveillance hématologique hebdomadaire et d'inviter les patientes à consulter lors de l'apparition d'un rash cutané

8.3. Traitement des enfants atteints de toxoplasmose congénitale et suivi post-natal

Les molécules de références restent la pyriméthamine et la sulfadiazine ou la sulfadoxine jusqu'à un an. Une supplémentation en acide folinique est systématique. Une surveillance clinique et hématologique est indispensable du fait de la toxicité cutanée, médullaire, hépatique et rénale. Le suivi postnatal comprend impérativement un fond d'œil trimestriel jusqu'à 4 ans puis annuel toute la vie.

8.4. Traitement en cas de réactivation toxoplasmique chez l'immunodéprimé

Le traitement de référence est l'association pyriméthamine et sulfadiazine. Le traitement d'attaque est poursuivi au minimum trois semaines et un traitement d'entretien à ½ ou 1/3 de doses est maintenu afin d'éviter les rechutes, car l'association agit uniquement sur les tachyzoïtes mais pas sur les kystes. Dans le cas des infections à VIH, cette prophylaxie secondaire est arrêtée dès que le taux de lymphocytes T (LT) CD4⁺ est supérieur 200 / µL.

8.5. Traitement en cas de toxoplasmose oculaire

Le traitement de choix reste le même que chez l'immunodéprimé à savoir l'association pyriméthamine et sulfadiazine.

9. PROPHYLAXIE

La prophylaxie de la toxoplasmose aiguë chez la femme enceinte et de la toxoplasmose aiguë chez l'immunodéprimé repose sur les points suivants:

9. 1. Les mesures hygiéno-diététiques :

- ne manger que de la **viande bien cuite** et éviter la charcuterie à base de viande crue ;
- lors de la manipulation de viande crue, ne pas se toucher la bouche ou les yeux ;
- se **laver** soigneusement les **main**s après avoir manipulé de la viande crue, de la terre ou des légumes souillés de terre ;
- **laver** soigneusement **fruits et légumes** avant consommation ;
- porter des **gants** pour **jardiner** ;
- éviter tout contact avec du matériel qui a pu être contaminé par des **selles de chats** ;
- si l'on possède un chat, il est souhaitable de ne pas le nourrir de viande crue et il faut privilégier les aliments en boîte ;
- ne pas s'occuper de la **litière pour chat**. Si cela est inévitable, porter des gants et les désinfecter à l'eau bouillante ;
- ne pas entreposer la litière du chat dans la cuisine.

Ces mesures doivent être appliquées pour les femmes enceintes aussi à leur domicile que sur le lieu de travail en particulier si les femmes travaillent dans un milieu à risque : l'agriculture, l'horticulture, la restauration, la médecine vétérinaire et humaine, et le commerce des petits animaux. Ces mesures s'appliquent aussi aux personnes infectées par le VIH ou immunodéprimés dans le sens large du terme en cas de sérologie toxoplasmique négative.

9. 2. Le dépistage de la toxoplasmose aiguë en cours de grossesse

En France, le séro-dépistage systématique de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et la mise au point d'un protocole précis de conduite à tenir chez les femmes séronégatives constituent une prophylaxie efficace. Cette prophylaxie est régie par des dispositions légales imposant une **sérologie mensuelle** pratiquée pendant la durée de la grossesse chez la femme enceinte présentant une sérologie toxoplasmique négative (Décret du 14 février 1992). Il est préférable de la poursuivre un mois après l'accouchement pour détecter les toxoplasmoses aiguës en toute fin de grossesse.

9. 3. Le traitement précoce de la toxoplasmose maternelle et néonatale

Le traitement doit être précoce afin de limiter le risque d'infection placentaire et fœtale. Il est à mettre en place dès le moindre doute sérologique au cours de la surveillance de la femme enceinte séronégative. Un traitement par l'association pyriméthamine et sulfadiazine doit être instauré en cas de toxoplasmose congénitale en particulier *in utero* à l'occasion de la découverte de la toxoplasmose congénitale grâce au DPN.

9.4. La prophylaxie primaire médicamenteuse en cas d'immunosuppression

Une prophylaxie médicamenteuse (par cotrimoxazole, BACTRIM®) s'impose si le taux de LT CD4+ est inférieur à 100 / μ L. En cas de traitement anti-rétroviral actif, et si la restauration immunitaire permet de retrouver un taux de LTCD4+ supérieur à 200 / μ L stable sur six mois, la prophylaxie médicamenteuse peut être interrompue.

Questions

Précisez si l'affirmation suivante est vraie ou fausse:

1. La toxoplasmose est une affection parasitaire rare, ne frappant que les femmes enceintes
2. Le cycle de *Toxoplasma gondii* est complexe puisqu'il comprend de très nombreux hôtes intermédiaires d'espèces totalement différentes mais il n'y a qu'une seule espèce qui héberge le cycle sexué : les félins.
3. Une seule forme n'est pas intracellulaire, l'oocyste.
4. Une femme enceinte sur deux cours le risque de contracter une toxoplasmose en Europe Centrale.
5. La contamination humaine est essentiellement alimentaire par la consommation de viande crue ou peu cuite ou bien d'eau et de végétaux souillés par des selles de félins.
6. La triade symptomatique d'une toxoplasmose aiguë est : fièvre, adénopathies cervicales et angine.
7. Lors d'une infection toxoplasmique maternelle, la transmission du parasite chute tandis que la gravité augmente avec l'âge de la grossesse.
8. La toxoplasmose opportuniste est due à la réactivation de kystes toxoplasmiques intracérébraux. V ou F
9. Le diagnostic de la toxoplasmose aiguë chez la femme enceinte repose sur la mise en évidence du parasite circulant dans le sang maternel par PCR
10. Le diagnostic de la toxoplasmose congénitale in utero repose sur la mise en évidence du parasite dans le liquide amniotique après la 18^{ème} semaine de gestation
11. Il faut immédiatement instaurer un traitement par Malocide et Adiazine en cas de séroconversion maternelle afin de prévenir la transmission transplacentaire du toxoplasme au fœtus
12. Chez une femme enceinte séronégative, l'éviction des chats de son domicile est impérative pour éviter toute contamination par des oocystes présents dans les selles.

Réponses

1. Faux, la toxoplasmose est sûrement la maladie la plus répandue au monde et touche toutes les tranches d'âge, sans distinction de sexe.
2. Vrai, c'est d'ailleurs l'absence de spécificité d'hôtes intermédiaires qui rend cette maladie extrêmement fréquente et probablement aussi très bénigne.
3. Vrai, c'est aussi la forme la plus résistante puisqu'elle se dissémine dans un milieu hostile. Elle résiste à peu près à tout sauf à la dessiccation et à la chaleur et c'est qui permet à ce parasite d'être aussi répandue sauf dans les îles sans chats, aux pôles et dans les déserts
4. Vrai
5. Vrai et l'eau s'est rajoutée à cette longue liste d'aliments susceptibles de contenir ce parasite. L'eau de boisson de surface (lacs, étangs) est susceptible de contenir des oocystes provenant de selles de félins
6. Faux, l'angine n'est JAMAIS observée dans une toxoplasmose alors que dans la mononucléose elle est TOUJOURS présente. Ce simple signe clinique dans un contexte de syndrome mononucléosique avec adénopathies cervicales chez l'enfant permet de distinguer ces deux maladies
7. Faux, c'est l'inverse
8. Vrai
9. Faux, seul le diagnostic immunologique par la recherche d'une séroconversion toxoplasmique récente permet le diagnostic d'une infection.
10. Vrai, mais la sensibilité n'est que de 60%. Les autres enfants seront diagnostiqués après la naissance
11. Faux, il faut traiter par la Rovamycine et seulement lorsque l'on a la certitude d'une infection congénitale, par exemple si l'amniocentèse s'avère positive, on traite par Malocide et Adiazine
12. Faux, c'est totalement inutile car les oocystes ne sont matures que 48h après leur émission, seules les objets, terre ou végétaux souillés par des selles de chat de plus 48h sont à risque.

ermannocandolfi@medecine.u-strasbg.fr

AMIBIASE

Objectifs pédagogiques du cours

- Connaître la répartition géographique de l'amibiase et son mode de contamination.
- Connaître les formes cliniques appelées amibiase intestinale et amibiase viscérale.
- Savoir évoquer le diagnostic de l'amibiase intestinale et hépatique et le confirmer biologiquement.
- Citer les médicaments anti-amibiens utilisés et leur mode d'action.

1. DEFINITION

Maladie strictement humaine due au **protozoaire** rhizopode (qui se déplace en émettant un pseudopode) *Entamoeba histolytica*. L'amibiase est fréquente en zone **tropicale** et **sub-tropicale** où elle sévit de façon **endémique**.

2. AGENT PATHOGENE

2.1. Morphologie

Entamoeba histolytica (*E. h.*) existe sous 2 formes :

- le **kyste** : forme de **résistance** (voir image 1) présent dans le tube digestif et le milieu extérieur à l'origine de la dissémination de la maladie par l'intermédiaire des selles selon un mode de contamination oro-fécal. Le kyste survit au minimum 15 jours dans l'eau, 10 jours dans les selles, il résiste bien aux agents chimiques ;
- La **forme végétative** ou trophozoïte :
 - la forme **minuta** (*E. h. minuta*), présente dans la lumière du tube digestif ;
 - la forme **hématophage** (*E. h. histolytica*), qui contient des globules rouges et présente dans les tissus (voir image 2).

2.2. Cycle

L'Homme se **contamine** en ingérant des **kystes** qui libèrent dans le tube digestif des formes végétatives **minuta** (*E. h. minuta*). Leur présence dans la lumière intestinale à la surface de la muqueuse sous la forme mobile n'entraîne aucun symptôme. Le sujet est dit « **porteur sain** ». Les formes minuta peuvent se **transformer en kystes** qui seront présents dans les **selles** et éliminés dans le milieu extérieur et permettre la **dissémination** et la **contamination orale**.

Les formes végétatives **minuta** peuvent se **transformer** en formes végétatives **hématophages** se nourrissant de globules rouges (*E. h. histolytica*). Cette forme est **toujours pathogène** et entraîne l'**amibiase** « **maladie** ». Les formes hématophages lysent la muqueuse intestinale et provoquent des **ulcérations** et des **abcès** : c'est l'**amibiase intestinale** ou **dysentérie amibienne**. Les formes végétatives hématophages peuvent se transformer en formes minuta puis en kystes qui seront éliminés avec les selles dans le milieu extérieur.

Les formes végétatives **hématophages** peuvent gagner par voie **sanguine** le foie, les poumons, le cerveau : c'est l'**amibiase viscérale** (hépatique, pulmonaire ou cérébrale).

2.3 Répartition géographique

E. histolytica est **endémique** dans les pays **tropicaux** et **sub-tropicaux**, surtout dans les pays du tiers monde. La prévalence est d'environ 10 % dans la population mondiale.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

L'amibiase **maladie** est due à la **transformation** dans le tube digestif de la forme **minuta**, **saprophyte**, en forme **histolytica**, pathogène, sous l'action de multiples facteurs liés à l'hôte (fatigue, stress, maladie intercurrente) et au parasite (virulence).

E. h. histolytica a un pouvoir essentiellement **nécrosant** et détermine alors **hémorragies**, **hypersécrétion** et **irritation** des plexus **nerveux**. La maladie touche préférentiellement le cæcum et le rectum. Les lésions sont au départ des **ulcérations** de la muqueuse qui se surinfectent pour donner des **abcès sous muqueux**.

La **dissémination** par voie sanguine donne des localisations **extra-intestinales** caractérisées par la formation d'abcès renfermant un **pus** épais de couleur « **chocolat** » (hémorragique) **stérile**.

4. CLINIQUE

4.1. L'amibiase intestinale

4.1.1. La forme dysentérique

C'est la forme typique, observée dans seulement 20 % des cas (due à la forme végétative *E. h. histolytica*). Le début de la maladie est brutal et le tableau clinique associe :

- des **douleurs abdominales** caractéristiques : **épreintes** (douleurs coliques avec fausse envie de défécation) et **ténésme** (contraction douloureuse du sphincter anal) ;
- une diarrhée dysentérique avec émissions **afécales** fréquentes (5 à 20 selles / jour) constituées de **mucus sanglant** « crachats rectal ou dysentérique » (voir image 3) ;
- l'état général est **conservé** et il n'y a **pas de fièvre**.

4.1.2. La forme diarrhéique aiguë

Observée dans 80 % des cas, elle est constituée de diarrhées avec **selles afécales**, sans fièvre ni altération de l'état général.

4.2. L'amibiase hépatique

Une atteinte viscérale peut être inauguratrice de l'amibiase (phase intestinale non retrouvée à l'interrogatoire). L'atteinte la plus fréquente est **hépatique** (80 % des localisations extra intestinales). L'**hépatite amibienne** diffuse est la première phase de l'atteinte hépatique, puis lui fait suite l'**abcès** amibien (voir image 4). Le tableau clinique associe :

- une **hépatomégalie douloureuse** ;
- une **fièvre** élevée 39°C ;
- une **altération de l'état général**.

5. DIAGNOSTIC

Les éléments du diagnostic diffèrent selon le type d'atteinte.

5.1. Les « porteurs sains »

En l'absence de symptômes cliniques, la découverte d'*E. histolytica* est le plus souvent fortuite (examen de selles systématique). On trouve des kystes et / ou des formes végétatives minuta à l'examen microscopique. La recherche d'anticorps anti-*E. histolytica* est négative.

5.2. La dysentérie amibienne

Les selles sont **muco-sanglantes**. Le mucus et le sang doivent être prélevés pour réaliser un **examen microscopique** qui permettra d'identifier les formes végétatives (mobiles et **hématophages**). Cet examen doit être réalisé sur **selles émises** moins d'une heure avant et acheminées à température ambiante. Si l'examen ne peut être réalisé rapidement, il faut conserver les selles dans un fixateur. L'examen doit être répété 2 à 3 fois en cas de négativité (émission intermittente).

Une **recto-sigmoidoscopie** peut être réalisée et mettra en évidence des lésions de la muqueuse digestive : **ulcérations** en « coup d'ongle » et permettra des prélèvements dirigés.

La recherche d'anticorps anti *E. histolytica* est le plus souvent négative.

5.3. L'amibiase hépatique

- la radiographie de l'abdomen sans préparation montre une élévation de la coupole diaphragmatique ;
- l'**échographie** montre une image **hypo-échogène homogène** puis une image arrondie anéchogène **hétérogène** avec renforcement postérieur sans paroi, ni cloison ;
- la recherche d'anticorps anti *E. histolytica* (sérologie) est **positive**, c'est le critère **majeur** du diagnostic biologique ;
- le reste du bilan biologique montre un important syndrome inflammatoire avec une CRP élevée et une hyper leucocytose ; la ponction hépatique sous échographie ramène un **pus de couleur chocolat « stérile »** (sans bactéries). L'examen direct et la culture à la recherche d'amibes sont négatifs, seule la **PCR** permettra de mettre en évidence l'**ADN** spécifique d'*E. histolytica* dans le pus (réservé aux laboratoires spécialisés) ;
- l'examen de selles est le plus souvent négatif.

6. TRAITEMENT

Il existe deux classes de molécules actives contre les formes végétatives, on les appelle les amœbicides :

- les amœbicides **tissulaires, uniquement** efficaces contre les formes **hématophages** : métronidazole (FLAGYL[®]) ou secnidazole (SECNOL[®]) ;
- les amœbicides de **contact, uniquement** efficaces contre les formes **minuta** intra-luminales : association tiliquinol - tilbroquinol (INTETRIX[®]).

Il faut **associer** ces 2 molécules en cas d'amibiase **viscérale** ou de **dysentérie amibienne** pour détruire les formes végétatives *histolytica* et *minuta*. Ce traitement requiert l'**hospitalisation** du patient car il faut utiliser la forme intraveineuse, tout au moins au début, en cas d'atteinte **tissulaire**.

Un **drainage de l'abcès** ou chirurgie en cas de localisation extra-colique très volumineuse peuvent être indiqués.

Dans le cas de « porteurs sains » un traitement avec un amœbicide de **contact** doit être mis en place pour éliminer les kystes dans les selles.

L'efficacité du traitement doit être confirmée en vérifiant qu'il n'y a plus de formes végétatives et plus de kystes dans les selles

Dans l'amibiase viscérale, la sérologie reste positive longtemps et il ne faut pas se baser, à court terme, sur la diminution des titres d'anticorps mais plutôt sur l'imagerie et la disparition des signes cliniques :

- amibiase intestinale : arrêt de la douleur et de la diarrhée en quelques heures et/ou jours ;
- amibiase extra-colique: arrêt de la douleur en quelques heures, apyrexie en quelques jours; la normalisation de la CRP est un bon critère de guérison ; effacement des images radiologiques en quelques mois.

L'Homme peut être porteur d'autres amibes intestinales non pathogènes et ne nécessitant aucun traitement (*Entamoeba hartmani*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba dispar*).

