

The book cover features a world map in shades of green, yellow, and blue. In the top right corner, there is a photograph of a mosquito. On the left side, there is a vertical strip with a white line drawing of a scorpion. The title is written in a large, white, serif font over the map.

# Épidémiologie des maladies parasitaires

**1** Protozooses

Coordonnateur  
Christian Ripert



# ÉPIDÉMIOLOGIE DES MALADIES PARASITAIRES

---

protozooses et helminthoses  
réservoirs, vecteurs et transmission

*Tome 1*

***Protozooses***

**Christian RIPERT**

Docteur en biologie animale. Docteur en médecine.

Diplômé de médecine tropicale et de parasitologie  
de l'institut Bernard Nocht (Hambourg)

Professeur de parasitologie médicale à l'université de Bordeaux II

Chef du laboratoire de biologie de l'hôpital Saint André

*avec la collaboration de*

**François-Xavier PAJOT**

Docteur ès sciences. Directeur de recherches  
à l'Institut français de recherche scientifique  
pour le développement en coopération  
(ORSTOM)

**Philippe VINCENDEAU**

Docteur en médecine.  
Docteur ès sciences.  
Professeur à l'université de Bordeaux II.  
Biologiste des hôpitaux.

**Francisco ESQUERDO GÓMEZ**

Ex-médecin interniste  
de l'hôpital universitaire de Barcelone.  
Ex-médecin de l'Organisation mondiale  
de la santé (OMS)  
et ex-professeur de santé publique



**Éditions Médicales Internationales**

Allée de la Croix-Bossée

F 94234 Cachan cedex

# ÉPIDÉMIOLOGIE DES MALADIES PARASITAIRES

protozooses et helminthoses  
réservoirs, vecteurs et transmission

## Tome 1 : Protozooses

- Protozooses intestinales
- Paludisme
- Trypanosomose africaine
- Maladie de Chagas
- Leishmanioses
- Toxoplasmose

## Tome 2 : Helminthoses

- Verminoses intestinales
- Distomatoses
- Bilharzioses
- Métacestodoses
- Filarioses
- Trichinellose
- Dracunculose

composition : Annick TESTÉ

illustrations :

Yves BARROS, Maryse BLASCO, Gérard GIAP, Jacqueline LALANNE, Arnaud RIPERT



© **TECHNIQUE & DOCUMENTATION** 1996

ISBN : 2-7430-0076-7

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (3, rue Hautefeuille - 75006 Paris), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1<sup>er</sup> juillet 1992 - art. L 122-4 et L 122-5 et Code pénal art. 425).

---

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>Préface</b>	1
<b>Introduction à l'épidémiologie</b>	3
1. Nomenclature scientifique	3
2. Climats des pays chauds	5
3. Formations végétales	6
4. Composantes de l'étude épidémiologique	8
5. Sporadicité, endémicité, épidémicité	10
6. Distribution géographique	10
7. Modalités de la transmission	11
8. Morbidité, mortalité	11
9. Vecteurs, hôtes, réservoirs	12
10. Distribution géographique des êtres vivants	12
11. Épidémiologie et santé publique	15
<b>Protozooses : définition</b>	16

---

## PROTOZOSES INTESTINALES

---

C. RIPERT

<b>1. Amibiase</b>	<b>19</b>
1. Définition	19
2. Historique	19
3. Distribution	20
4. Morphologie et biologie du parasite	20
5. L'homme réceptif	31
6. Anatomie pathologique	34
7. Diagnostic	36
8. Thérapeutique	42
9. Modalités de la transmission	45
10. Situations épidémiologiques	46
11. Méthodologie des enquêtes de prévalence	46
12. Prophylaxie	49
13. Autres amibes parasites pour l'homme	50
<b>2. Giardiose</b>	<b>53</b>
14. Définition	53
15. Historique	53
16. Morphologie	53
17. Biologie	55
18. Physiopathologie	55
19. Culture	56
20. Immunologie	56



21. Pathogénèse et symptomatologie .....	57
22. Modalités de la transmission .....	58
23. Prévalence de l'infestation .....	58
24. Diagnostic .....	61
25. Traitement .....	62
26. Autres flagellés intestinaux .....	63
<b>3. Balantidiose</b> .....	<b>67</b>
27. Définition .....	67
28. Historique .....	67
29. Répartition géographique .....	67
30. Morphologie .....	68
31. Biologie et pouvoir pathogène .....	68
32. Diagnostic .....	68
33. Traitement .....	68

## — || —

### PALUDISME

C. RIPERT, F.-X. PAJOT

1. Historique .....	72
2. Distribution géographique .....	72
3. Cycle évolutif des <i>Plasmodium</i> .....	74
4. Objectifs et méthodes de la lutte antipaludique .....	79
<b>1. L'homme et le paludisme</b> .....	<b>81</b>
5. Prévalence de l'infestation palustre .....	81
6. Charge parasitaire et charge immunitaire .....	83
7. Taux d'incidence et de guérison parasitologiques .....	85
8. Pouvoir pathogène des <i>Plasmodium</i> humains.....	87
9. Résistance de l'organisme et immunité palustre.....	90
10. Physiopathologie du paludisme et anatomie pathologique .....	93
11. Morbidité palustre : Primo-infestations, rechutes et réinfestations ; Taux de parasitémie et seuils pyrétogènes .....	94
12. Paludisme de la mère et de l'enfant - Mortalité infantile .....	98
13. Indices paludométriques se rapportant à l'homme .....	99
14. Niveaux d'endémicité .....	104
15. Paludisme urbain et paludisme rural .....	106
16. Paludisme en milieu rizicole et paludisme d'altitude .....	111
<b>2. Le paludisme et l'anophèle</b> .....	<b>113</b>
17. Classification, morphologie et anatomie des anophèles .....	113
18. Biologie des anophèles .....	134
19. Indices se rapportant à l'anophèle .....	152
<b>3. Lutte antipaludique et protection contre les vecteurs</b> .....	<b>153</b>
20. Situation actuelle du paludisme .....	160
21. Techniques récentes pour l'étude des <i>Plasmodium</i> .....	160
22. Médicaments antipaludiques .....	163
23. Résistance aux antipaludéens .....	168
24. Tests de sensibilité <i>in vivo</i> aux amino-4-quinoléines .....	170

25. Tests de sensibilité <i>in vitro</i> aux antipaludéens.....	171
26. Les procédés de lutte ou de protection contre les vecteurs.....	172
27. Conclusion.....	179

### III

## TRYPANOSOMOSES HUMAINES AFRICAINES

P. VINZENDEAU, F.-X. PAJOT

1. Définition.....	181
2. Historique.....	181
<b>1. L'homme et la maladie du sommeil</b> .....	<b>183</b>
3. Évolution et actualité .....	183
4. Répartition géographique .....	184
5. Les parasites : morphologie et classification .....	185
6. Cycle évolutif des parasites du complexe <i>brucei</i> .....	193
<b>2. Les trypanosomoses et les tsé-tsé</b> .....	<b>195</b>
7. Les vecteurs .....	195
8. Habitats des glossines .....	203
9. Nutrition des glossines .....	204
10. Reproduction des glossines .....	209
11. Biologie des glossines .....	214
12. Rôle pathogène des glossines .....	217
13. Transmission des trypanosomoses africaines .....	219
14. Réservoirs des trypanosomes africains.....	220
15. Particularismes épidémiologiques régionaux .....	221
<b>3. Le contrôle de la maladie du sommeil</b> .....	<b>225</b>
16. Lutte antivectorielle .....	225
17. Maladie humaine et réservoirs de parasites .....	233
18. Les examens biologiques .....	235
19. Les paramètres épidémiologiques .....	241
20. Les moyens de lutte.....	245
21. Conclusion.....	251

### IV

## MALADIE DE CHAGAS

F. ESQUERDO-GÓMEZ

1. Définition .....	253
2. Historique .....	253
3. Répartition géographique .....	254
4. Importance de la maladie de Chagas .....	257
5. Agent causal .....	258
6. Cultures de <i>T. cruzi</i> .....	262
7. Métabolisme .....	266
8. Pouvoir pathogène pour l'homme .....	267
9. Anatomie pathologique.....	268

10. Diagnostic microscopique .....	269
11. Isolement du parasite .....	270
12. Techniques d'amplification génomique .....	271
13. Méthodes sérologiques .....	271
14. Les vecteurs .....	272
15. Réservoirs animaux .....	277
16. Autres modes de transmission .....	289
17. Méthodes de lutte .....	291
18. Méthodes de contrôle et de lutte .....	294
19. Conclusion .....	296

## V

### LEISHMANIOSES

C. RIPERT, F.-X. PAJOT, F. ESQUERDO GÓMEZ

1. Définition .....	303
2. Historique .....	303
3. Complexité du problème .....	304
4. Classification .....	305
5. Cycle évolutif des <i>Leishmania</i> .....	308
6. Culture des <i>Leishmania</i> .....	311
7. Inoculation à l'animal .....	314
8. Immunité et hypersensibilité dans les leishmanioses .....	314
9. Agents thérapeutiques antileishmaniens .....	314
10. Vecteurs des leishmanioses .....	315
11. Leishmanioses cutanées de l'ancien monde .....	324
12. Leishmanioses viscérales .....	332
13. Leishmanioses tégumentaires du nouveau monde .....	341
14. Perspectives thérapeutiques et de prévention .....	351

## VI

### TOXOPLASMOSE

C. RIPERT

1. Définition .....	355
2. Historique .....	355
3. Répartition géographique .....	356
4. Classification, morphologie et biologie .....	356
5. Immunité anti- <i>Toxoplasma gondii</i> .....	363
6. Pouvoir pathogène de <i>T. gondii</i> .....	365
7. Techniques de diagnostic biologique de la toxoplasmose .....	371
8. Interprétation des tests biologiques mis en jeu pour le diagnostic de la toxoplasmose .....	380
9. Réservoirs de toxoplasmes. Animaux sensibles .....	385
10. Séroprévalence régionale de la toxoplasmose dans les populations ...	386
11. Prévention de la toxoplasmose .....	391
12. Traitement .....	392

---

## PRÉFACE

---

Voici un livre pratique sur l'épidémiologie quotidienne, une série de leçons en santé publique pour les pays tropicaux. On trouve à l'heure actuelle d'éminents spécialistes de chaque composante de la médecine tropicale et l'on peut donc se demander s'il est encore besoin d'un livre à l'adresse de ceux et celles qui s'occupent un peu de tout ? S'agit-il d'une erreur de jugement du professeur Ripert — et de bien d'autres de sa génération — d'adhérer à cette approche généraliste ? S'agit-il d'une nostalgie du « bon vieux temps » sur le terrain ? Le besoin reste immense et l'auteur peut être félicité pour l'initiative prise.

Nous nous sommes plus ou moins habitués, ces dernières années, à suivre la tendance internationale selon laquelle les choix, en santé publique, sont faits en fonction de critères de coûts-bénéfices. Ils sont fondés sur les calculs des incidences, des mortalités, sur les heures — voire les années — perdues par les individus du fait des maladies. Ces calculs ne deviennent pas seulement des stratégies globales mais diffusent et s'imposent jusqu'au niveau du plus petit poste périphérique de santé publique. Ces choix inévitables impliquent que les programmes centrés sur ces buts précis absorbent la plus grande partie des ressources financières, logistiques et techniques. Et pourtant, au niveau local, ces priorités globales ne correspondent pas nécessairement aux besoins immédiats des populations. Le responsable de santé publique doit donc faire face, sur place, à des problèmes qui ont été relégués au second plan, loin des objectifs des grands programmes. Le bagage technique, les directives, la polyvalence lui manquent.

Les chapitres successifs du livre présentent l'essentiel en épidémiologie des maladies parasitaires, de l'historique aux moyens de lutte. Ils offrent une très bonne base pour réfléchir, comprendre et planifier cette lutte. Ce tour d'horizon de la médecine tropicale peut servir de source de références aux projets nationaux, aux équipes des organisations non gouvernementales, aux programmes bilatéraux de coopération, à tous ceux qui s'intéressent à la lutte contre les maladies parasitaires dans les pays chauds. Car ces maladies vont — c'est indéniable — rester longtemps encore un lourd obstacle au développement économique, intellectuel, social de la plus grande partie de la population mondiale, qui compte plus de trois milliards d'hommes et de femmes.

L'auteur, en rédigeant cet ouvrage, n'avait au départ qu'une ambition modeste, plus pratique qu'encyclopédique, mais le manuscrit prêt à être imprimé apparaît en fait complet, couvrant les secteurs essentiels de chaque sujet traité. Et nous sommes donc redevables au professeur Ripert pour tant de temps et

d'énergie investis à partager avec le lecteur une expérience personnelle si diversifiée, du point de vue aussi bien géographique que scientifique, avec une maîtrise devenue rare aujourd'hui.

Je souhaite que ce livre donne au monde de la médecine tropicale francophone un aperçu meilleur sur les connaissances actuellement disponibles applicables en santé publique et qu'il atteigne le grand nombre de lecteurs et de lectrices qu'il mérite.

Dr Pieter de Raadt  
Directeur honoraire  
du programme des maladies  
parasitaires de l'Organisation  
mondiale de la santé à Genève

---

# INTRODUCTION À L'ÉPIDÉMIOLOGIE

---

L'épidémiologie<sup>1</sup> étudie les modalités de l'évolution et de la transmission des maladies dans les populations. Et en ce qui concerne les parasitoses, l'étude ne porte pas seulement sur les populations humaines. Elle s'intéresse aussi aux vecteurs, aux hôtes intermédiaires et aux réservoirs animaux des affections concernées.

Les êtres vivant en parasites se rencontrent dans la nature dans bien des groupes, répartis aussi bien dans le règne animal que dans le règne végétal, mais on a pris l'habitude de se limiter, en parasitologie humaine, à l'étude des Protozoaires, des Helminthes et des Arthropodes pathogènes pour l'homme, ainsi qu'à celle des maladies provoquées ou transmises par leur intermédiaire.

## 1. Nomenclature scientifique

C'est le naturaliste suédois Carl von Linné qui, dans sa X<sup>e</sup> édition du *Systema Naturae* en 1758, est à l'origine de la nomenclature binominale. Le nom scientifique, le binôme linnéen, est une appellation latine composée de deux mots : le nom de genre qui s'écrit avec une majuscule et le nom d'espèce qui s'écrit avec une minuscule, suivi du nom de l'auteur qui a décrit l'espèce pour la première fois et de la date de cette description. Ex : *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903.

Lorsqu'une espèce a été décrite par deux ou plusieurs auteurs, le plus ancien seul compte, à condition que la première description donnée par l'auteur soit suffisante pour identifier l'espèce. Les noms rejetés deviennent des synonymes. Une espèce est valablement décrite à un stade quelconque de son évolution, adulte ou larvaire. Lorsqu'une espèce a été changée de genre, le nom de l'auteur doit être placé entre parenthèses, ainsi que la date où il a effectué cette révision.

L'espèce est l'unité mais il y a des « multiples » et des « sous-multiples ». Les « multiples » sont : le genre, la famille, l'ordre, la classe et l'embranchement. Les « sous-multiples » sont : les variétés et la forme. Ces différentes unités peuvent cependant se subdiviser, notamment par l'adjonction de « sous » (genre, sous-genre ; famille, sous-famille) ou par l'introduction de termes nouveaux : complexe d'espèces, tribu... Le terme « groupe » doit rester libre pour désigner n'importe quel ensemble (*tableau 1*).

---

1. H. HARANT et A. DELAGE. *L'épidémiologie* « Que sais-je ». Presses Universitaires de France, Paris, 1984. N° 607. 125 p. 5 fig.

M. JENICEK. *Épidémiologie : principes techniques, applications*. Maloine, Paris, 1984. 454 p. 96 fig.

D. ROBINSON, *Epidemiology and the community control of disease in Warm Climate Countries*. Churchill Livingstone, 1985. 767 p. 29 fig.

Tableau 1 ■ Classification des êtres vivants

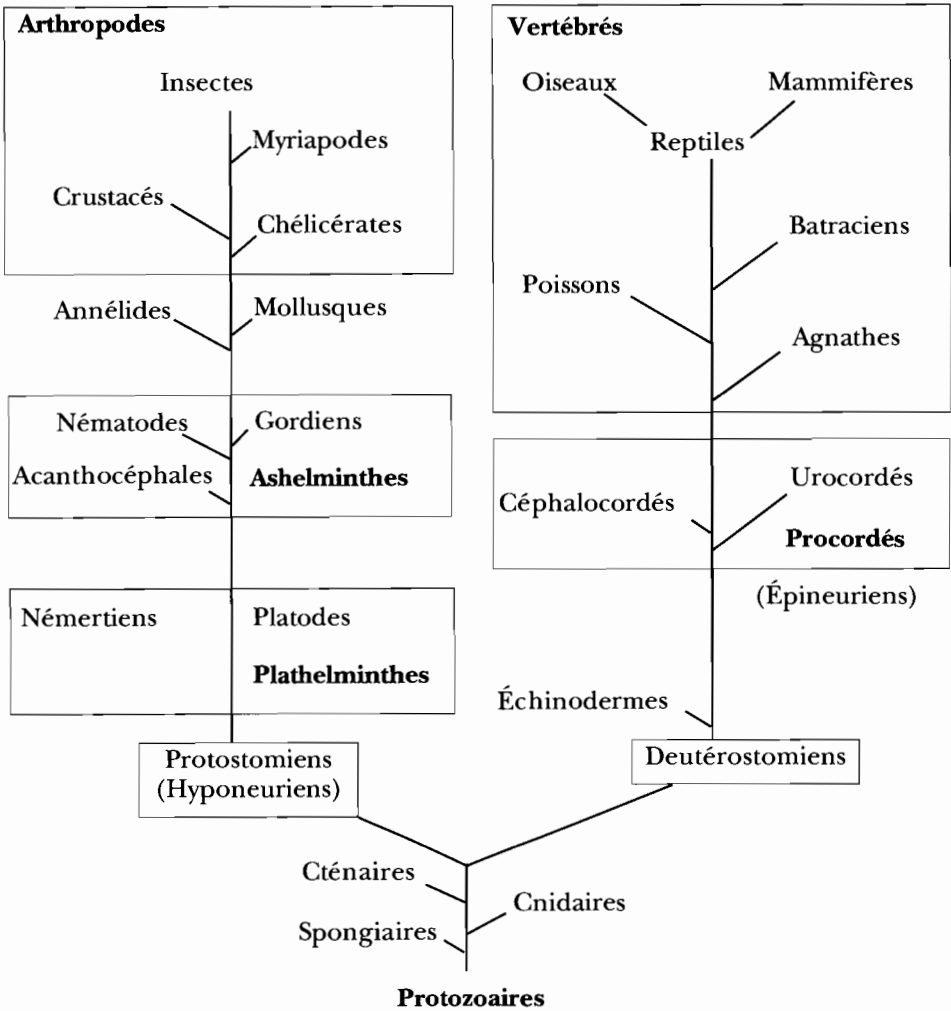
	<b>Cyanoschyzophytes</b> (Cyanophycées)
	Chlorophylle typique : Tétrapyrrols magnésiens. Tétrapyrrols - protéides pigmentaires. Pas de cils ni de flagelles.
<b>Procaryotes</b> Cellules imparfaites, sans vrai noyau, ni plastes, ni chondriome, ni corps de Golgi	<b>Bactérioschizophytes</b> (Bactéries*) Chlorophylles spéciales – Bactéries vertes – Bactéries rouges  Pas de chlorophylle – Bactéries incolores
	<b>Actinomycètes</b> (entre Bactéries et Champignons)
	<b>Mycophytes</b> (Champignons)
	<b>Lichens</b> (Associations algues champignons)
	<b>Phycophytes</b> (Algues eucaryotes) Rhodophycophytes : Algues rouges Chromophycophytes : Algues brunes Chlorophycophytes : Algues vertes
<b>Eucaryotes</b> Cellules parfaites avec noyau et organites typiques	<b>Cormophytes</b> Briophytes : Mousses Ptéridophytes : Fougères Spermatophytes : Plantes à graines
	<b>Zoaires</b> Protozoaires : Monocellulaires Métazoaires : Pluricellulaires

\* Ultravirus et Rickettsies, parasites cellulaires obligatoires, ont une structure encore plus élémentaire que celle des Bactéries. Ils appartiennent aussi au grand groupe des Protistes (Haeckel, 1866) qui englobe tous les unicellulaires procaryotes et eucaryotes à affinités animales (Protozoaires) et végétales (Protophytes).

À l'heure actuelle, la subdivision va plus loin et la biologie moléculaire a montré que l'espèce était souvent constituée d'une population hétérogène en ce qui concerne notamment la structure du génome ou le spectre isoenzymatique qui caractérise quelquefois le pouvoir pathogène de la souche, c'est-à-dire de la sous-population concernée (tableau 2).



Tableau 2 ■ Évolution du règne animal



Classification simplifiée, ne comprenant pas les groupes mineurs. Chez les Protostomiens, le blastopore de la gastrule coïncide d'ordinaire avec la bouche et ne donne jamais directement l'anus de l'adulte. Le système nerveux des Protostomiens est ventral (Hyponeuriens). Chez les Deutérostomiens, le blastopore devient l'anus ou marque l'emplacement de cet orifice. Le système nerveux des Cordés est dorsal (Épineuriens).

## 2. Climats des pays chauds

Le climat équatorial est tétraorique, avec deux saisons des pluies séparées par deux saisons sèches de longueurs d'autant plus inégales que l'on s'éloigne de l'équateur. Le climat tropical est caractérisé par l'alternance de deux saisons seulement, une saison des pluies et une saison sèche, plus longue lorsqu'on se rapproche des tropiques. Le front intertropical (FIT) qui est la première ligne de

nuages apportant la pluie, se déplace donc au cours de l'année d'un tropique à l'autre, poussé par les vents humides venus de la mer dans une direction qui varie selon qu'il s'agit de la côte est ou ouest d'un continent et de l'hémisphère Nord ou Sud. En Afrique de l'Ouest, la mousson souffle dans la direction du nord-est sous l'effet combiné de l'attraction des masses d'air surchauffées par le soleil qui aspire l'air marin humide vers le nord (la saison des pluies correspond dans l'hémisphère Nord à l'été boréal) et de l'effet de rotation de la terre qui attire cet air humide vers l'est. Dans l'hémisphère Sud, la saison des pluies correspond à l'été austral (Noël).

Au-delà des tropiques, la saison des pluies devient très courte aux confins des déserts. Et, au nord et au sud des zones désertiques, les climats, à nouveau plus humides, sont de type méditerranéen avec un été chaud et sec, un hiver humide et doux (climat tempéré chaud).

L'importance des précipitations est modifiée par le relief. Ces précipitations sont parmi les plus élevées du monde au pied du mont Cameroun qui arrête les pluies venant de la mer. Dans les îles montagneuses (Caraïbes), la côte au vent est humide tandis que la côte sous le vent est sèche, avec un climat qui peut être sub-désertique (xérophytes).

Dans les pays chauds, les températures varient considérablement d'une région à une autre en fonction de la latitude, selon la saison, mais elles dépendent aussi de la distance par rapport à la mer et de l'altitude. C'est à la fin de la saison sèche que les températures les plus élevées sont généralement observées. L'hygrométrie varie dans des proportions analogues. Le climat le plus dur combine la chaleur, la saturation de l'air en vapeur d'eau, l'absence de vent et la basse altitude (cuvettes en forêt équatoriale).

### 3. Formations végétales

Les peuplements naturels qui caractérisent les paysages sont le fait d'associations végétales qui dépendent essentiellement de la latitude et de l'altitude des sites, de la température et de la pluviométrie qui définissent le climat<sup>2</sup>.

La forêt dense sempervirente (toujours verte) caractérise le climat équatorial. Mais la forêt primaire (vierge) faite d'associations végétales purement naturelles (bassins du Congo et de l'Amazone) est de plus en plus souvent dégradée. La surexploitation forestière (retrait des essences nobles), la culture sur brûlis (feux de brousses) aboutissent à la constitution d'une forêt dite secondaire, sans valeur économique en l'absence de programme de reboisement (*figure 1*).

Les formations végétales observées à distance de l'équateur portent, selon la latitude, les noms de forêt claire, savane arborée (guinéenne), savane arbustive (soudanienne), brousse à épineux<sup>3</sup>, steppe lorsqu'on se rapproche de la zone des déserts. Ces formations végétales sont souvent entremêlées (mosaïques forêt-savane, galeries forestières le long des cours d'eau en savane). Des associations végétales particulières sont observées en montagne (savanes d'altitude, zones d'élevage des hauts plateaux) ou dans les estuaires et sur certains rivages maritimes des rivières (mangroves). La flore caractérise (comme la faune) les différentes régions du monde (plantes endémiques). Mais la phytosociologie (*figure 2*)

2. A. BÂRTELS. *Guide des plantes tropicales*. Eugen Ulmer, Paris, 1994. 384 p. 375 fig.

3. Certaines plantes sont des marqueurs de milieux particuliers. Le baobab et le palmier borasse caractérisent les savanes sèches, le cactus candélabre les brousses à épineux américaines...

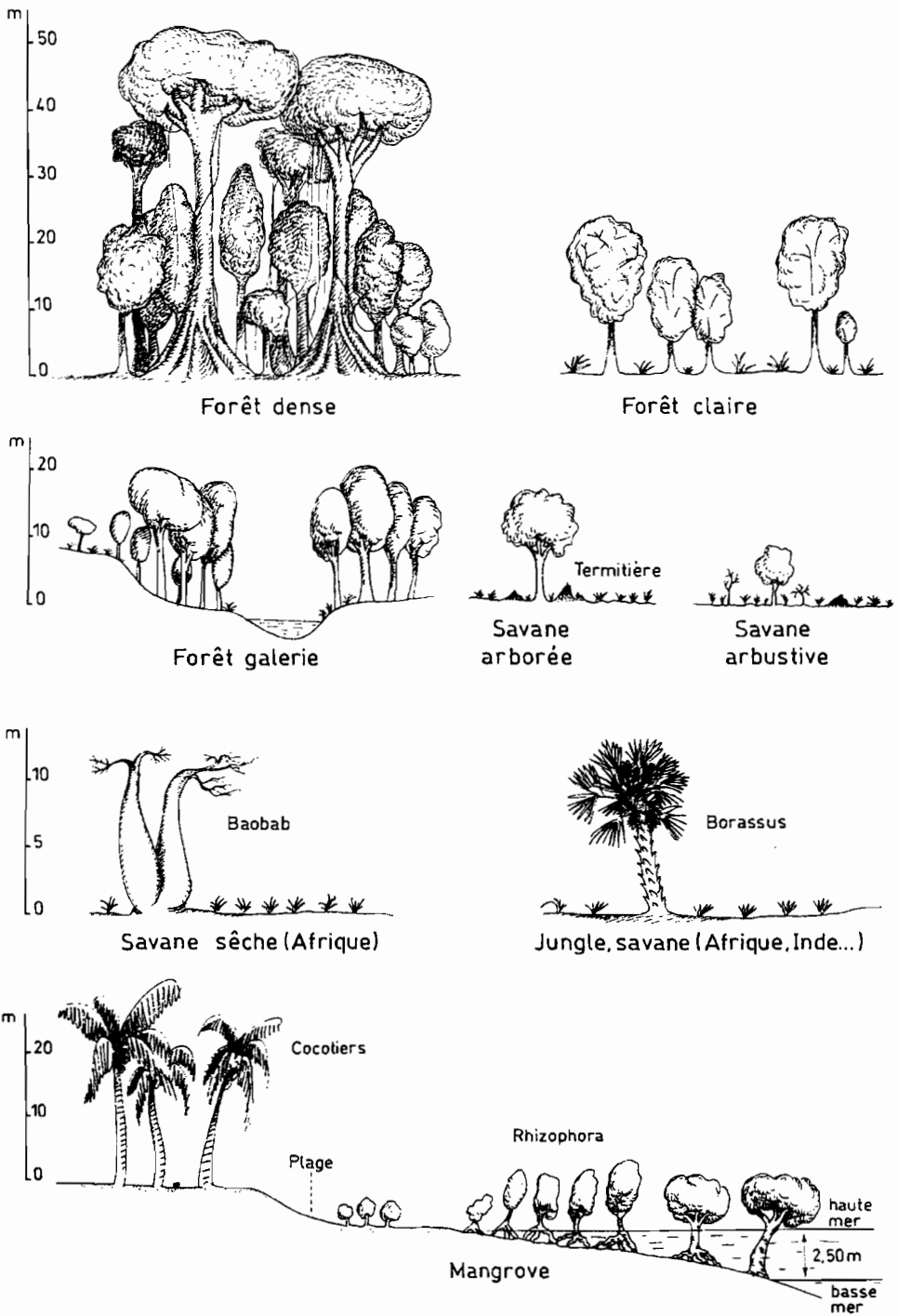


Figure 1 ■ Principales formations végétales de la zone intertropicale

régionale dépend aussi de la nature du sol (acide, calcaire, basaltique...), de l'humidité (dépressions marécageuses), des transformations résultant de l'activité de l'homme (cultures de rente, rizières...).

#### 4. Composantes de l'étude épidémiologique

L'épidémiologie des parasitoses est descriptive. C'est l'histoire naturelle de la maladie. Elle présente le parasite en évolution dans le milieu de vie des populations atteintes. L'enquête épidémiologique fait donc appel aux nombreuses disciplines scientifiques auxquelles ont recours les écologistes pour décrire les paysages qui sont le théâtre de ces affections, présenter la climatologie régionale, effectuer les inventaires de faune et de flore caractérisant le milieu environnant.

Tout comme l'animal qui vit en société<sup>4</sup> dans un milieu où il est en association avec d'autres espèces formant une biocénose, la parasitose possède un habitat naturel plus ou moins limité, la niche écologique, où les parasites, leurs hôtes et leurs vecteurs font partie d'un ensemble dans lequel circule le pathogène. Le concept « épidémiologie de paysage<sup>5</sup> » des auteurs russes (Pavlovsky pour les arboviroses, Zdrodowski pour les rickettsioses) souligne l'importance épidémiologique du descriptif de l'environnement particulier qui caractérise le biotope de l'affection concernée. Il est applicable à l'étude des maladies parasitaires<sup>6</sup>.

Les données géographiques concernant la latitude et l'altitude, la température, la pluviométrie, la géomorphologie et la nature du sol et du sous-sol, le réseau hydrographique régional et la composition des eaux de surface conditionnent en effet la transmission des affections parasitaires. Mais l'épidémiologie fait aussi appel à des critères quantitatifs<sup>7</sup>, définis par des indices mesurant les niveaux d'endémicité chez l'homme ou dans les populations de vecteurs.

Les premières données utiles en épidémiologie concernent la démographie, la distribution des ethnies, la composition de la population selon l'âge et le sexe des individus qui la constituent. La prévalence des affections renseigne sur les pourcentages de sujets parasités et l'incidence sur le nombre de nouveaux cas observés au cours de l'année. Et les indices peuvent être mesurés par la mise en évidence directe du parasite dans les produits pathologiques lors de prélèvements systématiques ou par des méthodes indirectes, par la détection d'anticorps (séroprévalence), la recherche d'antigènes parasitaires à l'aide d'anticorps monoclonaux, les sondes moléculaires, les techniques d'amplification génomiques...

Évaluée d'après les résultats de la parasitémie ou par comptage des œufs dans les excréments, selles ou urines, la charge parasitaire est en relation avec la morbidité qui précise ce que sont les répercussions du parasitisme sur la santé dans la population cible. Divers indices de morbidité peuvent ainsi être retenus, relevant du simple examen clinique tel que la palpation de la rate (splénométrie dans le paludisme), l'examen de la peau (nodules ou décolorations dans l'onchocercose) ou du système lymphatique (filarioses). D'autres concernent les résultats de tests

4. BK. SLADEN et F.B. BANG. *Biology of populations. The biological basis of public Health*. American Elsevier, New York, 1969. 449 p. 113 fig.

5. P.F. ZDRODOWSKI et H.M. GOLINEVICH. *The Rickettsial Diseases*. Pergamon Press. 1960. 1 vol. 629 p. 153 fig. Y.N. PAVLOWSKY. *Human diseases with natural facî*. Foreign Languages Publishing House (Moscow) 1960. 326 p. 53 fig.