AUTO EVALUATION

1. Le diagnostic d'une amibiase hépatique à *Entamoeba histolytica* repose sur:
 - A. Un examen parasitologique des selles à la recherche de formes végétatives d'amibes
 - B. Une sérologie amibienne
 - C. Une échographie abdominale
 - D. Une numération formule sanguine
 - E. Une rectosigmoidoscopie

2. Parmi les propositions suivantes, la ou lesquelles, font partie du tableau clinique d'une amibiase hépatique à *Entamoeba histolytica*
 - A. Une hépatomégalie douloureuse
 - B. Une fièvre à 39°C
 - C. Un tenesme
 - D. Une altération de l'état général
 - E. Des diarrhées

3. Quels sont les éléments évocateurs d'une dysentérie amibienne à *Entamoeba histolytica*?
 - A. Un séjour récent en pays tropical
 - B. Des diarrhées muco sanglantes
 - C. Une fièvre à 39°C
 - D. Une constipation
 - E. Un ténesme

4. La dysentérie amibienne :
 - A. Existe sous forme endémique en France
 - B. Ses signes cliniques principaux sont des épreintes, un tenesme et des diarrhées
 - C. Peut se compliquer de manifestations tissulaires
 - D. Doit être traitée en première intention par des amoebicides de contact
 - E. Fait suite à une contamination orale

QROC : quel est l'examen parasitologique que vous devez prescrire devant un syndrome dysentérique afin d'éliminer une origine amibienne ?

REPONSES

QCM 1 : B et C

- A. La recherche d'amibes (formes végétatives et kystes) dans les selles est le plus souvent négative à ce stade.
- B. La recherche d'anticorps spécifiques anti *E histolytica* est positive, c'est l'examen clé du diagnostic
- C. L'échographie abdominale permet de visualiser une masse liquidienne intra hépatique suspecte (amibes ou germes).
- D. La NFS montrera une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles mais n'est pas spécifique d'une amibiase (syndrome infectieux).
- E. La rectosigmoidoscopie peut être réalisée pour le diagnostic de dysentérie amibienne, elle permet de visualiser les ulcérations de la muqueuse colique (examen très douloureux peut pratiqué).

QCM 2 : A, B et D

C et E. Diarrhées et tenesme font partie du tableau de dysentérie amibienne qui précède en général une amibiase viscérale.

QCM 3 : A, B et E

- C. La fièvre est retrouvée dans l'atteinte hépatique (dissémination) associée à une hépatomégalie douloureuse (abcès).
- D. Le maître symptôme est une diarrhée aiguë et non une constipation.

QCM 4 : B, C et E

- A. La dysentérie amibienne est une parasitose endémique en milieu tropical et sub tropical, elle est très rarement contractée en France (cas importés).
- D. Le traitement doit faire appel à des amoebicides tissulaires afin d'empêcher une dissémination par voie sanguine et une amibiase viscérale secondaire.
- E. La contamination se fait à partir des kystes d'*Entamoeba histolytica* éliminés avec les selles d'un sujet porteur dans le milieu extérieur.

Question 1

Une analyse de selles fraîchement émises (moins d'une heure) ou fixées à la recherche de formes végétatives hématophages d'*Entamoeba histolytica*. Répéter l'examen en cas de négativité (3 fois) et bien préciser sur l'ordonnance la suspicion de dysentérie amibienne (examen microscopique sur platine chauffante rapide).

Odile VILLARD

odile.villard@medecine.u-strasbg.fr

GIARDIASE

Objectifs pédagogiques du cours

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

1. DEFINITION

La giardiase est une protozoose intestinale **cosmopolite** de l'homme et de certains mammifères due à un flagellé, *Giardia lamblia* ou *intestinalis*, se multipliant dans le duodénum et le jéjunum. La giardiase est fréquente et sévit sous forme d'épidémies dans les collectivités (crèches) et les familles.

2. AGENT PATHOGENE

2.1. Morphologie

Le parasite se présente sous deux aspects morphologiques distincts :

- la forme **trophozoïte** ou **végétative** (voir image 5): mobile grâce à ses flagelles vit fixée à la muqueuse duodéno-jéjunale. Cette forme **fragile**, n'assure pas la transmission, elle est retrouvée dans les selles lors d'épisodes diarrhéiques ;
- le **kyste** (voir image 6) est éliminé avec les selles et représente la forme de **résistance** et de **dissémination**.

2.2. Cycle

L'Homme se contamine en ingérant des kystes souillant les aliments ou l'eau de boisson contaminés à partir de selles humaines (péris fécal, mains sales). Les kystes dans l'estomac libèrent les formes végétatives flagellées qui se multiplient et adhèrent à la muqueuse du duodénum. Elles se transforment en kystes qui sont éliminés avec les selles dans le milieu extérieur.

2.3. Répartition géographique

La giardiase est une parasitose **cosmopolite**, fréquemment trouvée en France, avec une prédominance dans la population des **jeunes enfants** et les **collectivités** (famille, crèches). Liée au péril fécal, elle est très répandue dans les pays **chauds et humides** (prévalence entre 20 et 30 %).

3. PHYSIOPATHOLOGIE

La symptomatologie est d'autant plus bruyante que la charge parasitaire est élevée. *Giardia lamblia* peut être responsable d'une **atrophie villositaire**, par altération des entérocytes et destruction de la bordure en brosse, pouvant être à l'origine d'un syndrome de **malabsorption** intestinale. Cette malabsorption se traduit cliniquement par une stéatorrhée.

4. CLINIQUE

Très souvent **asymptomatique**, les « porteurs sains » éliminent des kystes dans leurs selles et participent à la dissémination de la maladie.

Quand elle est symptomatique, elle s'exprime par :

- des troubles du transit **chroniques**, le plus souvent avec des **selles pâteuses**, rarement diarrhéiques (sauf chez l'enfant) ;
- des douleurs abdominales témoignant d'une **duodénite** (épigastralgies pseudo ulcéreuses) ;
- des ballonnements intestinaux ;
- des nausées, vomissements et anorexie ;
- **stéatorrhée** par malabsorption intestinale (non digestion des graisses).

Il faut penser à la **giardiase** chez un **enfant** présentant une **diarrhée** depuis plus d'une semaine évoluant par **intermittence**.

5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic parasitologique repose sur l'**examen microscopique** des **selles** dans lesquelles on trouvera des **kystes**, et plus rarement des formes végétatives lors d'épisodes diarrhéiques. Les examens doivent être **répétés** au moins 3 fois et à plusieurs jours d'intervalle en cas de négativité, car il y a des périodes d'émission muettes.

Un examen microscopique du liquide duodénal ou des biopsies duodénales recueillis au cours d'une endoscopie digestive peuvent mettre en évidence les formes végétatives.

La sérologie est sans intérêt, les parasites restant intra-luminaux.

6. TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

6.1. Traitement

Il repose sur le métronidazole (FLAGYL[®]) ou le secnidazole (SECNOL[®]).

Le suivi thérapeutique consiste à vérifier l'absence de parasites dans les selles 1 mois après la fin du traitement.

6.2. Prophylaxie

La prophylaxie individuelle repose sur l'hygiène des mains.

AUTO EVALUATION

1. La giardiase est une parasitose (3 réponses exactes) :
 - A. Souvent diagnostiquée chez les enfants
 - B. Dont le diagnostic repose sur la mise en évidence de kystes dans les selles
 - C. Dont la contamination est orale
 - D. Dont le diagnostic repose sur la sérologie
 - E. Qui se manifeste par un syndrome dysentérique

2. *Giardia lamblia* est :
 - A. Un protozoaire
 - B. Un parasite dont le cycle comporte une phase tissulaire
 - C. Responsable d'une hyperéosinophilie sanguine élevée
 - D. Un parasite dont le diagnostic repose sur une recherche d'œufs dans les selles
 - E. Plus fréquent chez les enfants

3. Parmi les signes cliniques suivant lesquels sont évocateurs d'une giardiase ?
 - A. Un syndrome de Loeffler
 - B. Un prurit anal à recrudescence nocturne
 - C. Des troubles chroniques du transit intestinal
 - D. Des arthralgies
 - E. Des douleurs abdominales à type de duodénite

4. Vous suspectez une giardiase chez un enfant vous prescrivez en première intention :
 - A. Un examen parasitologique des selles
 - B. Un scotch test
 - C. Un examen sérologique
 - D. Un examen microscopique du liquide duodéal
 - E. Une numération formule sanguine

Réponses :

QCM 1 : A, B et C

D. La sérologie n'est pas informative, *G lamblia* n'ayant pas dans son cycle de phase de migration tissulaire

E. Le syndrome dysentérique est évocateur d'une mabiase intestinale. Dans la giardiase, les selles sont molles, pâteuses rarement diarrhéiques.

QCM 2 : A et E

B. Le cycle se déroule dans la lumière du tube digestif sans migration tissulaire

C. Pas d'hyperéosinophilie (cf réponse B)

D. On cherche la présence de kystes dans les selles, *G lamblia* est un protozoaire, pas un helminthe

QCM 3 : C et E

A. Le syndrome de Loeffler évoque un passage pulmonaire de larves (anguillulose)

B. Le prurit anal est évocateur d'une oxyurose

D. Les arthralgies peuvent être observées dans les helminthiases avec migrations tissulaires

QCM 4 : A

B. Le scotch test permet de faire le diagnostic d'une oxyurose

C. la sérologie n'est pas informative, le cycle de *G lamblia* ne comporte pas de phase de migration tissulaire

D. Le tubage duodénal peut être réalisé en seconde intention après un examen de selles (moins invasif) négatif pour rechercher des formes végétatives. Dans certains cas du liquide duodénal est prélevé lors d'une fibroscopie digestive faite dans le cadre d'une suspicion d'ulcère gastroduodénal (l'indication n'étant pas le diagnostic d'une giardiase).

E. La NFS n'est pas indiquée (cf réponse C)

Odile VILLARD

odile.villard@medecine.u-strasbg.fr

ANGUILLULOSE

Objectifs pédagogiques du cours

- Connaître la répartition géographique et le mode de contamination de l'anguillulose.
 - Savoir identifier les patients à risque d'anguillulose maligne.
 - Savoir évoquer le diagnostic d'anguillulose et le confirmer biologiquement.
 - Connaître le principe des traitements curatif et préventif de l'anguillulose.
-

1. DEFINITION

L'anguillulose est une parasitose intestinale due à un ver rond, *Strongyloides stercoralis*. Une anguillulose maligne peut être observée en cas de déficit de l'immunité cellulaire.

2. AGENT PATHOGENE

2.1. Morphologie

Strongyloides stercoralis est un petit ver (helminthe) non hématophage qui mesure de 2 à 3mm de long et vit enchâssé dans la muqueuse duodénale.

2.2. Cycle

La **contamination** humaine a lieu à partir de **larves infectantes**, dites strongyloïdes, qui vivent dans le **sol** et pénètrent par voie **transcutanée**. Les larves gagnent le poumon par le système lymphatique puis circulatoire. Elles sont dégluties dans le duodénum aéro-digestif puis évoluent en femelles qui pénètrent dans la paroi duodénale pour pondre leurs oeufs. Les œufs éclosent dans la lumière intestinale et ils donnent naissance à des **larves non infectantes**, dites rhabditoïdes, émises dans le milieu extérieur avec les **selles** (voir image 1). Ces larves vont se transformer en larves **infectantes** dans le sol. Cette phase dure environ 1 mois.

Un cycle d'**auto-infestation** existe : des larves non infectantes se transforment directement dans la lumière intestinale en larves infectantes qui pénètrent la muqueuse colique ou la peau de la région péri-anale (*larva currens*) et gagnent la circulation sanguine et poursuivent leur cycle.

2.3. Répartition géographique

On estime que 30 à 60 millions de sujets sont parasités dans le monde. Dans les pays **tropicaux** l'infestation est possible toute l'année sur un mode **endémique** : Antilles, Afrique centrale et équatoriale. Dans les pays tempérés, la contamination est possible l'été : sud des Etats Unis, Europe du Sud. En **France**, la majorité des cas sont **importés**, la contamination autochtone est cependant possible mais rare.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

L'existence d'un cycle d'auto-infestation endogène explique la **persistance** durant de nombreuses années (30 ans et plus) de cette affection chez un même patient.

Des **formes malignes** peuvent être observées notamment en cas de **corticothérapie** prolongée favorisant la dissémination des larves, par emballement du cycle d'auto-infestation. Lors de leur migration, les larves vont entraîner avec elles des bactéries occasionnant une bactériémie, un choc septique, une méningite puis une défaillance multiviscérale avec une atteinte du système nerveux central. L'issue est fatale dans 50 à 90 % des cas. L'anguillulose est la seule helminthiase opportuniste.

4. CLINIQUE

4.1 La forme **asymptomatique**

L'anguillulose est dans 20 à 50 % des cas peu ou asymptomatique. La découverte est fortuite au cours d'un examen systématique de selles ou la découverte d'une hyperéosinophilie sanguine. L'existence d'un cycle d'auto infestation explique les formes retardées qui peuvent être diagnostiquées plus de 30 ans après la contamination.

4.2 Forme classique de l'immunocompétent

La symptomatologie comporte 3 phases :

- la phase d'incubation : due au **passage transcutané** des larves avec une éruption papuleuse fugace au point de pénétration et un prurit qui dure 2 à 3 jours ;
- la phase d'invasion : correspond à la **migration larvaire** dans les poumons se manifestant par une toux sèche irritative asthmatiforme, dyspnée qui se produit 4 à 6 jours après la contamination et dure 2 à 3 jours ;
- la phase d'état : correspond à l'installation des **vers** dans le **duodénum**, 20 à 30 jours après la contamination. Elle comporte :
 - une symptomatologie **intestinale** dans 50 % des cas avec douleurs abdominales à type d'**épigastralgies pseudo ulcéreuses** (duodénite), des troubles du transit caractérisés par des diarrhées intermittentes alternant avec des épisodes de constipation. Une asthénie et un amaigrissement peuvent également exister ;
 - des troubles **cutanés** (dans environ 10 % des cas) : **urticaire** ou *larva currens* (photo anguillulose 1) correspondant à l'auto-infestation (entraînant un prurit et l'apparition d'un sillon rouge œdémateux se déplaçant et disparaissant spontanément) ;
 - des **arthralgies, myalgies et asthénie**.

4.3 La forme grave, maligne de l'immunodéprimé

L'anguillulose maligne, septicémique et disséminante, survient dans un contexte de traitement immunosuppresseur et plus particulièrement au cours d'une corticothérapie. Ce tableau associe une fièvre quasi constante (bactériémie, choc septique) et des troubles neurologiques (convulsions, méningite et coma) et une défaillance multiviscérale.

5. DIAGNOSTIC

L'interrogatoire est essentiel et doit chercher un séjour en zone d'endémie même très ancien, des manifestations allergiques cutanées récurrentes ou des troubles digestifs chroniques.

5.1 Diagnostic indirect

5.1.1. L'hyperéosinophilie sanguine

Elle est fluctuante et entretenue par les cycles d'auto-infestation. Il n'y a pas de corrélation entre l'hyperéosinophilie et l'intensité des manifestations cliniques. Elle peut être le seul argument biologique de la présence des anguillules mais n'est pas spécifique de l'anguillulose.

5.1.2. Le diagnostic immunologique

Le diagnostic sérologique par la recherche d'anticorps anti-*S. stercoralis* est possible mais son interprétation est délicate du fait de l'existence de réactions croisées avec de nombreux autres nématodes. Il a un intérêt essentiellement pour le diagnostic au cours de la phase de **migration tissulaire** (absence de larves dans les selles). Son intérêt est limité au cours de la phase digestive car le taux d'anticorps est faible et la recherche de larves dans les selles est en général positive.

5.2 Le diagnostic direct parasitologique

- l'examen parasitologique des selles au **microscope** permettra de mettre en évidence des **larves non infectantes** dans les selles à la phase digestive de la maladie (photo anguillulose 2);
- une **coproculture** des selles est également indispensable en cas de faible infestation ;
- il faut **répéter** les examens en cas de résultat négatif car il existe des périodes « muettes » sans élimination de larves dans les selles.

6. TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

6.1 Traitement

Actuellement, le traitement de choix est l'**ivermectine** (STROMEKTOL[®], MECTIZAN[®]) en prise unique. L'efficacité (environ 90 %) est confirmée en vérifiant la négativité de l'examen parasitologique des selles ainsi que la normalisation des éosinophiles sanguins (une réascension faisant craindre une rechute) un mois après le traitement. En cas de persistance de larves dans les selles ou d'anticorps sériques il convient de renouveler le traitement.

6.2 Prophylaxie lors d'un séjour en pays d'endémie

La prophylaxie individuelle consiste essentiellement à éviter tout contact de la peau nue avec des eaux douces stagnantes et des boues notamment grâce au **port de chaussures fermées**. Les baignades en piscine ou eau de mer sont permises.

Tout sujet ayant séjourné en zone d'endémie doit bénéficier d'une recherche d'anguillules et/ou d'un traitement préventif avant la mise en route d'une corticothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur.

AUTO EVALUATION

1. L'anguillulose est une parasitose :

- A. Qui sévit en milieu tropical
- B. Dont le diagnostic repose sur un examen parasitologique des selles
- C. Bénigne dans tous les cas
- D. Dont le cycle ne comporte pas de phase de migration tissulaire
- E. Dont la prévention repose essentiellement sur la stérilisation de l'eau de boisson

2. Parmi les signes cliniques suivants le ou lesquels peuvent être observés dans l'anguillulose :

- A. Une toux sèche
- B. Des diarrhées
- C. Une hématurie
- D. Un prurit
- E. Des épigastalgies

3. Parmi les propositions suivantes cochez les 3 qui sont exactes. L'anguillulose est une parasitose :

- A. Essentiellement importée en Europe
- B. Due à un ver rond ou nématode
- C. Dont la contamination est orale
- D. Peut être grave chez le sujet immunodéprimé
- E. Qui s'accompagne d'une hyperéosinophilie

4. Parmi les propositions suivantes une est fausse, laquelle ? Dans l'anguillulose :

- A. Un traitement par corticoïdes est formellement contre indiqué
- B. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de larves dans les selles
- C. Le diagnostic peut être évoqué 20 ans après une contamination
- D. L'hyperéosinophilie est toujours très élevée
- E. L'immunodépression est un facteur de gravité

5. La prévention de l'anguillulose lors d'un voyage en zone d'endémie repose sur les mesures suivantes :

- A. Eviter tout contact avec des eaux douces stagnantes
- B. Porter des chaussures fermées
- C. Faire bouillir l'eau de boisson
- D. Eviter la consommation d'aliments crus et non lavés
- E. Un traitement préventif systématique par l'ivermectine

REPONSES

QCM 1 : A et B

- D. Le cycle comporte une phase de migration tissulaire pulmonaire
- E. La contamination est trans cutanée à partir de larves présentes dans le sol.

QCM 2 : A, B, D et E

- A. A la phase de migration pulmonaire des larves
- B. A la phase d'état digestive
- C. Il n'y a pas d'atteinte des voies urinaires

- D. Le prurit fait partie des manifestations allergiques non spécifiques rencontrées au cours des helminthiases tissulaires
- E. les épigastralgies sont dues à la duodénite qui correspond à l'arrivée des adultes dans le duodénum (phase digestive)

QCM 3 : B, D et E

- A. C'est une parasitose tropicale rare en Europe (cas importés)
- C. La contamination est trans cutanée à partir de larves infectantes
- D. L'anguillulose maligne est la complication majeure de cette parasitose. La corticothérapie locale ou générale (greffés, cancers...) est le facteur favorisante.
- E. L'hyperéosinophilie est persistante et fluctuante entretenue par les cycles d'auto réinfestation endogènes qui caractérisent cette parasitose

QCM 4 : D

- A. L'anguillulose doit être traitée avant toute mise en route d'un traitement corticoïde (ivermectine en prise unique) qui pourra être secondairement instauré en cas d'indication majeure (greffé, troubles neurologiques...)
- C. Les cycles d'auto infestation endogène expliquent la persistance de cette parasitose durant des dizaines d'années et son diagnostic parfois tardif.
- D. L'hyperéosinophilie est fluctuante : élevée au cours de la phase de migration tissulaire (primo infection et ré infestations endogènes), elle est faible ou normale au cours de la phase d'état digestive.
- E. En cas d'immunodépression une dissémination massive des larves peut entraîner le décès du malade.

QCM 5 : A, B

- A. Les larves infectantes se développent dans l'eau douce
- B. La contamination est transcutanée au contact sol où se trouve les larves (boues, eau douce.)
- C. Les larves ne sont pas infectantes par voie orale
- D. Idem C
- F. Aucun traitement préventif n'est recommandé pour l'anguillulose chez le sujet immunocompétent

Odile VILLARD

odile.villard@medecine.u-strasbg.fr

OXYUROSE

Objectifs pédagogiques du cours

- Connaître l'épidémiologie de l'oxyurose, sa fréquence chez l'enfant, et sa grande contagiosité.
 - Connaître la physiopathologie de l'oxyurose et sa principale manifestation clinique, le prurit anal.
 - Savoir prescrire le test à la cellophane adhésive (« scotch test ») anal afin d'établir le diagnostic d'oxyurose.
 - Connaître les principes de traitement de l'oxyurose et les mesures destinées à éviter les rechutes (seconde cure ; hygiène ; mesures familiales).
-

1. DEFINITION

L'oxyurose est une helminthiase digestive bénigne, fréquente et cosmopolite.

2. AGENT PATHOGENE

2.1. Morphologie

L'oxyure, *Enterobius vermicularis* est un **ver rond** ou nématode de petite taille (environ 1 cm de long), spécifiquement humain (l'Homme est le seul réservoir). Les vers adultes (voir image 2) vivent dans la portion terminale de l'intestin grêle, le cæcum et l'appendice. Les oxyures sont endo-luminaux et ne sont pas hématophages.

2.2. Cycle

Le cycle ne comporte pas de phase de migration tissulaire, il se déroule dans l'intestin. La **contamination** est **orale** par l'ingestion d'**œufs**. Ils éclosent dans le tube digestif et libèrent des larves qui se transforment en adultes. Les femelles fécondées migrent vers l'anus, franchissent activement le sphincter anal et pondent leurs œufs à la marge anale le soir ou en début de nuit. Les œufs sont directement infectieux. L'auto infestation est possible. La durée du cycle est d'environ 4 semaines.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

La contamination est **directe** par intermédiaire des **œufs**, le plus souvent à partir des **mains** « de l'anus à la bouche », favorisée par le prurit. Une contamination indirecte par des objets ou aliments contaminés est possible, ainsi que par l'inhalation d'œufs en suspension dans les poussières (litteries, vêtements). Le caractère **directement infectieux** des œufs au moment de leur ponte favorise cette parasitose chez **les jeunes enfants**, dans les familles et **les collectivités** (service de gériatrie, psychiatrie).

L'oxyurose est **cosmopolite** et représente l'helminthiase la plus fréquente en Europe. On estime à plus de 1 milliard le nombre de personnes infectées dans le monde.

4. CLINIQUE

L'oxyurose **asymptomatique** représente **75 %** des cas d'oxyurose.

L'oxyurose **symptomatique** se caractérise par :

- un **prurit anal** lié à la fixation des femelles à la marge anale, **maximum le soir et la nuit** . Il est d'intensité variable et peut être responsable de lésions de grattage, de lésions inflammatoires ;
- des douleurs abdominales avec des troubles du transit à type de diarrhée ;
- chez l'enfant, des signes extra digestifs notamment des **manifestations nerveuses** sont souvent observés : une modification du caractère irritabilité, agitation, insomnie, cauchemars, énurésie ;
- un prurit vulvaire avec vulvo-vaginite peuvent être observés chez la fillette ;
- un tableau douloureux appendiculaire fonctionnel peut être observé chez les jeunes enfants.

5. DIAGNOSTIC

- Souvent fait par la mère qui voit des **vers adultes** à la surface des **selles** ou au niveau de la marge anale de son jeune enfant.
- La recherche des **oeufs** à la **marge anale** doit se faire par le **scotch test de Graham**: le matin, avant la toilette et avant toute défécation, on applique un ruban de cellophane adhésive sur la peau dépliée de la marge. Les oeufs adhèrent à la face collante qui est appliquée sur une lame. Il faut faire le prélèvement avec des gants car les oeufs sont **infestants**. L'examen direct au **microscope** permettra l'identification des œufs (voir image 3). Ce test doit être effectué chez les sujets contact (ils peuvent être asymptomatiques).
- La numération formule sanguine est normale (les oxyures sont endo-luminaux sans migration tissulaire).
- L'examen anatomopathologique de l'appendice après appendicectomie permettra de mettre en évidence des vers ronds dans la lumière de l'appendice dans une appendicite à oxyures.

6. TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

On dispose de nombreux médicaments actifs, efficaces en prise unique et peu toxiques :

- Albendazole (ZENTEL[®])
- Flubendazole (FLUVERMAL[®])
- Pamoate de Pyrantel (COMBANTRIN[®])
- Embonate de pyrvinium (POVANYL[®])

- Le traitement est à **renouveler 3 semaines plus tard** (empêcher le cycle auto infestation).
- Il est nécessaire de traiter tous les sujets contact en même temps (cas intra familiaux).
- Des mesures d'hygiène sont à associer :
 - se laver les mains ;
 - se brosser les ongles ;
 - garder des ongles courts ;
 - porter un pyjama fermé ;
 - nettoyer les sous-vêtements et le linge ;
 - nettoyer également le sol et le mobilier.

AUTO EVALUATION

1. Quels sont les arguments évocateurs d'une oxyurose chez l'enfant ?
 - A. Une hématurie
 - B. Un prurit anal
 - C. Des douleurs abdominales
 - D. Des troubles récents du comportement
 - E. Des lésions de grattage de la marge anale

2. Le diagnostic d'une oxyurose repose sur (1 réponse exacte)
 - A. Une échographie abdominale
 - B. Une sérologie
 - C. Un « scotch test » réalisé à la marge anale
 - D. Une numération formule sanguine à la recherche d'une hyperéosinophilie
 - E. Un examen parasitologique des selles

3. Parmi les propositions suivantes concernant l'oxyurose lesquelles sont vraies
 - A. Elle est due à un ver hématophage
 - B. Elle s'accompagne d'un prurit généralisé
 - C. La contamination est transcutanée
 - D. La contamination peut avoir lieu par inhalation d'œufs
 - E. Son cycle biologique comporte une phase tissulaire

REPONSES

QCM1 : B, C, D et E

- A. Pas d'atteinte des voies urinaires hautes dans l'oxyurose
- B. Prurit à recrudescence le soir
- C. Des douleurs abdominales peuvent faire évoquer une appendicite
- D. les troubles du comportement sont souvent révélateurs d'une oxyurose chez l'enfant
- E. Les lésions de grattage sont secondaires au prurit

QCM 2: C

- B et D. Il n'y a pas de phase tissulaire donc pas d'hyper-éosinophilie sanguine ni de sérologie positive
E. Un examen parasitologique des selles peut mettre en évidence des œufs ou des adultes mais sa sensibilité est faible comparée au scotch test (les œufs sont pondus au niveau de la marge anale).

QCM 3: D

- A. L'oxyure n'est pas un ver hématophage
- B. Le prurit est localisé à la marge anale
- C. La contamination est orale à partir des œufs directement infectieux présents à la marge anale.
- D. Les œufs peuvent être véhiculés par les poussières et être à l'origine de contaminations aériennes
- E. Le cycle de l'oxyurose se déroule dans l'intestin sans phase tissulaire

Odile VILLARD

odile.villard@medecine.u-strasbg.fr

TÆNIASES

Objectifs pédagogiques

- Connaître l'épidémiologie et les modes de transmission des tænia.
- Savoir évoquer une cysticercose devant des signes neurologiques.
- Connaître les principes de diagnostic, de traitement et de prophylaxie.

NB : il n'y a pas d'iconographie pour ce cours

1. DEFINITION

La présence dans le tube digestif d'un tænia, vers de la famille des cestodes, provoque une maladie appelée tæniase.

2. AGENT PATHOGENE

Deux espèces de tænia sont pathogènes pour l'homme : *Tænia saginata* ou tænia du bœuf (hôte intermédiaire) et *Tænia solium* ou tænia du porc (hôte intermédiaire). Le tænia (ver solitaire) vit dans l'intestin grêle de l'Homme. Il est de **grande taille** (5 à 10 m) et constitué d'une chaîne de 500 à 2 000 anneaux qui prennent naissance à partir de la tête (scolex). Les anneaux terminaux sont mûrs et contiennent des embryophores (œufs) qui contiennent un embryon. La tæniase est une affection cosmopolite dont la fréquence est liée aux habitudes alimentaires. En France, *Tænia saginata* est trouvé dans 0,5 % de la population ; *T. solium* est fréquent à Madagascar et à la Réunion. La présence de la forme larvaire de *Tænia solium* dans les tissus humains provoque une maladie appelée cysticercose.

3. CYCLE

Les embryophores ingérés par l'hôte intermédiaire libèrent les embryons qui gagnent les muscles où ils se transforment en cysticerque (durée de vie de 1 an). Ce cysticerque ingéré par l'Homme, à l'occasion de la consommation de **viande crue ou insuffisamment cuite** (bœuf pour *T. saginata* ou porc pour *T. solium*) se fixe par des ventouses à la muqueuse intestinale et des anneaux en bourgeonnent. Le tænia devient adulte en 2 à 3 mois. Pour *Tænia solium*, l'Homme peut aussi jouer le rôle d'hôte intermédiaire en **ingérant** des **embryophores** qui se transforment en cysticerques provoquant la **cysticercose**.

4. CLINIQUE

4.1. Tæniase adulte

Souvent asymptomatique, l'affection est révélée par la découverte d'anneaux dans les sous-vêtements ou sur les selles. Les troubles digestifs sont rarement présents (douleurs abdominales épigastriques, nausées, vomissements, perturbation de l'appétit : anorexie ou boulimie, diarrhée ou constipation).

4.2. Cysticercose

Elle se manifeste par des troubles ophtalmologiques ou neurologiques (épilepsie, syndrome de pseudo tumeur cérébral avec signes d'hypertension intra crânienne) ; des nodules sous cutanés.

5. DIAGNOSTIC

5.1. Tæniase

Deux à trois mois après la contamination, il est mis en évidence des anneaux (dans les selles ou les sous-vêtements) ou des embryophores (sur la marge anale ou dans les selles). La recherche d'anticorps est inutile (il n'y en a pas). Il n'y a pas non plus d'hyperéosinophilie.

5.2. Cysticercose

Elle est à évoquer devant un voyage en zone endémique (Madagascar, Réunion) et la présence de calcifications musculaires ou cérébrales ; d'une hyperéosinophilie sanguine (inconstante). Une recherche d'anticorps anti-*T. solium* positive (sérologie) permet de confirmer le diagnostic.

6. TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

6.1. Traitement

- niclosamide (TREDEMINE[®]) pour la tæniase ;
- praziquantel (BILTRICIDE[®]) ou albendazole (ZENTEL[®]) pour la cysticercose.

6.2. Prophylaxie

- éviter la consommation de viande crue ou la cuire suffisamment ou la congeler ;
- boire de l'eau potable et cuire les végétaux.

ECHINOCOCCOSES

Objectifs pédagogiques

- Connaître la répartition géographique de l'hydatidose et le rôle du chien dans la transmission.
- Connaître l'épidémiologie rurale de l'échinococcose alvéolaire en France et ses modalités de transmission.
- Connaître l'histoire naturelle des lésions hépatiques au cours des échinococcoses, et ses conséquences cliniques (compression ou fissuration / rupture dans des organes de voisinage).
- Connaître les examens complémentaires (imagerie, immunodiagnostic) nécessaires au diagnostic et au bilan d'extension de l'hydatidose et de l'échinococcose alvéolaire.
- Etre capable de donner des conseils de prévention individuelle à un patient vivant en zone de transmission d'hydatidose ou d'échinococcose alvéolaire.

NB : il n'y a pas d'iconographie pour ce cours

ECHINOCOCCOSE HYDATIQUE OU KYSTE HYDATIQUE

1. DEFINITION

Le kyste hydatique résulte du développement tissulaire de la larve ou **hydatide** d'un tænia parasite à l'état adulte de l'intestin grêle des canidés. C'est une **anthropozoonose cosmopolite**, sévissant en zone d'**élevage** (ovins, bovins, caprins, porcins, camélidés, équidés, ...). L'échinococcose ou hydatidose existe en France (Bouches-du-Rhône, Corse, Sud-Ouest, et rares cas alsaciens).

2. AGENT PATHOGENE

2.1. Le parasite adulte

Echinococcus granulosus est un **tænia du chien** ne comportant que 3 à 4 anneaux éliminés dans le milieu extérieur et libérant des embryophores (œufs).

2.2. L'hydatide

Elle se développe dans différents organes et forme une vésicule **sphérique** (kyste) atteignant **10 cm à 15 cm** de diamètre. Le kyste est rempli d'un **liquide hydatique** contenant de nombreuses larves, appelées scolex.

3. CYCLE

Il se déroule entre l'hôte définitif (canidé) et l'hôte intermédiaire (mouton principalement ; Homme occasionnellement). Les canidés se contaminent par ingestion de l'hydatide présente chez leurs proies infectées. L'hôte intermédiaire se contamine par l'ingestion d'embryophores éliminés par les canidés (pelage du chien, aliments souillés par les selles canines).