6. J.M. MAY. *Studies in Disease Ecology*. Hafner, New York, 1961. 613 p. 13 fig.

7. F. DABIS, J. DRUCKER et A. MOREN. *Épidémiologie d'intervention*. Arnette, 1992. 589 p. 44 fig.

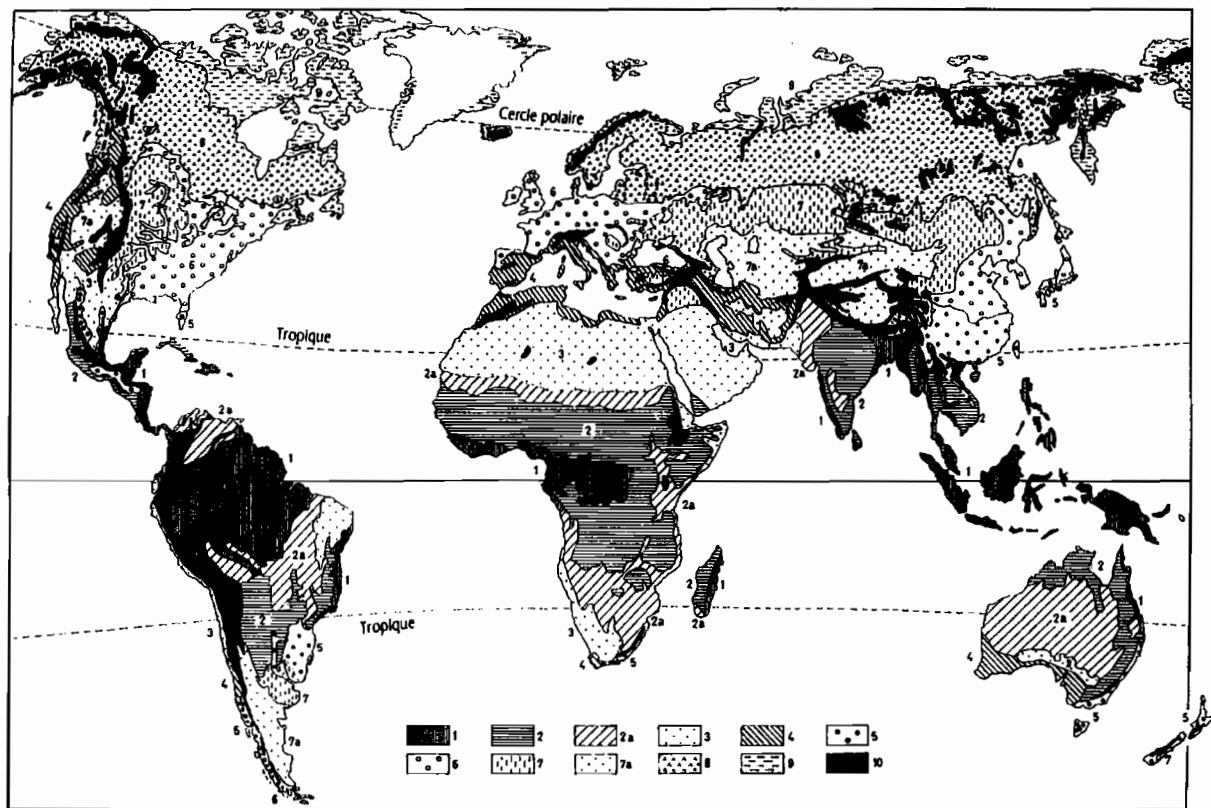


Figure 2 ■ Zones de végétation, d'après H. Walter : *Die Vegetation der Erde. Die tropischen und subtropischen Zonen*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1973.

- I – Zones tropicales et subtropicales : 1. Forêts tropicales sempervirentes des dépressions et des versants des montagnes (forêts néphéliophiles), 2. Forêts tropicales à feuillage semi-décidu ou vert pendant la saison des pluies, 2a. bois secs, savanes naturelles ou prairies, 3. Semi-déserts ou déserts chauds, vers le pôle jusqu'au 35° parallèle (sinon voir 7a).
- II – Zones tempérées et arctiques : 4. Forêts sclérophylles avec pluies hivernales, 5. Forêts humides tempérées chaudes, 6. Forêts caducifoliées d'été nemora e, 7. Steppes de la zone tempérée, 7a. Semi-déserts et déserts avec hivers froids, 8. Zone boréale de forêts de conifères, 9. Toundra, 10. Montagnes.

biologiques évaluant, par exemple, le degré d'anémie ou les disprotidémies (ankylostomose), d'autres enfin l'imagerie médicale, l'échographie en particulier (bilharziose, hydatidose) qui présente l'avantage d'être non invasive et de pouvoir être facilement utilisée sur le terrain.

L'informatique, qui permet l'analyse statistique des données recueillies dans la nature ou au laboratoire, fait appel à des logiciels simples dans leur emploi tels que « Epi-Info » mis au point par le CDC (Centers for Disease Control) d'Atlanta. Les résultats des enquêtes transversales, qui donnent une « photographie instantanée » de la situation épidémiologique à un moment donné, celui de l'enquête, sont ainsi rapidement dépouillés. Mais c'est pour la réalisation d'enquêtes longitudinales que l'informatique fait preuve de toute sa valeur, permettant le suivi facile de cohortes soumises à des examens répétés.

## 5. Sporadicité, endémicité, épidémicité

Les maladies parasitaires se présentent sur le mode sporadique, endémique ou épidémique dans les populations humaines ou sur un mode endémioépidémique, avec recrudescences saisonnières s'observant sur un fond d'endémicité (plus grande fréquence des accès palustres en saison des pluies par exemple). Les anthroponoses sont les affections qui se rencontrent dans l'espèce humaine exclusivement. Chez l'animal on parle d'épizootie ou d'enzootie, les zoonoses étant les affections qui sont transmissibles des vertébrés à l'homme et vice versa. Ces zoonoses apparaissent le plus souvent chez l'homme sous la forme de cas sporadiques contractés par ingestion d'une nourriture porteuse de formes infestantes, viandes, poissons, crustacés ou plantes aquatiques (ténias, trichinose, distomatose).

Les parasitoses se répartissent en deux groupes selon qu'une immunité<sup>8</sup> concomitante se développe en cours d'évolution, comme c'est le cas dans le paludisme, les bilharzioses ou la giardiose, ou selon que l'affection se présente comme une parasitose d'accumulation où la charge parasitaire apparaît d'autant plus élevée que l'exposition aux formes infestantes des parasites est plus prolongée, comme on le voit chez les sujets âgés en pays d'endémie filarienne, dans la nécatorose ou pour le portage des amibes.

## 6. Distribution géographique

Certaines maladies parasitaires sont cosmopolites mais elles sont plus souvent rencontrées dans les pays chauds<sup>9</sup>, où la température est suffisamment élevée pendant la plus grande partie de l'année pour permettre le développement des formes parasitaires qui correspondent à la partie du cycle évoluant sur le sol, dans l'eau ou chez un invertébré hôte de l'affection<sup>10</sup>.

Certaines affections telles que les trypanosomoses humaines ont une distribution géographique qui leur est propre, limitée à une partie du continent africain ou américain qui correspond à l'aire de répartition de leurs vecteurs spécifiques

8. K.S. WARREN. *Immunology and molecular biology of parasitic infections*. Blackwell Scientific Publ., Boston, 1992. 610 p. 81 fig.

9. D. STÜRCHLER. *Endemic Areas of Tropical Infections*. Hans Huber Publ., 1988, 441 p. 101 fig.

10. K.S. WARREN et A.A. MAHMOUD. *Tropical and Geographical Medicine*. Mc Craw-Hill Book Co., New York, 1983. 1 175 p. 127 fig.

(glossines ou réduves) mais leur distribution s'explique aussi par la biologie du parasite qui en est la cause ou par celle de son vecteur. Et les caractéristiques biologiques du réseau hydrographique définissent les insectes vecteurs ou les mollusques hôtes intermédiaires, rhéophiles (Simulies) ou inféodés à des gîtes situés en eaux calmes (Pulmonés). Mais c'est aussi la distribution des points d'eau qui sont les sites de transmission, qui explique la répartition focale d'affections telles que les bilharzioses ou, au contraire, la distribution en nappes continues, comme c'est le cas pour le paludisme rural en Afrique tropicale où les gîtes larvaires des anophèles vecteurs sont répartis partout en saison des pluies.

## 7. Modalités de la transmission

Dans la région équatoriale, la transmission de nombreuses affections parasitaires est continue. Elle est discontinue lorsqu'on se rapproche des tropiques et dans les pays tempérés, en raison de la sécheresse pendant une partie de l'année (sahel) ou du fait d'une trop basse température hivernale (climat méditerranéen). Et c'est dans ce contexte que les endémies apparaissent particulièrement stables ou, au contraire, soumises à d'importantes variations saisonnières. Les affections parasitaires les plus stables sont celles pour lesquelles la longévité du parasite dans l'organisme humain est la plus grande, comme c'est le cas pour certains helminthes (schistosomes, filaires) mais aussi celles pour lesquelles il y a continuité dans la transmission (helminthes ou protozoaires intestinaux transmis par un sol chaud et humide toute l'année). Dans la zone intertropicale où la transmission est continue, le paludisme est stable. Il est instable au-delà (sahel) et en altitude. Et ces affections parasitaires stables ayant l'homme pour réservoir s'observent dans les pays chauds à des taux de prévalence élevés et fixes dans les populations. Elles s'opposent en cela aux parasitoses dont le réservoir est animal, qui n'apparaissent le plus souvent chez l'homme que sous la forme de cas sporadiques (distomatoses, cestodoses larvaires).

Bien que la plupart des affections parasitaires soient inféodées au milieu rural, certaines d'entre elles se rencontrent aussi en ville, tant il est vrai que l'anthropisation du milieu aboutit souvent à la création artificielle de sites de transmission de maladies telles que les bilharzioses dont les hôtes intermédiaires peuvent coloniser les lacs et les étangs municipaux. Mais il faut aussi noter que la construction de barrages, le développement de vastes systèmes bien conçus d'irrigation ou la mise en eau de rizières n'aboutissent pas fatalement toujours à une augmentation notable de la prévalence des affections parasitaires par rapport à ce qu'elle est dans le milieu coutumier environnant.

## 8. Morbidité, mortalité

L'épidémiologie précise la répartition géographique des maladies dans les populations et permet d'évaluer l'importance des répercussions du parasitisme sur la santé en termes de morbidité et de mortalité. Elle s'intéresse peu au malade en tant qu'individu isolé et concerne surtout l'étude des modalités de l'apparition et du maintien de la maladie dans les communautés, villageoises ou urbaines<sup>11</sup>.

---

11. A. ROUGEMONT et J. BRUNET-JAILLY. *Planifier, gérer, évaluer la santé en pays tropicaux*. Doin Edit., 1989. 751 p. 75 fig.



## 9. Vecteurs, hôtes, réservoirs

Certaines affections parasitaires sont strictement humaines (anthroponoses), mais un important volet de l'étude épidémiologique des parasitoses concerne les vecteurs, les hôtes intermédiaires et les animaux réservoirs de ces affections (anthropozoonoses). Les récoltes effectuées sur le terrain sont à l'origine des inventaires de la faune entomologique ou malacologique concernée par la transmission. Et l'étude de l'écologie<sup>12</sup> des invertébrés dont une partie du cycle de développement est aquatique ou tellurique fait appel à l'étude de l'hydrobiologie, de la pédologie et de la géologie régionale puisque la nature de la roche mère conditionne la structure des sols et la composition ionique des eaux de surface qui, à certaines périodes de leurs cycles, sont les milieux de vie de parasites ou de leurs hôtes. Et les biotopes aquatiques ou telluriques qui servent de gîtes aux stades préimaginaux des insectes vecteurs peuvent être repérés, selon qu'ils sont par exemple doux ou halophiles, acides ou calcaires, par les caractéristiques phytosociologiques des milieux concernés. L'exposition au soleil en terrain découvert ou, au contraire, l'ombrophilie des gîtes définit aussi la composition chimique des eaux de surface, notamment en ce qui concerne l'acidité, souvent forte en sous-bois (forêt équatoriale) en raison du rôle des acides humiques qui résultent de la décomposition de la litière.

L'étude de la dynamique des populations d'invertébrés en fonction de la température et de la pluviométrie, la mesure des variations saisonnières de leurs populations, de la capacité vectorielle des insectes hématophages et la détermination de nombreux indices entomologiques (glandes salivaires) ou malacologiques (émission cercarienne) font partie intégrante de la mise au point des programmes de lutte contre les maladies parasitaires, au même titre que l'étude de la sensibilité aux antiparasitaires, aux antipaludéens notamment, ou aux insecticides.

## 10. Distribution géographique des êtres vivants

La chorologie est une branche spécialisée de la biogéographie qui étudie les aires de répartition des *taxons* (espèces, familles...). L'aire d'une espèce est constituée par l'ensemble des localités où elle est observable.

L'endémisme s'explique par l'apparition de barrières d'isolement géographiques, dues par exemple à la dislocation des masses continentales ou à la modification des climats, d'autant plus efficaces qu'elles sont plus anciennes. C'est ainsi que l'Australie présente une faune endémique très particulière. Certaines espèces par contre, dites cosmopolites, comme la mouche domestique, s'observent pratiquement sur toute la terre tandis que d'autres ont une distribution géographique limitée, à l'Afrique au sud du Sahara, par exemple, pour les glossines.

Les subdivisions biogéographiques continentales retiennent sept empires (figure 3)<sup>13</sup> :

12. J.-A. RIOUX, G. LANOTTE, J. COUSSERANS, A. GABINAUD et J.-J. CORE. Écologie, développement et santé publique. Bases écologiques de l'analyse d'un système épidémiologique. Foyers d'infection et parasitocoenoses. Stratégies d'enquêtes et d'interventions. In : *Écologie et développement*. Edit. CNRS, 1981. 1 vol. 245-254.

13. M.D.F. UDVARDY. *Classification of the biogeographical provinces of the world*. IUNC occasional paper n° 18. 1975. 49 p. 8 cartes.

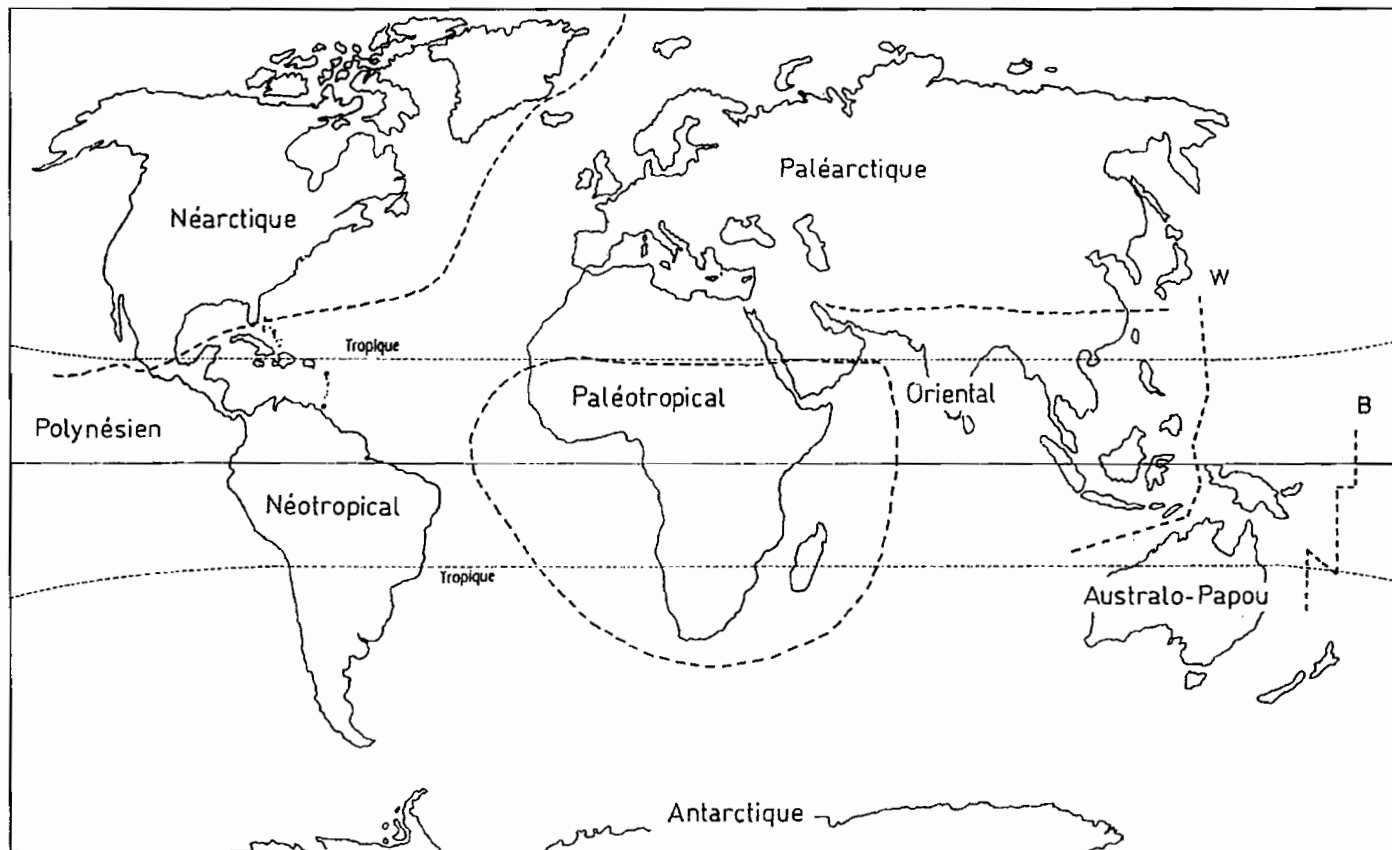


Figure 3 ■ Aires de distribution géographique terrestres des êtres vivants.  
 W : la ligne Wallace sépare les empires indo-malais et australo-papou.  
 B : la ligne Buxton sépare les empires australo-papou et polynésien.

### 10.1. Empire holoarctique ou boréal

Il regroupe les régions situées au nord du tropique du Cancer et est caractérisé par l'exclusivité d'environ 40 familles endémiques :

- Région paléarctique, qui comprend deux sous-régions :
  - la sous-région euro-sibérienne ;
  - la sous-région méditerranéenne.
- Région néoarctique (Amérique du Nord).

### 10.2. Empire néotropical

Amérique centrale, Antilles et Amérique du Sud.

Des ponts continentaux ont relié ces blocs entre eux. À l'Oligocène, le Brésil était rattaché à l'Afrique. Les groupes floristiques et faunistiques sont marqués par l'endémisme (Broméliales, Edentés...).

### 10.3. Empire paléotropical ou empire éthiopien

La constance des liaisons terrestres entre l'Afrique et l'Asie à travers les temps géologiques explique les affinités de peuplement, d'où le nom d'empire paléotropical donné à l'ensemble, justifiant les nombreux traits communs de la faune et de la flore.

- région saharo-sindienne : ceinture de déserts s'étendant du sud du Pakistan jusqu'au Sahara ;
- région afrotropicale ;
- région du Cap (climat de type méditerranéen) ;
- région malgache : isolée dès le début du tertiaire, elle conserve des groupes archaïques.

### 10.4. Empire oriental ou indo-malais<sup>14</sup>

Cet empire est limité par l'Himalaya au nord, la Malaisie au sud et il englobe Java, Sumatra et Bornéo.

### 10.5. Empire australo-papou

Australie, Nouvelle-Zélande, archipels des Moluques et des Célèbes, Nouvelle-Guinée. Ces terres sont séparées de l'empire indo-malais par la « ligne Wallace », coupure d'eau profonde jalonnée par les détroits de Lombok et de Macasar.

Parmi les Mammifères, les Marsupiaux et les Monotrèmes tiennent la place des Placentaires absents. Endémisme également accusé chez les insectes, oiseaux, reptiles et poissons.

### 10.6. Empire polynésien

Pas de peuplement homogène, mais affinités sud-américaines, indo-malaises et australo-papoues.

14. T.C. WHITMORE. Wallace's line plate tectonic. *Clarendon Press (Oxford)* 1981. 103 p. 65 fig.

### 10.7. Empire antarctique

Continent antarctique, extrémité sud du continent américain, îles océaniques australes.

## 11. Épidémiologie et santé publique

L'enquête épidémiologique se présente comme une activité de santé publique majeure, de laquelle les sciences sociales<sup>15</sup> ne doivent pas être absentes car elle représente un préalable indispensable à la mise en œuvre de la lutte<sup>16</sup> contre les affections parasitaires, fondées sur le traitement de masse des populations cibles, l'assainissement du milieu, l'éducation pour la santé et la lutte antivectorielle, en attendant que la mise en œuvre de vaccins, actuellement toujours à l'étude, permette d'envisager l'éradication des endémies parasitaires.

---

15. C. VLASSOFF. Listening to people : improving disease control using social science approaches. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1992. **86**. 465-466.

16. A. DE MUYNCK. Contribution de l'épidémiologie dans la lutte contre les maladies tropicales. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1984. **64**. 223-226.

---

## PROTOZOOSSES : DÉFINITION

---

Les protozooses sont des affections provoquées par les protozoaires parasites. Il s'agit d'animaux unicellulaires pathogènes classés parmi les Rhizopodes (amibes), les Flagellés (*Giardia*, *Trichomonas*...) parasites des cavités ouvertes de l'organisme ou parasites du sang (*Trypanosoma*, *Leishmania*...), les Sporozoaires (*Plasmodium*, *Toxoplasma*), les Ciliés (*Balantidium*). Leur étude est l'objet de la protozoologie\*.

---

\* C.M. WENYON. *Protozoology. A Manual for Medical Men, Veterinarians and Zoologists*. Hafner, New York, 1965. 1 563 p. 560 fig.

F. DOFLEIN et E. REICHENOW. *Lehrbuch der Protozoenkunde. Eine Darstellung der Naturgeschichte der Protozoen mit besonderer Berücksichtigung der parasitischen und pathogenen Formen*. Gustav Fischer Verl., Jena, 1928. 862 p. 823 fig.

P.-P. GRASSÉ. *Traité de zoologie. Protozoaires*. Tome 1. fasc. 1, 1952. 1 071 p. 830 fig. Protozoaires, Tome 1, fasc. 2, 1953. 1 158 p. 833 fig. Masson, Paris.

E. BRUMPT. *Précis de parasitologie*, 6<sup>e</sup> édition, 1949. Tome 1 : Protozoaires, 574 p. 350 fig. Masson, Paris.

M. WÉRY. *Protozoologie médicale*. De Boeck & Larcier Édit. Bruxelles. 1995. 273 p. 104 fig.

# I

---

# PROTOZOOSSES INTESTINALES

---

C. Ripert

Les protozooses intestinales sont des affections provoquées par des parasites monocellulaires Rhizopodes (Amibes), Flagellés (*Giardia*, *Trichomonas*, *Chilomastix*...) ou Ciliés (*Balantidium*). Simples découvertes d'examen, ces parasites se comportent souvent comme des commensaux mais ils peuvent aussi provoquer une accélération intermittente du transit intestinal, une diarrhée persistante ou être à l'origine d'un véritable syndrome dysentérique avec envahissement des tissus.

Les noms scientifiques des Protozoaires intestinaux, conformes à la révision du Comité international de la nomenclature\*, sont rapportés ci-après :

## EMBRANCHEMENT DES PROTOZOA

### A – SOUS-EMBRANCHEMENT DES SARCOMASTIGOPHORA

Classe des **Rhizopodea**  
Ordre des AMOEBIDA  
Famille des ENTAMOEBIDAE  
Genres *Entamoeba*  
*Iodamoeba*  
*Endolimax*

Famille des TRICHOMONADIDAE  
Sous-famille des Trichomonadinae  
Genre *Trichomonas*  
*Pentatrichomonas*  
Sous-famille des Tritrichomonadinae  
Genre *Tritrichomonas*

Classe des **Zoomastigophorea**  
Ordre des DIPLOMONADIDA  
Famille des ENTEROMONADIDAE  
Genre *Enteromonas*  
Famille des HEXAMITIDAE  
Genre *Giardia*  
Ordre des TRICHOMONADIDA  
Famille des MONOCERCOMONADIDAE  
Sous-famille des Dientamoebinae  
Genre *Dientamoeba*

Ordre des RETORTAMONADIDA  
Famille des CHILOMASTIGIDAE  
Genre *Chilomastix*  
Famille des RETORTAMONADIDAE  
Genre *Retortomonas*

### B – SOUS-EMBRANCHEMENT DES CILIOPHORA

Classe des **Ciliata**  
Sous-classe des SPIRIGERA

Ordre des HETEROTRICHIDA  
(Intestin de l'homme, des animaux vertébrés).  
Genre *Balantidium*

---

\* F.E.G. COX. Systematics of parasitic Protozoa.in : J.P. KREIER et J.R. BAKER. *Parasitic Protozoa*. Academic Press. San Diego.,1991, 1 : 55-80.





# AMIBIASE

## 1. Définition

L'amibiase (CIM 006) est l'état dans lequel l'organisme humain héberge, avec ou sans manifestations cliniques, *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903 ; syn. *E. dysenteriae* (Councilman et Lafleur, 1891).

Il s'agit d'une protozoose à prédominance intestinale, qui peut métastaser par voie sanguine ou lymphatique et envahir les tissus, le foie étant l'organe le plus fréquemment atteint.

## 2. Historique

Bien avant la découverte de l'amibe, Dutrouleau décrivait, en 1861, la « dysenterie endémique des régions tropicales », affectation différenciée à la fois par ses manifestations cliniques et ses lésions anatomiques.

L'agent parasitaire, dont l'existence est soupçonnée par Lambl dès 1851, devait être découvert par Lösch en 1875 dans les selles et les ulcérations coliques d'un jeune malade à Pétrograd.

À partir de 1890, les travaux de Lutz, ceux de Councilman et Lafleur, établissent la nette différence entre la dysenterie épidémique (bacillaire) et la diarrhée mucosanglante de la dysenterie chronique (amibienne).

En 1893, Kruse et Pasquale, à l'occasion d'une mission en Égypte, différencient l'amibe saprophyte *Amoeba coli* de l'amibe dysentérique pathogène.

En 1903, Schaudinn établit la différenciation morphologique entre ces deux amibes et crée la dénomination d'*Entamoeba histolytica*, attachée à son nom.

De 1911 à 1913, Walker et Sellar établissent le cycle du parasite et, en 1922, Rogers codifie le traitement émétique.

Emile Brumpt, en 1925, décrit *Entamoeba dispar* et émet l'hypothèse qu'il existe deux souches de l'amibe dysentérique, morphologiquement indistinguables mais qui diffèrent cependant en ce qui concerne leur aptitude à envahir les tissus.

La Seconde Guerre mondiale et ses prolongements dans le Pacifique, permettent les grandes mises au point cliniques de Blanc et Siguier (1946-1950). Deschiens démontre l'influence de la flore bactérienne sur la crise dysentérique amibienne.

Plus récemment, Charmot *et al.* mettent au point les thérapeutiques nouvelles (Metronidazole, Secnidazole) faisant appel aux imidazolés.

La recherche se dirige actuellement vers l'étude des aspects immunologiques de l'amibiase et vers celle des zymodèmes et du pouvoir pathogène des souches.

### 3. Distribution géographique

Affection le plus souvent tropicale dans ses manifestations cliniques, l'amibiase est cependant cosmopolite en tant que parasitose, puisqu'on l'a retrouvée du Cercle arctique au détroit de Magellan (Hoare).

L'amibiase maladie sévit principalement entre les 40<sup>e</sup> parallèles Nord et Sud. Particulièrement sévère en Extrême-Orient, on la retrouve également au Moyen-Orient, en Afrique du nord et en Afrique noire, de préférence en régions humides, et en Amérique latine. Les deltas d'Asie (Mékong) et certains environnements urbains (méquinas marocaines) sont particulièrement touchés (*figure 1*).

En Europe et aux États-Unis, les deux dernières guerres mondiales ont permis la dissémination de kystes et l'apparition de manifestations chroniques, prenant l'allure de microépidémies locales ou de contaminations familiales (amibiase « *nostras* »).

L'amibiase infestation est, par contre, répandue dans les cinq parties du monde. En Europe, le taux de porteurs de kystes varie entre 2,5 et 18 %, entretenu par le mouvement migratoire des populations venues des pays du sud et de l'est de la Méditerranée.

### 4. Morphologie et biologie du parasite

Les rhizopodes sont des protozoaires capables d'émettre des prolongements protoplasmiques mobiles appelés pseudopodes. Ceux qui sont parasites de l'homme appartiennent tous à l'ordre des *Amoebida*. On y distingue trois genres : *Entamoeba*, *Iodamoeba* et *Endolimax*. Les amibes se rangent parmi les eukaryotes les plus primitifs<sup>1</sup>.

#### 4.1. Description morphologique

*Entamoeba histolytica* est un être unicellulaire. On distingue, sur le plan morphologique, deux formes chez *E. histolytica*. La forme végétative ou trophozoïte représente elle-même deux types, le type *histolytica (magna)* correspondant à l'élément parasite d'invasion des tissus et le type *minuta (tetragena)* vivant dans la lumière intestinale, conduisant à l'état prékystique. La forme kystique est la forme de résistance et de dissémination de l'amibe.

Le noyau d'*E. histolytica* est sphérique, caractérisé par la présence d'une couche de chromatine périphérique et par son caryosome central.

Le type *histolytica*, souvent hématophage, mesure 20 à 40 µm de diamètre. L'ectoplasme est nettement distinct de l'endoplasme. Les pseudopodes, d'aspect caractéristique, sont d'une grande mobilité.

Le type *minuta* se rencontre chez les malades amibiens en dehors des épisodes dysentériques, chez les convalescents et chez les porteurs sains. Il mesure 10 à 20 µm de diamètre, l'ectoplasme est plus difficile à distinguer de l'endoplasme granuleux, la mobilité est plus faible et il n'y a pas d'hématies phagocytées et de vacuoles alimentaires (*figure 2*).

1. W.A. PETRI, C.G. CLARK, L.L. BRAGA et B.J. MANN. International seminar on amebiasis. *Parasitology Today*. 1993, 9 : 73-76.

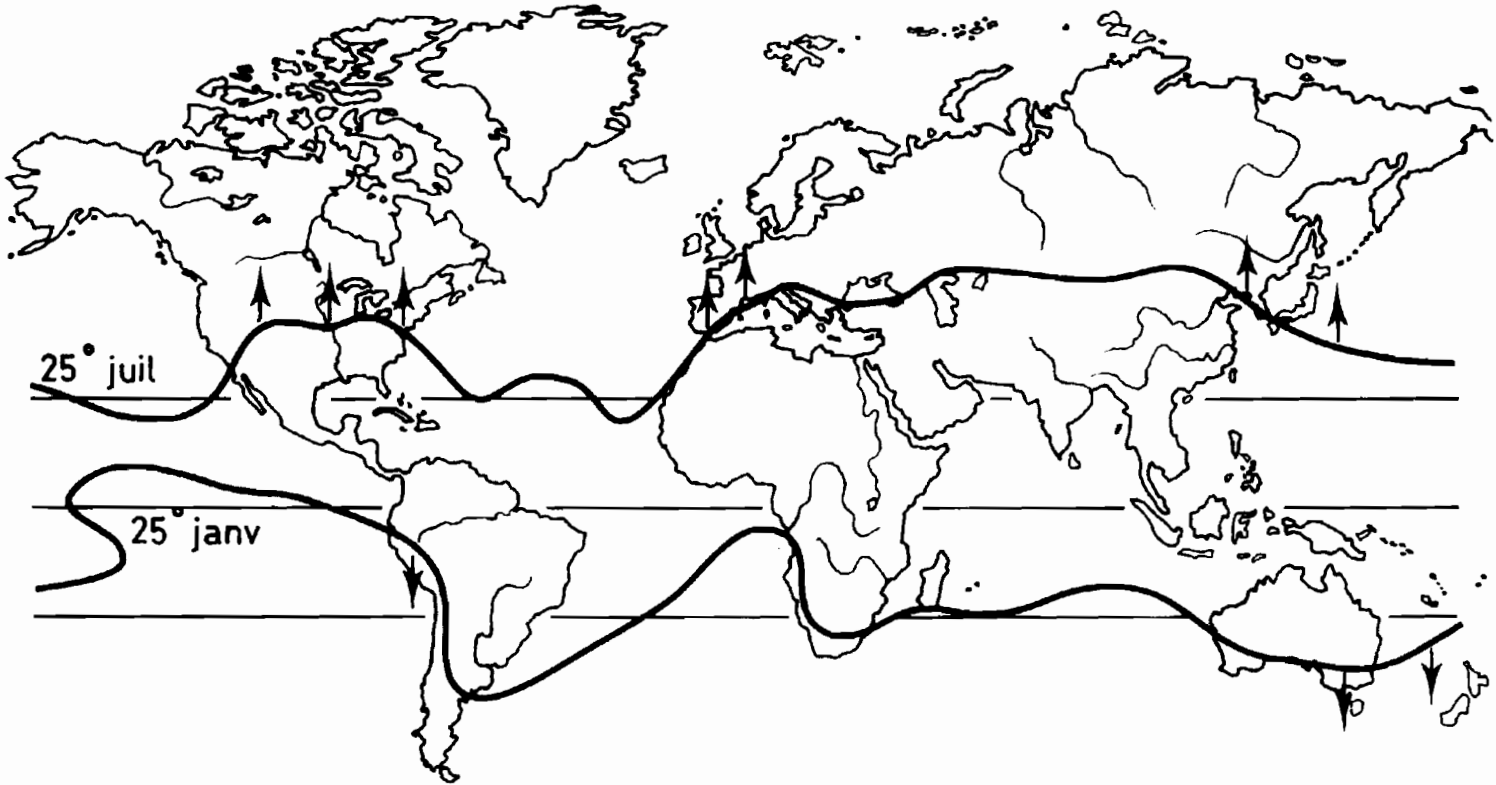


Figure 1 ■ Distribution géographique de l'amibiase entre l'isotherme 25°C de juillet et l'isotherme 25°C de janvier. Les fléchettes indiquent les zones de débordement de l'amibiase en zone tempérée, d'après R. Deschiens : *L'amibiase et l'amibe dysentérique*. Masson, 1965.