4. PHYSIOPATHOLOGIE

L'embryophore ingéré par l'Homme, libère un scolex qui traverse la paroi intestinale, gagne le foie (60 %), les poumons (30 %) ou d'autres organes (10 %). Il s'y développe progressivement et devient un kyste hydatique en quelques mois. Les manifestations pathologiques surviennent parfois de nombreuses années après la contamination. Elles sont liées aux complications (compression des organes voisins, une fissuration, une rupture ou une surinfection du kyste lui-même). En cas de rupture, le liquide hydatique provoque parfois un choc anaphylactique mortel. Le liquide hydatique contient aussi des scolex qui entraîneront une hydatidose secondaire incurable.

5. CLINIQUE

5.1. Hydatidose hépatique

L'incubation, silencieuse, peut durer de nombreuses années. Pourront apparaître un syndrome tumoral (hépatomégalie isolée indolore) ; un ictère (compression des canaux biliaires) ; une hypertension portale (compression vasculaire) ; un prurit, un choc anaphylactique mortel (rupture du kyste) ; un abcès du foie (surinfection).

5.2. Hydatidose pulmonaire

La latence clinique est ici moins longue. On peut noter une **toux**, une **dyspnée** ou une **hémoptysie**. La radiographie pulmonaire fait le diagnostic. Des complications peuvent s'observer : rupture dans une bronche entraînant une **vomique hydatique** contenant des **vésicules filles** ressemblant à des **grains de raisins « sucés »**.

5.3. Autres localisations

Le syndrome tumoral se révèle précocement dans la localisation cérébrale ou oculaire. Par contre, l'atteinte osseuse laisse le plus souvent évoluer l'hydatide de façon envahissante provoquant des fractures pathologiques spontanées.

6. DIAGNOSTIC

6.1. Diagnostic par imagerie médicale

L'échographie, le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique montrent une ou plusieurs images lacunaires liquidiennes dans l'organe atteint. Un bilan radiologique est essentiel avant toute intervention chirurgicale (localisation du kyste, taille, nombre des kystes).

6.2. Diagnostic biologique non spécifique

On note une hyperéosinophilie (phase d'invasion et d'installation). Le chiffre des polynucléaires éosinophiles redevient normal en moins d'un an. En cas de fissuration du kyste, l'hyperéosinophilie réapparaît. La **bilirubinémie** (totale et conjuguée) est augmentée en cas de compression des voies biliaires. Les polynucléaires neutrophiles sont augmentés quand le kyste est surinfecté.

6.3. Diagnostic parasitologique direct

Il convient de rappeler qu'il est **formellement interdit de ponctionner** une masse suspecte d'être un kyste hydatique sans s'entourer de précautions particulières (ponction-aspiration thérapeutique).

Le diagnostic parasitologique apporte l'élément de certitude par la mise en évidence de scolex ou de crochets caractéristiques à l'occasion d'une ponction per-opératoire, d'une vomique hydatique, d'un examen macroscopique et microscopique (histologique) des pièces opératoires.

6.4. Diagnostic immunologique

Il s'agit de l'**élément clé** du diagnostic de l'hydatidose. La recherche d'anticorps anti-*E. granulosus* est positive. Toutefois, un résultat négatif ne permet jamais d'exclure une hydatidose et un résultat positif peut être faux (réactions croisées avec d'autres cestodoses, parasitoses, tumeurs hépatiques).

7. TRAITEMENT / PROPHYLAXIE

7.1. Traitement

Le traitement est chirurgical ou par ponction-aspiration sous échographie (technique PAR). Un traitement général à l'albendazole (ESKAZOLE ®) est nécessaire dans tous les cas.

7.2. Prophylaxie

Eviter la promiscuité avec les chiens inconnus ; déparasiter son chien par vermifugation, interdiction des abattages sauvages y compris les abattages rituels. Lutter contre les chiens errants et détruire les viscères d'animaux de boucherie infestés.

ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE

1. DEFINITION

L'échinococcose alvéolaire est due au développement de la larve d'un tænia, *Echinococcus multilocularis*, parasite naturel de l'intestin grêle du renard. Cette affection est trouvée dans la partie septentrionale de l'Amérique du Nord, de la Sibérie, du Japon, de l'Europe centrale et aussi de l'Europe orientale. Cette échinococcose touche le Nord-Est de la France et la partie Nord des Alpes et du Massif Central.

2. CYCLE

E. multilocularis est un petit tænia des canidés sauvages (renard) ou domestiques et des félins dont la larve provoque dans le foie de l'hôte intermédiaire (campagnol ou autres rongeurs sauvages) une tumeur constituée de plusieurs vésicules plus ou moins groupées dans de multiples alvéoles au sein d'un foyer nécro-fibreux. L'Homme, hôte intermédiaire **accidentel**, se contamine en consommant des **fruits ou végétaux sauvages souillés** par les **déjections animales** (baies, fraises, myrtilles, champignons ou légumes cultivés en bordure de forêts).

3. CLINIQUE

Il s'agit donc d'une « tumeur » envahissante, comprimante, diffusant dans les canaux biliaires et les vaisseaux intrahépatiques. Trois manifestations cliniques sont principalement observées : des **douleurs abdominales** hautes à prédominance gauche ; un **ictère** de type **obstructif** (prurit, urines foncées et selles décolorées), révélateur, à évolution progressive et sans rémission ; une **hépatomégalie dure**, irrégulière mais rarement douloureuse. Des localisations aberrantes sont

possibles (système nerveux central, os). Cette dissémination tissulaire aboutit, sans traitement, à une issue fatale dans des délais parfois très longs.

4. DIAGNOSTIC

4.1. Diagnostic par imagerie médicale

Des calcifications hépatiques sont vues à la radiographie de l'« abdomen sans préparation » et une masse aux contours irréguliers, avec des zones hyper ou hypo-échogènes au scanner hépatique.

4.2. Diagnostic biologique non spécifique

La CRP (Protéine C Réactive, syndrome inflammatoire), les phosphatases alcalines et la Gamma Glutamine Transferase (γ GT) (cholestase) ainsi que la bilirubinémie (ictère) augmentent. L'hyperéosinophilie sanguine est inconstante et les transaminases normales.

4.3. Diagnostic immunologique

Il est la **clé** du diagnostic biologique. La recherche d'anticorps anti-*E. multilocularis* est positive.

4.4. Diagnostic parasitologique

Il confirme le diagnostic immunologique, et se réalise sur les prélèvements par ponction biopsie.

5. TRAITEMENT/ PROPHYLAXIE

5.1. Traitement

Chirurgie associée à un traitement à l'albendazole (ESKAZOLE®).

5.2. Prophylaxie

Il faut ne pas manger ou toucher des produits souillés par des selles de renards (fruits des bois, cadavres de renards). La congélation ne détruit pas les œufs de ces vers. Seule la **cuisson** des aliments permet d'éliminer le risque infectieux.

Auto-évaluation

Répondre par vrai ou faux à ces diverses assertions

1. L'ingestion de viande crue est la principale et unique cause de contamination par les *Tenia saginata* ou *T. solium* chez l'homme
2. Lorsqu'une la forme larvaire de *Tenia solium* provoque des manifestations neurologiques de type épilepsie, le diagnostic définitif de cette cysticercose est réalisé grâce une biopsie cérébrale.
3. La prévention de ces téniasoses s'effectue par une hygiène alimentaire rigoureuse passant par la cuisson des aliments carnés.
4. Le kyste hydatique, responsable de pathologies tumorales parasitaires hépatiques, est une maladie qui sévit exclusivement sur la partie sud du pourtour méditerranéen (Maghreb). C'est

donc une maladie d'importation en France, comme de nombreuses autres pathologies parasitaires.

5. Les canidés, le chien tout comme le renard, disséminent des embryophores de l'hydatidose par le biais de leurs selles qui souillent l'environnement et leur pelage.
6. Le développement de la larve hydatique est très court et les complications apparaissent rapidement après la primoinfestation
7. Cliniquement l'hydatidose hépatique évoque une manifestation tumorale mais l'imagerie médicale par l'observation d'images lacunaires liquidiennes écarte un cancer.
8. La rupture du kyste hydatique est grave et met en danger la vie du sujet à court et moyen terme.
9. Le diagnostic parasitologique direct par la recherche des œufs des parasites dans les selles d'un sujet suspect d'hydatidose est la clé du diagnostic définitif de cette affection
10. L'échinococcose alvéolaire est une maladie sévissant en France et tout particulièrement dans le Nord-Est de la France
11. Dans l'échinococcose alvéolaire, l'homme se contamine en ingérant des fruits et des légumes souillés par des selles de renard ou de chiens infestés. La congélation de ces produits écarte le risque infectieux.
12. En cas de dissémination tissulaire de la larve d'*Echinococcus multilocularis*, agent de l'échinococcose alvéolaire, l'issue est souvent fatale à plus ou moins long terme.
13. Le traitement chirurgical doit toujours être associé à un traitement médical dans le traitement des échinococcoses larvaires humaines

Réponses

1. Faux, car dans le cas des infections à *Tænia solium* une contamination par des embryophores de *Tænia* présents dans les selles humaines est possible provoquant ainsi une cysticercose. Sous les tropiques, cette dissémination est favorisée par l'emploi de selles humaines comme engrais comme à Madagascar.
2. Faux, le diagnostic parasitologique comme dans la plupart des infections dues à larves tissulaires est essentiellement immunologique même si le contexte épidémiologique (séjour à Madagascar) ou la biologie (hyperéosinophilie) restent des arguments d'appoint.
3. Vrai mais insuffisante car il faut y ajouter les autres aliments non carnés souillés par des selles humaines contenant des œufs de parasites. Il est certain que dans un contexte tropical, le péril fécal est élevé et concerne aussi bien des bactéries (salmonelles, shigelles), des virus (hépatites), des protozoaires (amibiase) que des vers.
4. Faux, l'hydatidose sévit sur tout le pourtour méditerranéen même si elle est en voie de régression dans les nord (Provence, Corse, Sardaigne,...). Il est vrai qu'elle constitue un fléau en Afrique du nord où la première de cause de laparotomie est due à cette affection parasitaire.
5. Vrai et caresser un chien est un risque non négligeable dans la mesure où les œufs collent sur les mains. Se laver les mains après avoir caressé un animal est impératif.

6. Faux, la larve se développe très lentement et pour atteindre la taille d'un ballon de handball, la larve peut mettre plus de 10 à 15 ans pour atteindre cette taille.
7. Une hépatomégalie isolée indolore avec parfois une augmentation de la bilirubine totale et conjuguée doit faire évoquer une tumeur maligne mais une image lacunaire liquidienne écarte cette hypothèse. Une hydatidose ou un kyste biliaire sont à évoquer. Le diagnostic immunologique fera la différence dans la plupart des cas.
8. Vrai, une rupture brutale provoque un choc anaphylactique. Une fissuration peut être suspecté dans un contexte de diagnostic déjà établi si le sujet présente une hyperéosinophilie.
9. Faux, l'homme est un hôte intermédiaire et n'héberge pas le ver sous sa forme adulte, donc il ne peut pas y avoir d'œufs émis par ces vers dans les selles. L'homme héberge une larve tissulaire et seul le diagnostic immunologique permet d'affirmer sa présence.
10. Vrai, elle constitue une réelle menace en Franche-Comté, dans les Vosges sur le versant lorrain et en Alsace bossue.
11. Faux, les œufs de ce parasite sont résistants à la congélation. Seul une cuisson de ces aliments permet la destruction de ces œufs.
12. Vrai, sans un traitement précoce, l'issue est fatale.
13. Vrai, dans la mesure bien sûr où le traitement chirurgical est possible. Le traitement médical est un appoint indispensable au traitement chirurgical.

Ermanno Candolfi
Ermanno.Candolfi@medecine.u-strasbg.fr

GENERALITES EN MYCOLOGIE MEDICALE

Objectifs pédagogiques

- Positionner la mycologie médicale en pathologie infectieuse.
- Mesurer l'importance clinique de la pathologie fongique.

NB : il n'y a pas d'iconographie pour ce cours

Soupçonnées depuis l'antiquité, les mycoses ne deviennent une entité clinique qu'à l'apparition du microscope (18^{ème} siècle). Les premières cultures sont obtenues et codifiées en laboratoire à la fin du 19^{ème} et au début du 20^{ème} siècle. C'est à partir des années 1970-80 que la mycologie médicale prend son véritable essor (survie grâce à la thérapeutique, immunodépression induite ou acquise).

1. DEFINITION

Les mycoses sont des lésions provoquées chez l'homme par des champignons microscopiques.

Les champignons toxiques par ingestion concernent la réanimation médicale et la toxicologie.

La mycologie médicale étudie les champignons microscopiques susceptibles de provoquer chez l'homme l'installation d'un état pathogène lié à :

- une localisation superficielle : atteinte de la peau et des phanères ainsi que de l'ensemble des muqueuses, en particulier les tractus digestifs et génitaux ;
- une localisation profonde : atteinte organique, multi organique, viscérale, septicémique.

2. AGENT PATHOGENE

Les champignons sont des eucaryotes dépourvus de chlorophylle et ne comportent ni feuilles, ni tiges, ni racines. Ils se nourrissent par absorption transmembranaire. Ils sont en général saprophytes ou commensaux mais peuvent devenir parasites sous différentes conditions. C'est le passage de la forme saprophyte à la forme parasite (opportuniste) qui génère la pathogénicité d'un champignon.

3. CLASSIFICATION

Les champignons ont longtemps fait partie du règne des plantes. Ils sont actuellement classés dans un règne (phylum) propre : *Fungus*. Parmi les nombreuses classifications existantes concernant les champignons (taille : macro et micromycètes, critères morphologiques linnéens : genre, espèce), le classement de mycologie médicale en trois groupes distincts est le plus simple. On distingue ainsi :

- les champignons filamenteux ;
- les champignons levuriformes (levures) ;
- les champignons dimorphiques.

3.1. Les champignons filamenteux

Ils naissent de la germination d'une spore. De la spore naît un filament va se développer puis se diviser en se ramifiant et constituer un enchevêtrement de filaments formant le mycélium. Les filaments forment des tubes limités par des parois et contiennent des noyaux et du cytoplasme. Dans la majorité des espèces, les filaments sont cloisonnés.

Les champignons filamenteux sont identifiés généralement sur les caractères morphologiques de leur reproduction non sexuée qui a pour finalité la pérennité d'une espèce, en produisant des **spores** appelées aussi **conidies**. Elles peuvent être de formes et de tailles très variables. Ces spores sont des organes de résistance et de dissémination. Elles peuvent naître directement du filament ou à partir d'organes spécialisés (phialides, sporocystes, ...). Dans certains cas, un filament spécialisé appelé conidiophore porte ces organes de reproduction.

Le diagnostic de genre et d'espèce des champignons filamenteux s'effectue sur l'aspect macroscopique, la couleur des colonies, la morphologie microscopique et les caractères des organes de fructification. Une grande partie des champignons filamenteux sont ce que l'on appelle des **moisissures**.

3.2. Les levures ou champignons levuriformes

Une levure est constituée d'une cellule, élément de base. Cette levure se reproduit par bourgeonnement unique ou multiple. Dans certains cas ce bourgeonnement s'allonge générant une expansion qu'on appelle pseudofilament. Principaux genres retrouvés chez l'homme (*Candida*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces*)

Certaines espèces restent toujours sous forme levures, d'autres présentent les deux formes : levures + pseudofilaments. Dans les tissus humains on retrouve les deux formes (levure et pseudofilament). Certaines particularités de morphologie microscopique orientent vers l'identification immédiate de genres ou d'espèces particulières : chlamydospores (*C. albicans*) ou formes encapsulées (*C. neoformans*). Dans d'autres cas, l'aspect de la culture, les caractères microscopiques et les caractères de croissance seront nécessaires à leur identification.

3.3. Les champignons dimorphiques

Ce sont des champignons plus rarement rencontrés, originaires surtout de régions tropicales et agents de «mycoses exotiques». Ils ont un développement intermédiaire aux champignons précédents. La contamination se fait à partir d'un champignon filamenteux, par l'intermédiaire de spores, par voie aérienne (pulmonaire surtout) ou par voie transcutanée. Après pénétration dans l'organisme, les spores germent et prennent une forme levure. Toute la symptomatologie clinique est due au développement de ces levures. Lorsque ces levures sont extraites de leur hôte et se retrouvent dans l'environnement ou sontensemencées sur un milieu de culture, elles évoluent à nouveau en un champignon filamenteux. Elles produisent des spores, très contaminantes si elles sont inhalées.

4. ROLE PATHOGENE DES CHAMPIGNONS

Il existe plus d'un million d'espèces regroupées dans environ 4 000 genres. Plus de 500 espèces ont été décrites comme susceptibles d'être pathogènes pour l'Homme. Mais seule une cinquantaine d'espèces sont régulièrement isolées de prélèvements d'origine humaine.

4.1. Pénétration dans l'organisme

- voie cutanée (dermatophytes) ;

- voie muqueuse (candidoses) ;
- voie pulmonaire (aspergilloses).

4.2. Transmission

Se fait surtout par l'intermédiaire de spores libres dans l'environnement :

- air (inhalation) ;
- sol (contact) ;
- eau (piscines - alimentaire) ;
- animaux (contact) ;
- végétaux (alimentaire - piqûres) ;
- homme (contact).

Après pénétration dans l'organisme, un champignon peut rester quiescent chez le porteur. On parle de portage, de commensalisme ou de colonisation et le champignon reste au stade saprophyte.

Dans certaines circonstances ou sous la pression de différents facteurs, ces champignons vont développer chez l'hôte une maladie : il y a passage du stade saprophyte au stade pathogène. Différents facteurs peuvent être incriminés :

- facteurs **intrinsèques** (facteurs dépendants de l'hôte) :
 - ils peuvent être d'ordre physiologique : âge (vieillesse ou nouveau-nés), grossesse (augmentation de 30 % des candidoses) ;
 - ils sont plus souvent d'ordre pathologique : hémopathies malignes (leucémies surtout), diabète, endocrinopathies, déficit acquis de l'immunité (SIDA) ;
- facteurs **extrinsèques** (facteurs iatrogènes surtout) : il s'agit surtout de médicaments (antibiotiques, tuberculostatiques, immunosuppresseurs, corticoïdes, antimétabolites) mais aussi de gestes médicaux ou chirurgicaux tels que la pose de cathéters veineux, artériels ou de chambres implantables, sondes vésicales ou gastriques. La chirurgie cardiaque, pulmonaire ou osseuse ainsi que les transplantations d'organes ou les greffes de moelle osseuse favorisent l'installation de mycoses.

5. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES MYCOSES

Les mycoses se distinguent par :

- une évolution lente, d'allure chronique ou subaiguë, pouvant durer plusieurs semaines à plusieurs mois ;
- peu d'influence (\pm) sur la formule sanguine ;
- une absence de fièvre (sauf en cas de septicémie ou de colonisation d'organes profonds) ;
- une absence de douleurs (sauf localisations nerveuses) ;
- un prurit, pour la majorité des atteintes cutanées ;
- une sensation inconstante de brûlure en localisation muqueuse.

5.1. Localisation des mycoses

- superficielles : peau, phanères, muqueuses et tube digestif ;
- profondes : viscérales, ostéo-articulaires, septicémiques.

5.2. Répartition géographique

La plupart des mycoses sont cosmopolites. Mais certaines ne sont localisées qu'à une région particulière du globe ou aux zones intertropicales (mycoses exotiques).

6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES MYCOSES

6.1. Diagnostic direct (isolement et identification d'un champignon)

6.1.1. Prélèvements

Types de prélèvements :

- prélèvements de la peau, des cheveux et des ongles ;
- prélèvements des muqueuses et orifices naturels ;
- prélèvements des sécrétions pulmonaires ;
- prélèvements du liquide céphalorachidien ;
- prises de sang (hémocultures ou sérologies) ;
- prélèvement d'urines ;
- prélèvements de selles ;
- biopsies superficielles ou d'organes profonds ;
- nombreux autres prélèvements possibles.

Précautions lors du prélèvement : choix du contenant (stérilité) ; risques ; protection.

Acheminement **du prélèvement : conditions ; rapidité ; risques.**

Traitement **du prélèvement : hotte à flux laminaire ; matériel jetable ; gants, sarrau.**

6.1.2. Examen direct

Ils sont fonction du type de prélèvement et de la recherche demandée (dermatophyte, autres champignons), Cf. autres cours. Entre lame et lamelle, avec adjonction ou non d'un colorant. Réponse au clinicien si positif, surtout pour les champignons filamenteux.

6.1.3. Cultures

Deux temps : isolement des champignons puis identification sur des milieux différents :

- ensemencements : différents milieux d'isolement ;
- lecture des ensemencements : durée de pousse, macroscopie ;
- techniques spéciales d'identification : milieux d'identification ;
- interprétation des résultats.

6.2. Diagnostic immunologique :

Réalisé par différentes techniques sérologiques :

- recherche d'anticorps : *Aspergillus* +++ ; *Candida* ±
- recherche d'antigène circulant : *Aspergillus* +++, *Candida* + , cryptocoques +++

6.3. Biologie moléculaire

- diagnostic

- identification
- typage épidémiologique

Jocelyn Waller
Jocelyn.Waller@medecine.u-strasbg.fr

CANDIDOSES

Objectifs pédagogiques

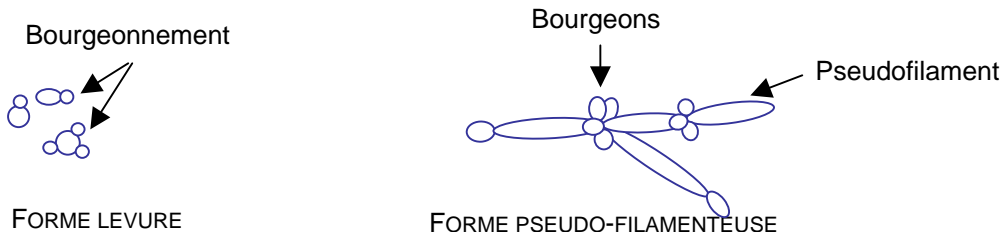
- Connaître les principales espèces de *Candida* responsables des candidoses.
- Connaître l'écologie de *C. albicans*.
- Savoir identifier les facteurs de risque des candidoses superficielles et profondes.
- Connaître les différents aspects cliniques des candidoses superficielles et profondes.
- Savoir prescrire et interpréter les examens mycologiques et/ou immunologiques pour confirmer le diagnostic d'une candidose superficielle ou profonde.
- Connaître les principes du traitement des candidoses superficielles et profondes.

1. DEFINITION

Les candidoses sont des mycoses cosmopolites provoquées par des champignons levuriformes (levures) commensaux appartenant au **genre *Candida***. L'espèce la plus courante est ***Candida albicans***. Les aspects cliniques sont nombreux et de gravité variable.

2. AGENT PATHOGENE

Les levures du genre *Candida* mesurent 2 à 15 μm et se multiplient par bourgeonnement. Certaines espèces produisent des structures pseudo-filamenteuses (voir image 1).



Environ 20 espèces appartenant au genre *Candida* sont régulièrement isolées chez l'homme :

- ***C. albicans*** est l'espèce **la plus courante** et représente **70 à 80 %** des isollements. C'est une levure **commensale** de la flore des **muqueuses (digestive surtout)** ;
- d'autres espèces sont des commensaux habituels de la peau ou des muqueuses (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*).

Ces mêmes espèces sont retrouvées en pathologie.

3. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE

3.1. Origine de l'infection

L'infection est presque toujours d'origine **endogène**, à partir des levures commensales.

3.2. Physiopathologie et principaux aspects cliniques

Levures **opportunistes** : elles passent de l'état commensal à l'état pathogène sous l'**effet de facteurs favorisants** (= **facteurs de risque**).

Les aspects cliniques des candidoses sont nombreux et variés, classés en deux groupes, les **candidoses superficielles** et les **candidoses profondes**, qui diffèrent par leurs localisations, leur gravité, leurs facteurs de risque et les espèces en cause.

	Candidoses superficielles	Candidoses profondes
Organes cibles	Muqueuses, peau, ongles	Sang et organes profonds
Espèces en cause	<i>C. albicans</i> > 95 %	- <i>C. albicans</i> 50 % ; - <i>C. non-albicans</i> 50 % (<i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i>).
Patients à risque	- Immunocompétents (facteurs locaux ⁽¹⁾ et généraux ⁽²⁾) ; - Immunodéprimés ⁽³⁾ .	- Immunodéprimés (neutropénie) ⁽⁴⁾ ; - Chirurgie (digestive surtout) ; - Patients porteurs de voies veineuses ou autre matériel étranger ⁽⁵⁾
Pronostic	Bon	Grave Mortalité 40% (fongémies)

⁽¹⁾ humidité, macération, mauvais état bucco-dentaire, prothèse dentaire.

⁽²⁾ âges extrêmes de la vie, grossesse, diabète, antibiotiques.

⁽³⁾ VIH, hémopathie, chimiothérapie anticancéreuse, immunosuppresseurs, corticoïdes.

⁽⁴⁾ hémopathies, chimiothérapies anticancéreuses. Risque accru si association avec antibiotiques, corticoïdes, colonisation massive par *Candida* sp.

⁽⁵⁾ valve cardiaque, prothèse.

3.3.1. Candidoses superficielles

Elles sont très fréquentes, en majorité **bénignes**, faciles à diagnostiquer et à traiter. L'identification des facteurs de risque est importante pour éviter les récurrences.

① Candidoses digestives

a) Candidoses buccales

Signes majeurs : **érythème** puis **dépôts blanchâtres** traduisant la prolifération des levures.

Signes fonctionnels modérés : bouche sèche, sensation de goût métallique, brûlures buccales avec ou sans douleur à la déglutition.

Formes cliniques :

- **Muguet buccal** : dépôts blanchâtres sur la langue, les gencives, la face interne des joues, le voile du palais et le pharynx. Muqueuse sous-jacente érythémateuse (voir image 2) ;
- **Glossite** : langue érythémateuse, luisante, lisse, décapillée et douloureuse. Pas de dépôts blanchâtres (voir image 3) ;

- **Stomatite des dentiers** : inflammation douloureuse du palais touchant 30% des porteurs de dentiers. Souvent liée à un défaut d'hygiène buccale ou au mauvais ajustement de la prothèse (voir image 4) ;
- **Perlèche** : fissuration bilatérale de la commissure des lèvres gênant l'ouverture de la bouche. Souvent associée à une atteinte buccale interne (voir image 5).

→ Prélèvement des lésions buccales : frottis des lésions, lavage de bouche.

b) Candidose oesophagienne

Facteur de risque : **immunosuppression lymphocytaire T** (VIH, cancer). La candidose oesophagienne classe un patient infecté par le VIH en stade SIDA.

Signes cliniques : douleur à la déglutition et brûlures oesophagiennes (pyrosis) augmentées au passage des aliments. Candidose **buccale** souvent **associée**.

Fibroscopie : enduit blanchâtre caractéristique avec ou sans ulcérations (voir image 6).

→ Prélèvements :

- prélèvement buccal si lésions buccales associées ;
- fibroscopie et biopsie des lésions oesophagiennes si absence de candidose buccale ;
- ET : rechercher une immunosuppression sous-jacente.

c) Candidose gastro-intestinale

Elle est **rare**. Elle se traduit par des selles fréquentes et souvent liquides. C'est un diagnostic d'**exclusion** associé à une réponse à un traitement antifongique local.

d) Candidose anale

C'est au départ une **anite** entraînant un prurit intense au passage des selles.

L'infection s'**étend** ensuite **localement** vers les plis (**intertrigo péréal**) et, chez le nourrisson, vers le siège (**érythème fessier du nourrisson**) (voir image 7).

→ Prélèvements : frottis d'anus, frottis ou grattage des lésions des plis

② Candidoses génitales

a) Vaginite

Fréquente (75 % des femmes) et **récurrente** (1 fois sur 4).

Signes cliniques : **leucorrhées blanchâtres abondantes et prurit vulvaire intense**.

Examen au spéculum : muqueuse érythémateuse et œdémateuse recouverte d'un enduit blanchâtre caractéristique (voir image 8).

Origine **endogène** (levures commensales de la muqueuse vaginale ou digestive). Ce n'est pas une IST (infection sexuellement transmissible). Chez la femme non immunodéprimée, les principaux facteurs favorisants sont les antibiotiques, la grossesse, le diabète, la présence d'un stérilet.

→ Prélèvement : frottis des dépôts blanchâtres

b) Balanite

Elle est rare, c'est une IST.

Signes cliniques : érythème prurigineux de la muqueuse du gland, sans ulcération, avec ou sans enduit blanchâtre dans le sillon balano-préputial (voir image 9).

→ Prélèvement : frottis des dépôts blanchâtres

③ Candidoses cutanées et unguéales

a) Intertrigo = atteinte des plis

Caractérisé par un **érythème suintant** avec **enduit blanchâtre** au **fond d'un pli** souvent **crevasse**. Les lésions sont prurigineuses, se surinfectent et s'eczématisent facilement :

- **intertrigo des grands plis** : inguinaux, abdominaux (voir image 10), sous-mammaire, interfessier (voir image 11)... . Facteur de risque majeur : obésité (favorise l'humidité et la macération des plis) ;
- **intertrigo des petits plis** : espaces interdigitaux palmaire (mains) (voir image 12) et plantaires (pieds).

→ Prélèvements : frottis des dépôts blanchâtres, grattage des squames en bordure de lésion

b) Atteinte des ongles

Touche surtout les mains :

- **onyxis** = atteinte de l'ongle. Débute au **bord proximal de l'ongle** et s'étend vers le bord libre de l'ongle qui devient jaunâtre et se détache de son lit (voir image candidoses 13);
- **périonyxis** = tuméfaction rouge douloureuse entourant la base de l'ongle. **Porte d'entrée** de l'infection, il précède l'onyxis (voir image 13). Il n'existe pas dans les onyxis à champignons dermatophytes.

→ Prélèvements : grattage de l'ongle, pus de périonyxis

3.3.2. Candidoses **profondes** (Syn. viscérales, invasives, systémiques, disséminées)

① **Septicémie** = fungémie (passage d'un champignon dans le sang)

C'est la forme la plus **fréquente**. *Candida* est la **4^{ème}** cause de **septicémie**. *C. albicans* est isolé dans **50 %** des cas. *C. glabrata*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* sont couramment isolés et peuvent être plus pathogènes et plus difficiles à traiter que *C. albicans*.

Les facteurs de risque et les patients à risque sont bien connus (voir tableau ci-dessus).

Les portes d'entrées les plus fréquentes sont les muqueuses et les voies veineuses colonisées.

La présentation clinique est peu spécifique : **fièvre résistante aux antibiotiques chez un patient présentant des facteurs de risque**. Mortalité **40 %**.

→ Prélèvements :

- hémocultures (≥ 3) en périphérie et sur voie veineuse si présente ;
- sérologie antigène et anticorps à répéter ;
- recherche des portes d'entrées (sites de colonisation digestifs, urinaire et respiratoires, voies veineuses).

② Localisations **secondaires** à une fongémie

Une fongémie, même très transitoire, peut entraîner des localisations secondaires en quelques jours à quelques semaines : œil (choriorétinite, endophtalmie (voir image 14)), cœur (endocardite), os (voir image 15), articulations, foie (voir image 16), rate (voir image 17), rein et poumon (microabcès). Les localisations oculaires (fond d'œil) et cardiaques (échographie cardiaque) doivent toujours être recherchées après une fongémie.

③ Localisations **profondes primitives**

La plus fréquente est la péritonite candidosique post-chirurgicale ou chez les patients sous dialyse péritonéale. Les autres localisations sont rares.

4. DIAGNOSTIC

Diagnostic de certitude : isolement des levures.

4.1. Examen mycologique

a) Examen direct au microscope

Permet de **visualiser rapidement la présence de levures lorsque celles-ci sont abondantes** dans l'échantillon (voir image 18).

b) Culture

La culture sur milieu fongique de type Sabouraud additionné d'antibiotiques permet d'isoler la souche en 2 à 5 jours (voir image 19) pour :

- **quantifier** les levures présentes dans le prélèvement ;
- **identifier** l'espèce ;
- tester la **sensibilité aux antifongiques** (utile pour les candidoses profondes).

c) Interprétation des résultats mycologiques

Candidoses **superficielles**

Tenir compte du caractère **commensal** des levures du genre *Candida* : il est habituel de les trouver dans les selles, la bouche ou le vagin sans pathogénicité associée. **Intégrer** le résultat au **contexte clinique** (signes cliniques et facteurs de risque).

Le caractère **pathogène** est établi devant l'**association** des critères suivants :

- un examen direct **positif** ou une abondance en culture ;

- une flore **monomorphe** (présence exclusive ou dominante des levures par rapport aux bactéries) ;
- des **signes cliniques** compatibles.

Candidoses **profondes**

Difficiles à documenter (signes cliniques peu spécifiques, sensibilité des hémocultures 50 %, prélèvements profonds difficiles à réaliser) :

- une culture positive à partir d'un prélèvement d'un site stérile (sang, LCR, liquide articulaire, biopsie...) est toujours significative. Une **hémoculture positive**, même isolée, doit **toujours** être **traitée** pour éviter les localisations secondaires ;
- une culture **négative n'exclut pas une candidose profonde**. En présence de signes cliniques compatibles chez un patient à risque non amélioré par les antibiotiques, prescrire un **traitement antifongique présomptif**.