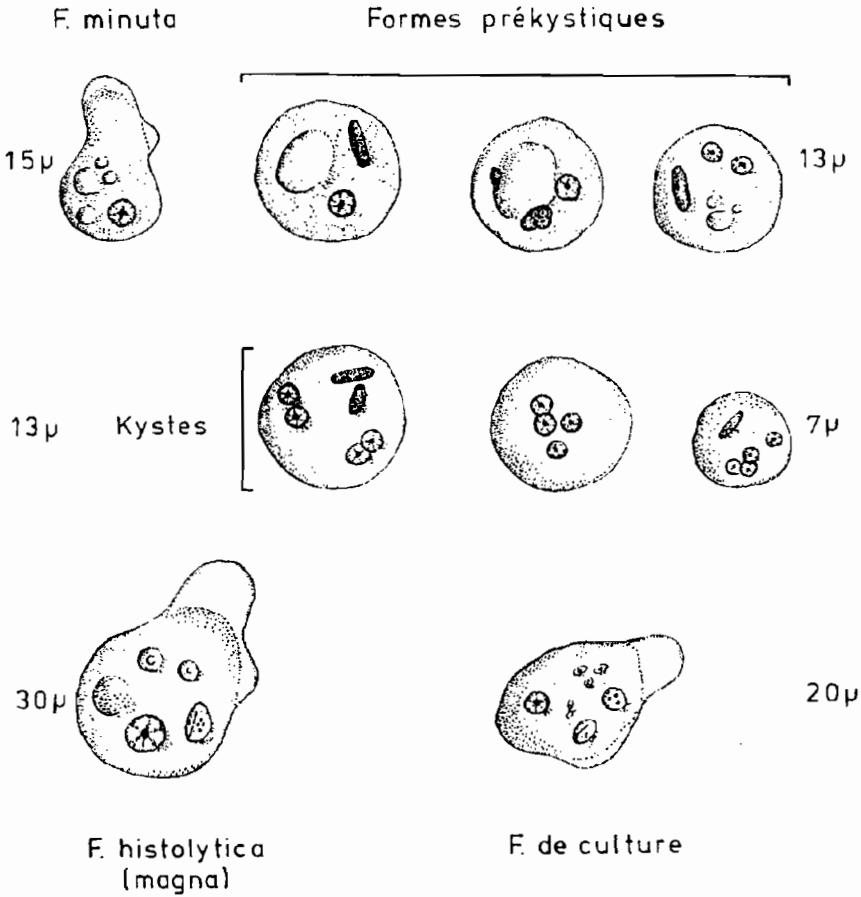
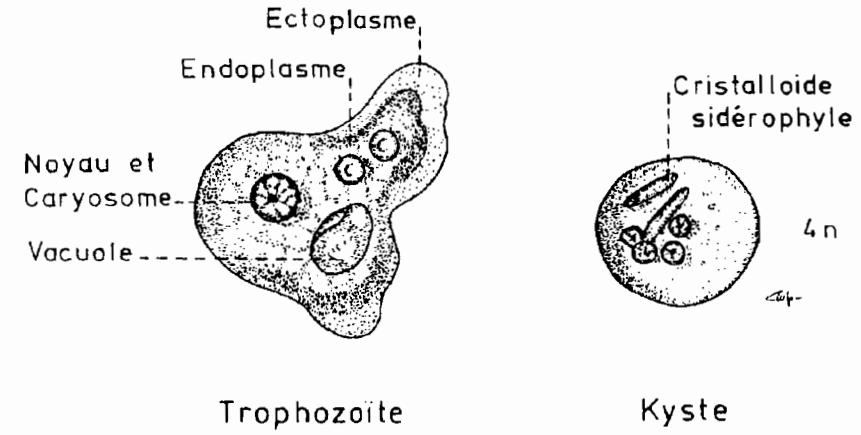


Figure 2 ■ Morphologie d'*Entamoeba histolytica* sur frottis colorés à l'hématoxyline ferrique.

Les formes kystiques se rencontrent dans les déjections des malades et des porteurs sains, dans les milieux et les produits souillés par celles-ci. On distingue des formes à un, deux et quatre noyaux. Les kystes contiennent fréquemment des inclusions désignées sous le nom de corps sidérophyles, cristalloïdes, corps réfringents, chromidium, ainsi qu'une vacuole glycogénique.

**4.2. Cycle évolutif**

À partir de l'ingestion du kyste à 4 noyaux, dont la paroi sera digérée par les sucs digestifs, apparaît le désenkystement. Parvenus dans l'intestin, les 4 noyaux du kyste donnent naissance par division binaire à 8 amibes *minuta*. Les formes *minuta* se reproduisent par bipartition dans le gros intestin. Après un certain nombre de divisions, ces formes se réenkystent à nouveau. Et, dans certaines

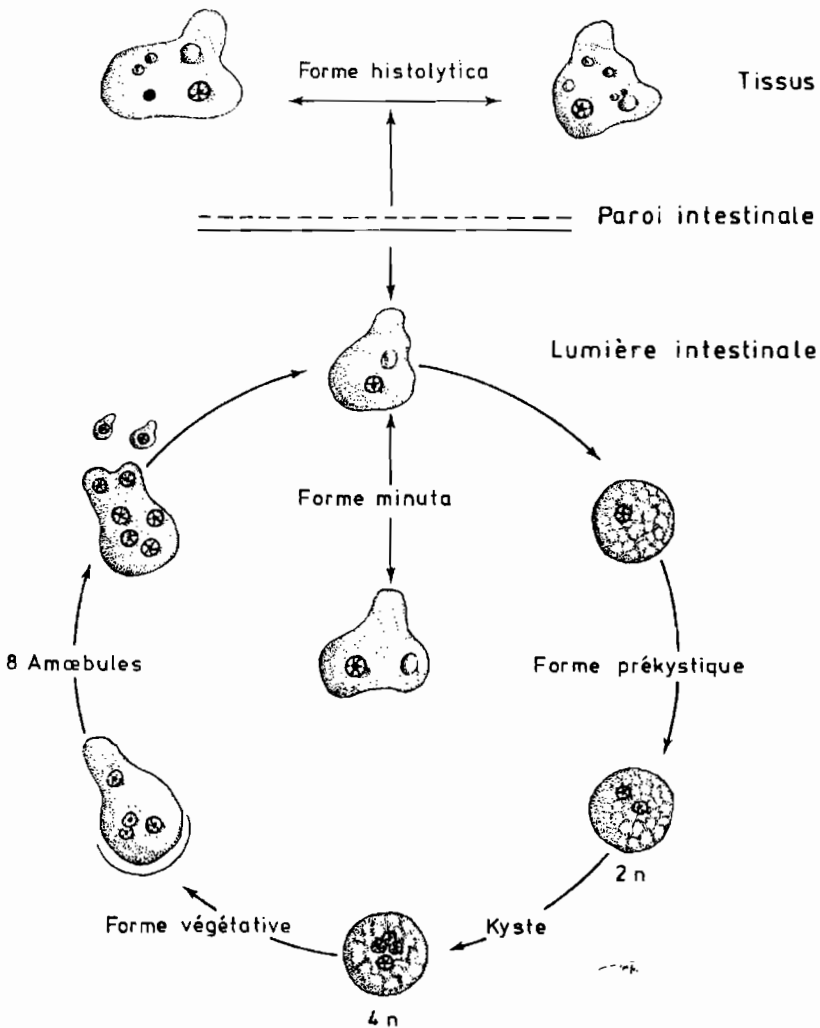


Figure 3 ■ Cycle évolutif d'*Entamoeba histolytica*.

conditions, la forme *minuta* va passer à la forme *histolytica*, avec pénétration des amibes dans la paroi intestinale (*figure 3*).

Ces conditions sont liées à l'irritation mécanique du colon par l'alimentation (épices, alcool, purgation), à l'état pathologique de cet organe : diarrhées diverses (flore intestinale du type typhique ou paratyphique) ou parasitaire (lambliose, helminthose), ou à des causes plus générales, le refroidissement, le surmenage (amibiase de guerre), la constitution individuelle.

Après la crise, les amibes *histolytica* reprennent la forme *minuta* et réintègrent le cycle non pathogène. Sur un cycle *minuta-kyste-minuta* se greffe un cycle pathogène *minuta-histolytica-minuta*, dont l'apparition est principalement déterminée par les conditions rencontrées dans le côlon, à moins que le caractère de pathogénicité de l'amibe ne soit au contraire stable, sans conversion d'une forme à l'autre. Et il y a bien alors deux espèces différentes d'amibes, *E. histolytica* invasive et *E. dispar* apathogène, sans conversion d'une espèce à l'autre<sup>2</sup>.

#### 4.3. Viabilité des différentes formes

Les formes végétatives survivent de 6 à 16 heures à 22-25 °C et 2 à 3 jours au réfrigérateur à 5 °C. En culture aseptique, la survie est de 5 semaines à 37 °C. Les kystes résistent 2 semaines à la température du laboratoire, 5 semaines dans l'eau, 2 mois au réfrigérateur et 45 minutes sous les ongles.

#### 4.4. Résistance aux agents physiques et chimiques

Les formes végétatives sont très sensibles à la chaleur. Les kystes sont détruits à 50 °C, d'où l'utilité de l'ébullition de l'eau qui supprime tous les risques de transmission de l'affection.

Les formes végétatives sont sensibles aux désinfections. Elles résistent néanmoins 2 heures à l'eau de Javel.

Les kystes sont par contre très résistants aux désinfectants usuels (permanganate, clonazone) mais le Crésyl les détruit immédiatement en dilution au 1/20 et en 15 minutes en dilution au 1/200. En conséquence, le lavage des légumes crus à l'eau permanganatée est illusoire pour se protéger de l'infection par les kystes d'amibes. Ces derniers, par contre, sont retenus par les filtres ordinaires, ce qui permet une purification facile des eaux de boisson.

#### 4.5. Cultures

Réalisée pour la première fois par Boeck et Drbohlav en 1925, la culture de l'amibe s'effectue en anaérobiose relative (pot. red. ox. optimum compris entre 350 et 450mV), à un pH compris entre 6.6 et 7.6, en milieu diphasique ou monophasique.

C'est le milieu diphasique de Dobell et Laidlaw<sup>3</sup> qui est le plus souvent utilisé pour le diagnostic. Il est constitué par un tube de sérum de cheval coagulé, surmonté de la phase faite de sérum de cheval liquide dilué au 1/5 dans le liquide de Ringer, additionnés d'un peu d'amidon de riz.

2. E. BRUMPT. Étude sommaire d'*Entamoeba dispar* n. sp. *Bull. Acad. Méd. Paris*. 1925. **94** : 942-952.

3. C. DOBELL. Researches on the intestinal protozoa of monkeys. General introduction and description of the whole life-history of *Entamoeba histolytica* in culture. *Parasitology*, 1928. **20** : 357-412.

N'ensemencer qu'une faible quantité de mucus sanglant ou procéder à l'ensemencement des kystes d'un lavage ou d'une concentration. Le repiquage se fait à la pipette Pasteur par prélèvement et réensemencement dans l'angle dièdre formé par la paroi du tube et le sérum coagulé, tous les 2 ou 3 jours. La flore bactérienne associée joue un rôle prépondérant.

La culture axénique des amibes pathogènes a été réalisée par Diamond<sup>4</sup>. Elle fait appel à un milieu complexe semi-synthétique tel que le milieu TYI-S-33 (trypticase, extrait de levure, fer-sérum)<sup>5</sup>. Il permet aussi la culture de *Gardia lamblia* en l'absence de bactéries concomitantes. La température optimale de culture est comprise entre 35 et 37 °C et les amibes se fixent sur les parois du tube. Elles conservent leur virulence car elles demeurent capables de provoquer des abcès chez le hamster par inoculation intrahépatique<sup>6</sup>.

Le **milieu original de Diamond** a été modifié pour améliorer le rendement des cultures axéniques<sup>7</sup> et obtenir le matériel biologique nécessaire aux études biochimiques et moléculaires de ce protozoaire<sup>8</sup>, ainsi qu'à la production de matériel antigénique utilisé pour le sérodiagnostic de l'amibiase.

La **souche d'amibes HM1** est conservée au laboratoire en culture axénique dans le **milieu BIS 33 « Mexico »** dont la composition est complexe<sup>9</sup> :

#### A - RÉACTIFS ET MATÉRIEL DE CULTURE

- **Solution saline** : Yeast extract AES réf. 171 106 (t<sup>o</sup> labo) - Pastone AES réf. 170 106 5 t<sup>o</sup> labo) - Glucose Prolabo réf. 24 370.294 (t<sup>o</sup> labo) - NaCl Prolabo réf. 27 810.295 (t<sup>o</sup> labo) - KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> Merck réf. 4873.1000 (t<sup>o</sup> labo) - K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 3 H<sub>2</sub>O Merck réf. 5099 (t<sup>o</sup> labo) - Cystéine hydrochlorure Prolabo 23 255.186 (t<sup>o</sup> labo) - Acide L ascorbique Touzart et Maignon (t<sup>o</sup> labo) - Citrate d'ammonium ferrique Sigma F 5 879 (t<sup>o</sup> labo).

- **Solution vitaminique TC 107** : Niacine (ac. nicotinique) Sigma N 4126 (t<sup>o</sup> labo) - Acide paraaminobenzoïque Prolabo réf. 20 124 (t<sup>o</sup> labo) - Niacinamide Sigma N 3376 (t<sup>o</sup> labo) - Pyridoxine hydrochloride (Vitamine B<sub>6</sub>) Sigma P 9255 (t<sup>o</sup> labo) - Pyridoxal hydrochloride Sigma P 9130 (- 20 °C) - Thiamine hydrochloride (Vitamine B<sub>1</sub>) Sigma T 4625 (t<sup>o</sup> labo) - I inositol Prolabo réf. 24746 (t<sup>o</sup> labo) - Choline chloride Prolabo réf. 22751 (t labo) - Riboflavine N B C (t<sup>o</sup> labo) - d. biotine (Vitamine H) Sigma B 4501 (+ 4 °C) - Acide folique Sigma F 7876 (t<sup>o</sup> labo) - Vitamine D<sub>2</sub> (calciférol) Sigma E 5750 (+ 4 °C) - Vitamine A alcoolique Sigma R 7632 (- 20 °C) - Vitamine K (ménadione bisulfite Na) Sigma M 5750 (-20 °C) - Vitamine E (acétate d'α tocophérol) Sigma T 3001 (+ 4 °C) - Tween 80 Merck réf. 822187 (+ 4 °C).

- **Sérum de bœuf Sigma B 2771** (- 20 °C).

- **Tubes de culture Nuc réf. 13067 (Poly Labo).**

4. L.S. DIAMOND. Axenic cultivation of *Entamoeba histolytica*. *Science*. 1961. **134** : 336-337.

5. V. GATHIRAM et T.F. JACKSON. Pathogenic zymodemes of *E. histolytica* remain unchanged throughout their life cycle. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990. **84** : 806-807.

6. L.S. DIAMOND et al. A new medium for the axenic cultivation of *E. histolytica* and other *Entamoeba*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1978. **72** : 431-432.

7. C.J. MARINKELLE, F. GHAL, A. AGUIRRE, F. DEVIA. A modification of Diamond's medium for the axenic culture of *E. histolytica*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1991. **85** : 746-747.

8. S. SAÏD-FERNANDEZ et D. MATA-CARDENAS. Axenic cultivation of *E. histolytica*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992. **86** : 173-174.

9. Milieu semisynthétique enrichi en vitamines, sérum, antibiotiques..., dérivé du milieu 1141 TYI-S-33. *ATCC Catalogue of Protists*. 18<sup>th</sup> Ed. 1993 (Algae Protozoa) p. 71.



## B – PRÉPARATION DES MILIEUX DE BASE

– **Solution saline de base** : Yeast extract 42 g – Pastone 78 g – Glucose 60 g – NaCl 8 g –  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  2,4 g –  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 3  $\text{H}_2\text{O}$  4 g – Chlorhydrate de Cystéine 5 g – Acide L. Ascorbique 1 g – Citrate d'ammonium ferrique 0,1 g – Eau distillée q.s.p. 2 000 ml.

Ajuster à pH 6,8 avec NaOH 1M. Amener le volume à 3 280 ml avec de l'eau distillée. Répartir en 250 ml dans 13 flacons de 500 ml. Autoclaver 10 mn à 118 °C.

– **Solution vitaminique TC 107 (Evans).**

Solution 1 (Vitamines hydrosolubles). Solution a : Niacine 62,5 mg – Acide paraaminobenzoïque 125 mg – Eau distillée bouillante 150 ml. Solution b : Niacinamide 62,5 mg – Pyridoxine chlorhydrate 62,5 mg – Pyridoxal chlorhydrate 62,5 mg – Thiamine chlorhydrate 62,5 mg – I inositol 125 mg – Choline chlorure 1 250 mg – Eau distillée 150 ml. Solution c : Riboflavine 25 mg – Eau distillée 75 ml. Dissoudre avec NaOH 0,1 N ajoutée goutte à goutte. Amener le volume final à 100 ml avec de l'eau distillée.

Les solutions a, b, c sont alors mélangées et l'on complète le volume à 500 ml avec de l'eau distillée.

**Solution 2** (d biotine) : d biotine 25 mg – Eau distillée 20 ml. Dissoudre par NaOH 0,1 N ajoutée goutte à goutte. Amener le volume final à 250 ml avec de l'eau distillée.

**Solution 3** (acide folique) : acide folique 25 mg – Eau distillée 150 ml. Opérer comme pour la Solution 2.

**Solution 4** (Vitamines A, D et K liposolubles). Solution A : vitamine D<sub>2</sub> (calciférol) 250 mg – alcool éthylique à 95° 52,5 ml – vitamine A (alcoolique) 250 mg. Solution B : vitamine K (menadione bisulfite de Na) 50 mg – Tween 80 à 5 % dans l'eau distillée 250 ml. La solution B est mélangée à la solution A en remuant constamment et le volume total amené à 2 500 ml avec de l'eau distillée.

**Solution 5** (Vitamine E) : vitamine E (acétate d'α tocophérol) 25 mg – eau distillée 250 ml.

Mélanger : Solution 1 500 ml + Solution 2 250 ml + Solution 3 250 ml + Solution 4 2 500 ml + Solution 5 250 ml pour obtenir la solution vitaminique TC 107.

Répartir en 6 flacons de 500 ml et conserver à – 80 °C. Les 250 ml restant sont répartis en tubes de 12 ml et congelés à – 20 °C. Au fur et à mesure des besoins un flacon de 500 ml est décongelé et réparti en tubes de 12 ml conservés à – 20 °C. Le liquide doit être clair à la décongélation. S'il est trouble, le rejeter car cela provient d'un excès de NaOH.

– **Sérum de bœuf** : Décongeler à + 4 °C. Décomplémenter 1 heure à + 56 °C en agitant de temps en temps. Conserver à + 4 °C.

Le Milieu bis 33 « Mexico » final est obtenu en mélangeant : Milieu salin de base 250 ml + Sérum de bœuf décomplémenté 65 ml + vitamines TC 107 filtrées sur 0,22 μm 10 ml + Clamoxyl® 100 mg/ml 0,4 ml.

Conserver à + 4 °C maximum 15 jours.

## C – ENTRETIEN DE LA SOUCHE D'AMIBES HM 1

– **Repiquage** : Deux fois par semaine (lundi et jeudi) repiquer 6 tubes de chaque portoir. Choisir les 6 tubes (ceux présentant une culture confluyente) parmi les 12 repiqués la fois précédente. Pour chaque tube à repiquer, préparer 2 nou-

veaux tubes datés du jour. Remettre en suspension en aspirant et refoulant fortement le milieu (3 ou 4 fois) de façon à décoller les amibes vivantes présentes sur la surface plane du tube. Transvaser 2 ml de la suspension d'amibes dans chacun des tubes neufs. Ajouter dans tous les tubes (anciens et nouveaux) 4 ml de milieu neuf.

– **Récupération des amibes** : Les amibes sont récupérées dans les tubes non choisis pour le repiquage. Vider les tubes après les avoir retournés deux fois de façon à remettre en suspension les amibes mortes qui ont sédimenté au fond du tube. Rincer chaque tube avec de l'eau physiologique. Ajouter environ 6 ml d'eau physiologique dans chaque tube. Mettre tous les tubes à + 4 °C pendant 30 mn (les amibes se décollent). Recueillir la suspension d'amibes en ayant soin d'agiter par retournement tous les tubes avant de les vider. Centrifuger à 4 000 trs/min pendant 5 min (petite centrifugeuse Jouan) dans un tube à fond conique. Éliminer les surnageants. Transvaser le culot dans un tube à hémolyse. Remplir le tube d'eau physiologique. Centrifuger. Éliminer l'eau physiologique. Congeler le tube daté à - 20 °C.

#### 4.6. Différences de souches

Les comportements différents des divers isolats d'*E. histolytica*, fréquemment commensale et plus rarement invasive, s'expliquent en faisant appel à plusieurs hypothèses :

- *E. histolytica* est une espèce unique qui provoque des ulcérations intestinales mais qui ne donne pas toujours lieu à l'apparition de manifestations cliniques ;
- *E. histolytica* est un complexe de deux espèces morphologiquement identiques, dont l'une seulement est pathogène.
- *E. histolytica* comprend un nombre encore inconnu de souches différentes, commensales ou pathogènes. Récemment, un grand nombre de souches géographiques différentes ont été isolées : elles diffèrent par leur spectre isoenzymatique (zymodème) et leur pouvoir pathogène.

##### 4.6.1. Composition enzymatique

Sargeaunt<sup>10</sup> a montré que les *E. histolytica* peuvent être identifiées au moyen de l'analyse électrophorétique sur acétate de cellulose de lysats aqueux d'amibes en culture axénique. Chaque souche se caractérise par son profil enzymatique, c'est-à-dire par la liste de ses électromorphes. Les souches présentant le même profil forment une population homogène ou zymodème.

Toutes les souches d'amibes trouvées dans l'intestin de l'homme sont caractérisées par leurs compositions isoenzymatiques distinctes. On entend par isoenzymes les isoformes des enzymes, qui n'ont pas tout à fait la même structure mais qui ont la même activité. Les techniques d'électrophorèse fines séparent ces isoformes c'est-à-dire les différents isoenzymes d'une même enzyme. Chaque souche se caractérise par son profil isoenzymatique (liste de ses électromorphes).

---

10. P.G. SARGEAUNT et J.E. WILLIAMS. Electrophoretic isoenzyme patterns of *Entamoeba histolytica* and *E. coli*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1978. **72** : 164-166.

Au total, 18 zymodèmes différents ont été identifiés dans les souches isolées de différents pays du monde.

Les amibes isolées de cas d'amibiase invasive appartiennent à 7 groupes à la composition isoenzymatique particulière (II, VI, VII, XI, XII, XIII, XIV). Ils sont définis par la présence d'une bande  $\beta$  et l'absence d'une bande  $\alpha$  pour la phosphoglucomutase et par des bandes avancées pour l'hexokinase pour tous ces groupes, sauf le XIII<sup>11</sup>.

Tous les zymodèmes autres (I, III, IV, V, VIII, IX, X, XV, XVI, XVII et XVIII) sont isolés de simples porteurs d'amibes.

La constitution enzymatique est donc précieuse pour dépister les souches, virulentes ou non, d'où l'importante distinction entre les souches invasives et non invasives, distinction déjà faite par E. Brumpt il y a 60 ans dans sa proposition de séparer *E. dispar* non pathogène et *E. dysenteriae* pathogène.

La composition isoenzymatique d'une souche d'amibe est généralement stable. Néanmoins, il est prouvé que certaines conditions de culture peuvent modifier le zymodème d'une souche, transformant par exemple une souche non pathogène (zymodème I) en souche pathogène (zymodème II)<sup>12</sup>.

#### 4.6.2. Différences génétiques

La différenciation entre les *E. histolytica* pathogènes et non-pathogènes peut être faite par l'étude des acides nucléiques<sup>13</sup>. Ces résultats étayent le concept selon lequel on peut considérer que les souches invasives et non invasives pour les tissus correspondent à deux sous-espèces distinctes.

#### 4.6.3. Action du complément humain

Les *E. histolytica* pathogènes qui sont isolées de porteurs sains (ou qui ont été longtemps cultivées *in vitro*) sont lysées lorsqu'on les incube dans du sérum, par activation de la voie alterne du complément. Par contre, elles sont nettement résistantes au complément lorsqu'elles sont fraîchement isolées des tissus (de hamsters expérimentalement infestés par exemple)<sup>14</sup>.

### 4.7. Constitution antigénique

Comme tous les protozoaires, *E. histolytica* contient à la fois des protéines antigéniques et des enzymes métaboliques spécifiques de la virulence des souches.

Quatorze fractions protéiques antigéniques distinctes ont été isolées de l'amibe<sup>15</sup> par immunoelectrophorèse. Selon les souches, ces protéines se rencontrent en

11. P.G. SARGEANT. Identification of stocks of non pathogenic *Entamoeba histolytica*. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1983. **76** : 588-591.

12. B.J. ANDREWS, L. MENTZONI, B. BJORVATN. Zymodeme conversion of isolates of *E. histolytica*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990, **84** : 63-65.

13. E. TANNICH, G.D. BURCHARD. Differentiation of pathogenic and nonpathogenic *E. histolytica* by restriction fragment analysis of a single gene amplified in vitro. *J. Clin. Microbiology.* 1991. **29** : 250-255.

14. B. URBAN, C. HAMELMANN, R.D. HORSTMANN. Induktion und Hemmung der Komplement-resistenz pathogener *E. histolytica*. *Tagung Tropenmed. Parasit.* (Konstanz) 29 Sept.-2 Okt. 1993. Abstract S.10.2.

quantités variables mais les 14 fractions sont présentes chez toutes les amibes de l'espèce *E. histolytica*.

La réponse immunitaire de l'homme aux différents antigènes d'*E. histolytica* est variable. Selon Krupp<sup>16</sup>, les titres d'IgG et d'IgE sont élevés dans les cas d'amibiase invasive, les IgM étant notablement plus élevées dans les atteintes tissulaires extra-intestinales.

Pour ce même auteur, 99 % des sujets atteints d'amibiase tissulaire seraient porteurs d'anticorps immunofluorescents, contre 75 % seulement pour ceux atteints d'amibiase dysentérique aiguë.

De nombreuses réactions sérologiques mettent en évidence le pouvoir antigénique de *E. histolytica*. Les anticorps ainsi détectés peuvent toutefois être protecteurs ou non. Leur présence dans le sérum ne persiste qu'environ 3 mois. Il n'existe pas en effet d'immunité acquise de l'homme vis-à-vis de l'amibiase. Une première atteinte ne confère pas la protection et l'on connaît au contraire la fâcheuse propension de la maladie à des rechutes répétées.

Pour étudier la structure antigénique d'*E. histolytica*, des clones cDNA immunopositifs ont été isolés à partir d'une banque de cDNA d'amibes pathogènes. Le clone K 18 réagit avec le sérum de lapin immunisé avec un antigène de membrane d'*E. histolytica*, mais il réagit aussi avec les sérums des malades amibiens. Et il code pour une protéine riche en acide glutamique d'un poids moléculaire de 39 kD. L'analyse des mRNA (par Northern blots) montre que le K 18 mRNA est fortement exprimé chez les amibes pathogènes alors qu'il ne l'est que faiblement chez les non-pathogènes. Les antigènes K 18 peuvent donc fournir des marqueurs (anticorps monoclonaux ou PCR-Primers) permettant de déceler les souches pathogènes de celles qui ne le sont pas (*E. dispar*)<sup>17</sup>.

#### 4.8. Mécanismes de la virulence

La sévérité de la maladie dépend de la souche pathogène en cause. Comme chez les bactéries où la virulence est liée à la concentration en endotoxine (ou exotoxine), il existe chez *E. histolytica* des corrélations du même type. L'agglutinabilité par la concanavaleine A dépend de la virulence de la souche amibienne. Et il en est de même en ce qui concerne le pouvoir de phagocyter des hématies ou l'action collagénolytique.

Lors de la pénétration des tissus par les amibes histolytiques, il se produit une élévation de la concentration en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et en O<sub>2</sub><sup>-</sup>, produite par les phagocytes activés pour se protéger contre l'invasion des micro-organismes. Les micro-organismes pathogènes possèdent des enzymes tels que l'alkylhydro-peroxyde-réductase (AHP<sub>s</sub>) et la superoxyde-dismutase (SOD<sub>s</sub>) pour inactiver ces métabolites oxygénés agissant pour les détruire.

Chez *E. histolytica*, un gène code pour une protéine semblable à l'AHP<sub>s</sub> des procaryotes et une activité SOD<sub>s</sub> a été mise en évidence, liée à la présence de fer (Fe SOD) dans l'enzyme. La production de Fe SOD est induite par une élévation de

15. M. KRUPP. Immunoelectrophoretic analysis of several strains of *E. histolytica*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1966. 15 : 849-854.

16. M. KRUPP, J.J. POWELL. Comparative study of the antibody response in amoebiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1971. 20 : 421-424.

17. B. PLAIMAUER, S. ORTNER, O. SCHEINER. Ein *E. histolytica*-antigen spezifisch für pathogene Amöben. *Tagung Tropenmed. Parasit. (Kontanz)* 29 sept.-2 okt. 1993. Abstract S.10.4.

la concentration en O<sub>2</sub><sup>-</sup>, comme cela se produit pour les bactéries avec la MnSOD<sub>s</sub> (enzyme caractérisée par le manganèse)<sup>18</sup>.

L'activité cytolytique des *E. histolytica* pathogènes est due à un peptide des pores de l'amibe, dont la structure est proche de celle de la mélitine, le peptide du venin de l'abeille qui lèse les membranes<sup>19</sup>.

L'aptitude à phagocyter des hématies et à provoquer la lyse du collagène sont des indicateurs de la virulence des trophozoïtes d'*E. histolytica*. *In vivo*, par inoculation au hamster de cultures axéniques de souches à tester<sup>20</sup> on vérifie l'hypothèse que seules les souches correspondant à des zymodèmes pathogènes possèdent cette aptitude.

#### 4.9. Rôle des bactéries

Le rôle des bactéries dans la pathogénèse de l'amibiase demeure encore mal connu. Les travaux des anciens auteurs dégagent une impression générale selon laquelle les bactéries sont indispensables à la production des lésions amibiennes. Et il est bien évident que la présence concomitante dans l'intestin du malade d'une salmonelle ou d'une shigelle aggrave l'état du malade amibien. Mais il est actuellement démontré qu'une souche pathogène d'*E. histolytica* est bien capable de provoquer des lésions tissulaires par elle-même, c'est-à-dire dans des conditions axéniques. La culture axénique a généralement pour effet de diminuer la virulence d'une souche, mais il demeure toujours possible d'obtenir des abcès amibiens par injection intrahépatique en augmentant le volume de l'inoculum.

#### 4.10. Pouvoir pathogène expérimental

Le seul réservoir de virus important dans la nature, sur le plan pratique, est l'homme. Mais de nombreux modèles animaux sont utilisés pour l'étude de l'amibiase. Chez le chat, il est possible d'obtenir une amibiase intestinale en injectant le contenu d'une culture virulente d'amibes, à condition d'obturer temporairement l'anus à l'aide d'un tampon de coton au collodion. Chez les rongeurs (rats, hamsters), l'amibiase intestinale est provoquée par injection du matériel parasite dans le caecum, après laparotomie. Les abcès amibiens sont provoqués de la même manière chez les rongeurs par injection intrahépatique. La virulence des souches correspondant aux différents zymodèmes peut ainsi être comparée, à partir des cultures axéniques chez des animaux *germ-free*. Ces modèles sont intéressants pour étudier la maladie sous l'angle immunologique et pour les essais de médicaments. Les jeunes animaux sont plus sensibles à l'infestation que les adultes. L'effet irritatif de l'huile de croton, introduite dans l'intestin par voie rectale, facilite l'implantation des amibes, au même titre que les bactéries pathogènes.

18. J. BRUCHHAUS, E. TANNICH. Inaktivierung reaktiver Sauerstoffmetabolite durch *E. histolytica*. *Tagung Tropenmed. Parasit.* (Konstanz) 29 sept.-20kt. 1993. Abstract S.10.3.

19. M. LEIPPE, J. ANDRA, H.J. MÜLLET. The pore forming peptide of *E. histolytica*: relation between structure and function. *Tagung Tropenmed. Parasit.* (Konstanz) 29 sept.-20kt. 1993. Abstract S.10.1

20. V. TSUTSUMI, A. RAMIREZ-ROSALEZ, H. LANZ-MENDOZA. *Entamoeba histolytica*: erythrophagocytosis, collagenolysis and liver abscess production as virulence markers. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992. 86: 170-172

## 5. L'homme réceptif

Si l'homme subit les atteintes de l'amibe, il en est aussi, en tant que porteur de kystes, le réservoir quasiment unique, puisqu'il approvisionne par ses déjections le milieu ambiant, sans le concours d'aucun hôte intermédiaire.

Lorsqu'elle reste dans la lumière intestinale, *E. histolytica* ne provoque l'apparition d'aucune symptomatologie, sous sa forme commensale mais, sous sa forme pathogène, elle provoque l'amibiase invasive qui se présente sous l'aspect de dysentérie amibienne par colonisation de la muqueuse intestinale (abcès en bouton de chemise), éventuellement d'amebome, et/ou d'atteinte du foie, du poumon, du cerveau... par voie hématogène à partir du foyer intestinal.

On ne sait toujours pas exactement, en ce qui concerne le pouvoir pathogène de l'amibe :

- 1.– si toutes les souches d'*E. histolytica* sont potentiellement pathogènes,
- 2.– si les souches pathogènes et non pathogènes d'*E. histolytica* sont réellement stables,
- 3.– si les conditions locales du milieu intestinal permettent chez l'amibe une modification dans l'expression de certains gènes aboutissant à une conversion des formes apathogènes en pathogènes et vice versa.

### 5.1. Forme clinique typique

L'amibiase est tout d'abord une maladie du colon dans tous ses segments, ainsi que du rectum. Les manifestations seront donc celles d'une rectocolite, syndrome partagé avec d'autres affections, particulièrement la dysenterie bacillaire ou certains cancers (*figure 4*).

L'affection débute par des signes banals, à type d'embarras gastrique, avec selles copieuses, verdâtres, sans aucun mouvement fébrile. Ces troubles peuvent durer de 6 à 15 jours et peuvent être remplacés, quoique plus rarement, par un épisode aigu à type de coliques violentes et d'hémorragies intestinales, débouchant directement sur la période d'état.

La période d'état constitue le « syndrome dysentérique » caractérisé par les douleurs abdominales.

Les épreintes sont des sensations de brûlures et de torsion suivant tout le trajet du colon jusqu'à l'anus et se terminant par une exonération plus ou moins calmante. Le ténesme est une sensation de tension de la région recto-anale, avec envies d'exonérations fréquentes et infructueuses.

Les selles, sous l'appellation de crachat dysentérique, revêtent les aspects successifs suivants : muqueux (raclure de boyau), mucosanglant (le sang rouge se présente sous forme de stries ou de « jus d'abricot »), ou séro-sanglant (sérosité de teinte rousse à rougeâtre), hémorragique. La fréquence de ces selles varie entre 10 et 20 par 24 heures.

L'évolution de la crise dysentérique se fait généralement dans un sens favorable, avec diminution des douleurs, de la fréquence des selles et amélioration de leur aspect, qui passe à l'état de « bouse ». Une certaine constipation s'installe (scybales). Le tout aura duré entre 10 jours et deux mois.

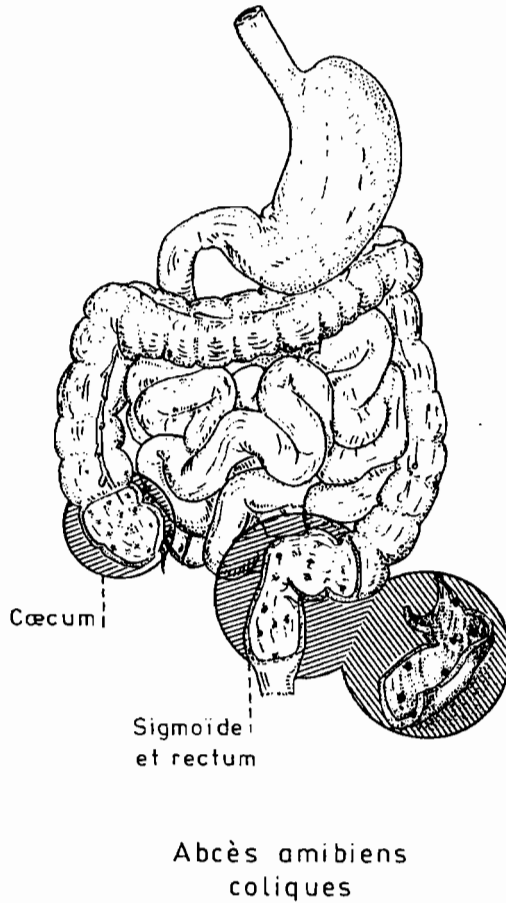


Figure 4 ■ Principales localisations des atteintes coliques

## 5.2. Évolution de la maladie

Non soignée, l'amibiase est une affection à rechute et à complications, pouvant aboutir à une atteinte profonde du tractus intestinal et de l'état général. Les rechutes peuvent reprendre le tableau précédant, soit spontanément, soit à la suite d'un excès alimentaire, du froid ou de la fatigue. Parfois il s'agit de débâcles diarrhéiques, teintées de mucosités sanglantes.

L'examen de l'abdomen révèle des douleurs bien localisées (cœcum, sigmoïde, fosse iliaque) avec sensation de corde colique, annonçant la colite chronique avec alternative de diarrhée et de constipation, ventre douloureux, intolérance digestive à certains aliments (hydrates de carbone, épices), dystonie neurovégétative et atteinte de l'état général avec amaigrissement pouvant aller jusqu'à la cachexie.

Les complications de l'amibiase peuvent être intestinales avec perforation, due à l'action nécrosante de l'amibe et des germes d'accompagnement. Il peut y avoir péritonite par propagation à travers les parois intestinales, sténose par contraction spasmodique ou amoebome (tumeur parasitaire). Les complications régio-

nales sont l'ulcus gastrique (conséquence neurovégétative) et la périoduodénite. Les complications métastatiques résultent de l'entraînement de l'amibe dans le courant sanguin, à partir des capillaires intestinaux nécrosés. La métastase la plus fréquente est hépatique. L'hépatite amibienne est la forme présuppurative de l'atteinte de l'organe (blanc), caractérisée par l'ébranlement douloureux du foie en masse, la fièvre, l'augmentation de la VS avec hyperleucocytose.

Non soignée, cette hépatite va se transformer, la plupart du temps, en abcès dont la localisation sous-phrénique risque d'entraîner une pleurésie réactionnelle ou purulente (fusée de l'abcès vers le poumon). D'autres localisations, moins fréquentes, peuvent survenir, notamment au niveau du cerveau. L'amibiase cutanée concerne la région périnéale (figure 5).

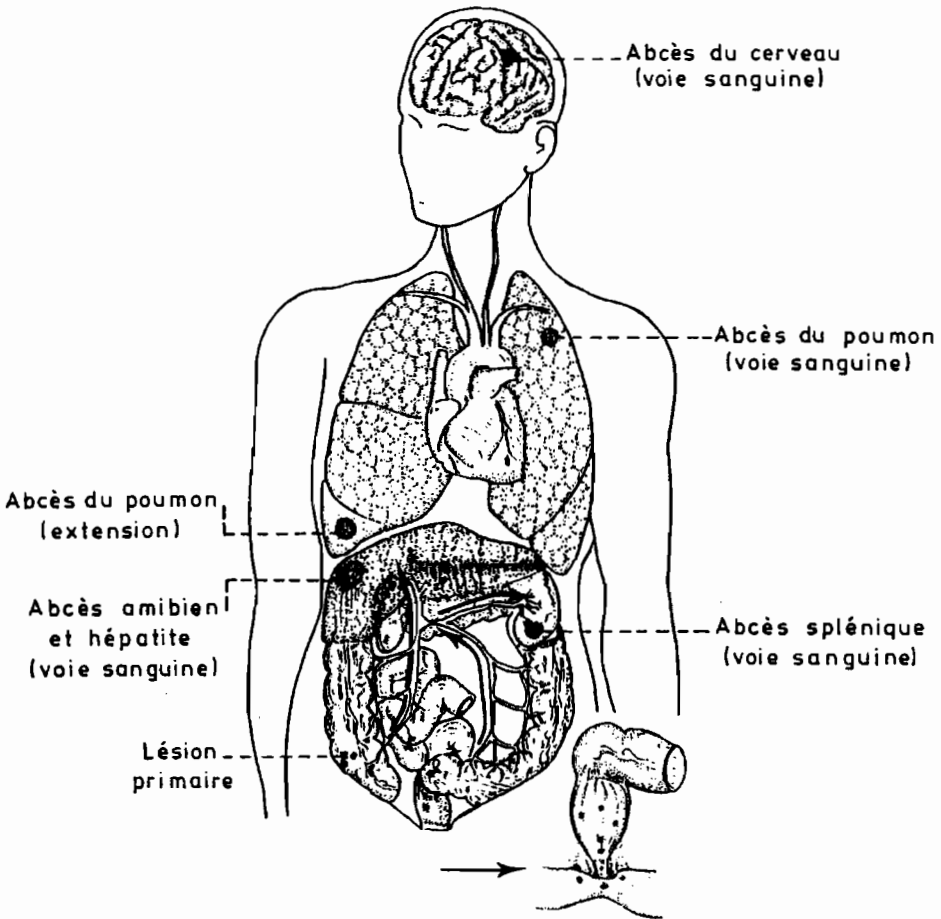


Figure 5 ■ Dissémination lymphaticosanguine de l'amibe



### 5.3. Les formes frustres ou larvées

À côté de la forme typique existent des formes atténuées, se traduisant par des « dérangements intestinaux » divers et répétés pouvant passer pour des désordres digestifs banals, particulièrement fréquents en zones d'endémie. Dans ces formes, la recherche de l'amibe végétative est la plupart du temps négative, et ce n'est que la découverte (après plusieurs examens) des formes kystiques qui signera la nature de l'affection. Il n'en reste pas moins que ces formes sont importantes pour le malade d'abord, car elles peuvent conduire à de multiples troubles locaux ou généraux (colite, dystonie neurovégétative, psychose) et pour l'entourage ensuite, familial, professionnel ou autre.

## 6. Anatomie pathologique

L'amibe, lorsqu'elle envahit les tissus, provoque une réaction inflammatoire de faible intensité. Elle sécrète des facteurs anti-inflammatoires retardant l'arrivée des macrophages<sup>21</sup>. Le pouvoir nécrotique de l'amibe est important, dû aux enzymes issus des lysosomes des polynucléaires détruits par les amibes<sup>22</sup>.

### 6.1. Amibiase intestinale

Les lésions créées par l'amibiase intestinale intéressent presque exclusivement le gros intestin, en particulier le cœcum et la région sigmoïdo-rectale. Le côlon transverse est toujours relativement épargné. Les lésions se trouvent, sur un même intestin, à des stades évolutifs variés. La muqueuse est boursoufflée, tuméfiée, hyperhémisée, hémorragique, avec présence d'érosions superficielles et petit orifice central, entouré de tissu nécrotique et purulent.

À un stade plus avancé, les ulcérations atteignent 2 mm à 2 cm de diamètre, s'enfonçant directement dans la sous-muqueuse. Elles sont tuméfiées, déchiquetées, décollées et recouvertes d'un enduit sanieux. Les ulcérations sont isolées ou confluentes.

Certaines plaques montrent des zones cicatricielles, déprimées, dures, grisâtres avec formation de plaques et de brides rétractiles.

Le processus de fibrose aboutit à la formation de « l'intestin de zinc », avec sténose plus ou moins serrée ou étendue.

Microscopiquement, on distingue un stade d'inflammation catarrhale, un stade préulcérateur et un stade ulcérateur.

Les amibes pénètrent dans les espaces interstitiels glandulaires et dans les glandes de Lieberkühn. Le tissu conjonctif interglandulaire est œdématisé et infiltré de cellules plasmiques.

Les vaisseaux sont dilatés et des zones claires de nécrose hyaline apparaissent autour d'elles.

Puis les amibes traversent la *muscularis mucosae*, atteignent la sous-muqueuse. La nécrose s'étend. Il se forme des abcès sous muqueux. Les parois vasculaires sont altérées. L'ulcération prend la forme en T (*bouton de chemise*) (figure 6).

21. R. KRESTCHMER, M.L. COLLADO, M.G. PACHECO. Inhibition of human monocyte locomotion by products of axenically grown *E. histolytica*. *Parasite Immunol.* 1985. 7 : 527-544.

22. A. MARTINEZ-PALOMO, V. TSUTSUMI, F. ANAYA-VELASQUEZ, A. GONZALEZ-ROBLES. Ultrastructure of experimental intestinal amebiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989. 41 : 273-279.

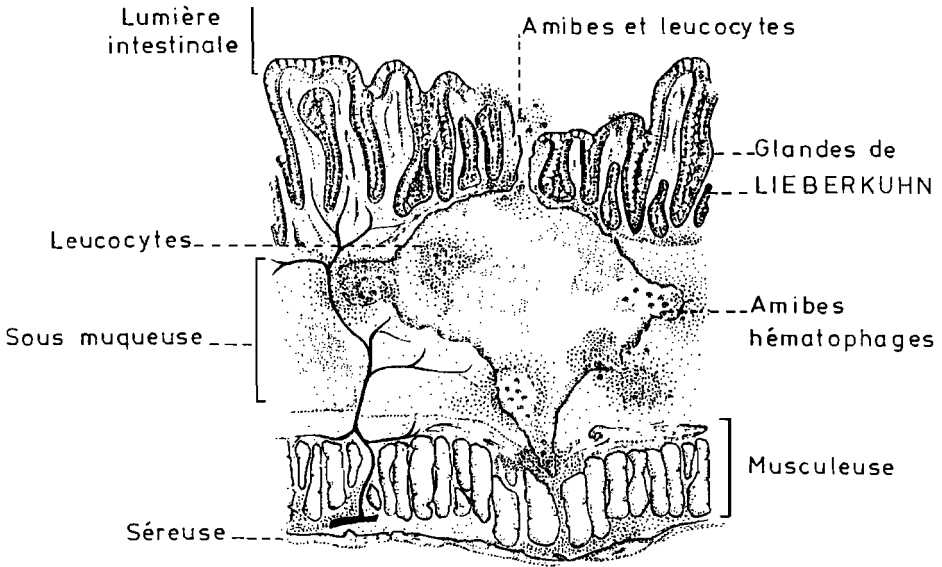


Figure 6 ■ Ulcération en bouton de chemise

Le stade ulcératif se constitue. Les lymphatiques participent à l'inflammation générale. Les follicules clos de l'intestin sont envahis par les amibes. Et ce stade constitue le point de départ de métastases.

### 6.2. Amibiase hépatique

Les stades successifs sont la congestion hépatique, l'hépatite suppurée et l'abcès collecté<sup>23</sup>.

Entraînées par le courant portal, les amibes atteignent les espaces portes où elles s'embolisent dans la lumière des veines interlobulaires. Les embols ainsi constitués sont le point de départ d'une thrombose avec infarctus, qui ébauche le premier stade de l'hépatite ou de l'abcès.

Le nodule nécrotique, lésion amibienne jeune, fondamentale, est caractéristique de la période présuppurative de l'hépatite amibienne. La coupe du foie révèle, outre la congestion généralisée, la présence d'îlots de nécrose qui progressent excentriquement. Les colonies d'amibes sont notées dans les travées hépatiques existant à la périphérie. Le pus central est épais, visqueux et présente une couleur chocolat due à la présence de sang provenant d'hémorragies antérieures. Il est bactériologiquement stérile. Les lésions parenchymateuses en dehors des abcès, consistent en une hyperhémie réactionnelle et parfois en un certain degré d'hépatite parenchymateuse disséminée.

23. P. LEONETTI, G. MONCANY, J. SOUBEYRAND. Abcès amibien du foie : apport de l'échographie au diagnostic évolutif à propos de 983 cas. *J. Radiol.* 1987. **68** : 259-264.

### 6.3. Amibiase pulmonaire

Les lésions sont comparables dans leur essence, à celles de l'abcès hépatique. Les caractères du pus sont semblables eux aussi. Les amibes sont abondantes dans l'épaisseur de la paroi, rares dans le pus.

### 6.4. Amibiase cutanée

Elle intéresse la région périnéale et est presque toujours surinfectée<sup>24</sup>.

### 6.5. Amœbome du côlon

Il s'agit d'une pseudotumeur parasitaire très rare.

## 7. Diagnostic

### 7.1. Diagnostic clinique

Si l'on se réfère aux descriptions précédentes, le diagnostic clinique de l'amibiase aiguë est relativement aisé. La dysenterie bacillaire à *Shigella* dont le début est brusque, toujours fébrile, avec selles très nombreuses et aspect général de toxoinfection, s'en distingue aisément.

Beaucoup plus rares sont les syndromes dysentériques parasitaires, en particulier la dysenterie à *Balantidium* par contact avec les porcins. Plus difficile sera le diagnostic de l'amibiase chronique, dont la symptomatologie est celle d'une entérocologie et qui nécessite des investigations paracliniques (radiologie, rectoscopie, etc.).

### 7.2. Diagnostic de laboratoire

Son rôle est double. Il s'agit de confirmer le diagnostic clinique des sujets malades et, également, d'enquêter sur l'état de l'endémie (recherche des kystes, réactions sérologiques, sérodèmes).

#### 7.2.1. Examen microscopique direct

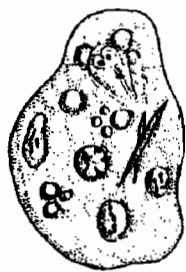
C'est le plus simple et souvent le plus efficace. Il s'effectuera sur des selles fraîchement émises, ou maintenues à température et à humidité optimales dans la boîte de transport, pour éviter la dessiccation. Les caractères permettant la diagnose de l'espèce *E. histolytica* et la distinction avec les amibes commensales sont indiqués au tableau A (*figure 7*).

##### 7.2.1.1. Selles dysentériques

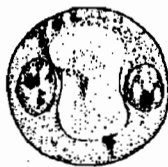
L'examen se fera par un prélèvement direct dans le crachat dysentérique. Un affinement de la méthode consiste à prélever un échantillon dans les ulcérations rectales lors de la rectoscopie.

---

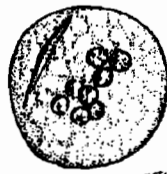
24. O. CHAVANON, J.-C. CIOFOLO, F. KLOTZ. L'amibiase cutanée à propos d'un cas à l'hôpital de Mélen (Gabon). *Méd. Trop.* 1993. 53 : 363-365.



Trophozoïte

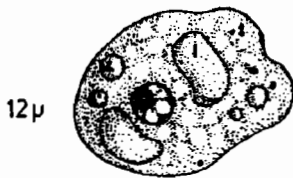


Kyste à 2 n.



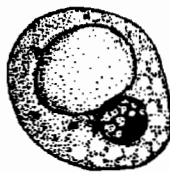
Kyste à 8 n.

*Entamæba coli*



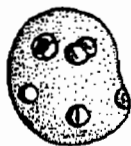
12µ

Trophozoïte



Kyste

*Iodamæba butschlii*

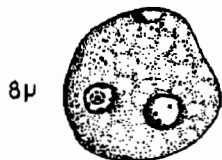


Trophozoïtes



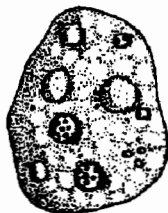
Kyste 4n.

*Endolimax nanus*



8µ

Trophozoïte à 1. et 2n.



*Dientamæba fragilis*

Figure 7 ■ Morphologie des amibes commensales

Ce prélèvement sera examiné à l'étuve de Foot ou sur platine chauffante entre lame et lamelle, aux différents grossissements, en faisant varier le condenseur ou le miroir pour accentuer la réfringence. Il mettra en évidence :

- des débris alimentaires divers ;
- des globules rouges et des leucocytes, ces derniers peu nombreux, d'où la différenciation d'avec la dysenterie bacillaire, véritable pus ;
- des trophozoïtes d'*E. histolytica*, mobiles grâce à leurs pseudopodes et pouvant contenir des globules rouges ou immobiles, bien colorés par le Lugol ou le cristal Violet-Fuchine<sup>25</sup>.

Les trophozoïtes peuvent être examinés plus en détail dans leur structure fine sur des frottis de selles fixés puis colorés par l'hématoxyline ferrique, selon la technique de Heidenhein. Une bonne différenciation permet ainsi d'examiner la structure fine des noyaux et des kystes.

La diagnose des différentes espèces d'amibes présentes dans les selles humaines est résumée dans le tableau 1.

#### 7.2.1.2. Selles d'amibiens chroniques (ou de porteurs sains)

La consistance plus dure des selles exige leur dilution dans une quantité *ad hoc* de sérum physiologique.

La recherche met en évidence les kystes caractéristiques, à 4 noyaux et bâtonnets sidérophiles, visibles après coloration iodée, ou éventuellement des amibes *minuta*. L'examen de plusieurs préparations est souvent nécessaire.

Les kystes sont bien mis en évidence par les méthodes diphasiques d'enrichissement acide-éther (Teleman), formol-éther (Ritchie), tampon acéto-acétique-éther (Bailenger), merthiolate-iode-formol-éther (MIF - concentration), technique de Junod<sup>26</sup>.

Certains auteurs ont préconisé l'administration de purgations salines pour favoriser l'expulsion des kystes. Cette méthode ne nous paraît pas très recommandable chez des sujets au côlon fragilisé, dont les crises peuvent être aggravées par de tels procédés de réactivation.

#### 7.2.2. Examen sur culture

La culture des amibes est réalisable sur milieu polyxénique biphasique de Dobell, après inoculation de matières fécales fraîches. Les trophozoïtes d'*E. histolytica* se retrouvent en grand nombre au fond du tube après incubation à 37 °C, ce qui les différencie des formes non pathogènes, cultivables dès 28 °C.

Les cultures axéniques sont beaucoup plus difficiles à obtenir, mais elles sont néanmoins indispensables à la préparation des antigènes utilisés en immunologie et au typage des souches (zymodèmes) par électrophorèse sur gel d'amidon (recherche des caractéristiques pathogènes de la souche par l'étude de 3 systèmes enzymatiques, la glucose phosphate isomérase, la phosphoglucosutase et l'hexoquinase)<sup>27</sup>.

25. BAILENGER. *Coprologie parasitaire et fonctionnelle*. 1982. Edit. 52, rue d'Arcachon. F - 33000 Bordeaux. 324 p. 288 figures.

26. C. JUNOD, M. NAULT, M. COPET. Diagnostic coprologique de l'amibiase. *Feuillets Biologie*. 1986. 27 : 47-66.

27. S. GATTI, C. CEVINI, A. BRUNO, S. NOVATI et M. SCAGLIA. Transmission of *E. histolytica* within a complex family. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995, 89 : 403-405.

Tableau 1 ■ Caractères distinctifs des amibes parasites du tube digestif de l'homme – Hématoxyline ferrique (Heidenhain)

	Trophozoïtes	Kystes
– <i>Entamoeba histolytica</i> (dysenteriae)		
<b>Magna</b>	Noyau excentrique, à caryosome central punctiforme, sphérique, pauvre en chromatine, avec grains périphériques fins et réguliers Présence fréquentes d'hématies phagocytées $\varnothing = 20$ à $30 \mu$	<b>Forme à un noyau</b> (forme prékystique) noyau de plus grand diamètre (en voie de division) Présence de vacuoles dans le cytoplasme ; Cristalloïdes sidérophiles $\varnothing = 15 \mu$
<b>Minuta</b>	Présence d'inclusions cytoplasmiques $\varnothing = 15$ à $20 \mu$	<b>Forme à deux noyaux :</b> Vacuoles moins nettes, cristalloïdes $\varnothing = 13 \mu$
<b>Culture</b>	Nombreux grains d'amidon dans le cytoplasme $\varnothing = 15$ à $25 \mu$	<b>Forme à quatre noyaux :</b> Ne contient souvent plus ni vacuoles, ni cristalloïdes $\varnothing = 11 \mu$
– <i>Entamoeba harmanni</i>	Cytologie intermédiaire entre celle d' <i>E. histolytica</i> et d' <i>E. coli</i> $\varnothing = 6$ à $10 \mu$	Mêmes aspects que chez <i>E. histolytica</i> Forme à 4 noyaux $\varnothing = 7-10 \mu$
– <i>Entamoeba coli</i>	Noyau central, à caryosome excentrique Noyau anguleux riche en chromatine avec grains périphériques gros et irréguliers Cytoplasme riche en éléments phagocytés $\varnothing = 25$ à $30 \mu$	Forme à deux noyaux : grosse vacuole centrale <b>Forme à quatre noyaux :</b> très rare, car stade fugace <b>Forme à huit noyaux :</b> kyste très rond $\varnothing = 15$ à $20 \mu$
– <i>Iodamoeba bütschlii</i>	Noyau de grande dimension par rapport au cytoplasme, chromatine compacte et bordée d'une auréole réfringente large $\varnothing = 10$ à $20 \mu$ (absence de chromatine périphérique)	Un seul noyau avec présence d'une vacuole à contour net : $\varnothing 15 \mu$
– <i>Endolimax nanus</i>	Noyau de petite dimension par rapport au cytoplasme. Chromatine compacte, non bordée d'une auréole réfringente ou auréole étroite (absence de chromatine périphérique) $\varnothing 10 \mu$	Kyste à 1 noyau Kyste à 2 noyaux Kyste à 4 noyaux : $\varnothing 8$ à $10 \mu$
– <i>Dientamoeba fragilis</i>	Un seul noyau chez les formes jeunes Deux noyaux chez les formes âgées. Chromatine réparties en mottes séparées $\varnothing = 4$ à $12 \mu$	Pas de kystes connus

### 7.2.3. Sondes moléculaires

Une sonde DNA de 145 pb (sonde pEH 5) permet de déceler environ 8 trophozoïtes par échantillon, sans risques de réaction croisée avec d'autres espèces amibiennes ou avec d'autres protozoaires intestinaux. Cette technique est appelée à d'importants prolongements pratiques, intéressants pour le typage de souches d'*E. histolytica* présentant un pouvoir pathogène particulier<sup>28</sup>.

### 7.2.4. Examens sérologiques

Ils sont variés et ne répondent qu'à l'amibiase invasive, positifs à 75 % pour les atteintes intestinales, à 99 % pour les atteintes hépatiques. La **réaction d'immuno-fluorescence**<sup>29</sup> est la plus utilisée, à partir d'antigène de culture axénique servant d'antigène.

Un antigène souvent utilisé est obtenu à partir de la souche d'amibe HM1 cultivée sur milieu nutritif complexe Bis 33 « Mexico ». La révélation des anticorps éventuellement fixés sur les lames est effectuée à l'aide d'une antiglobuline totale marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine et diluée au moment de l'emploi au 1/1 000, en tampon PBS additionné de bleu d'Evans au 1/10000. En cas de réaction positive, on observe une fluorescence verte qui se localise sur le pourtour de l'amibe et qui s'éteint progressivement dans les réactions négatives pour donner une image rouge plus ou moins intense.

L'**Elisa**<sup>30</sup> (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) se pratique avec un extrait antigénique préparé à partir de culture axénique de trophozoïtes d'*E. histolytica* (souche HM1).

L'antigène, préalablement adsorbé sur une phase solide est mis en contact avec le sérum contenant l'anticorps, la fixation de ce dernier étant mise en évidence dans un deuxième temps à l'aide d'une antiglobuline marquée par une enzyme dont l'activité est révélée à l'aide d'un substrat chromogène. La réaction est effectuée dans des microplaques en polystyrène. L'antigène utilisé est dilué au moment de l'emploi en tampon carbonate-bicarbonate pH 9,6, la solution obtenue titrant 50 g/ml de protéines.

Le conjugué est un sérum de mouton anti-immunoglobulines humaines marqué à la peroxydase, utilisé après titrage à la dilution du 1/1 000 en tampon PBS pH 7,2 additionné de 0,5 % de Tween 20.

La technique standard met en œuvre comme substrat chromogène révélateur de l'activité peroxydasique, l'acide 5-amino 2-hydroxybenzoïque (syn. acide 5-aminosalicylique), selon la technique de Ruitenberg.

Dans la méthode rapide, l'ABTS (2,2'azino-di-(3-éthylbenzthiazoline-6 sulfonate) est utilisé comme substrat, d'après la technique de Saunders.

L'**hémagglutination indirecte**<sup>31</sup>, met en œuvre un réactif constitué par des hématies de mouton formolées et sensibilisées par un antigène soluble d'*Entamoeba histolytica*, obtenu à partir de cultures axéniques : HAI Fumouze (Amibiase Hémagglutination Indirecte).

28. P. AMBROISE-THOMAS. Sondes moléculaires et maladies parasitaires. *Ann. Parasit. Hum. Comp.* 1990. suppl. I. **65** : 83-88.

29. P. AMBROISE-THOMAS, T. KIEN. Le diagnostic sérologique de l'amibiase humaine par la technique des anticorps fluorescents. *Bull. Orp. Mond. Santé.* 1969. **40** : 103-112.

30. J. TRIBOULEY, J. TRIBOULEY-DURET, I. LACASSIE, M. APPRIOU. Utilisation du test Elisa pour le diagnostic sérologique de l'amibiase hépatique. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1982. **75** : 12-25.

31. H. BOISSEAU, M. APPRIOU, F. LUCHÈSE, A. CABANNES, J. TRIBOULEY-DURET, J. TRIBOULEY. Évaluation d'un test d'hémagglutination indirecte pour le sérodiagnostic de l'amibiase. *Méd. Trop.* 1992. **52** : 307-311.

Cette réaction est effectuée en microplaques à fond rond sur des dilutions de raison 1/2 en solution tampon phosphate à pH 7,2 à partir d'une dilution au 1/80. Des hématies témoins non sensibilisées permettent de s'assurer de l'absence d'agglutinines naturelles antiglobules rouges de mouton pour la dilution initiale de sérum au 1/80. En cas d'agglutination des hématies témoins, les sérums sont traités par un absorbant pendant 60 minutes à la température du laboratoire. Un témoin antigène est pratiqué avec des hématies sensibilisées en présence de solution tampon afin de s'assurer de la validité des hématies et du tampon.

La lecture de la réaction est effectuée après 2 heures de contact en évaluant la taille et l'aspect du dépôt des hématies sur le fond des cupules :

- un voile complet et homogène est considéré comme positif (+++),
- un culot en bouton arrondi est noté négatif,
- le titre de la réaction (++) est donné par la première dilution présentant un anneau large et périphérique, une réaction positive au 1/320 étant interprétée comme un argument en faveur d'une amibiase viscérale, une réaction positive au 1/160 ou au 1/80 étant considérée comme incertaine.

Le **test d'agglutination** sur lame de particules de latex colorées, sensibilisées par l'antigène total mixte d'*E. histolytica*, donne un résultat en quelques minutes<sup>32</sup>.

Le test BLA (Bichro-Latex-Amibe) Fumouze utilise un réactif constitué des particules de latex colorées sensibilisées par un antigène total mixte d'*Entamoeba histolytica* et la réaction est effectuée sur une dilution de sérum au 1/5 dans un diluant approprié. Après avoir mélangé les deux réactifs et imprimé lentement à la lame un mouvement oscillant et circulaire pendant 5 minutes, la présence d'anticorps spécifiques entraîne l'apparition d'agglutinats colorés en rouge, se répartissant progressivement à la périphérie pour former un liseré rouge autour d'une plage centrale verte. En l'absence d'anticorps spécifiques le réactif conserve sa couleur homogène initiale marron. Il s'agit d'un test qualitatif.

L'**électrosynérèse** est effectuée dans de nombreux laboratoires, à l'aide d'un antigène obtenu après traitement à la *Hugues Press* des culots de culture.

L'électrosynérèse est une variante de la réaction d'immunodiffusion en gel au cours de laquelle le déplacement des molécules des réactifs antigène et anticorps ne s'effectue pas par simple diffusion mais sous l'influence d'un champ électrique dans des conditions expérimentales telles que antigène et anticorps migrent en sens inverse. Pour cela, le gel est coulé sur une plaque de verre et réuni aux bornes d'un générateur de courant continu, à pH voisin de 8,5. Dans ces conditions, de nombreux antigènes ont une mobilité anodique tandis que les anticorps sont électrophorétiquement neutres mais, en raison des charges électriques du gel, un courant liquidien (flux d'endosmose) les fait se déplacer vers la cathode. Les deux réactifs migrent ainsi l'un vers l'autre. Un immun précipité apparaît, fait de un ou plusieurs arcs. Le nombre et l'épaisseur des arcs sont liés à la charge du sérum en anticorps et la spécificité des anticorps peut être garantie en pratiquant une co-électrosynérèse, faisant migrer face à l'antigène le sérum à tester et le sérum de référence. Les arcs qui sont jointifs sont ceux qui correspondent aux mêmes anticorps ayant migré, dans les deux sérums, en parallèle.