4.2. Histologie

Elle apporte des informations larges sur l'origine infectieuse ou non d'une lésion (cancéreuse par exemple). Des colorations spécifiques des champignons (coloration argentique, PAS) sont réalisées en cas de suspicion d'infection fongique. L'histologie est **complémentaire de l'examen mycologique** (elle permet de démontrer le caractère invasif d'une candidose profonde) mais ne le remplace pas (elle ne permet pas d'identifier le champignon en cause ni d'en tester la sensibilité aux antifongiques) (voir image 20).

4.3. Sérologie (candidoses profondes seulement)

Outils :

- **anticorps : suivre la cinétique des anticorps sur deux sérums consécutifs** prélevés à 10 à 15 jours d'intervalle car les levures commensales induisent une production d'anticorps. Un seul sérum positif ne signifie donc pas infection. Une infection se traduit par une **séroconversion ou une franche augmentation des titres d'anticorps** ;
- **antigène** : la sensibilité varie de 40 à 80 % selon la technique utilisée. La recherche peut être répétée quotidiennement.

Indications des sérologies anticorps et antigène :

- **diagnostic des fongémies** (en association avec les hémocultures) chez les patients à risque ;
- **dépistage des localisations secondaires** après une fongémie (**suivi mensuel**). En cas de localisation secondaire, les anticorps ne diminuent pas ou augmentent.

5. TRAITEMENT

5.1. Candidoses superficielles

Antifongique local suffisant dans la majorité des cas. Bien respecter la fréquence des applications et la durée du traitement.

Antifongique systémique en cas :

- **d'infection étendue ou récidivante** : fluconazole (Triflucan®) si localisation muqueuse ou terbinafine (Lamisil®) si localisation cutanée ou onyxis ;
- **de candidose oesophagienne** (Triflucan®).

Tester la sensibilité de la souche au fluconazole car il existe des résistances.

5.2. Candidoses profondes

Hospitaliser le patient.

Vérifier la sensibilité de la souche par un antifongogramme.

Durée du traitement : plusieurs semaines à plusieurs mois selon la localisation de l'infection.

Fongémies : enlever les voies veineuses colonisées et poursuivre le traitement deux semaines après la dernière hémoculture positive.

- **fluconazole** (Triflucan®) oral ou IV ;
- **amphotéricine B** (Fungizone®) **IV obligatoirement** (pas d'absorption par voie orale). Association possible avec la flucytosine (Ancotil®) dans les formes graves. Ne jamais utiliser l'Ancotil® en monothérapie car il induit des résistances très rapidement ;
- **caspofungine** (Cancidas®) IV ;
- **voriconazole** (Vfend®) oral ou IV ;
- **formulations lipidiques d'amphotéricine B** (Ambisome®, Abelcet®) IV en cas d'intolérance rénale ou de contre indication à la Fungizone®.

Auto-évaluation

1. *Candida albicans* est :

- A. un commensal des muqueuses
- B. un commensal cutané
- C. non pathogène
- D. un pathogène opportuniste
- E. un pathogène obligatoire

2. Le diagnostic d'un onyxis à *Candida* repose sur :

- A. l'isolement du champignon en culture à partir d'un frottis de l'ongle atteint
- B. l'isolement du champignon en culture à partir d'un fragment de l'ongle atteint
- C. la recherche des anticorps anti-*Candida* dans le sérum
- D. la recherche des antigènes de *Candida* dans le sérum
- E. l'examen clinique uniquement

3. Parmi les éléments suivants lesquels sont des facteurs de risque de candidose superficielle

- A. l'infection par le VIH
- B. la prise d'antibiotiques
- C. un mauvais état bucco-dentaire
- D. la grossesse
- E. le diabète

4. Parmi les éléments suivants lesquels sont des facteurs de risque de septicémie à *Candida*

- A. l'infection par le VIH
- B. l'hyperthyroïdie

- C. la présence d'un cathéter
- D. la grossesse
- E. la neutropénie

Réponses

- 1. A, D
- 2. B
- 3. A, B, C, D, E
- 4. C, E

Valérie Letscher
Valerie.Letscher@medecine.u-strasbg.fr

PNEUMOCYSTOSE

Objectifs pédagogiques

- Citer les patients à risque de pneumocystose.
- Connaître le mode de contamination possible de *Pneumocystis jiroveci*.
- Savoir évoquer cliniquement et confirmer biologiquement une pneumocystose.
- Connaître le principe des traitements curatifs et préventifs.

1. DEFINITION

La pneumocystose est une infection pulmonaire opportuniste cosmopolite dont l'agent est un champignon, *Pneumocystis jiroveci* (anciennement *Pneumocystis carinii*).

2. AGENT PATHOGENE

2.1. Classification

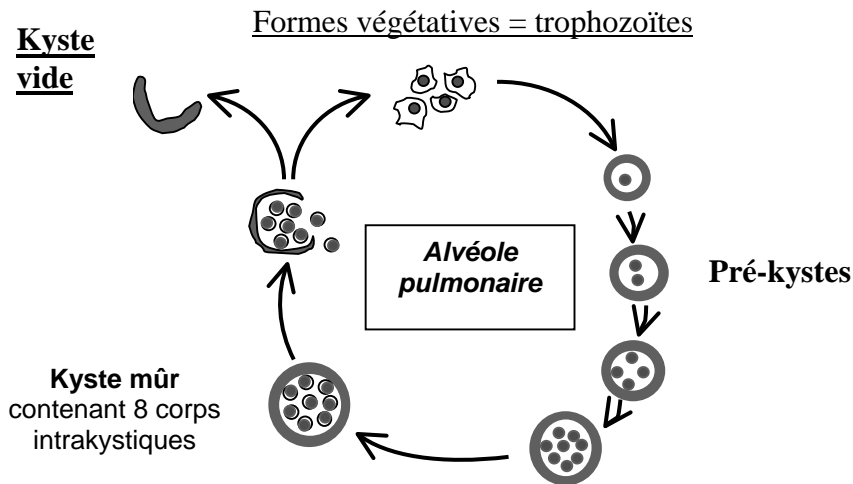
Pneumocystis jiroveci (ou pneumocyste) est classé dans le Règne des Champignons. C'est cependant un **champignon atypique** : il est non cultivable, insensible aux antifongiques classiques et possède une morphologie et un cycle évolutif proche de celui des protozoaires parasites.

Le genre *Pneumocystis* contient plusieurs espèces et variétés, chacune spécifique d'un hôte donné (homme, lapin, rat, etc...). Les pneumocystes animaux ne peuvent donc pas infecter l'homme. Chez l'homme on retrouve uniquement *Pneumocystis jiroveci* (autrefois appelé *P. carinii* variété *hominis*).

2.2. Description morphologique et cycle

P. jiroveci se développe dans les alvéoles pulmonaires. Il présente 3 stades morphologiques au cours de son cycle :

- le **trophozoïte** ou forme végétative (2 µm, 1 noyau)
- le **prékyste** résulte de l'évolution des trophozoïtes. Il contient 1 à 8 noyaux et est entouré d'une paroi.
- le **kyste mûr** est l'évolution terminale du prékyste. Il contient 8 corps intrakystiques qui sont des futurs trophozoïtes (voir image 1).



Cycle de développement de *P. jiroveci* dans les alvéoles pulmonaires

3. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE

3.1. Facteurs de risque

La pneumocystose est une **infection opportuniste** qui survient sur les terrains d'**immunosuppression lymphocytaire T** :

- **Infection par le VIH** avec des lymphocytes T CD4 < 200/μl. La pneumocystose classe l'infection VIH en stade SIDA et peut donc révéler une infection par le VIH méconnue. Son incidence au stade SIDA est de 30 % ;
- Hémopathies malignes ;
- Traitement par un immunosuppresseur lymphocytaire T ou par des corticoïdes ;
- Prématurité ou dénutrition chez le nourrisson.

Chez les patients sans facteurs de risque, un portage sain transitoire est possible.

3.2. Contamination

Le mode de contamination n'est pas clairement démontré mais se fait probablement par **voie aérienne** à partir du milieu extérieur. Une contamination interhumaine semble possible. Le stade infectant n'est pas identifié.

3.3. Physiopathologie

Le cycle multiplicatif du pneumocyste se déroule dans les alvéoles pulmonaires. Il altère les alvéoles qui se remplissent d'un exsudat liquide et cellulaire, aboutissant à une **pneumopathie alvéolaire et/ou interstitielle source d'hypoxémie et d'insuffisance respiratoire** (voir image 2).

3.4. Aspects cliniques de la pneumopathie à *P. jiroveci*

Le **début** est **variable** en fonction de la pathologie sous jacente :

- patient VIH : début insidieux, progressif sur plusieurs semaines ;
- hémopathie maligne, greffe de moelle osseuse / d'organe : souvent brutal.

Signes cliniques :

- Fièvre ;
- **Toux sèche** ;
- **Dyspnée d'aggravation progressive.**

Evolution par paliers vers l'insuffisance respiratoire aiguë.

Signes auscultatoires **souvent** pauvres, contrastant **avec l'intensité des signes cliniques.**

Radiographie du thorax : pneumopathie interstitielle ou alvéolaire bilatérale **évoluant vers un aspect en verre dépoli. Les signes radiologiques peuvent apparaître tardivement et une radiographie normale n'élimine pas le diagnostic car il peut s'agir d'une infection débutante.**

Pronostic : **évolution mortelle en l'absence de traitement. Mortalité 20 % sous traitement.**

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Diagnostic de certitude : mise en évidence directe du **pneumocyste** ou de son **ADN** dans le **liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire.**

P. jiroveci n'est pas cultivable et il n'existe pas de tests sérologiques diagnostiques.

4.1. Examen direct : recherche des kystes et des formes végétatives de *P. jiroveci*

Les kystes sont visualisés par coloration argentique (Gomori-Grocott modifié ou Musto) ou au bleu de toluidine (Chalvardjian) ou par immunofluorescence (voir image 3).

Les formes végétatives et les corps intrakystiques sont visualisés par coloration au MGG (voir image 4).

4.2. PCR : recherche de l'ADN de *P. jiroveci*

Plus sensible que l'examen direct, elle est utilisée en seconde intention lorsque l'examen direct est négatif (voir image pneumocystose 5). Un résultat de **PCR positive** doit être **interprété** en fonction des **facteurs de risque** du patient, des **signes cliniques** et des **signes radiologiques** car il existe des porteurs sains. Après traitement, la PCR peut rester positive quelques jours à quelques semaines ce qui ne signifie pas une résistance au traitement.

5. TRAITEMENT

5.1. Traitement curatif

Une pneumocystose nécessite en général une hospitalisation.

En première intention : triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) pendant 21 jours, i.v. ou oral si l'infection est modérée sans hypoxie ; et, selon l'intensité de l'atteinte respiratoire : corticoïdes et / ou oxygénothérapie.

Alternatives (si contre-indication ou intolérance au Bactrim® ou si échec thérapeutique) : atovaquone (Wellvone®) ; pentamidine (Pentacarinat®) ou trimétrexate (Neutrexin®).

Rechercher les **facteurs de risque** (VIH en particulier).

5.2. Prophylaxie

Une prophylaxie **primaire et secondaire** est nécessaire chez les patients infectés par le VIH ayant des LT CD4 $\leq 200/\mu\text{l}$ et peut être discutée chez d'autres patients à haut risque. Le Bactrim® est utilisé en première intention.

Auto-évaluation

1. Quel(s) sont le ou les facteur(s) de risque de pneumocystose :

- A. la grossesse
- B. la prise d'antibiotiques
- C. l'infection par le VIH
- D. la corticothérapie prolongée
- E. le tabagisme

2. Les principaux signes cliniques de pneumocystose sont :

- A. fièvre
- B. toux productive
- C. toux sèche
- D. hémoptysies
- E. dyspnée

3. Le diagnostic d'une pneumocystose repose sur :

- A. la recherche directe de *Pneumocystis jiroveci* dans le LBA par coloration
- B. l'isolement de *Pneumocystis jiroveci* en culture à partir de prélèvements respiratoires
- C. la recherche de l'ADN de *Pneumocystis jiroveci* dans le LBA par PCR
- D. la recherche des anticorps anti-*Pneumocystis jiroveci* dans le sérum
- E. la recherche des antigènes de *Pneumocystis jiroveci* dans le sérum

Réponses

1. C, D ; 2. A, C, E ; 3. A, C.

Valérie Letscher

Valerie.Letscher@medecine.u-strasbg.fr

ASPERGILLOSES

Objectifs pédagogiques

- Avoir une notion des différentes formes cliniques de l'aspergillose.
- Connaître l'aspergillome et l'aspergillose pulmonaire invasive.
- Savoir suspecter le risque aspergillaire chez l'immunodéprimé.

NB : il n'y a pas d'iconographie pour ce cours

1. DEFINITION

Les aspergilloses sont des mycoses localisées ou généralisées dues à des champignons du genre *Aspergillus*, champignons filamenteux fréquemment retrouvés dans l'environnement. Les aspergilloses ont en général un point de départ pulmonaire. Ce sont des affections opportunistes allergiques ou infectieuses fréquentes, engageant le pronostic vital sur certains terrains.

2. AGENTS PATHOGENES

Le genre *Aspergillus* est constitué de plus de 300 espèces. Ces champignons microscopiques sont des saprophytes très répandus dans la nature, retrouvés sur les matières organiques en décomposition, dans le sol, les poussières, les vêtements, les climatiseurs et les humidificateurs. Dès qu'ils se développent, ils fructifient et produisent un très grand nombre de spores, organes de reproduction, de résistance et de dissémination. Ces spores, de très petite taille (1 à 5 μm selon les espèces), sont très volatiles, déplacées et mises en suspension par le moindre courant d'air.

3. CONTAMINATION

La principale voie de dissémination des spores d'*Aspergillus* est aérienne. C'est la pénétration des spores aspergillaires dans l'appareil broncho-pulmonaire qui est à l'origine de la contamination aspergillaire.

4. POUVOIR PATHOGENE ET TERRAIN

Parmi un certain nombre d'espèces potentiellement pathogènes pour l'homme, *Aspergillus fumigatus* est responsable de plus de 90% des infections, en région tempérée. Autres espèces rencontrées : *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus*, (non exhaustif). Les spores pénètrent jusqu'aux alvéoles où elles germent. Se développent alors des filaments formant un mycélium, favorisé par la température interne à 37°. *A. fumigatus* est thermophile. Le terrain joue un rôle essentiel, tant dans le déterminisme des manifestations allergiques que dans le développement d'une infection aspergillaire. La grande majorité des infections graves survient chez des patients immunodéprimés et plus particulièrement chez des malades en **aplasie médullaire prolongée**. Les *Aspergillus* ont un tropisme vasculaire responsable de lésions pariétales vasculaires, de foyers d'infarctissement et de nécroses facilitant leur extension et la formation d'abcès.

5. FACTEURS FAVORISANT L'INFECTION

Il est vraisemblable que l'inoculum, c'est à dire le nombre de spores inhalées, joue un rôle important. Toutefois aucun seuil critique n'a pu être déterminé chez l'homme. On distingue :

- les facteurs professionnels : grainetiers, minotiers, agriculteurs, éleveurs d'oiseaux ;
- les greffes de moelle osseuse, les transplantations d'organes, la chirurgie à thorax ouvert font le lit de surinfections fongiques ;
- la diminution du nombre des polynucléaires neutrophiles ou de leur fonction phagocytaire : ce sont les polynucléaires et les macrophages qui jouent un rôle déterminant dans les formes invasives. Toute médication interférant avec leur production ou leur fonction favorisent ou facilitent l'installation d'une greffe aspergillaire ;
- les facteurs locaux anatomiques : cavernes détergées post pyogènes ou post tuberculeuses, résections secondaires à une chirurgie pulmonaire (néoplasie ou abcès), corps étrangers, DDB, etc... constituent des cavités résiduelles aux défenses locales diminuées qui sont le lit des aspergillomes.

6. CLINIQUE

Les aspergilloses sont des maladies cosmopolites, normalement non contagieuses, à localisation essentiellement respiratoire.

6.1. Aspergilloses pulmonaires

6.1.1. Aspergilloses immuno-allergiques

Il existe 3 tableaux : asthme bronchique, aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), alvéolite allergique extrinsèque.

6.1.2. Infection localisée : l'**aspergillome pulmonaire**

Il correspond au développement d'un *Aspergillus in situ*, presque toujours dans une cavité préexistante. Les spores pénètrent dans la cavité où l'insuffisance des défenses macrophagiques permet la germination et le développement d'une masse mycélienne : la truffe aspergillaire, constituée de filaments enchevêtrés. Cette truffe comble progressivement la cavité en passant par le stade grelot (croissant aérien surplombant la boule fongique en radiologie). La principale manifestation clinique sera l'hémoptysie survenant dans 60% des cas, souvent récidivante, quelquefois foudroyante et mortelle. La présence dans l'expectoration de filaments mycéliens est très variable. Le sérodiagnostic permet d'affirmer le diagnostic et d'assurer le suivi thérapeutique. Le traitement est chirurgical s'il n'est pas contre-indiqué par une mauvaise fonction respiratoire.