Ces techniques sont sensibles et spécifiques. Elles peuvent aider à l'établissement d'un diagnostic rétrospectif, chez le malade chronique ou asymptomatique, d'où leur valeur pour le dépistage des porteurs inapparents, source dangereuse de contamination. Les titres sérologiques régressent en quelques mois sous l'influence du traitement. Les enquêtes séro-épidémiologiques peuvent également

32. T.-H. DUONG, J.-L. PERET, D. DUFILLOT, C. NGUIRI, D. RICHARD-LENOBLE, C. NGEMBY-MBINA, M. KOMBILA. Évaluation de trois tests appliqués au diagnostic immunologique de l'amibiase hépatique au Gabon. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.* 1993. **73** : 261-266.



contribuer à évaluer le degré d'endémicité de l'affection amibienne. Ces enquêtes peuvent être effectuées sur des prélèvements de sang sec, conservé sur papier buvard (microméthode)<sup>33</sup> si l'on fait appel à la détection des anticorps par immunofluorescence indirecte ou par hémagglutination passive. Le test Elisa ne peut cependant être pratiqué sur de tels prélèvements car la lecture de ce test n'est pas possible avec le sang total séché du fait de l'existence d'interférences inhérentes à la nature même du prélèvement (la lyse des hématies libère la peroxydase endogène qui perturbe la lecture spectrophotométrique et la qualité du papier servant de support peut également être en cause).

### 7.2.5. Détection d'antigènes spécifiques et d'immuns complexes

La mise en évidence des antigènes caractéristiques de *E. histolytica* se fait le plus souvent par la recherche des immun-complexes dans le sérum des malades ou dans des biopsies tissulaires obtenues par coloscopie<sup>34</sup>.

## 7.3. Imagerie médicale

Les lésions intestinales peuvent être observées directement en faisant appel à la fibroscopie colique et cette technique permet en outre d'effectuer des biopsies. Le lavement baryté permet de visualiser les lésions. Au niveau des organes, les abcès amibiens sont mis en évidence par l'échographie ou le scanner.

## 8. Thérapeutique

Il est classique de distinguer deux types de médicaments de l'amibiase :

- **les amœbicides tissulaires** qui, passant dans la circulation, diffusent dans les tissus où ils vont atteindre le parasite. Ces médicaments ont peu d'action sur les formes de la lumière colique. Ils sont curatifs des formes invasives de l'amibiase.
- **les amœbicides de contact**, non diffusibles, qui agissent uniquement sur le parasite dans la lumière intestinale.

Bien que les imidazolés modernes aient l'avantage de posséder ces deux propriétés, le traitement correct de l'amibiase doit néanmoins faire secondairement appel à un amœbicide de contact pour prévenir des rechutes.

### 8.1. Amœbicides tissulaires

Leur ancêtre est l'émétine, alcaloïde extrait du parenchyme cortical de la racine d'ipéca, produit particulièrement actif, mais qui n'est plus employé en raison de sa toxicité. Il est remplacé par la déhydroémétine, elle-même destinée à être retirée du commerce.

33. P. AMBROISE-THOMAS, T. KIEN TRUONG. Nouvelle technique de microprélèvements sanguins pour la réaction d'immunofluorescence. *Bull. Dipl. Microbiol.* (Nancy). 1968. **112** : 29-33.

34. R.M. MUKHERJEE, T.K. MAITRA, A. MOHIMEN, S. MEHRA, K.-N. JALAN. Detection of immune complexes in tissues of persons with *Entamoeba histolytica*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994. **88** : 546-547.

### 8.1.1. Déhydroémétine®-Roche

La **déhydroémétine**, six fois plus active et deux fois moins toxique que l'émétine, peut être employée par voie parentérale ou orale.

*Voie parentérale :*

Posologie : 1 mg/kg/par jour pendant 6 à 10 jours, avec un total de 10 mg/kg et par cure (soit 600 mg/jour sur un malade de 60 kg), injection sous cutanée ; 2 mg/kg/j dans les cas graves et les abcès amibiens. Ampoules dosées à 20 ou 60 mg.

*Voie orale :*

Posologie : 5 comprimés à 10 mg par jour, en prises fractionnées dans les 24 heures, pendant 5 à 7 jours.

*Précautions et incidents :*

En raison de l'accumulation de l'émétine dans les tissus, il faudra attendre 25 jours après la fin du traitement pour entreprendre une nouvelle cure.

Le traitement sera administré chez des malades **alités**, avec surveillance cardiovasculaire (voire électrocardiogramme) association d'Héptaminol, en raison de l'action dépressive du produit sur le cœur et de vitamine B<sub>1</sub>, en raison de sa toxicité neurologique.

La voie orale est sujette à différents incidents digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) qui peuvent entraîner l'arrêt du traitement.

### 8.1.2. Imidazolés

Dérivés d'une même molécule mère, le métrimidazole, ils sont tous diffusibles dans les tissus mais ils possèdent aussi une action de contact.

– **Le métronidazole Flagyl®-Spécia – Rhône-Poulenc**

Comprimés dosés à 0,25 g, utilisés par voie orale. Le médicament diffuse dans les parenchymes, la paroi colique et la lumière intestinale.

Posologie : 30 à 40 mg/kg par jour, soit 2 g chez l'adulte en trois prises avant les principaux repas.

Durée du traitement : 5 à 7 jours.

Le métronidazole existe aussi en solution injectable à 0,5 % pour perfusion.

*Précaution :*

Abstention de boissons alcoolisées (effet antabus).

*Incidents :*

Nausées, vomissements dans 20 % des cas, n'obligeant généralement pas l'arrêt du traitement.

– **Le Secnidazole Flagentyl®-Spécia – Rhône-Poulenc**

Utilisable par voie orale, le secnidazole, en comprimés dosés à 500 mg, permet le traitement de l'amibiase intestinale par une prise unique chez l'adulte. Dans l'amibiase hépatique, prescrire 3 comprimés par jour pendant 5 jours chez l'adulte.

– **L'ornidazole Tibéral®-Roche**

Il est utilisable par voie orale ou injectable. Comprimés à 500 mg et ampoules dosées à 500 mg pour 3 ml.

*Voie orale :*

Posologie : 1 g par jour en moyenne pendant 8 à 10 jours chez l'adulte.

*Voie parentérale :*

Posologie : 1 à 1,5 g/j en injection, pendant 5 jours, en perfusion.

– **Le tinidazole Fasigyne® – Pfizer**

Comprimés dosés à 500 mg, utilisés per os à la dose de 1 g/j pendant 4 jours consécutifs.

### 8.2. Amœbicides de contact

Ils sont très nombreux. On n'indiquera que les plus usités. Leur action est celle d'un antiseptique intestinal antibactérien, antifongique et antiamœbien.

– **Le fuorate de diloxamide Furamide® Boots-Dacour**

Présenté sous forme de comprimés à 500 mg, le médicament est actif sur les amibes kystogènes de la lumière intestinale à la dose de 1 comprimé 3 fois par jour pour un adulte pendant 10 jours consécutifs.

– **La dihydroxyquinoléine Direxiode® Delalande**

Comprimés dosés à 0,21 g prescrits à la dose de 2 à 3 comprimés par jour, 3 fois par jour en 3 prises pendant 20 jours.

– **Le tilbroquinol Intrérix®-Beaufour**

Spécialité composée d'une association de brome et d'hydroxyquinoléine. La posologie est de 4 à 6 gélules dosées à 300 mg par jour, chez l'adulte, pendant 10 jours.

### 8.3. Sulfamides et antibiotiques

La flore microbienne associée au rhizopode constitue un facteur pathogène important et les médications bactériostatiques ou antibiotiques agissent sur cette flore.

– **La sulfaguanidine Ganidan® Spécia Rhône-Poulenc**

C'est un composé très lentement absorbé par la muqueuse intestinale, réalisant de ce fait une concentration très élevée dans le milieu intestinal : comprimés dosés à 0,5 g ; 6 à 8 g/j pendant plusieurs jours consécutifs. Retiré du commerce, le médicament est disponible sur demande.

– **Le sulfate de parovomycine Humagel® Parke-Davis**

Sachets de granulés pour suspension buvable dosés à 250 mg. Un gramme par jour pendant 5 jours. Cet antibiotique associé à un vaste spectre antibactérien une action directe antiparasitaire.

### 8.4. Médications anticolitiques générales

Le sous-nitrate de bismuth n'est plus utilisé à l'heure actuelle, en raison de sa toxicité en utilisation prolongée. Il est remplacé par d'autres pansements dans les états chroniques. Le traitement de l'amibiase fait en outre appel à des médications symptomatiques générales dans les états aigus ainsi qu'à une diététique particulière : eau de riz, thé léger, potages maigres, pâtes, pommes de terre, viandes blanches, poissons.

### 8.5. Résultats

Les résultats de la cure par les **amœbicides modernes** sont remarquables. Ils amènent la disparition des signes cliniques en 2 à 3 jours, la disparition des amibes en 3-4 jours, la cicatrisation des ulcérations rectales en 10 à 12 jours<sup>35</sup>.

35. P. AUBRY, J.-L. LECAMUS, L.-J. ANDRÉ. Amibiase. *Encycl. Méd. Chir. (Paris). Mal. Infect.* 8083 A<sup>10</sup>. 11-1988. 1-22.

Après la cure de la phase aiguë, le relais doit être pris par un amœbicide de contact pour éviter les rechutes.

### 8.6. Traitement des complications

Le traitement ci-dessus est également applicable à l'hépatite et à l'abcès du foi, dont le drainage n'est réservé qu'à des cas particuliers. Les autres complications donnent lieu à des traitements d'entérologie.

L'amibiase colique maligne nécessite une réanimation et l'adjonction d'antibiotiques (cyclines).

## 9. Modalités de la transmission

Essentiellement orales, il faut les chercher surtout dans les aliments et dans l'eau. Seules les formes kystiques peuvent se maintenir assez longtemps en dehors de l'organisme pour constituer un danger pour la transmission.

### 9.1. Eau de boisson

Son rôle est controversé, quoique les kystes viables puisse s'y maintenir suffisamment longtemps. Bien des sujets, buvant l'eau des rizières éminemment polluée d'Extrême-Orient, n'ont pas contracté la maladie, contrairement à ce qui se passait chez des sujets buvant en ville l'eau des conduites.

### 9.2. Aliments

Ils semblent être la source principale, soit parce qu'ils sont consommés crus et mal lavés (radis, oignons verts, salades) dans des régions où l'engrais humain est largement utilisé, soit du fait de l'infestation par un porteur inapparent. « Plus que la typhoïde, l'amibiase est la maladie des mains sales » (Mathis). Les mains sales sont les véritables « hôtes intermédiaires » de l'amibiase. Les cuisiniers négligeants peuvent amener des épidémies familiales, de cantines ou de restaurants.

### 9.3. Animaux

Des animaux de différente nature ont été incriminés, au premier rang desquels il fait citer les mouches et les blattes. Ces insectes peuvent transporter sur leurs pattes les kystes récoltés sur les fèces et les déposer sur les aliments mal protégés. Ils peuvent encore les régurgiter sur ces derniers et y déposer leurs excréments, les kystes n'étant pas affectés par la traversée de leur tractus digestif.

Les animaux domestiques, chiens et surtout les chats, peuvent être infestés par *E. histolytica* ; les premiers contaminent par leurs caresses, les seconds par leurs déjections. Bien que sources secondaires, le rôle de ces animaux ne doit pas être ignoré. Expérimentalement, le rat aussi est sensible à l'amibiase. Plus importante semble la contamination intermédiaire, incriminée dans les milieux hospitaliers.

## 10. Situations épidémiologiques

### 10.1. Situation endémique

Dans la zone intertropicale, l'amibiase maladie sévit tout au long de l'année. Le pourcentage des porteurs de kystes y est élevé (25 à 40 %) <sup>36</sup>. Une certaine augmentation des cas cliniques intervient en saison plus humide (mousson, hivernage), attestant de l'importance de degré hygrométrique pour la conservation des kystes. C'est également le moment où les flores intestinales s'enrichissent.

Les conditions de vie, une mauvaise hygiène corporelle, des installations sanitaires précaires (ou inexistantes), un approvisionnement en eaux aux puisards (réceptacles du ruissellement), le manque de protection des reliefs du repas, s'ajoutent au risque tellurique créé par les défécations faites au hasard des besoins.

### 10.2. Manifestations épidémiques

Sur ce fond endémique, des poussées peuvent se produire dans les conditions de promiscuité qui viennent d'être décrites.

Dans les régions tempérées, ces bouffées épidémiques vont survenir surtout en saison estivale, à partir de porteurs de kystes méconnus, plus rarement par la pollution de l'eau de boisson par des installations sanitaires déficientes. Ces épidémies peuvent être meurtrières (épidémies hôtelières aux États-Unis d'Amérique, épidémies de cures thermales). Elles ont été déclenchées par le retour dans leur pays de sujets revenant en particulier d'Extrême-Orient (France, États-Unis). L'efficacité des thérapeutiques modernes tend à en réduire la fréquence et l'intensité.

Il faut cependant penser au problème actuel des immigrés, qui sont des réservoirs potentiels de kystes et qui peuvent les disséminer à petite ou grande échelle.

## 11. Méthodologie des enquêtes de prévalence

L'évaluation de la prévalence, fondée sur la recherche et la diagnose des amibes, fait essentiellement appel aux techniques classiques d'analyse coprologique. Les préparations colorées à l'hématoxyline ferrique selon la technique de Heidenhain donnent les images microscopiques les plus nettes et les plus faciles à interpréter sans ambiguïté, mais la coloration est longue et elle nécessite en outre une fixation rapide des frottis de selles fraîches. L'examen différé, par contre, peut être effectué sur une suspension de selles formolées (Ritchie) ou conservées dans le merthiolate-iode-formol (MIF-conservation), ces techniques d'enrichissement étant surtout adaptées à l'examen des kystes. Ces méthodes indiquent, dans une population, le pourcentage de porteurs d'*E. histolytica*. Mais elles doivent être complétées par l'étude des zymodèmes pour déterminer s'il s'agit de souches invasives et de quelles souches. La technique est difficile à mettre en œuvre, car elle nécessite d'abord l'isolement des souches en culture axénique.

---

36. Les prévalences rapportées dans la bibliographie pour les différents pays du monde sont indiquées in : D. STÜRCHLER. *Endemic Areas of Tropical Infections*. Hans Huber Pbl. , 1988. 441 p. 102 cartes.

Les enquêtes immunologiques renseignent sur l'existence d'amibes pathogènes au niveau des tissus. Mais la séroépidémiologie est peu utilisée pour l'étude de l'amibiase. Les enquêtes de morbidité aussi sont difficiles à organiser, si bien que l'on se contente le plus souvent de la revue des cas cliniques hospitalisés.

Dans les populations, le portage des kystes d'*E. histolytica* augmente avec l'âge (figure 8), rapidement chez les enfants, se maintenant ensuite en plateau à une valeur élevée chez l'adulte<sup>37</sup>. Il est plus important dans les zones humides du littoral que dans les régions plus sèches de l'intérieur des terres en Gambie. Au Cameroun, des résultats du même ordre selon la pluviométrie ont été observés en comparant le taux de portage des kystes d'*E. histolytica* (17,9 %) dans une population habitant une région forestière arrosée<sup>38</sup> et le taux des habitants des hauts plateaux de N'Gaoundéré (12,1 %) <sup>39</sup>. Mais dans la plupart des pays, on ne connaît en fait que le pourcentage de porteurs de kystes à 4 noyaux, ce qui nous renseigne peu sur le pouvoir pathogène des souches, lorsqu'elles n'ont pas été typées (zymodèmes).

Parallèlement à la recherche des parasites au microscope, sur préparations colorées à l'hématoxyline et après enrichissement (kystes), le comportement immunologique des patients a été étudié<sup>39</sup>. L'existence de souches et de races (*E. hartmanni*) d'*E. histolytica* non pathogènes conduisent l'épidémiologiste à se méfier des résultats d'enquêtes exclusivement parasitologiques. Au Zaïre<sup>40</sup>, 1,6 à 2,8 % des sujets soumis aux enquêtes sont porteurs de trophozoïtes d'*E. histolytica* dans les villages, 4,8 à 7,1 % sont porteurs de kystes à 4 noyaux et la réaction d'immunofluorescence indirecte pratiquée sur des échantillons de sang sec est positive au 1/100 chez 2,8 à 3,5 % des sujets examinés. Dans les enquêtes épidémiologiques, la sérologie (immunofluorescence indirecte) permet de mesurer la souffrance de la population due à *E. histolytica* par invasion tissulaire. Elle a l'avantage de ne pas tenir compte des souches non-pathogènes du parasite, difficiles à distinguer. Cette conception classique selon laquelle seules les souches invasives d'amibes susciteraient la formation d'anticorps apparaît néanmoins discutable<sup>41</sup>. À l'heure actuelle en effet où la réaction d'immunofluorescence indirecte est devenue très sensible (microscopes en U.V. plus performants), des anticorps sont décelés avec une prévalence élevée dans les populations sans qu'il soit possible de savoir s'ils doivent être attribués au portage d'*E. histolytica* invasive ou à celui d'*E. dispar* commensale (figure 8). Dans les populations, ces anticorps sont néanmoins plus souvent observés chez les sujets émettant des kystes à 4 noyaux que chez ceux n'en émettant pas (figure 9). Une immunité protectrice vis-à-vis de l'infec-

37. R. BRAY, W. HARRIS. The epidemiology of infection with *E. histolytica* in the Gambia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1977. 71 : 401-407.

38. A. BELLO. Étude coprologique des helminthes et des protozoaires intestinaux dans trois villages du Sud-Est du Cameroun. *Mémoire DIS (Biol. Méd.)*. Bordeaux II, 1992. 33 p. 12 fig.

39. C. RIPERT, G. HAUMONT, M. GUY, J. TRIBOULEY-DURET, A. SAMÉ-ÉKOBO. Le portage des kystes de protozoaires intestinaux parasites de l'homme à N'Gaoundéré (Cameroun). *Bull. Soc. Path. Exot.* 1995. 88 : sous presse.

40. M. WERY, J. WEYN, S.-X. WERY-PASKOFF, LOKOMBE-BOLOLA. La fréquence du parasitisme par *E. histolytica* dans des échantillons de population du Zaïre. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1975. 56 : 169-182.

41. T.F. JACKSON, K. GATHIRAM, A.E. SIMJEE. Serological study of antibody responses to the zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *Lancet*. 1985. 716-718.

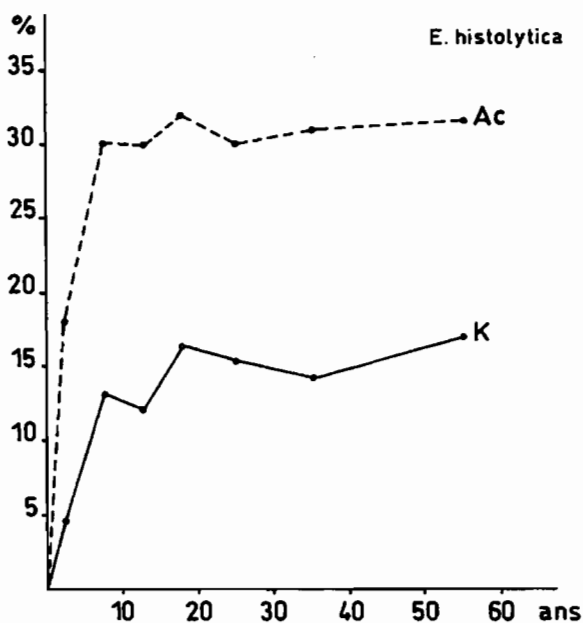


Figure 8 ■ Prévalence du portage des kystes à 4 noyaux (K) et sérologie (IFI) de l'amibiase (Ac) selon l'âge et le sexe, in : O. GUICHARD. *Étude séroépidémiologique de l'amibiase et de la giardiose dans la ville de N'Gaoundéré (Cameroun)*. Thèse pharmacie (Bordeaux II), 1995, n° 32, 75 p. 13 fig.

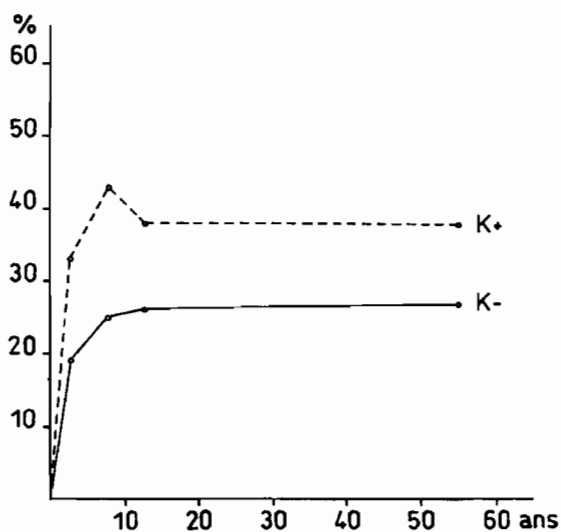


Figure 9 ■ Évolution des anticorps 5IFI chez les sujets émettant des kystes à 4 noyaux dans leurs selles (K+) et chez ceux n'en émettant pas (K-), in : O. GUICHARD. *Étude séroépidémiologique de l'amibiase et de la giardiose dans la ville de N'Gaoundéré (Cameroun)*. Thèse pharmacie (Bordeaux II), 1995, n° 32, 75 p. 13 fig.

tion à *E. histolytica* apparaît chez les sujets résidant en zone d'hyper-endémie qui présentent des anticorps spécifiques<sup>42</sup>.

En Afrique du Sud où la présence d'amibes dans la lumière intestinale est fréquente (prévalence 19,5 %), le pourcentage de porteurs de souches exprimant un zymodème pathogène est bas (0,9 %)<sup>43</sup>.

En résumé, aucune des méthodes habituellement utilisées, qu'elles soient parasitologiques ou immunologiques, ne permettent de se faire une idée de l'importance de l'amibiase dans une population. Les différentes méthodes doivent être combinées.

## 12. Prophylaxie

La prévention de l'amibiase en zone endémique est difficile et aléatoire. Elle fait partie des règles générales appliquées contre le « péril fécal », et dans une moindre mesure, contre le « péril hydrique ».

On se souviendra, par ailleurs, que toutes les affections microbiennes ou parasitaires négligées de l'intestin font le « lit » de l'amibiase.

### 12.1. Hygiène générale

Elle consiste surtout dans le lavage approfondi des mains (savon, brossage des ongles), la surveillance du personnel domestique (dépistage des porteurs de kystes à l'embauche), aménagement correct des toilettes, ou latrines...

Un traitement énergique de toutes les diarrhées banales (Intérix-Humagel®) sera entrepris.

L'amélioration des conditions de vie des collectivités (habitat, approvisionnement en eau) sera réalisée.

### 12.2. Hygiène alimentaire

Elle concerne :

- **La protection des eaux de boissons** : filtrage domestique sur filtres en porcelaine poreuse et protection de ces filtres contre les insectes, cafards en particulier. À défaut, ébullition.

- **La protection des aliments** : à consommer cuits. Les aliments crus feront l'objet d'un rinçage prolongé sous un jet puissant. Le broissage (radis) est indiqué.

Les mets préparés devront être protégés des mouches et des cafards (réfrigérateur, garde-manger, cloche grillagée). On s'abstiendra des plats cuisinés artisanalement, ainsi que des agapes dans les petits restaurants locaux.

Il n'existe pas de chimio-prophylaxie de l'amibiase pour les sujets séjournant en zone endémique. Tout au plus pourra-t-on conseiller aux voyageurs de courte durée la prise d'un amœbicide de contact à l'issue du séjour (Intrérix®, Bemarsal®) ce qui devrait éviter les crises et le danger de contamination de l'entourage<sup>44</sup>.

42. G. CHOUDHURI, V. PRAKASH, A. KRUMAR, S. KUMAR SHAHI, M. SHARMA. Protective immunity to *Entamoeba histolytica* infection in subjects with anti-amoebic antibodies residing in a hyperendemic zone. *Scand. J. Infect. Dis.* 1991. **23**, 771-776.

43. P.G. SARGEAUNT *et al.* Influence of geographical factors in the distribution of pathogenic zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1984. **78**, 96-106.

44. P.G. JANSSENS, M. VIVITS, J. VUYLSTEVE. *Médecine et hygiène en Afrique centrale. Fondation Roi Baudouin*, 1992. 1632 p. 27 cartes.



### 13. Autres amibes parasites pour l'homme<sup>45</sup>

Ces amibes peuvent être entéropathogènes ou commensales.

#### 13.1. *Entamoeba dispar* Brumpt, 1925

C'est une espèce différente d'*E. histolytica* bien qu'elle en soit morphologiquement indiscernable<sup>46</sup>. Dans la plupart des pays, il existe en effet un grand nombre de porteurs de kystes à quatre noyaux mais le nombre de cas de dysenterie amibienne est faible.

#### 13.2. *Entamoeba hartmanni* von Prowazek, 1912

Elle a aussi de grosses similitudes avec *E. histolytica* en ce qui concerne la morphologie mais elle est de plus petite taille. Et il s'agit bien d'une espèce à part car on trouve fréquemment des infestations avec cette « petite forme » mais, chez ces sujets, on n'observe jamais non plus d'amibiase maladie.

#### 13.3. *Entamoeba polecki* von Prowazek, 1912

Décrite chez un enfant à Saipan, elle est communément rencontrée dans l'intestin des porcs et des singes. Des cas humains ont été rapportés en Californie et en Nouvelle Guinée surtout, où le porc joue un rôle important dans la vie économique et culturelle des habitants. Le trophozoïte ressemble à celui d'*E. coli* mais le kyste est le plus souvent mononucléé, plus rarement binucléé, avec quelques inclusions fortement colorées par l'hématoxyline. Le matériel chromatinien polymorphe est abondant, granuleux ou compact. Le pouvoir pathogène est faible ou nul et l'amibe est sensible au métronidazole<sup>47</sup>.

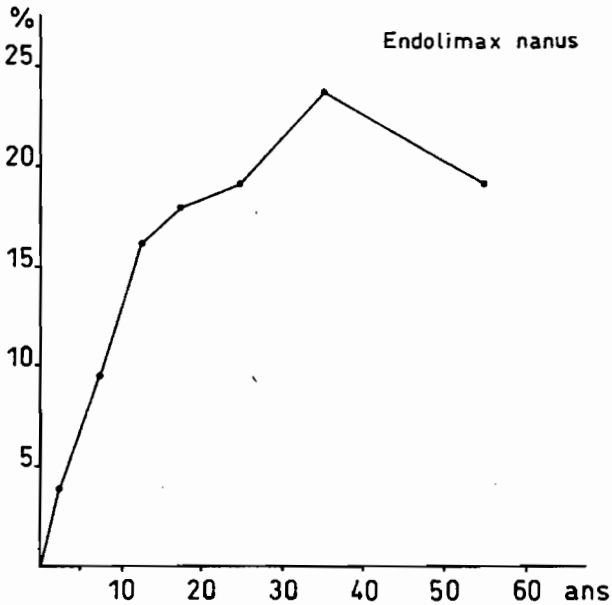
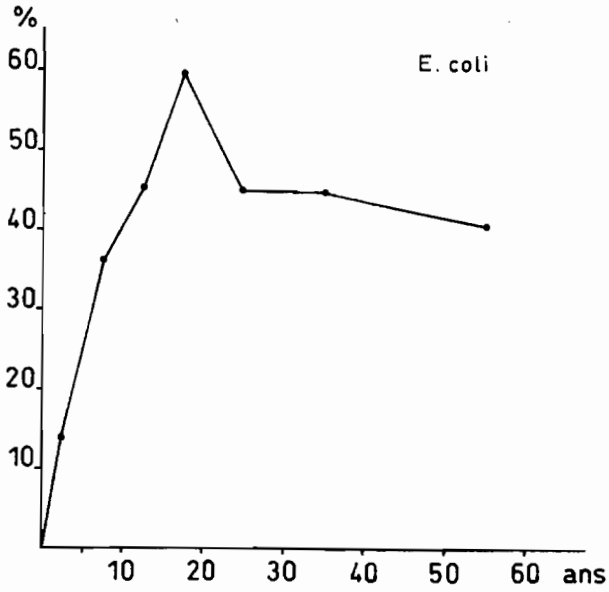
#### 13.4. *Entamoeba coli* (Grassi, 1879)

C'est un parasite répandu dans le monde entier, plus fréquent néanmoins dans les pays chauds et humides. La forme trophozoïte s'observe dans les selles diarrhéiques ou après purgation saline et la forme kystique dans les selles moulées. C'est une amibe apathogène de la lumière intestinale qui n'attaque pas la muqueuse intestinale et végète à sa surface. Elle pourrait provoquer des irritations, à l'origine de certains déséquilibres du système neuro-végétatif. Il semble plutôt qu'elle prolifère à l'occasion de déséquilibres apparaissant dans la flore intestinale. Le portage des kystes dans les populations affecte l'aspect d'une parasitose d'accumulation (figure 10). On se débarrasse d'*E. coli* en modifiant le chimisme intestinal.

45. J.-J. ROUSSET, C. GAUDEBOUT, A.-M. ROUSSET-THEVENOUX, M. BINELLI-VILAPLANA. Interrelations épidémiologiques entre protozoaires intestinaux et contagé direct. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994. **87** : 112-116.

46. J.-C. PETITHORY, L. BRUMPT, F. ARDOUIN. *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903 et *Entamoeba dispar* E. Brumpt, 1925 sont deux espèces d'amibes différentes. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993. **86** : 506.

47. L. CHACIN-BONILLA. Successful treatment of human *E. polecki* infection with metronidazole. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1980. **29** : 521-523.



Figures 10 et 11 ■ Élimination des kystes en fonction de l'âge dans les selles des habitants d'un quartier de N'Gaoundéré (Adamaoua) Cameroun, in : M. SEYDOU. *Portage des kystes de protozoaires intestinaux dans un quartier de la ville de N'Gaoundéré (Cameroun). Effets du traitement de masse de la population par l'albendazole (Zentel-R)*. Mémoire pour le diplôme interuniversitaire de spécialité/biologie (Bordeaux II), 1995. 36 p. 10 fig.

### 13.5. *Endolimax nanus* Brug, 1918

C'est une petite amibe cosmopolite qui, dans certains environnements, est aussi fréquente qu'*E. coli*. Elle vit dans la lumière du gros intestin, essentiellement au niveau du caecum et le portage des kystes dans les populations est caractérisé par une prévalence d'autant plus élevée que les sujets sont plus âgés (*figure 11*) comme avec les autres amibes qui sont toutes à l'origine d'un parasitisme d'accumulation.

### 13.6. *Iodamoeba butschlii* Dobell, 1919

Très répandue dans le monde, elle est beaucoup moins courante qu'*E. coli* ou *E. nanus*. Elle habite la lumière du gros intestin et se nourrit de bactéries. Elle est apathogène.

### 13.7. *Dientamoeba fragilis* Jepps et Dobell, 1918

Elle est actuellement classée parmi les Flagellés malgré son nom de genre et sa morphologie évocatrice à type d'« amibe » de petite taille, activement mobile, à pseudopodes hyalins, lobés ou triangulaires, avec un ou deux noyaux comportant 4 à 8 granules de chromatine. Il n'y a pas de formes kystiques. Le parasite habite la lumière du gros intestin, du caecum au rectum, et se loge fréquemment dans les sécrétions muqueuses des cryptes glandulaires, occasionnant une irritation superficielle de la muqueuse avec diarrhée. L'affection doit être traitée <sup>48</sup>(traitement antiamibien standard).

---

48. N. SAWANG JAROEN, R. LUKE, P. PROCIV. Diagnosis by foecal culture of *Dientamoeba fragilis* infections in Australian patients with diarrhoea. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993. **87** : 163-165.

## GIARDIOSE

### 14. Définition

La giardiose (CIM 007.1) est une protozoose intestinale due à la présence dans le duodénum d'un flagellé, *Giardia intestinalis* (Lambl, 1859) Blanchard, 1888 ; syn. *Giardia lamblia* Stiles, 1914.

Dans le cas le plus général, la présence de *Giardia*<sup>49</sup> dans le duodénum ne provoque aucun trouble mais le parasite s'avère souvent pathogène, notamment chez les enfants.

### 15. Historique

Vu pour la première fois en 1681 par Leeuwenhoek, l'inventeur du microscope, dans ses propres selles, *Giardia intestinalis* est un parasite cosmopolite, plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte et plus souvent rencontré dans les pays chauds que dans les pays froids.

### 16. Morphologie

Le trophozoïte est arrondi à la partie antérieure, pointu à la partie postérieure. Il est convexe dorsalement, concave ventralement et la moitié de la région ventrale antérieure est déprimée en forme de ventouse. Binuclé et symétrique, ce protozoaire présente 4 paires de flagelles et de blépharoplastes. On distingue une paire latérale de flagelles croisés, une paire d'axonèmes postérieurs, une paire centrale de flagelles, une paire latérale de flagelles non-croisés. Il n'y a pas d'axostyle. Les corps en virgule sont assimilés à des corps parabasaux (*figure 12*). L'ultrastructure de *Giardia* est assez complexe. Elle a été décrite par Kulda et Nohynkova<sup>50</sup> 1978.

Le kyste présente une forme ovale, une paroi à double contour et l'on distingue à l'intérieur 4 noyaux antérieurs. Les corps parabasaux et les filaments qui persistent à l'intérieur du kyste sont disposés en paires plus ou moins parallèles aux extrémités arrondies, qui constituent probablement les axonèmes des flagelles qui se seraient rétractés au moment de l'enkystement.

49. R.C.A. THOMPSON, J.A. REYNOLDSON, A.J. LYMBERY. *Giardia : from molecules to disease. Cab International*, (Cambridge, 1994), 394 p.

50. J. KULDA, E. NOHYNKOVA. Flagellates of the human intestine. *Parasitic Protozoa*, Academic Press, New York, 1978, vol. 2 : 1-138.

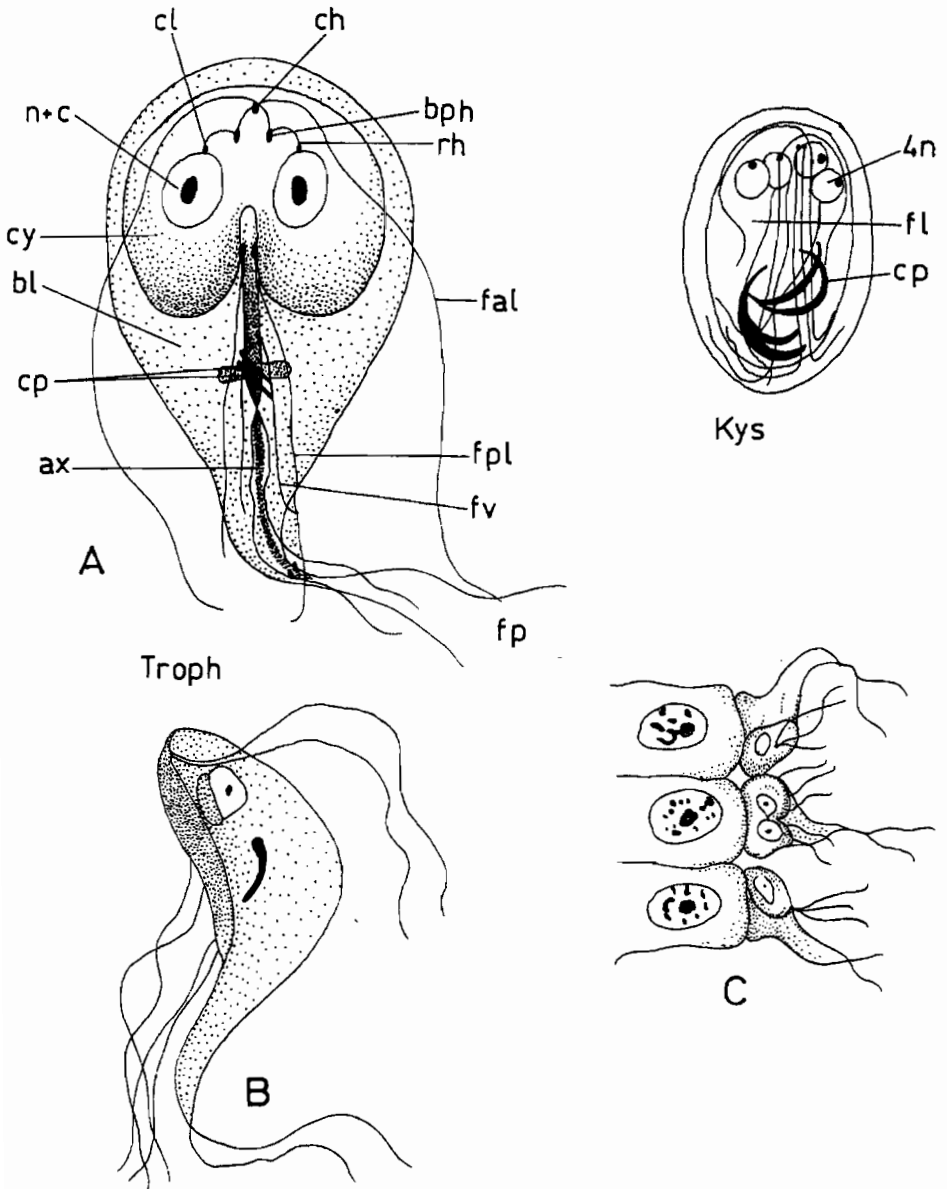


Figure 12 ■ *Giardia intestinalis*.

Troph : trophozoïtes (A : face, B : profil, C : fixés à la muqueuse duodénale).  
kys : kyste.

## 17. Biologie

La localisation principale de *G. intestinalis* est au niveau des cryptes duodénales, donc en milieu acide. Dans les selles franchement diarrhéiques, on trouve généralement *G. intestinalis* sous la forme trophozoïte. L'enkystement se produit au cours du transit intestinal, au fur et à mesure que les selles se déshydratent. Dans les selles pâteuses, on rencontre fréquemment des *Giardia* en voie d'enkystement. Les formes prékystiques ont 2 noyaux, les formes kystiques mûres en ont 4.

## 18. Physiopathologie

*Giardia intestinalis* vit fixé par sa ventouse aux entérocytes. Dans la giardiose, les lésions muqueuses résultent du dommage causé à la bordure en brosse de l'entérocyte<sup>51</sup>. L'adhérence et la multiplication *in vitro* des parasites ont été étudiées en culture en présence de cellules humaines provenant d'un carcinome du côlon<sup>52</sup>. La cytoadhérence serait médiée par des lectines de membrane du parasite<sup>53</sup>.

Le parasitisme dû à *G. intestinalis* peut être asymptomatique ou provoquer une diarrhée aiguë ou chronique avec, ou sans malabsorption. La malabsorption des graisses et d'autres nutriments est décrite dans la giardiose<sup>54</sup>. Les désordres du métabolisme des graisses ont été attribués au rôle de barrière à absorption joué par le parasite, à l'altération de la muqueuse intestinale qu'il provoque par son action irritative et à la captation des sels biliaires<sup>55</sup>. La déconjugaison des sels biliaires serait due à la prolifération excessive des bactéries dans l'intestin grêle, fréquemment observée dans la giardiose. L'inhibition directe de la lipase pancréatique et de la trypsine par les trophozoïtes de *Giardia* a été observée *in vitro*<sup>56</sup>. Le mécanisme par lequel *Giardia* provoque la stéatorrhée observée chez certains malades n'est pas précisé car on ne sait pas si le parasite inhibe la digestion ou l'absorption des graisses. Chez le jeune rat allaité, expérimentalement parasité<sup>57</sup>, la digestion des lipides neutres n'est pas affectée.

51. M.J.G. FARTHING. Pathogenesis of giardiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993. **87** (suppl. 3). 17-21.

52. L. FAVENNEC, C. CHOCHILLON, D. MEILLET, D. MAGNE, J. SAVEL, D. RAICHVARG J.G. GOBERT. Adherence and multiplication of *G. intestinalis* on human enteroocyte-like differentiated cells *in vitro*. *Parasitol. Res.* 1990. **76** : 581-584.

53. D. MAGNE, L. FAVENNEC, C. CHOCHILLON, A. GORENFLOT, D. MEILLET, N. KAPEL, D. RAICHVARG, J. SAVEL, J.-G. GOBERT. Role of cytoskeleton and surface lectins in *Giardia duodenalis* attachment to Caco 2 cells. *Parasitol. Res.* 1991. **77** : 659-662.

54. P.H. KATELARIIS, M.J. FARTHING. Diarrhoea and malabsorption in giardiasis : a multifactorial process ? *Gut.* 1992. **33**. 295-297.

55. C.E. HALLIDAY, C. CLARK, M.J. FARTHING. *Giardia* bile salt interaction *in vitro* and *in vivo*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1988. **82** : 428-432.

56. F. SEOW, P. KATELARIIS, M. NGU.

The effect of *Giardia lamblia* trophozoites on trypsin, chymotrypsin and amylase *in vitro*. *Parasitology.* 1993. **106** : 233-238.

57. D. MAGNE, C. CHOCHILLON, L. FAVENNEC, N. KAPEL, J. SAVEL, J.-G. GOBERT. Intestinal lipid metabolism in sucking rats infected with *Giardia duodenalis*.

*Parasitol. Res.* 1994. **80** : 528-530.

La plus ou moins grande virulence des souches de *Giardia*, variant d'une zone géographique à l'autre, peut expliquer les variations de pouvoir pathogène observées cliniquement<sup>58</sup>.

## 19. Culture

La reproduction de *Giardia intestinalis* dans les cultures est assez difficile à obtenir mais elle est néanmoins possible sur des milieux complexes. L'inoculum doit être massif<sup>59</sup> 60. Le milieu BIS 33 « Mexico » utilisé pour la culture axénique d'*Entamoeba histolytica* (souche HM 1) convient aussi à la culture de *G. intestinalis* (cf. § 4.5) en utilisant la solution saline seule, additionnée de bile de bœuf desséchée (75 mg/100 ml de milieu salin) : milieu de Keister modifié (milieu synthétique sans vitamines, enrichi de bile : *ATCC catalog of Protists*, 18<sup>e</sup> éd., 1993 (Algae Protozoa p. 73)).

## 20. Immunologie

Une technique d'immunofluorescence indirecte inspirée de celle de Vivesvara *et al.*<sup>61</sup> est adaptable à la détection des anticorps dans les sérums mais aussi sur des éluats de sang sec conservé sur papier buvard (microméthode fréquemment utilisée en épidémiologie sur de grandes séries).

L'antigène utilisé provient de la souche de *Giardia* Portland I (ATCC 30888) mise en culture axénique sur un milieu à base de bile dérivé du milieu de Keister.

L'entretien de la souche en tube demande un renouvellement du milieu de culture 2 fois par semaine. Pour cela, les tubes des différents portoirs présentant une culture confluyente sont agités de façon à remettre en suspension les *Giardia* adhérents à la surface plane des tubes, puis sont repiqués dans deux nouveaux tubes contenant le milieu de Keister.

Les tubes qui ne servent pas au repiquage vont permettre la récupération des trophozoïtes en vue de réaliser les lames d'immunofluorescence. Ces tubes sont tout d'abord vidés de leur contenu après retournement (afin d'éliminer les trophozoïtes morts ayant sédimenté au fond des tubes), puis remplis d'eau distillée et mis à +4 °C pendant 30 min. Les *Giardia* collés aux parois se détachent alors et se remettent en suspension. Il suffit ensuite de centrifuger la suspension et de récupérer le culot riche en trophozoïtes vivants.

Pour réaliser les lames d'immunofluorescence, 10 µl d'une suspension de trophozoïtes ajustée à environ 3.10 puissance 4/ml est déposée sur chacun des puits. Le séchage dure toute une nuit à température ambiante. Les lames peuvent être ensuite utilisées dès le lendemain ou congelées pour une utilisation ultérieure.

En cas de réaction positive, on observe une fluorescence verte caractéristique au niveau du corps des trophozoïtes et des flagelles. Dans les réactions négatives, il peut persister une fluorescence localisée au corps du protozoaire, mais jamais au niveau des flagelles.

58. T.E. NASH, D.A. HERRINGTON & G. A. LOSONSKY. Experimental human infection with *Giardia lamblia*. *J. Infect. Dis.* 1987. **156** : 974-984.

59. E.A. MEYER. *G. lamblia*: isolation and axenic cultivation. *Exp. Parasitology*. 1976. **39** : 101-105.

60. G.S. VIVESVARA. Axenic growth of *G. lamblia*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1980. **74** : 213-215.

61. G.S. VIVESVARA, P.D. SMITH, G.R. HEALY, W.R. BROWN. An immunofluorescence test to detect serum antibodies to *Giardia*. *Ann. Intern. Med.* 1980. **93** : 802-804.

Dans la giardiose, l'immunité humorale systémique est stimulée comme l'indique l'augmentation des concentrations sériques des IgG, IgA, IgM. Des valeurs élevées en anticorps IgG et IgA anti-*Giardia* ont d'ailleurs été observées chez des malades atteints de giardiose de courte durée<sup>62</sup>. En revanche, dans les formes chroniques la concentration sérique des IgG est significativement plus faible. *In vitro*, des anticorps anti-*Giardia* participent au phénomène de cytotoxicité cellulaire en présence de polynucléaires humains. Les IgM des malades induisent la lyse des trophozoïtes par activation de la voie classique du complément<sup>63</sup>. Les IgA sécrétoires, en masquant certains antigènes, diminuent l'adhérence des *Giardia*. Le déficit en IgA observé chez certains malades donne des giardiases intractables qui durent toute la vie. Et pour ce qui est de la participation de l'immunité à médiation cellulaire, les macrophages ont un rôle de présentation de l'antigène au niveau des plaques de Peyers, stimulant les lymphocytes T-CD 4<sup>64</sup>. Bien que l'organisme se défende de l'infestation par le biais de l'immunité humorale et cellulaire, il semble que *Giardia* s'en protège par un mécanisme de variation antigénique<sup>65</sup>, ce qui expliquerait les récurrences (échappement à l'immunité).

Les souches de *G. intestinalis* en cultures axéniques permettent de préparer des antigènes qui peuvent être utilisés pour des enquêtes séroépidémiologiques<sup>66</sup>. Le test Elisa (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), effectué en utilisant comme antigène un extrait de *Giardia* de culture isolé à partir de la souche locale, permet de répartir les résidents testés en sujets asymptomatiques et symptomatiques, identifiés par un taux élevé d'immunoglobulines IgG, taux plus significatifs que ceux des IgM et des IgA pour ce type d'enquête.

## 21. Pathogénèse et symptomatologie

*Giardia intestinalis* ne provoque des troubles que lorsque les parasites sont présents en très grand nombre. Et la giardiose se présente alors comme une duodénite parasitaire. Elle se caractérise par des douleurs épigastriques, de la flatulence (accumulation de gaz dans l'intestin), une diarrhée chronique (stéatorrhée mucograisseeuse) avec absence de sang, des troubles neurovégétatifs et une perte de poids (déshydratation) et d'appétit.

Le contact étroit du parasite avec l'épithélium intestinal est réalisé par un phénomène mécanique de ventouse mais aussi chimiquement, par l'entremise d'une lectine de PM 30 000 localisée à la surface du trophozoïte, interagissant avec les

62. I.C. ROBERT-THOMSON, ANDERS. Serum antibodies in adults with giardiasis. *Gastroenterology* 1981. **80** : 1262.

63. M. DEGUCCI, F.D. GILLIN, I. GIGLI. Mechanism of killing of *Giardia lamblia* trophozoites by complement. *J. Clin. Invest.* 1987. **79** : 1296-1302.

64. M.F. HEYWORTH. Immunology of *Giardia* and *Cryptosporidium* infections. *J. Infect. Dis.* 1992. **166** : 465-472.

65. T.E. NASH, D.A. HERRINGTON, M.M. LEVINE, J.T. CONRAD, J.W. MERRIT. Antigenic variation of *Giardia lamblia* in experimental human infection. *J. Immunol.* 1990. **144** : 4362-4369.

66. J.L. ISAAC-RENTON, L.F. LEWIS, C.S. ONG, M.F. NULSEN. A second community outbreak of waterborne giardiasis in Canada and serological investigation of patients. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994. **88** : 395-399.



cellules épithéliales<sup>67</sup>. Et l'hypothèse a été émise<sup>68</sup> que la cible des anticorps est bien cette lectine, avec comme conséquence l'inhibition de l'attachement du trophozoïte à l'épithélium et son expulsion de l'intestin grêle. C'est le rôle joué, sans doute, par les IgA retrouvées dans les sécrétions intestinales.

Outre l'envahissement du duodénum, les *Giardia* peuvent coloniser la vésicule biliaire. Il peut s'en suivre une cholécystite concomitante dont le retentissement sur les fonctions hépatobiliaires se manifeste par un état nauséux.

Chez l'enfant, les troubles intestinaux peuvent être plus intenses que chez l'adulte, avec selles fréquentes, semi-liquides de couleur chamois. La giardiose peut entraîner une véritable anorexie, un état de nervosité et un véritable syndrome de malabsorption.

## 22. Modalités de la transmission

La transmission se fait par ingestion *per os* de kystes provenant de selles de porteurs. Il est vraisemblable que l'infestation survient par contact direct par l'intermédiaire des mains sales ou souillées de terre, mais aussi par l'eau.

## 23. Prévalence de l'infestation

L'étude systématique du portage des kystes de protozoaires intestinaux parasites de l'homme indique des taux généralement plus élevés dans les régions à pluviométrie forte<sup>69</sup> et montre, par l'analyse de la répartition des porteurs en fonction de l'âge, que *Giardia intestinalis* est essentiellement un parasite de l'enfant. A N'Gaoundéré (Nord Cameroun), la prévalence dépasse 30 % chez les enfants de 5 à 9 ans et régresse ensuite rapidement pour atteindre des valeurs extrêmement basses chez les adultes (*figure 13*) ; il est difficile de savoir si la prévalence élevée de la giardiose dans la population enfantine est due à une plus forte exposition à l'ingestion de kystes et si la décroissance du portage des kystes observée chez l'adulte correspond à l'acquisition d'une immunité. Mais il est important de noter que le phénomène s'observe aussi dans d'autres communautés que celle de N'Gaoundéré, telles que celle de Mirpur au Bangladesh, où Hall<sup>70</sup> 1994 obtient des courbes de prévalence selon l'âge tout à fait analogues à celles de N'Gaoundéré en ce qui concerne *Giardia*.

67. H.D. WARD, B.I. LEV, A.V. KANE, G.T. KEUSCH, M.E. PEREIRA. Identification and characterization of taglin, a mannose 6-phosphate binding, trypsin-activated lectin from *Giardia lamblia*. *Biochemistry*, 1987. 26 : 8669-8675.

68. M.F. HEYWORTH. Biological significance of *Giardia* - specific antibodies. *West. J. Med.* 1990. 152 : 293-295.

69. A. BELLO. *Étude coprologique des helminthes et des protozoaires intestinaux dans trois villages du Sud-Est du Cameroun. Mémoire DIS biol. méd.*, (Bordeaux II). 1992. 33 p. 12 fig.

70. A. HALL. *Giardia* infection : epidemiology and nutritional consequences, in : R.C.A. THOMPSON, J.A. REYNOLDS, A.J. LYMBERY. *Giardia : from Molecules to Disease*. Cab. International Pbl. 1994, 294 p. 30 fig.

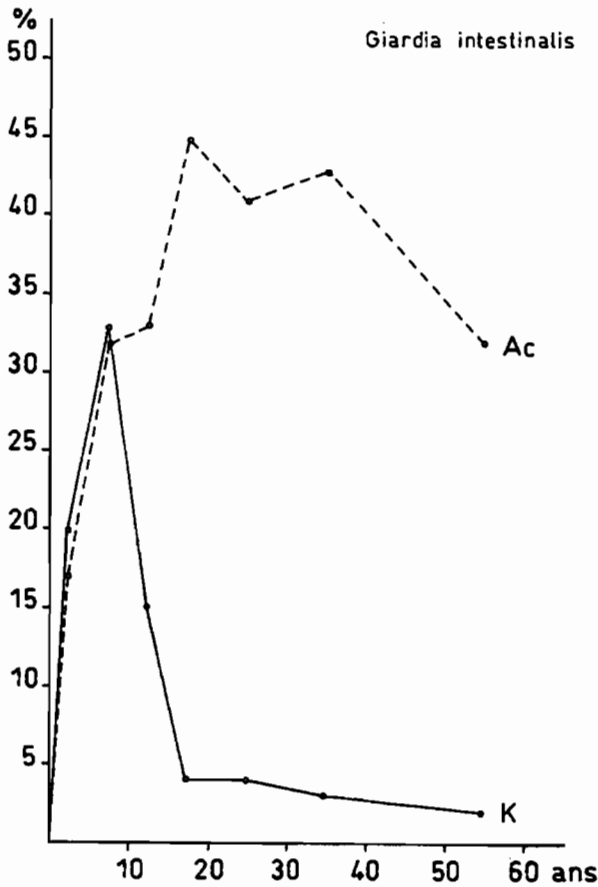


Figure 13 ■ Prévalence de la giardiose selon l'âge et le sexe d'après l'élimination des kystes dans les selles (K) et d'après les anticorps IFI (Ac) dans la population de N'Gaoundéré (Nord-Cameroun), in : O. GUICHARD. *Étude séroépidémiologique de l'amibiase et de la giardiose dans la ville de N'Gaoundéré* (Cameroun). Thèse pharmacie (Bordeaux II), 1995, n° 32, 75 p. 13 fig.

Bien que *Giardia intestinalis* ne soit pas considéré comme un parasite invasif, il suscite la formation d'anticorps à des taux élevés (figure 14) dans les populations en pays d'endémie. Ces anticorps sont plus fréquemment rencontrés chez les sujets émettant des kystes que chez ceux n'en émettant pas (figure 15). Et à la différence de ce que l'on observe pour l'amibiase qui se présente comme une parasitose d'accumulation, la giardiose apparaît comme une maladie à prémunition au cours de laquelle il se développe avec le temps dans la population une immunité concomitante, avec des taux d'anticorps élevés chez l'adulte correspondant à un faible parasitisme intestinal.

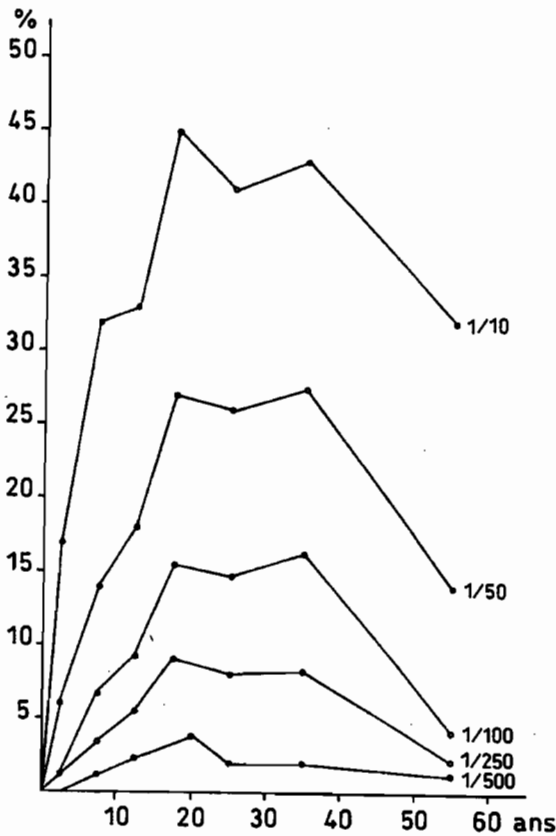


Figure 14 ■ Séro-prévalence d'après l'âge selon le seuil de positivité de la réaction d'IFI choisi (Ag. : *Giardia intestinalis*) dans la population de N'Gaoundéré (Nord-Cameroun), in : O. GUICHARD. *Étude séroépidémiologique de l'amibiase et de la giardiose dans la ville de N'Gaoundéré* (Cameroun). Thèse pharmacie (Bordeaux II), 1995, n° 32, 75 p. 13 fig

Dans l'espèce humaine, *Giardia* est un parasite infantile<sup>71</sup>. Chez les jeunes animaux de ferme, les veaux et les poulains<sup>72</sup>, des phénomènes analogues relatifs à la prévalence ont été observés et il semble que des phénomènes immunologiques semblables à ceux que l'on observe dans les populations humaines soient la règle, sans présumer de l'unicité ou de la pluralité des souches ou espèces de *Giardia* en cause. Il n'y a pas en effet de preuve formelle que la giardiose soit une zoonose et que les *Giardia* parasites des animaux soient pathogènes pour l'homme<sup>73</sup>. Outre *Lambli* *intestinalis* (Lambl), de nombreuses espèces du genre ont été rapportées chez des animaux domestiques, *L. canis* (Hegner), *L. cati* (Deschiens) syn. *L. felis* (Hegner), *L. bovis* (Fantham), *L. equi* (Fantham), *L. caprae* (Nieschulz), *L. cuniculi* (Ben-

71. J.-J. ROUSSET, C. GAUDEBOUT, A.-M. ROUSSET-THEVENOUX, M. BINELLI-VILAPLANA. Interrelations épidémiologiques entre protozoaires intestinaux et contact direct. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994. 87 : 112-116.

72. L. XIAO. *Giardia* infection in farm animals. *Parasitology Today.* 1994. 10 : 436-438.

73. F. DOFLEIN et E. REICHENOW. *Lehrbuch der Protozoenkunde.* Verlag Gustav Fischer, 1928. 862 p. 823 fig.

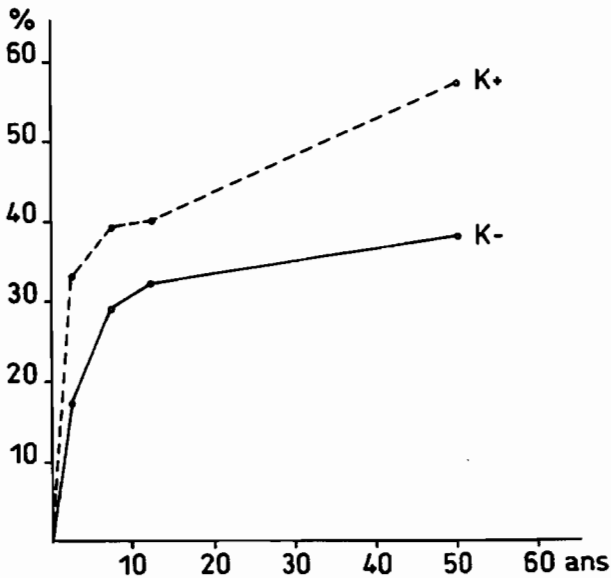


Figure 15 ■ Évolution des anticorps (IFI) chez les sujets émettant des kystes de *Giardia* dans leurs selles (K+) et chez ceux n'en émettant pas (K-) in : O. GUICHARD. *Étude séroépidémiologique de l'amibiase et de la giardiose dans la ville de N'Gaoundéré* (Cameroun). Thèse pharmacie (Bordeaux II), 1995, n° 32, 75 p. 13 fig

sen)... ainsi que chez des rongeurs sauvages ou domestiques, *L. muris* (Grassi), *L. caviae* (Hegner)...

## 24. Diagnostic

L'examen microscopique direct des prélèvements de selles pâteuses ou liquides, voire même stéatorrhéiques, montre les trophozoïtes dont les mouvements et la morphologie sont caractéristiques. Les kystes sont vus à l'enrichissement par les méthodes biphasiques dans les selles moulées. Le tubage duodénal montre des trophozoïtes. Les kystes peuvent être aussi décelés en faisant appel à une technique par immunofluorescence directe et les anticorps circulants par une technique Elisa<sup>74</sup>. Des coproantigènes peuvent être aussi décelés<sup>75, 76</sup>.

Il n'y a pas de modifications hématologiques ou, ce qui est exceptionnel pour une protozoose, de l'hypéréosinophilie.

74. M.H. AL-TUKHI, J.-P. ACKERS, M.-N. AL-AHDAL, W. PETERS. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-*Giardia* specific immunoglobulin G in filter paper blood samples. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993. **87** : 36-38.

75. R.M. HOPKINS, P. DEPLAZES, B.P. MELONI, J.A. REYNOLDS, R.C. THOMPSON. A field and laboratory evaluation of a commercial ELISA for the detection of *Giardia* copro antigens in humans and dogs. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993. **87** : 39-41.

76. A.J. GOLDIN, A. HALL, R.N. SARKER, D.C. WARHUST, M.A. MILES. Diagnosis of *Giardia duodenalis* infection in Bangladeshi infants: fecal antigen capture Elisa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993. **87** : 428-432.

Aux rayons X, il y a une hypermotilité au niveau du duodénum et du jéjunum et le liseré bordant la muqueuse est défectueux.

## 25. Traitement

Dans la plupart des cas, la chloroquine permet de se débarrasser des *Giardia* mais les imidazolés sont plus efficaces. Il s'agit des mêmes médicaments et des mêmes posologies que celles qui sont utilisées pour le traitement de l'amibiase intestinale aiguë. Ces médicaments sont aussi efficaces sur le portage des kystes<sup>77</sup>.

Un autre imidazolé, l'albendazole<sup>78</sup> généralement utilisé comme anthelminthique, est efficace pour réduire le portage des kystes de *Giardia* dans les populations où le parasite est endémique lors des traitements de masse des populations (figure 16). Le produit a été utilisé pour le traitement de malades atteints de giar-

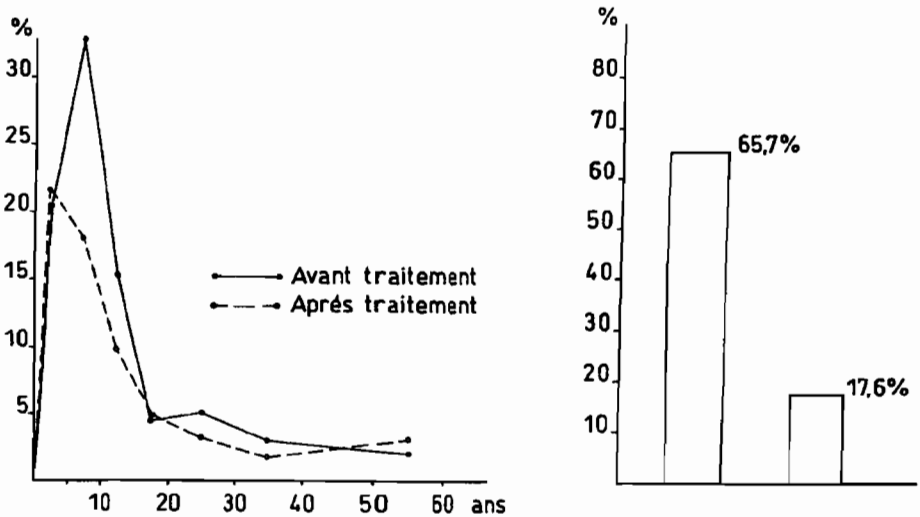


Figure 16 ■ Prévalence de la giardiose avant et après traitement par l'albendazole et taux de réduction du parasitisme par *G. intestinalis*, observés chez 67 sujets traités par l'albendazole à la dose de 400 mg après le premier examen coprologique et traités six mois plus tard avec une nouvelle dose de 400 mg d'albendazole. L'examen coprologique de contrôle, effectué six mois après la deuxième prise de médicament, montre que 44 sujets sont négatifs. Le taux de réduction du parasitisme est donc de  $44/67 = 65,7\%$ . Mais lorsqu'on considère les prévalences globales de la giardiose avant ( $120/846 = 14,2\%$ ) et après traitement ( $112/956 = 11,7\%$ ), on constate que le taux effectif de réduction du parasitisme pour l'ensemble de la population est beaucoup plus faible ( $2,5/14,2 = 17,6\%$ ) en raison, semble-t-il, des réinfestations survenues dans l'intervalle des six mois séparant le deuxième traitement de masse de l'examen de contrôle, in : M. SEYDOU. Portage des kystes de protozoaires intestinaux dans un quartier de la ville de N'Gaoundéré (Cameroun). Effets du traitement de masse de la population par l'albendazole (Zentel®).

Mémoire pour le diplôme interuniversitaire de spécialité/biologie (Bordeaux II). 1995. 36 p. 10 fig.

77. R. MOYOU-SOMO et I. DIENG. Fréquence des protozoaires intestinaux chez les écoliers de la région de Kimba (Sud-Ouest Cameroun). Effets du traitement par l'ormidazole-Tibéral®. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993. **86** (Suppl. 5 bis). 511.-

78. Zentel® - SmithKline - Beecham, comprimés dosés à 400 mg d'albendazole.

diose <sup>79, 80</sup> à la dose de 400 mg/jour pendant 3 à 5 jours, sans effets secondaires, en déparasitant 75 à 95 % des sujets traités selon que la prise du médicament est poursuivie 3, 4 ou 5 jours consécutifs. La mépacrine (Zuinacrine® Chimos - LBF), comprimés à 100 mg est toujours utilisée pour le traitement des giardioses rebelles à la dose de 300 mg/j pendant 7 jours.

## 26. Autres flagellés intestinaux

Il s'agit de protozoaires peu pathogènes ou commensaux.

### 26.1. *Chilomastix mesnili* (Wenyon, 1910) Alexeieff, 1912

Il a une répartition cosmopolite, mais il est plus fréquent dans les pays chauds que dans les pays froids.

Le trophozoïte asymétrique, tordu en spirale, se déplace par battements des flagelles antérieurs et en se tordant sur lui-même (*figure 17*). Le kyste est en forme de poire. La culture sur milieu de Dobell est assez facile. Le protozoaire se nourrit de bactéries et se multiplie par division binaire.