6.1.3. Aspergillose diffuse : l'**aspergillose pulmonaire invasive** (API)

C'est une pneumopathie aspergillaire qui concerne surtout le sujet immunodéprimé. L'API réalise un tableau pneumopathie aiguë, souvent douloureuse, fébrile, résistante aux antibiotiques et qui met en jeu le pronostic vital des malades immunodéprimés. Le pronostic est très mauvais, d'une part en raison de l'état très déficient du terrain qui a donné prise à cette affection opportuniste, d'autre part à cause du retard thérapeutique lié à la difficulté d'isolement du champignon. Le diagnostic en est très difficile, tardif, et pourtant la précocité du traitement est un facteur prépondérant dans la survie du malade. Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques : fièvre, toux, dyspnée, douleurs thoraciques localisées ou diffuses amplifiées par la toux et l'inspiration profonde. A l'auscultation, frottement pleural, râles crépitants. Les crachats striés de sang ou plus tardivement les hémoptysies sont concomitantes du processus d'excavation.. Chez tout malade à risque, une fièvre résistant aux antibiotiques durant plus de 24h doit être mise sous antifongiques. La radiologie standard n'est pas

caractérisée par des signes spécifiques et les opacités parenchymateuses liées à une abcédation ou à un infarctus hémorragique sont souvent d'apparition retardée. Vers la troisième semaine de l'évolution de l'infection fongique peut apparaître une image nodulaire très évocatrice, s'il s'y associe un croissant gazeux, une condensation ou un infarctus périphérique. La tomодensitométrie thoracique est un outil majeur du diagnostic de l'API. Deux signes sont clairement évocateurs de l'API :

- le signe du halo (opacité en verre dépoli d'un nodule, s'atténuant progressivement entre le nodule et le parenchyme sain) est précoce, fugace, survenant surtout chez le patient encore neutropénique. Il correspond à une hémorragie péri lésionnelle ;
- le signe du croissant aérique (évolution nécrotique des lésions initiales vers une excavation). Signe tardif apparaissant souvent à la restauration de la neutropénie.

La sérologie n'est d'aucune aide diagnostique dans l'API du sujet immunodéprimé. Par contre la recherche d'antigène circulant est, pour au moins la moitié des cas, une technique permettant de suspecter une API plus précocement que la recherche directe (mycologique).

6.2. Autres localisations aspergillaires

6.2.1. Aspergillose sinusienne

Atteinte en général unilatérale des sinus maxillaires ou ethmoïdaux surtout. On distingue une forme non invasive, muco-purulente et une forme invasive, pseudo tumorale avec destruction osseuse.

6.2.2. Otite aspergillaire

Un peu moins de 20 % des otites externes sont d'origine fongique. Le prurit, l'hypoacousie et un écoulement sont les symptômes les plus fréquents. Dues surtout à *A. niger*.

Il existe bien d'autres localisations (digestive, rénale, osseuse, cutanée, cardiaque, unguéale) non développées ici.

7. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'isolement d'*Aspergillus* dans un prélèvement ne suffit pas au diagnostic. Une telle présence doit être interprétée en fonction du contexte clinique. Un prélèvement bien réalisé et un **examen direct positif** sont prépondérants dans la suspicion diagnostique d'une aspergillose évolutive. La culture ne fera que confirmer et renforcer cette suspicion d'aspergillose. Chez un sujet à risque, une pneumopathie fébrile ne cédant pas aux antibiotiques est fortement suspecte d'aspergillose.

7.1. Prélèvements

Poumons : tous prélèvements d'origine pulmonaire, en particulier le lavage broncho-alvéolaire et les biopsies ; sinus : lavages, curetage ; oreille : écouvillonnage, curetage ; hémoculture : paradoxalement les hémocultures restent négatives.

7.2. Examen direct

Recherche entre lame et lamelle de filaments sont septés, de 3 à 4 µm de Ø, présentant des ramifications à angle aigu (ED = souvent négatifs).

7.3. Culture

Plus la pousse est rapide et importante, plus la suspicion d'aspergillose est grande. Les *Aspergillus* poussent sur tous les milieux de culture utilisés en mycologie médicale. L'identification est microscopique. On recherche parmi un enchevêtrement de filaments des **têtes aspergillaires** dont les caractères variables permettent une identification d'espèce.

7.4. Diagnostic immunologique

7.4.1. Recherche d'anticorps

Est surtout utilisée chez le malade immunocompétent. Deux grands types de techniques sont disponibles :

- les techniques d'**orientation** : immunofluorescence, hémagglutination, ELISA, immunodiffusion.
- les techniques de **confirmation** : immunoélectrophorèse ou électrosynérèse. Elles révèlent des arcs de précipitation (de 1 à plus de 20) et peuvent mettre en évidence des arcs à activité enzymatique.

Les anticorps se rencontrent (1 à 5 arcs) dans les ABPA, les alvéolites extrinsèques allergiques, la mucoviscidose (surinfectée par *Aspergillus*) ou dans d'autres localisations aspergillaires du sujet non ou peu immunodéprimé. Dans l'aspergillome pulmonaire il est courant d'observer de 3 à 10 arcs, voir plus, accompagnés ou non d'activités enzymatiques, signant le processus pathologique. Le suivi sérologique est très important. L'évolution du taux des anticorps à un intérêt pronostique : après traitement chirurgical (et/ou médical) les réactions sérologiques se négativent en quelques mois. La remontée du taux des anticorps signe une récurrence.

7.4.2. Recherche d'antigènes circulants

Mise en évidence dans le sérum, mais aussi dans d'autres liquides biologiques de galactomannane, antigène pariétal polysaccharidique d'*Aspergillus* qui traduit la contamination. Par technique ELISA, la spécificité est de l'ordre de 90 % et la sensibilité d'environ 65 %. Dans la majorité des cas positifs, le diagnostic présomptif est bien plus précoce que l'isolement biologique. Ce qui permet la mise en place d'un traitement d'autant plus efficace qu'il est instauré précocement.

8. TRAITEMENT

Difficile, fonction du type d'aspergillose, du malade (et de sa pathologie sous-jacente) et de son statut immunitaire. Plus le traitement est instauré précocement, plus les chances de succès thérapeutique seront grandes. On distingue différents traitements :

- chirurgical (si possible) pour sinusites et aspergillomes ;
- local pour otites, kératites, sinusites ;
- général pour les aspergilloses invasives, au moyen de :
 - **voriconazole** (en première intention) : IV ou oral ;
 - **amphotéricine B** IV ou **ampholiposomes** IV ;
 - **caspofungine** IV ;
 - **itraconazole** IV ou oral : adjonction possible de **5 fluorocytosine** (jamais en monothérapie) ; adjonction de facteurs de croissance possible lors d'aplasies.

Durée du traitement : de 1 à 3 mois, en fonction de la molécule choisie et de l'évolution clinique et radiologique.

1. La "truffe aspergillaire" est la traduction anatomo-pathologique d'une des pathologies suivantes, laquelle ?

- A. aspergillose pulmonaire invasive
- B. aspergillose pleurale
- C. aspergillome
- D. otite externe aspergillaire
- E. aspergillose broncho-pulmonaire allergique

2. L'aspergillose pulmonaire invasive est caractérisée par les propositions suivantes sauf une, laquelle ?

- A. c'est une pneumopathie localisée
- B. elle touche surtout l'immunodéprimé
- C. elle est de mauvais pronostic
- D. certains signes radiologiques sont très évocateurs
- E. la recherche d'anticorps aspergillaires peut orienter son diagnostic présumptif

3. Lors de l'instauration d'un traitement antifongique, laquelle des spécialités suivantes ne doit pas être utilisée en monothérapie ?

- A. nystatine (Mycostatine®)
- B. voriconazole (Vfend®)
- C. fluconazole (Triflucan®)
- D. flucytosine (Ancotil®)
- E. amphotéricine B (Fungizone®)

REPONSES :

- 1. C
- 2. E
- 3. D

Jocelyn Waller

Jocelyn.Waller@medecine.u-strasbg.fr

DERMATOPHYTOSES

Objectifs pédagogiques

- Savoir reconnaître une pathologie fongique cutanée.
- Connaître les principaux agents pathogènes.
- Savoir prodiguer des conseils prophylactiques et traiter une dermatophytose.
- Savoir interroger un patient présentant une dermatophytose.
- Connaître les principes de prélèvement des zones parasitées.
- Connaître les principaux agents pathogènes et leur épidémiologie.

NB : il n'y a pas d'iconographie pour ce cours

1. DEFINITION

Les dermatophytes sont des champignons filamenteux microscopiques à mycélium cloisonné qui attaquent avec prédilection la **kératine** de la couche cornée de la peau et/ou des phanères (poils, cheveux et ongles). Ils sont classés en 3 genres : *Epidermophyton*, *Microsporum* et *Trichophyton*.

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION

L'origine de la contamination peut se faire à partir du sol (géophile), d'un animal (zoophile) ou par transmission inter humaine (anthropophile) :

- les espèces géophiles ou telluriques, parasitant l'homme secondairement à un traumatisme le mettant en contact avec le sol ;
- les espèces zoophiles transmises par contact direct ou indirect avec un animal infecté ou porteur sain ;
- les espèces anthropophiles transmises d'homme à homme de manière directe ou indirecte.

L'infection débute par une spore ou un morceau de filament qui adhère à la peau. Une lésion préexistante facilite la pénétration : éraflure, microtraumatisme, échauffement, lésions souvent inapparentes. Des filaments se développent de manière excentrique dans la couche cornée, puis se ramifient.

Après une huitaine de jours il y a apparition d'une réaction cutanée et formation d'une couronne de vésicules appelée **dermatophytose circinée** ou **annulaire**.

Les poils ou les cheveux peuvent être pénétrés secondairement. La progression en profondeur s'arrête quand le champignon ne trouve plus de kératine utilisable.

Les poils et surtout les cheveux parasités sont fragilisés et peuvent casser (teignes tondantes). Dans d'autres cas une réaction inflammatoire tend à expulser les cheveux atteints (teignes inflammatoires, sycosis).

3. REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La majorité des dermatophytes sont cosmopolites. Cependant quelques espèces sont localisées majoritairement à certaines régions du globe (Afrique, Asie). L'évolution du mode de vie, l'amélioration de l'hygiène et la pratique de plus en plus importante d'activités physiques (et bien d'autres facteurs encore) ont modifié l'épidémiologie et la répartition géographique des pathologies à dermatophytes. Certaines espèces ont diminué de fréquence. D'autres sont en forte augmentation, liées aux déplacements de population, en particulier les migrations Nord-Sud. Ces dernières espèces s'adaptent à la population autochtone et sont à l'origine d'épidémies collectives ou scolaires.

4. FACTEURS FAVORISANTS

Ils sont nombreux, liés surtout au mode de vie (loisirs, profession, ...) mais peuvent être aussi d'origine physiologique ou pathologique. On retrouve ainsi des :

- facteurs hormonaux : teignes de l'enfant ;
- facteurs immunologiques : corticothérapie, chimiothérapie, immunodépression ;
- facteurs professionnels : agriculteurs, éleveurs de bovins, vétérinaires, métiers sportifs ;
- facteurs environnementaux favorisant la macération (chaleur, humidité) : chaussures ou tennis, vêtements empêchant l'évaporation, ... ;
- facteurs socioculturels : natation, sports en salles, fitness, vestiaires ou de douches communs, ... ;
- facteurs traumatiques : les microtraumatismes répétés sont source d'onyxis des pieds chez les sportifs.

5. CLINIQUE

Les dermatophytes ont une affinité pour la kératine humaine ou animale. Ils vont donc attaquer l'épiderme, couche superficielle de la peau, et les phanères, sans envahir les tissus profonds. Ils déterminent un certain nombre de pathologies (dermatophytoses). Ils peuvent aussi être à l'origine de réactions allergiques (dermatophytides).

5.1. Dermatophytoses de la peau glabre

La **dermatophytose circinée** constitue la lésion élémentaire dermatophytique. Elle débute par une inflammation (petite zone érythémateuse) souvent modérée, voire inapparente, qui va progressivement s'étendre de façon centrifuge, en 10 à 15 jours. Elle va former un cercle vésiculeux, souvent lui aussi inapparent ou inaperçu, puis la lésion va rapidement devenir squameuse. Elle prend en général une forme arrondie (annulaire, nummulaire), quelquefois polycyclique. Ces lésions peuvent siéger sur n'importe quelle partie du corps. Tous les dermatophytes peuvent générer une dermatophytose annulaire.

Les **intertrigos dermatophytiques** sont des atteintes des plis par un dermatophyte. Ils peuvent toucher tous les plis du corps :

- lésions des petits plis : elles touchent surtout les pieds réalisant un intertrigo interdigito-plantaire (appelé aussi plis d'athlète). L'atteinte débute fréquemment au 4^{ème} espace inter orteil par une desquamation, quelquefois une fissuration plus ou moins prurigineuse. Evolution : la peau du pli s'épaissit et prend une couleur blanc nacré. Extension possible vers racine des 4 et 5^{èmes} orteils, les autres espaces interdigitaux plantaires, la plante comme au dos du pied et surtout aux ongles ;
- intertrigo des grands plis : parmi les grands plis (inguinaux, inter fessiers, sous mammaires, axillaires, ...) c'est l'intertrigo inguinal qui est le plus fréquemment rencontré. Les lésions érythémato-squameuses débutent dans le creux inguinal, colonisent la face interne des cuisses,

puis s'étendent vers le périnée et/ou l'abdomen. La lésion prend l'aspect d'un bourrelet squameux, en ailes de papillon ou asymétrique, prurigineux. Les poils pubiens ne sont jamais envahis par le dermatophyte à l'origine de la lésion cutanée.

Les **lésions plantaires et / ou palmaires** : la plante des pieds est fréquemment le siège de dermatophytoses. Les lésions sont alors asymétriques, érythémato-squammeuses et prurigineuses. La peau concernée par la lésion est souvent épaissie et fissurée. Les deux pieds sont souvent concernés. Les lésions palmaires sont moins fréquentes, ne touchant en général qu'une seule main.

Les **folliculites** : les poils parsemant la peau glabre (excepté la moustache, la barbe, les poils pubiens et axillaires) peuvent être parasités par un dermatophyte. Les lésions se présentent comme de petites macules érythémateuses centrées par un poil, souvent multiples. Cette folliculite chronique se retrouve plus souvent chez la femme, ne touchant qu'une seule jambe. Leur étiologie est incertaine, attribuée à des troubles circulatoires, des microtraumatismes engendrés par des rasages successifs ou une corticothérapie locale intempestive.

5.2. Les onyxix

L'envahissement de l'ongle par un dermatophyte est à l'origine d'un onyxis fongique, sans atteinte du bourrelet péri-unguéal. Ce sont les ongles des pieds qui sont principalement touchés, mais ceux des mains peuvent l'être aussi. On en distingue différents aspects cliniques :

- **onychomycose sous unguéale distale** par attaque du bord libre de l'ongle. Pathologie la plus classique et la plus fréquente. Le champignon attaque le lit de l'ongle par le bord distal. L'ongle s'épaissit et le bord libre distal se décolle. L'ongle devient friable et se colore en blanc cassé, puis en jaune jusqu'au brun. Sans traitement, l'atteinte s'étend à toute la table unguéale avec destruction globale de l'ongle ;
- **onychomycose sous unguéale proximale** : rare. L'infection débute par une tache blanchâtre à la base de l'ongle, puis s'étend à tout l'ongle. Forme clinique fréquemment retrouvée chez le patient immunodéprimé ;
- **leuconychie superficielle** par attaque directe de la tablette superficielle de l'ongle, en un point quelconque de l'ongle. Taches blanchâtres de tailles variable, ponctiformes au départ, puis s'étendant, pour devenir confluentes et extensives ;
- **onychomycodystrophie totale** : destruction complète de l'ongle par évolution des formes précédentes. L'ongle devient friable et s'élimine progressivement.

Des onyxix des mains on peut isoler de nombreux dermatophytes : *T. violaceum*, *T. schoenleinii*, *T. rubrum*. Des ongles des pieds on isole surtout *T. rubrum* et *T. interdigitale*.

5.3. Les teignes et les sycosis

Si la dermatophytose circinée siège sur le cuir chevelu, une teigne peut apparaître dans les jours qui suivent son installation. On distingue ainsi :

- les **teignes tondantes** : caractérisées par la cassure du cheveu près de son émergence du cuir chevelu, réalisant une tonsure de taille variable. Pathologie de l'enfant non pubère surtout. Pas d'atteinte du bulbe pileux. A guérison, repousse de l'ensemble des cheveux. C'est une alopécie transitoire. Elles sont classées en :
 - teignes tondantes microsporiques (*M. canis*, *M. langeronii*) à grandes plaques d'alopécie, souvent unique, à contours net, tapissées de squames et de cheveux cassés ;

- teignes tondantes trichophytiques à petites plaques d'alopecie, multiples, mal delimitées, d'aspect amiantacé, hyperkeratosiques (*T. violaceum*, *T. soudanense*).
- les **teignes inflammatoires** : elles touchent surtout l'enfant et éventuellement la femme. De taille variable, la lésion d'alopecie initiale devient érythémateuse puis se surélève et prend l'aspect d'une coupole plus ou moins saillante appelée **kérion**. Des canaux pilaires peut sourdre du pus. Les cheveux peuvent alors être expulsés plus ou moins rapidement. L'atteinte est douloureuse mais sans fièvre ni adénopathies. Une surinfection bactérienne n'est pas exceptionnelle. Ces teignes sont dues surtout à des espèces zoophiles (*T. verrucosum*, *T. mentagrophytes*) mais aussi anthropophiles (*T. rubrum*, *T. soudanense*) ;
- la **teigne favique** : due à *T. schoenleinii*, caractérisée par la juxtaposition de croûtes épaisses parsemant les surfaces contaminées. La lésion de base est constituée par un godet qui cerce la base du cheveu atteint et entraîne la chute du cheveu non cassé. Il y a absence de repousse définitive du cheveu atteint par destruction du follicule pilo-sébacé et donc alopecie définitive. Touche plus volontiers l'adulte que l'enfant ;
- les **sycosis** : atteinte inflammatoire folliculaire de la barbe et de la moustache par un dermatophyte, similaires aux teignes inflammatoires : lésions érythémateuses, suppurées, avec expulsion des poils parasités. Souvent surinfection bactérienne concomitante.

5.4. Les dermatophydies

Bien plus fréquentes, ce sont des réactions allergiques cutanées qui se manifestent à distance de la localisation dermatophytique. Les lésions simulent un eczéma des mains et se manifestent par de la dyshidrose (éruption cutanée vésiculeuse et prurigineuse touchant surtout les mains).

Leur symptomatologie est variable d'un individu à un autre et fonction aussi de la localisation des lésions :

- rien (absence de symptomatologie) ;
- gêne esthétique ;
- gêne à la mobilisation, au contact, à la pression, au frottement, ... ;
- prurit, avec toutes ses gradations ;
- sensation de cuisson ou de brûlure ;
- douleurs liées à la surinfection ou à la fissuration.

6. DIAGNOSTIC

6.1. Prélèvements

Les prélèvements ont pour but de confirmer l'origine fongique d'une lésion et sont à adresser à un laboratoire spécialisé pour identification de genre et d'espèce. Une identification précise peut permettre de préciser l'origine de la contamination. Les prélèvements sont effectués par le praticien consulté à son cabinet ou à défaut dans certains laboratoires effectuant ce geste. Les prélèvements pour recherche de dermatophytes doivent être orientés par la clinique. Pour les teignes du cuir chevelu, l'utilisation de la lampe de Wood (U-V) permet de voir une fluorescence verte des teignes tondantes microsporiques à grandes plaques (*M. canis* et *M. langeronii*) et les cheveux parasités par *T. schoenleinii*. Cet examen peut aussi permettre de diagnostiquer des dermatophytoses circonscrites à *M. canis* et des lésions de pityriasis versicolor. Pour les ongles ou les poils, l'utilisation de la lampe de Wood n'a aucun intérêt.

L'interrogatoire doit être minutieux et préciser les déplacements récents du patient, son mode de vie et ses habitudes comportementales car les lieux de contamination sont nombreux, variés et souvent inattendus :

- salle de bain familiale ;
- jeunes animaux de compagnie ;
- vestiaires communs, de sports, ... ;
- douches collectives (port de sandales en plastique ou de tong vivement conseillé) ;
- salles de sports, de fitness et autres clubs de remise en forme ;
- piscines, lieux de baignade,

En cas de traitement antérieur par un topique local, il est indispensable d'observer une fenêtre thérapeutique d'au moins 15 j pour diminuer la présence d'antifongiques résiduels (inhibition du développement du champignon lors de la culture). Si malgré le traitement la symptomatologie persiste, ne pas hésiter à répéter les prélèvements.

6.1.1. Matériel de prélèvement

Il doit être simple :

- grattoir, curette, vaccinostyle, bistouri (dos) ;
- pinces, ciseaux fins et gros ;
- boîtes de Pétri ;
- éventuellement moquette (carré stérile pour enquêtes épidémiologiques).

6.1.2. Procédure

Prélever à l'endroit où les filaments vivants peuvent exister :

- squames en **périphérie** des lésions ;
- ensembles de squames des EIDP ;
- toit des bulles de dyshidrose ;
- cheveux cassés ;
- pus des kérions ;
- onyxis : gratter en dessous de l'ongle la poussière ou le produit friable, au contact des tissus sains ou couper l'ongle à la limite tissu sain – tissu parasité. Pour les leuconychies, prélever tout le tissu blanc opaque superficiel.

Tout le matériel est recueilli si possible en boîte de Pétri (mise à disposition par le laboratoire). Ne pas mélanger 2 points de prélèvement ; ne jamais mélanger ongles des pieds avec ceux des mains ; distinguer autant d'analyses que de points prélevés ; lors de surveillance d'enquêtes épidémiologiques ou animales, le carré de moquette peut être utilisé.

6.2. Diagnostic de laboratoire

Les fragments d'ongles ou de cheveux et les squames récoltés lors du prélèvement vont être ensemencés sur milieu approprié et conjointement sera pratiqué un examen direct.

6.2.1. Examen direct

Pour examiner entre lame et lamelle un produit d'origine cutanée, il faut le ramollir et l'éclaircir. Pour ce faire, deux liquides sont couramment utilisés :

- solution de potasse (KOH) diluée à 10, 20 ou 30 % dans de l'eau. Utilisée pour les ongles et les grosses squames. Solution très active ; la préparation n'est souvent plus lisible après 3-4 heures ;

- solution de lactophénol : action moins rapide, mais la préparation peut se conserver. Utilisée pour les poils, cheveux et petites squames.

Dans les squames et les ongles, on recherche des filaments mycéliens, quelle que soit la forme clinique ou le dermatophyte en cause.

Pour les cheveux contaminés, le type de parasitisme pileaire donne une bonne orientation diagnostique et/ou épidémiologique.

Il est tout à fait légitime de démarrer un traitement lorsqu'un examen direct est rendu positif par le laboratoire, sans attendre l'identification définitive qui peut prendre un certain temps.

6.2.2. Cultures

La vitesse de croissance des dermatophytes est variable : de 5 à 15 jours (et plus dans certains cas), sur milieu de Sabouraud.

L'adjonction d'antibiotiques et d'actidione (cycloheximide) limite ou inhibe la pousse des bactéries et surtout des moisissures (majoritairement d'origine environnementale) contaminant les cultures, permettant un isolement plus rapide et plus facile d'un dermatophyte.

Pour éviter un dessèchement trop rapide du milieu de culture, l'ensemencement se fait sur tube plutôt que sur boîte.

Pour bien cultiver et isoler un dermatophyte, il faut toujours ensemercer deux tubes : Sabouraud-Chloramphénicol + Sabouraud-Chloramphénicol-Actidione.

Les produits de chaque prélèvement sont ensemencés en quinconce sur chacun des deux tubes et mis en étuve à 25-27°C.

En fonction du dermatophyte incriminé, l'**identification** (sur différents milieux dits d'identification) peut prendre **plusieurs semaines** (10 jours à plus de 2 mois).

On distingue ainsi trois genres de dermatophytes responsables de pathologies humaines :

- Genre *Epidermophyton*

Caractérisé par l'absence de microconidies et par la présence de macroconidies à paroi mince en forme de massue. Une seule espèce qui ne parasite que la peau glabre et n'attaque jamais les phanères : *Epidermophyton floccosum* : cosmopolite et anthropophile, à l'origine d'atteintes cutanées strictes sans atteintes de l'ongle, des poils ou des cheveux. En forte régression depuis quelques années. Croissance rapide en culture.

- Genre *Microsporum*

Parasite surtout la peau et les cheveux, rarement les ongles. Caractérisé par des macroconidies fusiformes à paroi verruqueuse et des microconidies surtout pyriformes (quelquefois rondes). Regroupe une dizaine d'espèces. Les plus fréquemment isolés sont :*

- *Microsporum audouinii* (appelé aussi *M. langeronii*) : anthropophile strict originaire d'Afrique noire et agent de teigne tondante microsporique. Croissance modérément rapide ;
- *Microsporum canis* : cosmopolite transmis par l'animal, en particulier les chatons. Teignes tondantes à grandes plaques de l'enfant (Wood +) mais aussi de fréquentes épidermophytoses circinées tant de l'adulte que de l'enfant. Développement rapide.

Autres espèces exceptionnellement rencontrées :

- *M. ferrugineum* : dermatophyte anthropophile rencontré surtout en Asie ;
- *M. gypseum* : cosmopolite d'origine tellurique ou transmis par les rongeurs sauvages ;
- *M. persicolor* : cosmopolite zoophile transmis par les petits mammifères sauvages ;
- *M. praecox* : cosmopolite tellurique et zoophile, transmis par le cheval.

- Genre *Trichophyton*

Représente la majorité des dermatophytes diagnostiqués sous nos climats (plus d'une vingtaine d'espèces) pouvant parasiter la peau glabre comme les phanères (Wood Ø). Caractérisés par des microconidies rondes ou pyriformes et des macroconidies à paroi lisse. Deux espèces à croissance rapide représentent près de **90 %** des dermatophytes isolés de lésions humaines :

- *Trichophyton mentagrophytes* : caractérisé par deux variétés distinctes :
 - *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* : anthropophile, parasitant surtout les pieds. A l'origine d'intertrigo interdigitaux plantaires, d'onyxis des pieds et de lésions circinées squameuses de la plante ou du dos du pied ;
 - *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* : tellurique ou zoophile à l'origine de lésions plus inflammatoires : teignes, sycosis, lésions circinées ou folliculites.
- *Trichophyton rubrum* : espèce cosmopolite représentant plus de **70 %** des isolats de dermatophytes en France. Strictement anthropophile, la contamination interhumaine se fait surtout par la marche pied nu dans des lieux humides. Toutes les formes cliniques dues à des dermatophytes se rencontrent (intertrigos des grands et petits plis, onyxis, lésions circinées pouvant toucher n'importe quelle partie du corps). Pathologie fréquente de l'adulte. Plus rare chez l'enfant chez qui les teignes tondantes dues à *T. rubrum* sont peu fréquentes.

Autres espèces à retenir :

- *T. schoenleinii* : anthropophile strict, agent du favisme, pourtour méditerranéen. Développement très lent en culture ;
- *T. soudanense* : anthropophile fréquent en Afrique centrale. Principal agent de teigne à petite plaques du cuir chevelu de l'enfant en France. Pathologie d'importation essentiellement, on peut rencontrer localement de petites épidémies familiales ou de petites collectivités (crèches, classes, garderies...). Croissance lente ;
- *T. tonsurans* : anthropophile strict rencontré surtout sur le continent américain. Agent de teignes et de lésions de la peau glabre. Y penser chez les enfants en provenance de Guyane et des Antilles. Développement rapide ;
- *T. verrucosum* : appelé aussi *T. ochraceum*. Dermatophyte cosmopolite zoophile transmis surtout par les bovidés. Atteintes multiples, souvent très inflammatoires (kérions). Culture lente, difficile. Prévenir le laboratoire en cas de suspicion ;
- *T. violaceum* : anthropophile présent surtout dans sud du bassin méditerranéen. A l'origine de teigne trichophytiques. Croissance très lente.

A côté des dermatophytes, un certain nombre de moisissures peuvent être à l'origine de lésions cutanées chez l'homme. Ce sont surtout les ongles qui seront parasités. Dans certains cas, les lésions dermatophytiques peuvent être surinfectées par des germes de la peau ou des levures commensales (*Candida parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *Trichosporon cutaneum*, ...). *Candida albicans* (30% des isolats de levures de la peau) n'est pas un commensal de la peau et doit être systématiquement traité.

L'identification de ces moisissures ou de ces levures commensales ou pathogènes de la peau ou de ses phanères est aussi faite en laboratoire.

7. TRAITEMENT

Il existe plusieurs molécules actives sur les dermatophytes, dont surtout des dérivés azolés. Les plus nombreuses sont des topiques locaux sous différentes formes galéniques (lait, crèmes, spray, pommades, ...).

7.1. Usage local

Azolés :

- Bifonazole : AMYCOR® et AMYCOR ONYCHOSET® ;
- Econazole : PEVARYL® et DERMAZOL® (il existe des génériques) ;
- Isoconazole : FAZOL® ;
- Ketoconazole : KETODERM® ;
- Miconazole : DAKTARIN® ;
- Omoconazole : FONGAMIL® ;
- Oxiconazole : FONX® ;
- Sertaconazole : MONAZOL®.

Allylamine : Terbinafine : LAMISIL®

Thiocarbamate : Tolnaftate : SPORILINE®

Morpholine : Amorolfine : LOCERYL®

Autres :

- Ciclopiroxolamine : MYCOSTER®
- Ciclopirox : MYCOSTER® vernis
- Acide undecylenique : MYCODECYL®

7.2. Voie générale

Selon la localisation, trois molécules peuvent être utilisées par voie générale :

- griséofulvine : GRISEFULINE® (cp. à 250 et 500 mg) ;
- terbinafine : LAMISIL® (cp. à 250 mg) ;
- kétoconazole : NIZORAL (cp à 200 mg et suspension orale à 1mg/goutte).

Peau glabre : imidazolés (Nizoral®) ou terbinafine (Lamisil®) 1 cp., 1 à 2 x/j, durant 3 à 6 semaines.

Cheveux et poils : Grisefuline® 10-20mg/kg/j jusqu'à l'obtention d'un prélèvement mycologique négatif. Lamisil® possible.

Ongles : Lamisil® 250 mg/j durant 3 à 6 mois

8. PITYRIASIS VERSICOLOR

Une autre levure commensale de la peau, *Malassezia furfur*, peut être, dans certaines conditions à l'origine de lésions cutanées appelées pityriasis versicolor.

8.1. Agent

Malassezia furfur, qui est une levure lipophile, ovale à arrondie, souvent regroupée en amas de 10 à 30 éléments, avec une filamentation possible.

8.2. Clinique

Pityriasis versicolor : macules souvent confluentes, de couleur brun chamois, à limites nettes, en carte de géographie. Les squames se détachent facilement (signe du copeau). Les lésions siègent au tronc, cou et racine des membres supérieurs. Rarement prurigineux, dysesthétique surtout.

Forme achromiante après exposition au soleil.

Dermite séborrhéique : lésions prurigineuses et erythémato squameuses du cuir chevelu. Fongémie possible lors de nutrition parentérale hyperlipidique.

8.3. Diagnostic

Lampe de Wood : lésions jaune verdâtre. Prélèvement à la cellulose adhésive : grappes de levures. CULTURE difficile (milieux spéciaux).

8.4. TRAITEMENT :

- Pévaryl® en spray, Ketoderm® en gel ;
- Selsun® (sulfure de sélénium) après détersion.

Auto-évaluation

1. Parmi les propositions suivantes, laquelle est inexacte. Les dermatophytoses :

- A. sont des mycoses cosmopolites
- B. ont une affinité pour la kératine
- C. ont des extensions fréquentes vers les tissus profonds
- D. peuvent se développer sur les ongles
- E. peuvent se développer dans les cheveux

2. L'intertrigo interdigito plantaire est caractérisé par les propositions suivantes sauf deux, lesquelles :

- A. est aussi appelé "pied d'athlète"
- B. touche surtout l'enfant avant la puberté
- C. débute souvent au premier espace inter-orteil
- D. débute par une desquamation
- E. présente souvent un aspect suintant

3. Lors d'un prélèvement pour recherche de dermatophyte, quels sont les deux gestes ne pas faire ?

- A. se servir d'une lampe de Wood
- B. se servir d'un grattoir
- C. mélanger deux points de prélèvements
- D. prélever en périphérie de la lésion
- E. prélever une lésion traitée préalablement par un topique antifongique

4. Quels sont les trois principaux genres des dermatophytes :

- A. Epidermophyton
- B. Microsporum
- C. Trichosporon
- D. Microascus
- E. Trichophyton

5. Quels sont les trois principaux modes de contamination des dermatophytes

- A. voie aérienne
- B. contact tellurique
- C. contact anthropophile
- D. contact aquatique
- E. contact zoophile

6. Parmi les espèces zoophiles de dermatophytes suivantes, quelle est celle qui est principalement transmise par le chat :

- A. *Microsporum canis*
- B. *Trichophyton mentagrophytes*
- C. *Trichophyton verrucosum*
- D. *Microsporum persicolor*
- E. *Trichophyton erinacei*

REPONSES :

- 1. C
- 2. B, C
- 3. C, E
- 4. A, B, E
- 5. B, C, E
- 6. A

Jocelyn Waller

Jocelyn.Waller@medecine.u-strasbg.fr