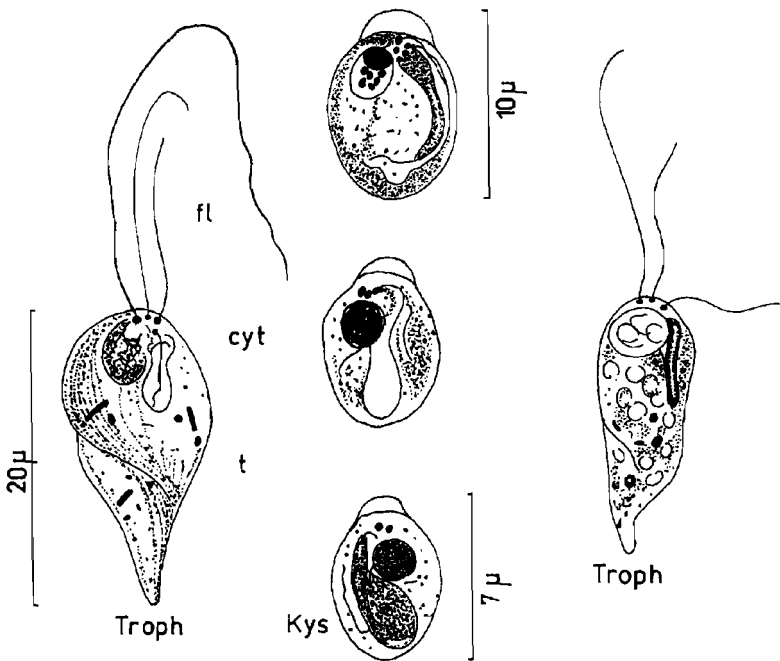


Figure 17 ■ *Chilomastix mesnili*, d'après DOFLEIN et REICHENOW  
 troph. : trophozoïte (fl : flagelle, cyt : cytoplasme).

79. A. HALL, R. NAHAR. Albendazole as a treatment of infections with *Giardia duodenalis* in children in Bangladesh. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993. **87** : 84-86.

80. J.A. UPCROFT, P. UPCROFT. Drug resistance and *Giardia*. *Parasitology Today.* 1993. **9** : 187-190.

*C. mesnili* habite la région cœcale et l'enkystement se produit au cours du transit. Les trophozoïtes s'observent dans les selles liquides, les kystes dans les selles mouillées. Peu pathogène, le protozoaire pourrait être à l'origine d'un syndrome colitique mais ceci est exceptionnel. Le traitement, généralement inutile, fait appel aux imidazolés en cas de diarrhée.

### 26.2. *Trichomonas hominis* (Davaine, 1860) Leuckart, 1879

C'est de loin le parasite le plus fréquent (*figure 18*) des trichomonas de l'intestin de l'homme. Il mesure 5 à 15  $\mu$  de diamètre et possède 4 flagelles antérieurs. *Tritrichomonas faecalis* Cleveland, 1920 n'en possède que 3 (*figure 19*) alors qu'on en trouve 5 chez *Pentatrichomonas ardin delteilii* (Derrieu et Raynaud, 1914) Kofoid et Swezy, 1923. Actuellement, la plupart des auteurs considèrent néanmoins ces deux dernières espèces comme synonymes de *T. hominis*.

*T. hominis* est probablement l'hôte le plus commun et le plus cosmopolite des flagellés intestinaux de l'homme, bien qu'on ne le rencontre que dans les selles diarrhéiques. Le trophozoïte est la seule forme connue.

L'habitat normal de *T. hominis* est le gros intestin de l'homme et de quelques autres espèces de primates, où il se nourrit de bactéries. Les mouvements sont caractéristiques et provoqués par les battements des flagelles antérieurs, associés à l'action de la membrane ondulante.

La culture est assez facile sur milieu de Dobell à 25 °C. La multiplication se fait par bipartition longitudinale.

On rencontre surtout les trichomonas dans les pays chauds, chez les sujets ingérant de grandes quantités de légumes et de fruits, produisant ainsi un catarrhe faisant apparaître des trichomonas mobiles dans les selles molles. Chez les immunodéprimés, certains trichomonas peuvent envahir les tissus<sup>81</sup> ou les cavités<sup>82</sup>.

Généralement inutile, le traitement peut faire appel aux imidazolés anti-amibiens, mais il consiste surtout à rééquilibrer la flore intestinale.

### 26.3. *Enteromonas hominis* da Fonseca, 1915

C'est un petit protozoaire largement répandu dans les régions tropicales où on le rencontre dans les selles diarrhéiques. Le trophozoïte hyalin et de petite dimension est en forme de poire avec 3 flagelles antérieurs et un postérieur (*figure 20*). Les kystes à 2 ou 4 noyaux, ont des parois bien définies. Le parasite vit dans la lumière du gros intestin à l'état commensal.

### 26.4. *Retortomonas intestinalis* Wenrich, 1932

Il est assez commun dans les pays chauds, possède deux flagelles antérieurs et un cytostome. Le kyste est piriforme. Il ne semble pas que l'espèce soit pathogène. *Retortomonas sinensis* est une autre espèce du genre, un peu plus grande (13  $\mu$ m) avec torsion du trophozoïte sur lui-même et kyste ellipsoïde plutôt que piriforme.

81. L. ABED, J. DELEMOTTE, R. MARIIL., K. TORDJMAN et C. RIPERT. Localisation pleuro-pulmonaire du *Trichomonas*. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1966, 59 : 962-964.

82. A. RENAULT, D. QUINIO, S.A. LOZAC'H, M. POTARD, O. MASURE et J. M. BOLES. Sinusite maxillaire à *Trichomonas* chez un sidéen. *Méd. Mal. Infect.* 1995, 25 : 1-4.

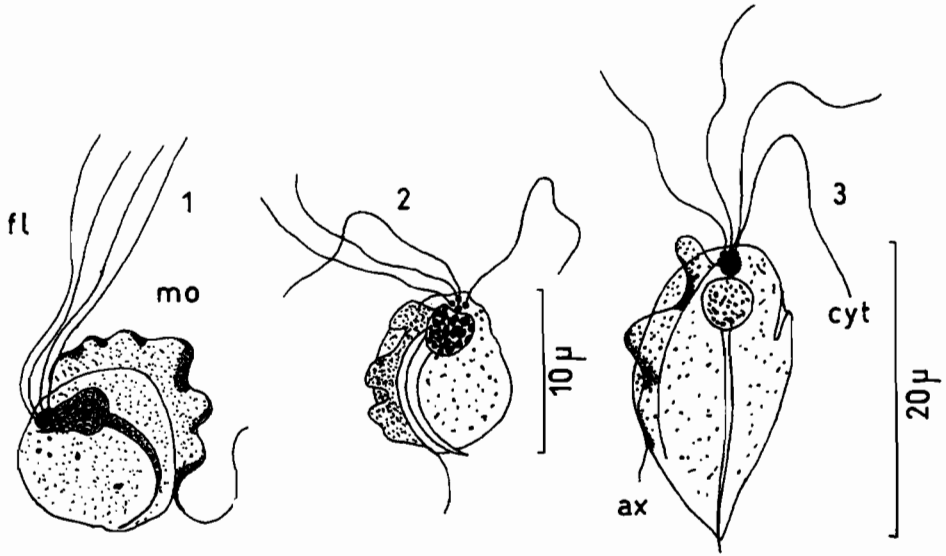


Figure 18 ■ ax. : axostyle, cyt : cytoplasme, fl : flagelle, mo : membrane ondulante.  
 1. d'après Westphal - 2. d'après DOBELL - 3. d'après FAUST.

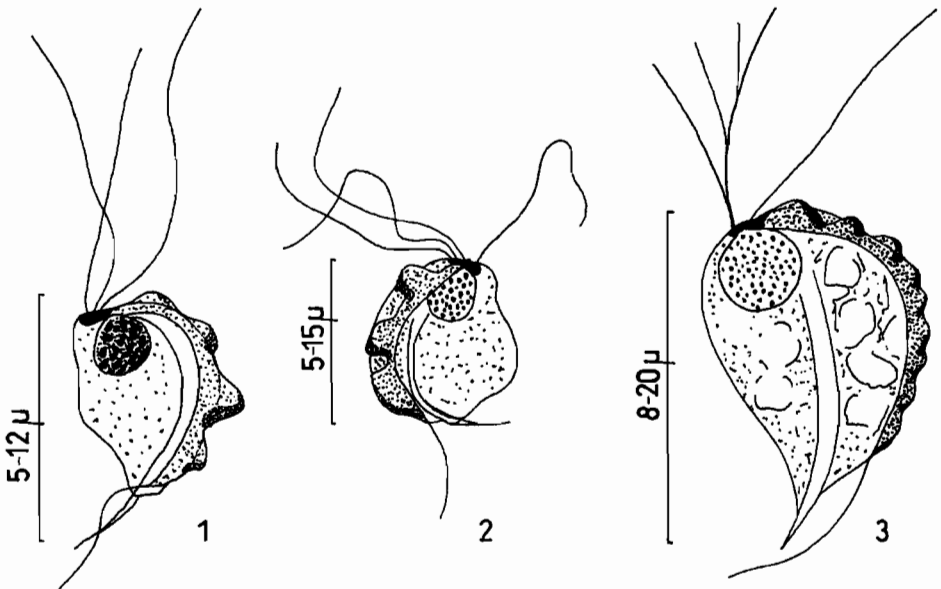


Figure 19 ■ *Trichomonas faecalis*, *Trichomonas hominis*, *Pentatrichomonas ardin delteili*.  
 1. - *T. faecalis* (3 flagelles antérieurs), d'après CLEVELAND.  
 2. - *T. hominis* (4 flagelles antérieurs), d'après DOBELL.  
 3. - *T. ardin delteili* (5 flagelles antérieurs), d'après KOFOID et SWEZY.



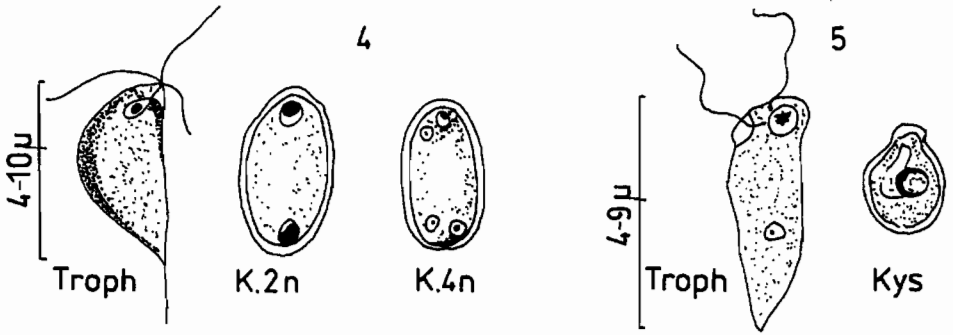


Figure 20 ■ *Enteromonas hominis* - *Retortomonas intestinalis*, d'après FAUST.

4. - *E. hominis* (trophozoïte et kystes).

5. - *R. intestinalis* (trophozoïte et kyste).

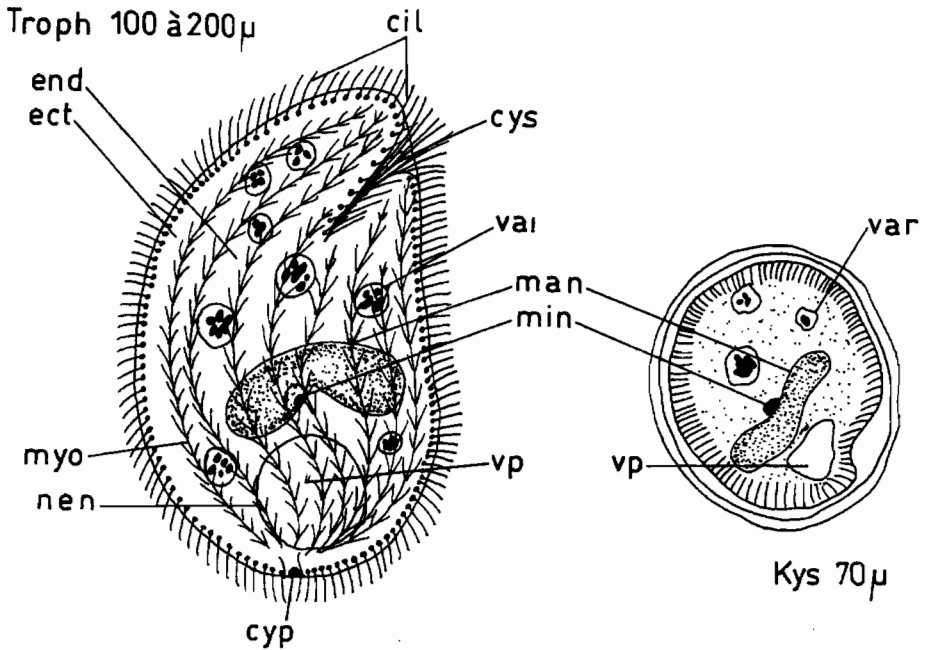


Figure 21 ■ *Balantidium coli*, trophozoïte et kyste.

cil : ciliature, cyp : cytoprocte, cys : cytostome, ect : ectoplasme, end endoplasme,  
man : macronucleus, min : micronucleus, myo : myonème, nen : neuronème,  
val : vacuole alimentaire, vp : vacuole pulsatile.

# 3

## BALANTIDIOSE

Il s'agit d'une zoonose, affection commune à l'homme et à divers animaux qui en constituent le réservoir<sup>83</sup>.

### 27. Définition

La balantidiose (CIM 007.0) est une affection due à la présence dans le gros intestin de l'homme d'un infusoire parasite habituel du porc : *Balantidium coli* (Malmsten, 1857) Stein, 1862. Les formes latentes de la parasitose sont fréquentes mais le protozoaire peut franchir la muqueuse du gros intestin et provoquer une dysenterie.

### 28. Historique

Décrit par Malmsten à Stockholm en 1857 dans les selles dysentériques de deux malades, le parasite a été observé à nouveau par Leuckhart en 1861, puis par Stein en 1862 qui plaça l'espèce dans le genre *Balantidium* créé par Claparède en 1858 pour des ciliés découverts dans des intestins de batraciens<sup>84</sup>.

### 29. Répartition géographique

Parasite du porc mais aussi de divers singes et de rongeurs sauvages, *Balantidium coli* se rencontre surtout, en ce qui concerne les cas humains, dans les pays chauds où le porc est élevé en divagation libre tels que le Mexique, le Brésil, le Venezuela, la Nouvelle-Guinée, le Cameroun. La maladie humaine y affecte un caractère sporadique ou une répartition en grappes dans les groupements de population où le degré d'hygiène personnelle est bas.

83. C.A. HOARE. Reservoir hosts and natural foci of human protozoal infections. *Acta Trop.* 1962. **19** : 281-317.

84. V. ZAMAN. *Balantidium coli*. In : *Parasitic protozoa*, 2e éd., vol. 3. Academic Press Inc. 1993. **2** : 43-63.

### 30. Morphologie

Il s'agit d'un très grand protozoaire, se présentant sous la forme trophozoïte et sous la forme kystique (*figure 21*). La multiplication se fait de façon asexuée par fission binaire longitudinale et de façon sexuée par conjugaison.

### 31. Biologie et pouvoir pathogène

*B. coli* est un parasite du gros intestin très fréquent chez le porc où il vit dans la lumière intestinale. Il ne sécrète pas de substances nécrosantes connues mais produit de l'hyaluronidase et peut envahir les glandes intestinales, la sous-muqueuse et le chorion sous-jacent, causant de graves lésions en bouton de chemise chez l'homme, comparables à celles produites par l'amibe dysentérique<sup>85</sup>. Il y a surinfection bactérienne, gangrène de la muqueuse et le parasite a été trouvé dans les lymphatiques, les ganglions mésentériques. Mais il n'envahit les viscères tels que le foie qu'exceptionnellement<sup>86</sup>.

Bien des individus sont asymptomatiques mais d'autres présentent un syndrome dysentérique caractéristique avec diarrhée mucosanglante, coliques abdominales, ténésme, nausées et vomissements, perte d'appétit, asthénie, amaigrissement et anémie.

### 32. Diagnostic

Il est fondé sur la mise en évidence du parasite. Les trophozoïtes se rencontrent dans les selles diarrhétiques, les kystes dans les selles pâteuses. Le parasite peut être mis en culture sur les milieux utilisés pour les amibes, avec ou sans bactéries associées, ou sur un milieu constitué par du contenu de cæcum de porc (1 partie) diluée dans du liquide de Ringer (9 parties), en ajoutant de l'amidon de riz et en incubant à 37 °C.

### 33. Traitement

La thérapeutique fait appel aux amœbicides de contact, aux cyclines et aux imidazolés<sup>87,88</sup> (cf. § 8.1.2).

85. J. CASTRO et J. H. VAZQUEZ-IGLESIAS. Disentery caused by *Balantidium coli* : *Endoscopy*. 1983. 15 : 272-274.

86. J. L. AUZ. Absceso hepatico balantidiano. *Rev. Med. Panama*. 1984. 9 : 51-55.

87. F. BIAGI. Metronidazole in the treatment of balantidiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1973. 67 : 143.

88. A. GARCIA-LAVERDE et L. BONILLA. Clinical trials with metronidazole in human balantidiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1975. 24 : 781-783.

# II

---

# PALUDISME

---

C. Ripert, F.-X. Pajot

Le paludisme est une endémie parasitaire majeure due à l'introduction et à la reproduction dans l'organisme d'un protozoaire sanguicole du genre *Plasmodium*.

Chez l'homme, ce parasite est transmis par la femelle d'un moustique du genre *Anopheles* dont un certain nombre d'espèces seulement sont de bons vecteurs du paludisme.

Le mot paludisme<sup>1</sup> (fièvre des marais) traduit bien les rapports de la maladie avec l'écologie de l'anophèle. Dans les pays anglophones le terme de malaria<sup>2</sup> (en italien mauvais air) a été maintenu et s'est répandu dans de nombreux pays étrangers, malgré son évocation pathogénique inappropriée.

La maladie sévit dans toute la ceinture de pauvreté du globe et elle demeure redoutable en zone tropicale où existe *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme le plus grave.

L'actuelle recrudescence du paludisme est la conséquence de l'intrication de plusieurs facteurs :

- apparition chez les vecteurs de résistances métaboliques ou comportementales aux insecticides organochlorés, organophosphorés, carbamates (propoxur) et pyréthrinoïdes ;
- relâchement de la lutte antianophélienne ;
- peuplement par l'homme de zones à haut risque (holo- ou hyperendémiques) en Asie et en Amérique du Sud ;
- multiplication intra-urbaine de gîtes favorables aux anophèles.

On estime à près de deux milliards le nombre de sujets exposés et, malgré les progrès réalisés au cours des dernières décennies, à un million le nombre de décès annuels.

Victime de l'endémie, l'homme en est également un des responsables, le paludisme humain étant spécifique. L'homme est donc l'unique réservoir de parasites. Un témoignage en sont les « zones d'anophélisme sans paludisme » ou l'amélioration des conditions économiques, les opérations d'assainissement et d'éradication, ont permis l'extinction du réservoir. Les vecteurs ne peuvent donc plus s'infecter.

---

1. M. DANIS, J. MOUCHET. *Paludisme*. Ellipses/AUPELF, Paris, 1991. 240 p. 40 figures.

2. W.H. WERNSDORFER, I. Mc GREGOR. *Malaria : Principles and Practice of Malariology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York. 2 vol. 1988. 1818 p.

Les protozoaires du genre *Plasmodium* appartiennent au phylum des Apicomplexa (Sporozoa), à la classe des Haemosporidea et à l'ordre des Haemosporida.

Quatre espèces du genre *Plasmodium* sont agents du paludisme humain (tableau 1)<sup>3</sup> :

- *P. malariae* (Laveran, 1881) : agent de la fièvre quarte ;
- *P. vivax* (Grassi et Feletti, 1890) et *P. ovale* (Stephens, 1922) : agents de fièvres tierces bénignes ;
- *P. falciparum* (Welch, 1897) : agent de la fièvre tierce maligne.

*P. falciparum* et *P. malariae* sont ubiquitaires, le premier dominant largement par sa fréquence.

*P. vivax*, très répandu également dans le monde, n'existe pas en Afrique centrale et en Afrique de l'ouest, où il est remplacé par *P. ovale*, espèce spécifiquement africaine et malgache.

---

3. La diagnose des *Plasmodium* reste toujours à l'heure actuelle fondée sur la morphologie des protozoaires fixés et colorés par le Giemsa. L'avenir est peut-être à l'identification des *Plasmodium* grâce à l'utilisation de sondes moléculaires ou par la technique d'amplification génique *in vitro* (PCR) : P. AMBROISE-THOMAS, C. PINEL, H. PELLOUX, S. PICOT. Le diagnostic du paludisme : actualités et perspectives. *Cahiers Santé*, 1993. 3 : 380-384.

Tableau 1 ■ Clef de détermination des formes sanguicoles des *Plasmodium* humains.

ESPÈCES	<i>P. VIVAX</i>	<i>P. FALCIPARUM</i>	<i>P. MALARIAE</i>	<i>P. OVALE</i>
Clinique	Fièvre tierce bénigne	Fièvre tierce maligne	Fièvre quarte	Fièvre tierce bénigne
Évolution dans le sang	en 48 h	en 40 à 48 h	en 72 h	en 48 h
Hématie parasitée	. augmente progressivement de volume ( $\varnothing$ de 10 à 14 $\mu$ ) . se déforme irrégulièrement . se couvre de <b> fines </b> granulations de Schüffner.	<b> Non modifiée </b> parfois en surface, quelques tâches de Maurer rouge sombre, en coup d'ongle.	<b> Légèrement diminuée de volume </b>	. augmente de volume (10-12 $\mu$ ) . en prenant une forme ovale régulière ou frangée . se couvre de <b> grosses granulations de Schüffner </b>
Trophozoïte jeune	Forme en bague $\varnothing$ : 1/3 de l'hématie. Anneau cytoplasmique épais. Gros noyau.	Forme en bague $\varnothing$ : 1/4 de l'hématie. Anneau cytoplasmique mince. Noyau petit et souvent divisé en haltères (« bracelet arabe »). Pluriparasitisme globulaire fréquent.	Forme en bague $\varnothing$ : 1/4 de l'hématie. Anneau cytoplasmique épais. Gros noyau.	Forme en bague $\varnothing$ : 1/3 de l'hématie. Anneau cytoplasmique mince
Trophozoïte âgé	« <b> corps amiboïde </b> » cytoplasme digité ou fragmenté dans l'hématie. Gros noyau + / - étiré et déformé. Fin pigment noir.	Forme en bague élargie et parfois légèrement déformée (étirée en « manche à air ».) Peu ou pas de pigment noir.	Soit forme en bague à anneau cytoplasmique très épais, soit forme en écharpe « quadrilatère ». Gros pigment noir constant.	« <b> corps amiboïde </b> » cytoplasme massif et peu digité mais fragmentation précoce du cytoplasme et du noyau.
Schizonte ( = rosace )	Volumineux (10-14 $\mu$ ) arrondi, contenant <b> 12 à 24 noyaux fils </b> (aspect en « sac de bille »). Fin pigment noir + / - dispersé	Absent des frottis sanguins (viscérotropisme), sauf à la période terminale.	Petit (5 ou 6 $\mu$ ) contient <b> 6 à 8 gros noyaux disposés </b> en rosette. Gros pigment noir au centre.	Moyen (0 : 10 $\mu$ ) de forme irrégulière contenant <b> de 6 à 12 noyaux </b> volumineux. Gros pigment noir + / - dispersé.
Gamétocytes	<b> Arrondi </b> Volumineux (10 à 12 $\mu$ ) Noyau + / - volumineux, souvent étiré en croissant Cytoplasme bleu pâle (0) mauve (0). Fin pigment noir dispersé.	« <b> corps en banane </b> » Allongé (10 / J) + / - arqué, mauve pâle (0) ou mauve foncé (0). Amas central de granulations nucléaires (rouges) et pigmentaires (noires). Hématie généralement éclatée et disparue.	<b> Arrondi </b> Petit (5-5 $\mu$ ). Bleu pâle (0) ou mauve (0). Riche en gros grains de pigment noir.	<b> Arrondi </b> Moyen (7-8 $\mu$ ). Même aspect que celui de <i>P. vivax</i> . Pigment noir fin et peu abondant.

## 1. Historique

Le paludisme est connu par ses manifestations cliniques depuis la plus haute antiquité. Les médecins de l'Inde védique et brahmanique distinguaient déjà, 1 000 ans avant J.-C., des fièvres intermittentes caractéristiques. La description se retrouve dans le Deutéronome des Hébreux et dans les hiéroglyphes égyptiens. Hippocrate décrivait longuement des fièvres tierces et quartes.

Au Moyen Âge, une grande partie de l'Europe en souffrait. La maladie sévissait aussi dans le nouveau continent, antérieurement à sa découverte, puisque ce sont les Espagnols qui apprirent des Indiens les propriétés fébrifuges de l'écorce de quinquina (fièvres quininosensibles et quininorésistantes).

La découverte en 1630 des vertus curatives de l'écorce de quinquina par Don Francisco Lopez permettait de distinguer parmi les fièvres celles qui réagissaient favorablement au quinquina et celles qui lui résistaient.

En 1820, Pelletier et Caventou isolaient l'alcaloïde actif du quinquina, la quinine. Maillot, participant à la campagne d'Algérie (1832-1834) différenciait ainsi avec précision les fièvre sensibles à la quinine des autres fièvres.

C'est en 1880 que Laveran, médecin militaire français, observait en Algérie des éléments cellulaires n'appartenant à aucune lignée hématologique, dont quelques-uns étaient susceptibles d'émettre des flagelles animés de mouvements. L'hématozoaire du paludisme était découvert.

En 1845, Ross, médecin de l'armée des Indes, prouvait le rôle des moustiques dans la transmission du paludisme aviaire et Grassi, en 1898, démontrait que l'anophèle est le vecteur du paludisme humain.

Roubaud, en 1917, infectant des anophèles sur les malades de l'armée d'Orient, se faisait piquer et présentait 15 jours après un accès fébrile typique, avec présence d'hématozoaires dans le sang.

Mais il fallait attendre 1948 pour que Short et Garnham mettent en évidence l'existence de formes tissulaires des hématozoaires (corps bleus), permettant ainsi de compléter le cycle du parasite et d'expliquer les rechutes de la maladie.

Sur le plan thérapeutique, la Seconde Guerre mondiale, empêchant l'accès aux plantations indonésiennes de quinquina, ouvrait l'emploi des premiers antipaludéens de synthèse (chloroquine, amodiaquine). La lutte contre le vecteur se remplissait d'espoir avec la découverte des insecticides à action rémanente (DDT), qui permirent l'éradication de l'affection dans les régions d'Europe encore atteintes.

Aujourd'hui, l'endémie a disparu des pays tempérés où les cas décelés sont des cas importés. Elle demeure malheureusement l'affection majeure entre les 30° parallèles Nord et Sud.

## 2. Distribution géographique

Historiquement, le paludisme s'étendait en Amérique du Nord jusqu'à la frontière du Canada, en Australie jusqu'au tropique du Capricorne et en Europe jusqu'au cercle polaire.

Actuellement, l'affection est endémique dans quelque cent pays, du 40° Nord, au 29° Sud et jusqu'à une altitude pouvant atteindre 2 500 m (Rwanda). La carte de la *figure 1* donne une vue d'ensemble de la distribution géographique du paludisme.

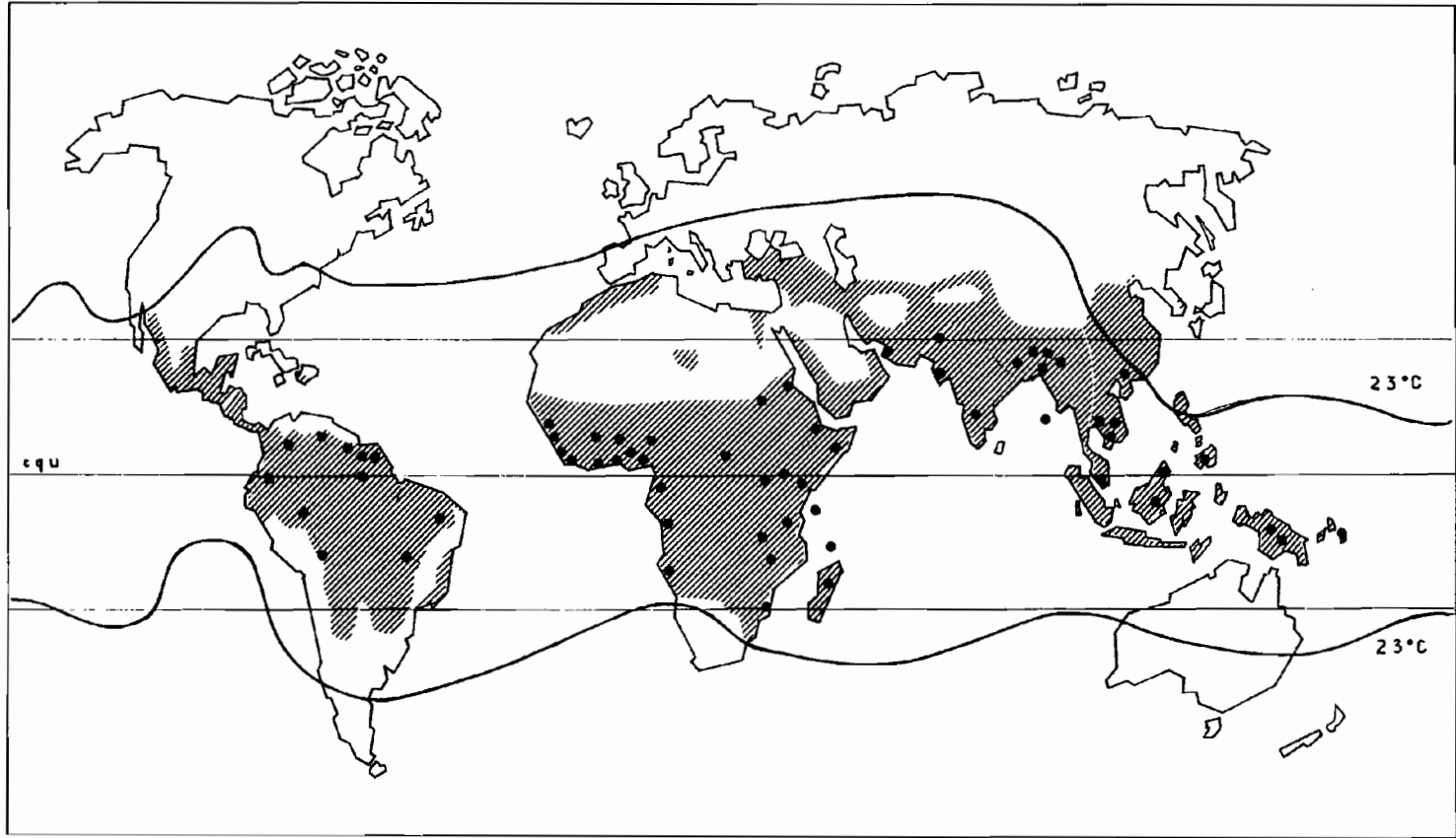


Figure 1 ■ Distribution géographique du paludisme dans le monde. Les points noirs indiquent les lieux où la résistance à la chloroquine est observée.



Bien que l'endémie palustre soit plus particulièrement établie dans la zone intertropicale, on remarque qu'elle déborde largement au Nord, intéressant les régions méditerranéennes de l'Afrique et de l'Asie, épargnant au contraire dans l'hémisphère Sud de nombreux archipels de l'Est de l'Australie, à l'exception des îles Salomons et des Nouvelles Hébrides.

Il en est de même, pour des raisons facilement compréhensibles, de régions désertiques telles que le Sahara. Il faut compter également avec l'altitude qui, même dans les zones intertropicales, peut être un facteur restrictif de répartition de la maladie, bien qu'on la retrouve au Kenya, dans les Andes ou dans la chaîne annamitique.

La liste des pays concernés, avec des références bibliographiques relatives à la chorologie et à l'historique, est rapportée par Stürchler<sup>4</sup> en 1987.

**Europe** : éliminé, seulement cas importés.

**Afrique** : 48 pays concernés, 400 millions de sujets exposés et 80 millions de cas de paludisme estimés environ par an.

Afrique du nord, Maghreb (risques limités).

Égypte (vallée du Nil).

Afrique intertropicale (sauf zone désertique).

Afrique du Sud (importé), Madagascar, Comores.

**Asie et Océanie** : 28 pays concernés, 2 milliards de sujets exposés et 4 millions de cas observés par an.

Turquie d'Asie, Proche-Orient, Péninsule arabique, Péninsule indienne, Malaisie, Indonésie, Birmanie, Thaïlande, Péninsule indochinoise, Chine orientale, Philippines.

Nouvelle Guinée, Salomons, Nouvelles Hébrides.

**Amérique** : 21 pays concernés, 100 millions de sujets exposés et un nombre de cas de paludisme estimé à 1 million par an.

Mexique, Amérique centrale (en totalité), Caraïbes (Antilles françaises indennes).

Amérique du Sud (sauf Argentine), Uruguay.

Le *tableau 2* indique, pour les principaux pays d'endémie palustre, les pourcentages de cas où sont rencontrées les quatre espèces du genre *Plasmodium* parasites pour l'homme. La formule parasitaire donne, dans un endroit donné, les pourcentages où chaque espèce d'hématozoaire a été mise en évidence dans un échantillon de lames positives (*figure 2*).

### 3. Cycle évolutif des *Plasmodium*

Les *Plasmodium* humains se reproduisent sexuellement par sporogonie dans les organes de l'anophèle (cycle extrinsèque) et asexuellement par schizogonie dans l'organisme de l'homme (cycle intrinsèque) (*figure 3*).

4. D. STÜRCHLER. *Endemic Areas of Tropical Infections*. Hans Huber Pbl, Bern, 1988. 441 p. 102 cartes.

Tableau 2 ■ Pourcentages d'infestations dues à *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* dans différents pays du monde, d'après l'OMS

PAYS	<i>P. FALCIPARUM</i>	<i>P. VIVAX</i>	<i>P. MALARIAE</i>	<i>P. OVALE</i>
<b>Afrique</b>				
Afrique du Sud	95	5	0-1	0
Algérie	6	94	1	0
Cameroun	91*	0	6	2
Bénin	87*	0	13	1-6
Éthiopie	60-100*	0-40	1-10	0-1
Ghana	70-85*	0	10-25	0-5
Libéria	70-95*	0	11-26	0-5
Mauritanie	80-90*	3	10	0,1
Maroc	7	92	1	0
Nigéria	80-90*	0	10-15	1-4
Ouganda	92*	0,2	7	1
Sénégal	80-85*	0	15-20	0-1
Zimbabwe	90*	3-5	1-2	rare
Soudan	78-99*	1-22	0-2	?
Swaziland	90-95*	4-10	rare	rare
Togo	80-100*	0	0-25	0-2
Tunisie	0-1	99	0-1	0
Égypte	46	94-96	0	0
Tanzanie	95*	0-1	1-5	0-1
Zaïre	94-100*	1-5	0-3	rare
<b>Amérique</b>				
Argentine	0	100	0	0
Bolivie	18	82	0	0
Bésil	15-84*	46-85	0-1	0
Colombie	59*	41	0-1	0
Costa Rica	0-1	100	0-1	0
Cuba	4	96	0	0
Rép. Dominicaine	46	49	5	0
Equateur	4*	96	0	0
El Salvador	16	84	0	0
Guatemala	15	85	0-1	0
Guyana	2	98	0	0
Guyane française	67	33	0	0
Haïti	98	0-1	2	0
Honduras	8	92	0	0
Honduras britannique	47	53	0-1	0
Mexique	1	99	0-1	0
Nicaragua	15	85	0	0
Panama	25*	75	0-1	0
Paraguay	2	98	0	0
Pérou	2	93	5	0
Surinam	98*	0-1	2	0
Vénézuéla	très fréquent*			

PAYS	<i>P. FALCIPARUM</i>	<i>P. VIVAX</i>	<i>P. MALARIAE</i>	<i>P. OVALE</i>
<b>Asie</b>				
Afghanistan	1	98	0-1	0
Arabie Saoudite	92	7	0-1	0
Bhutan	10	88	2	0
Birmanie	77*	20	2	0
Cambodge	71*	28	1	0
Corée	0	100	0	0
Inde	10-54	41-96	0-14	0
Indonésie	50*	50	0	0
Iran	2-36	0-98	0-64	0
Irak	11	89	0-1	0
Jordanie	10	90	0	0
Laos	55*	45	0	0
Malaisie	30-66*	30-58	2-8	0
Népal	rare	très fréquent	présent	0
Pakistan	34-40	57-66	1-3	0
Philippines	très fréquent*	présent	+	0
Sri Lanka	0,3	99,7	0	0
Syrie	0-1	99	0-1	0
Thaïlande	80*	20	0-1	0
Turquie	2	98	0	0
Vietnam	65*	30	0-1	0

\* Présence de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine.

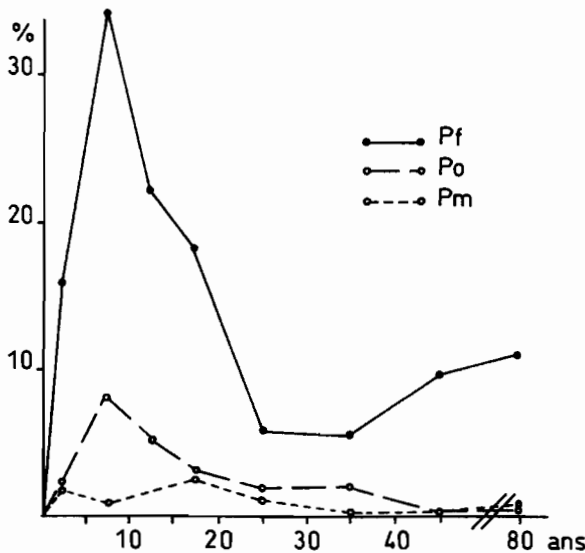


Figure 2 ■ Évolution de la parasitémie selon l'âge dans une région forestière du Cameroun (Manyemen) pour les trois espèces *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. malariae*. in : M. CORNU, A. COMBE, B. COUPRIE, R. MOYOU-SOMO, B. CARTERON, W.-H. van HARTEN, J. TRIBOULEY, C. RIPERT. Aspects épidémiologiques du paludisme dans deux villages de la région forestière de Manyemen (Cameroun). *Méd. Trop.* 1986. 46 : 131-140.

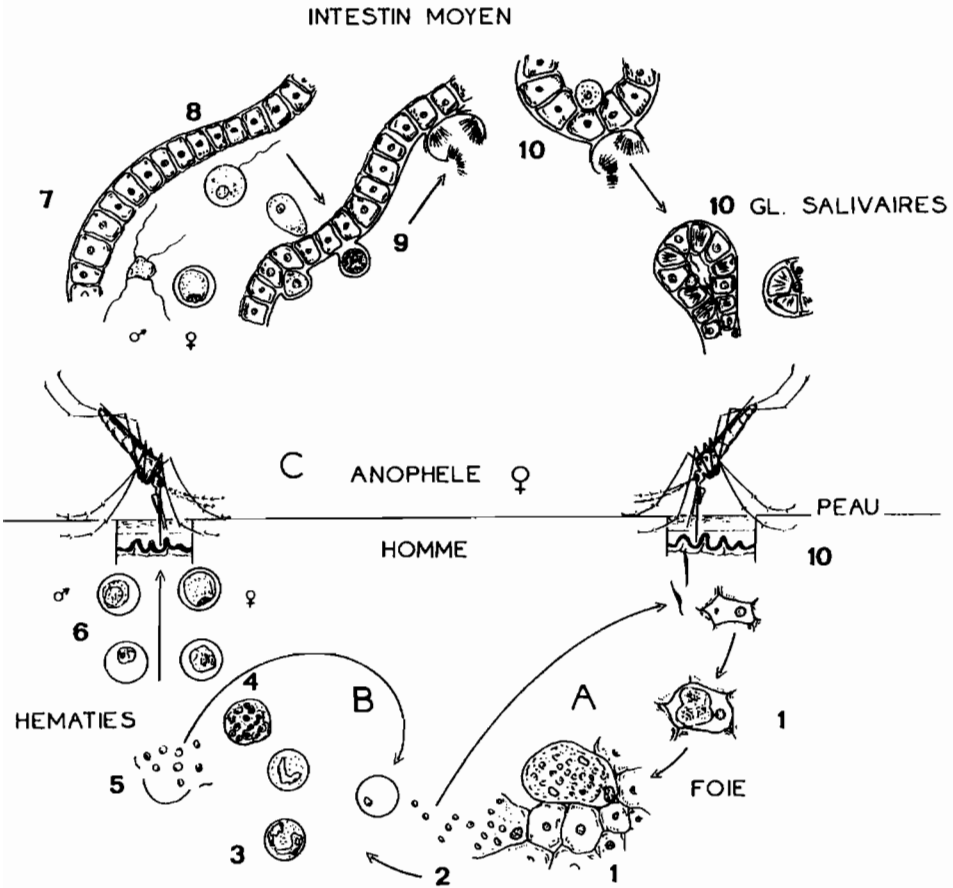


Figure 3 ■ Cycle évolutif de *Plasmodium vivax*.  
**Cycle exoérythrocytaire.** 1 - « corps bleu » 2 - mérozoïte  
**Cycle érythrocytaire schizogonique** 3 - trophozoïte 4 - schizonte 5 - mérozoïte  
**Cycle sporogonique** 6 - micro- et macrogamétocyte 7 - micro- et macrogamète  
 8 - ookinète 9 - oocyste 10 - sporozoïte

### 3.1. Cycle asexué ou schizogonique

#### 3.1.1. Cycle pré- ou exoérythrocytaire

Les sporozoïtes qui se trouvent dans les glandes salivaires de l'anophèle, injectés à l'homme avec la salive de l'insecte, pénètrent dans certaines cellules tissulaires. La voie qu'ils empruntent est encore inconnue. Dans les hépatocytes, les parasites subissent une schizogonie. Cette masse multinucléée, le corps bleu, éclate en libérant de nombreux mérozoïtes, après une incubation plus ou moins prolongée. La longueur de cette phase exoérythrocytaire et le nombre de mérozoïtes produits à l'intérieur d'une cellule infestée est caractéristique de chaque espèce de *Plasmodium*.

*P. vivax* et *P. ovale* possèdent des formes exoérythrocytaires appelées les hypnozoïtes, qui peuvent rester quiescentes dans le foie pendant une période qui peut durer cinq ans et produire ensuite des mérozoïtes qui envahissent les globules rouges circulants. C'est le phénomène de reviviscence. *P. falciparum* et *P. malariae* ne produisent pas d'hypnozoïtes.

#### 3.1.2. Cycle érythrocytaire

Les mérozoïtes pénètrent à l'intérieur d'une hématie et se transforment en trophozoïtes amœboïdes, émettant des pseudopodes et constitués d'un noyau, d'un cytoplasme et d'une vacuole. À l'intérieur de l'hématie, le parasite va produire du pigment, l'hémozoïne, aux dépens de l'hémoglobine. Il va ensuite se diviser et donner 2, 4, 8... noyaux et prend alors le nom de schizonte. Le schizonte mûr se présente sous l'aspect d'un corps en rosace. Par éclatement de l'hématie, il libère des mérozoïtes qui vont parasiter d'autres hématies. Le cycle schizogonique érythrocytaire est bouclé. Le rythme de division asexué dans les hématies commande le rythme des accès fébriles, ces accès correspondant à l'éclatement de la majorité des rosaces.

Le cycle évolutif des *Plasmodium* est caractérisé par sa chronicité et sa périodicité. *P. vivax* et *P. ovale* se développent, de l'invasion par les mérozoïtes à la rupture du globule rouge, en 48 heures. Ce sont les agents de la fièvre tierce bénigne. La schizogonie de *P. falciparum* dure habituellement 48 heures, parfois moins, provoquant une fièvre tierce maligne. *P. malariae* a une périodicité quarte, la rupture des globules rouges se produisant toutes les 72 heures.

Chez *P. falciparum* et *P. malariae*, la parasitémie découle de la réactivation de stades érythrocytaires préexistants : c'est la récurrence, qui se produit lors du déclin de l'immunité efficace.

### 3.2. Cycle sexué sporogonique ou gamétogonique

À un certain moment, des mérozoïtes pénètrent dans des hématies et se différencient en éléments sexués, encore appelés gamétocytes. Ces éléments mâles et femelles portent le nom de micro- ou macrogamétocytes. À ce stade, ils restent en attente dans le sang de l'homme où ils ne peuvent évoluer.

Leur absorption par l'anophèle femelle va permettre cette évolution. Après trois divisions, le microgamétocyte donne naissance à 6 à 8 microgamètes. Le macrogamétocyte, après expulsion des globules polaires dans l'estomac de l'insecte, donne le macrogamète. Il y a fécondation et formation d'un zygote mobile ou ookinète. Ce zygote traverse la paroi du tube digestif et se place entre l'épithélium

et la musculature où il se développe et s'arrondit, formant un oocyste. À l'intérieur de l'oocyste apparaissent des centaines de sporozoïtes fusiformes. La paroi de l'oocyste, qui fait hernie dans la cavité générale de l'insecte, se déchire et les sporozoïtes gagnent les glandes salivaires. Ce sont eux que l'insecte inocule à l'homme.

#### 4. Objectifs et méthodes de la lutte antipaludique

Le paludisme est l'endémie mondiale la plus meurtrière, contre laquelle la lutte – sinon l'éradication – est nécessaire si le pari de la « santé pour tous en l'an 2 000 » veut être gagné, ou tout au moins approché !

Malheureusement, après les grands espoirs éveillés par les insecticides de contact à action rémanente et les médicaments antipaludiques de synthèse, la résistance de plusieurs espèces d'anophèles vecteurs et celle de certaines souches de *Plasmodium falciparum* est venue assombrir les perspectives de réussite. Le coût des nouveaux produits efficaces grève par ailleurs les grandes campagnes de masse dans les pays qui en auraient le plus besoin.

Toute action contre le paludisme doit donc passer actuellement par une recherche minutieuse des situations épidémiologiques, par une précision des diagnostics et des renseignements statistiques, qui permettront de rendre les méthodes de lutte aussi efficaces que possible pour un coût peu élevé.

Dans ces enquêtes, les paramètres classiques de paludométrie restent toujours, pour ce faire, d'une grande utilité. Les méthodes immunologiques apportent un supplément de compréhension. La connaissance du vecteur et de son comportement est capitale pour l'épidémiologiste. Mais c'est également le comportement de l'homme et le parasite qu'il s'agit d'étudier si l'on veut avoir une vue complète de la situation. Cette étude devra être exhaustive, comprenant à la fois celle du milieu, des conditions de vie et notamment d'habitat, des mouvements de population, tous phénomènes qui déterminent la spécificité de telle ou telle situation épidémiologique. Une attention particulière devra être apportée au climat, à ses variations géographiques naturelles (altitude, saisons...) et accidentelles qui, agissant sur le vecteur, voire sur le parasite, sont des facteurs déterminants de l'endémie et de ses accidents.



## L'HOMME ET LE PALUDISME

Le *Plasmodium* est généralement transmis à l'homme par la piqûre de l'anophèle femelle qui lui inocule des sporozoïtes. Mais il peut l'être aussi par voie sanguine, transfusionnelle<sup>5</sup> ou transplacentaire<sup>6</sup>, bien que l'atteinte du nouveau-né dans le cadre du paludisme congénital soit très limitée<sup>7</sup>.

### 5. Prévalence de l'infestation palustre

Le paludisme se caractérise, dans une population, par ses taux de prévalence (*figure 4*), évalués par la parasitémie et le portage des anticorps sériques.

La plupart des enfants et des adolescents sont, à un moment donné, porteurs d'hématozoaires, mais la densité parasitaire (*figure 5*) diminue ensuite avec l'âge tandis que le taux des anticorps augmente, atteignant presque 100 % à l'âge adulte<sup>8</sup>. Une immunité concomitante apparaît ainsi au cours de l'évolution du paludisme, correspondant au développement d'un état de prémunition, terme créé par Ed. Sergent<sup>9</sup> pour définir un état d'immunité caractérisé par une résistance relative entretenue chez l'hôte par la présence du parasite. La production d'anticorps et l'ensemble des mécanismes de défense mis en jeu par l'organisme conduisent à cet état d'équilibre hôte-parasite. L'immunité concomitante est spécifique d'espèce et peut-être même de souche. Elle survient après la primo-infestation, le paludisme maladie apparaissant surtout chez l'enfant en pays d'endémie. Les adultes sont plus ou moins devenus résistants aux réinfestations par les diverses espèces plasmodiales rencontrées dans la région où ils vivent. L'immunité concomitante n'empêche pas le développement des formes exoérythrocytaires hépatiques mais inhibe l'évolution du parasite dans les hématies.

5. B. CARME, D. KENMOGNE, N. COPIN, A. MBITSI. Indices plasmodiques et charges parasitaires chez les donneurs de sang à Brazzaville (Congo). *Ann. Soc. belge Méd. Trop.* 1993. **73** : 179-187.

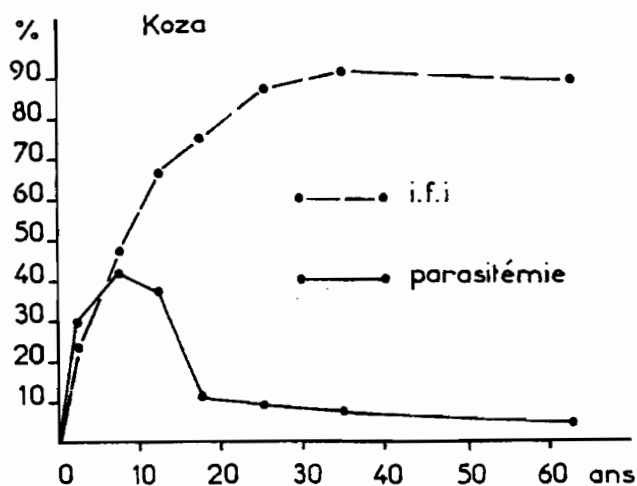
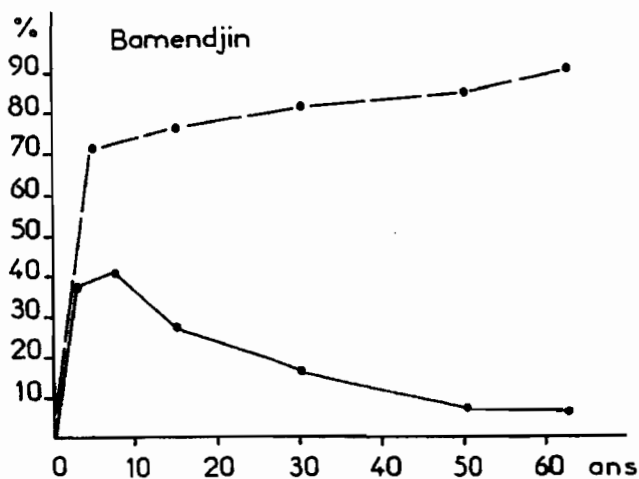
6. H. DARIÉ, M. HABA. Paludisme congénital. *Méd. Trop.* 1992. **52** : 175-178.

7. F. BRICAIRE, M. DANIS, M. GENTILINI. Paludisme et grossesse. *Cahiers Santé* 1991. **1** : 33-38.

8. P. GAZIN. Le paludisme en Afrique au Sud du Sahara. *Cahiers Santé* 1991. **1** : 33-38.

9. Ed. SERGENT, Et. SERGENT. Recherches expérimentales sur l'infection latente et la prémunition dans le paludisme. *Arch. Inst. Pasteur Algérie* 1952. **30** : 203-239.





**Figure 4** ■ Prévalence du paludisme en fonction de l'âge d'après la parasitémie et évolution des anticorps décelés par la réaction d'immunofluorescence indirecte, dans 2 régions de savane du Cameroun, Bamendjin (ouest) et Koza (nord).  
*in* : C. RIPERT, S. ATANGANA, J. FOUMBI, M. CHARLOIS et P. AMBROISE-THOMAS. Étude épidémiologique de l'onchocercose et du paludisme dans la région du lac de retenue de Bamendjin (Cameroun). *Méd. Trop.* 1979. **39** : 537-543.  
 et *in* : C. RIPERT, C. MANNSCHOTT, D. MALOSSE, J. STEVENY, A. TIËCHE, M. APPRIOU, J. TRIBOULEY, A. SAMÉ-ÉKOBO. Étude épidémiologique du paludisme dans la région de Koza (Nord-Cameroun). *Méd. Trop.* 1982. **42** : 601-609.

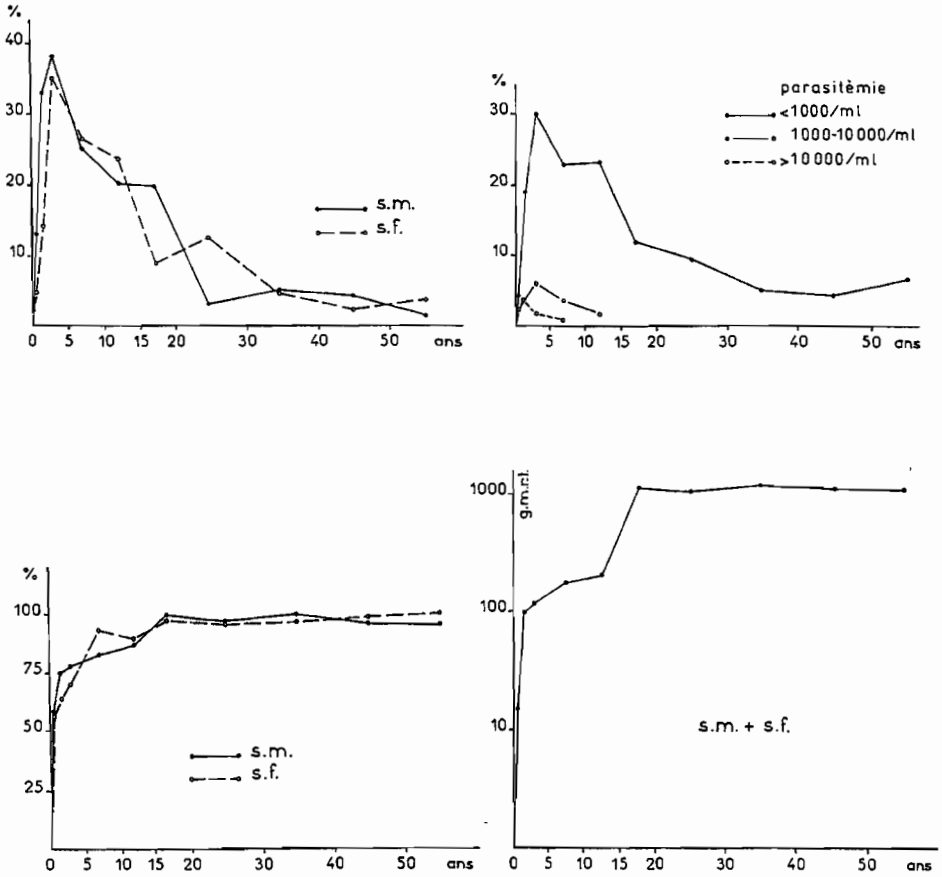


Figure 5 ■ Évolution de la parasitémie, de la densité parasitaire, du taux des anticorps et du titre sérologique moyen, selon l'âge, à Djohong (Adamaoua) Cameroun. Formule parasitaire : *P. falciparum* 94 %, *P. malariae* 6 %. L'antigène utilisé pour la réaction d'immunofluorescence est *P. falciparum*. in : C. RACCURT, C. BOURIANNE, M.-T. LAMBERT, J. TRIBOULEY, O. MANDJI, A. AMADOU, J. BOULOUMIÉ, C. RIPERT. Indices paludométriques à Djohong (Adamaoua) Cameroun. *Méd. Trop.* 1993. 53 : 355-362.

## 6. Charge parasitaire et charge immunitaire

### 6.1. Densité parasitaire

Le nombre moyen de trophozoïtes de *Plasmodium* par  $\text{mm}^3$  de sang définit la charge parasitaire. Il peut être obtenu en comptant le nombre de trophozoïtes pour 60 leucocytes (gouttes épaisses) et en multipliant arbitrairement par 100.

Les lames positives peuvent aussi être rangées en classes selon une progression arithmétique ou géométrique :

- classe 1 – 0 à 100 parasites/mm<sup>3</sup>,
- classe 2 – 101 à 200 parasites/mm<sup>3</sup>,
- classe 3 – 201 à 400 parasites/mm<sup>3</sup>,
- classe 4 – 401 à 800 parasites/mm<sup>3</sup>,
- classe 5 – 801 à 1 600 parasites/mm<sup>3</sup>.

Ce paramètre suppose une méthode de numération des parasites par mm<sup>3</sup> de sang.

Pour ce faire on compte, dans un étalement, le nombre de parasites rencontrés dans un certain nombre de champs microscopiques, ainsi que le nombre de globules blancs ou rouges, et l'on rapporte au mm<sup>3</sup>.

Bien qu'assez grossière, puisqu'il faudrait tenir compte des variations du nombre des leucocytes dans les groupes d'âge, ces méthodes donnent une appréciation suffisante pour une étude épidémiologique.

Exemple : on rencontre 5 parasites pour 60 leucocytes. En supposant qu'il y ait 6 000 leucocytes par mm<sup>3</sup>, il y aura 500 *Plasmodium* dans ce même volume de sang. La densité est rangée en classe 4.

Plus précisément, la densité parasitaire (frottis) peut aussi résulter d'un calcul à partir du pourcentage d'hématies parasitées et de l'hématocrite<sup>10</sup>. Certains auteurs<sup>11</sup> distinguent l'indice de densité parasitaire (IDP) et l'indice de densité parasitaire positive (IDPP) qui sont liés à l'indice plasmodique (IP) par la relation IDP = IP X IDPP.

L'élévation puis l'abaissement de la densité parasitaire moyenne en fonction de l'âge, qui passe de 3 000 trophozoïtes de *P. falciparum* chez l'enfant à 200/mm<sup>3</sup> chez les adolescents et les adultes en même temps que s'accroît le titre sérologique moyen (GMRT) témoin de la charge immunitaire de la population, sont toujours observés en zone d'endémie (figure 6) comme conséquence du développement de l'immunité concomitante avec l'âge dans les populations. Il existe d'assez grandes variations de la densité parasitaire, chez un même individu porteur asymptomatique de *P. falciparum*, entre le matin et le soir<sup>12</sup>.

## 6.2. Charge immunitaire

Bien qu'il ne soit pas possible d'indiquer un seuil pyrétogène correspondant à une charge parasitaire définie, l'accès palustre ne devient cliniquement apparent que lorsque la parasitémie atteint un certain taux qui dépend de l'état d'immunité du sujet, de sa charge immunitaire liée à l'âge en pays d'endémie. Le taux est très bas chez le non prémuni.

10. J.-C. BOULARD, J.-P. CHIPPAUX, B. AYIVI, M. AKOGBETO, A. MASSOUGBODJI, D. BAUDON. Étude de la morbidité palustre au Bénin. *Méd. Trop.* 1990, 50 : 315-320.

11. L. MOLINEAUX, G. GRAMÍCCIA. *Recherches sur l'épidémiologie du paludisme - Projet Garki (Nigéria)*. Publ. OMS, Genève, 1980. 345 p. 83 figures

12. T.-R. GUIGEMDE, A.-C. TOE, B.-C. SADELER, A.-R. GBARY, J.-B. OUEDRAOGO, J.-P. LOUBOUTIN-CROC. Variations de la densité parasitaire de *P. falciparum*. *Méd. Trop.* 1992. 52 : 313-315.

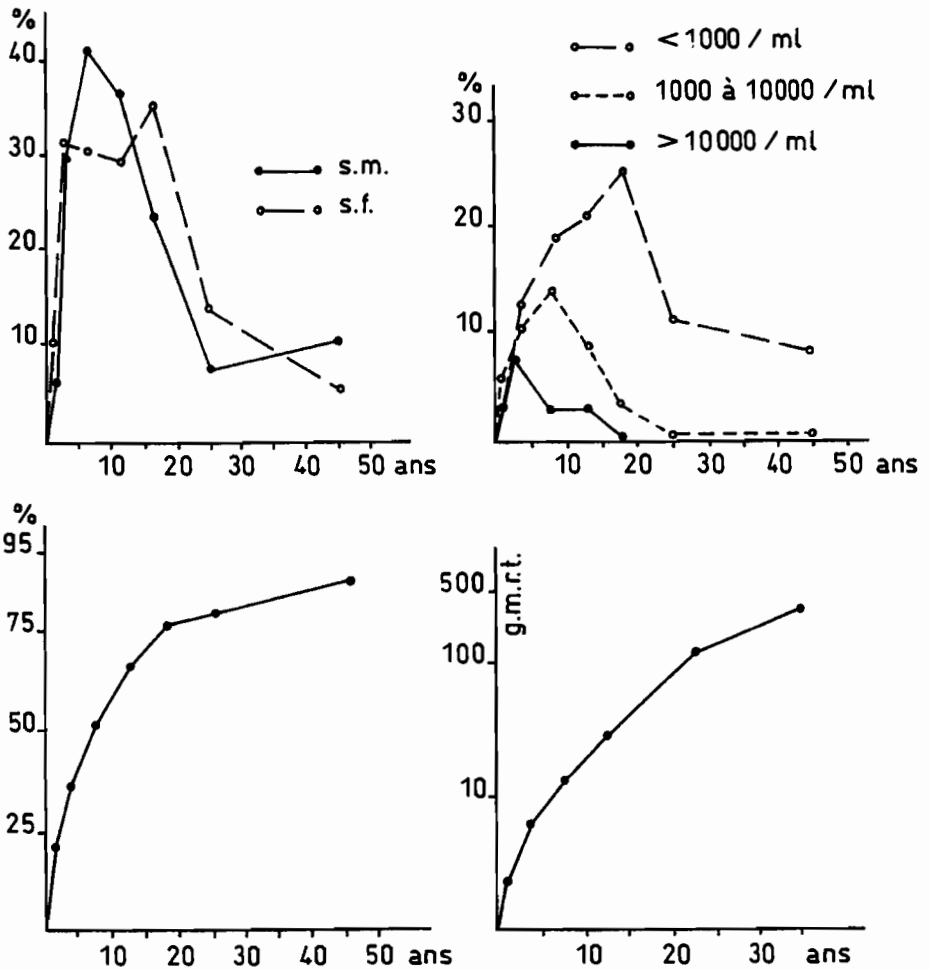


Figure 6 ■ Évolution de la parasitémie, de la densité parasitaire, du taux des anticorps et du titre sérologique moyen selon l'âge à Kumba (Province du Sud-Ouest) Cameroun. Formule parasitaire : *P. falciparum* 97,7 %, *P. ovale* 2,3 %. in : P. REY, D. LARDILLIER, R. MOYOU-SOMO, M. APPRIOU, J. TRIBOULEY, C. RIPERT. Aspects épidémiologiques du paludisme dans la ville de Kumba (Province du Sud-Ouest) Cameroun. Bull. Liais. Doc. OCEAC (Yaoundé), 1992. 102 : 56-58.

## 7. Taux d'incidence et de guérison parasitologiques

Le taux d'incidence parasitologique peut être obtenu directement à partir du suivi, à deux jours d'intervalle, d'un groupe d'enfants dont la goutte épaisse était initialement négative, l'incidence du paludisme dans la tranche d'âge considérée étant définie comme étant le nombre de jours moyen nécessaire pour que la positivité apparaisse dans la cohorte d'enfants ainsi suivis parasitologiquement.

Le taux de guérison est obtenu de la même manière en suivant une cohorte de sujets initialement positifs.

Mais il existe d'autres modèles d'estimation des taux d'incidence et de guérison parasitologiques, évalués à partir des fréquences de transmission. Le plus utilisé est celui de Bekessy et *al.*<sup>13</sup> (1976) qui présente l'avantage de ne nécessiter que deux prélèvements par sujet, effectués à un court intervalle de temps (2 jours ou 8 jours d'intervalle au maximum). Si on admet que, dans une population donnée et un intervalle de temps donné, les personnes dont la goutte épaisse est négative deviennent positives à un taux constant  $h$  et que les positifs deviennent négatifs à un taux constant  $r$ , le taux d'incidence parasitologique  $h$  et le taux de guérison parasitologique  $r$  peuvent être estimés à partir des fréquences de transition de positif à négatif et de négatif à positif lors de deux prélèvements successifs chez un même groupe de personnes selon les formules suivantes :

$$h = -\frac{\alpha}{(\alpha + \beta) t} \log (1 - \alpha - \beta)$$

$$r = -\frac{\beta}{(\alpha + \beta) t} \log (1 - \alpha - \beta)$$

où  $\alpha$  est la proportion de positifs, à la deuxième enquête, dans les négatifs à la première enquête ( $\alpha = N_{-+} / N_{--}$ ),  $\beta$  est la proportion de négatifs, à la deuxième enquête, dans les positifs à la première enquête ( $\beta = N_{+-} / N_{++} + N_{+-}$ ) et  $t$  est l'intervalle de temps, exprimé en jours, entre les enquêtes.

Le modèle de Bekessy est appliqué par Trape<sup>14</sup> (1993), au Congo, chez des enfants vivant en zone d'holoendémicité palustre où la transmission est pérenne et les variations saisonnières faibles. Dans le village étudié, Linzolo, situé à 25 km de Brazzaville, la prévalence du paludisme d'après l'étude de la parasitémie pour *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale* est de 80 %, 18,6 % et 4,5 % respectivement.

Pour *P. falciparum*, le modèle de Bekessy indique la durée moyenne des épisodes parasitémiques ( $1/2$ ) et la durée moyenne des périodes négatives ( $1/h$ ). Les estimats du taux journalier d'incidence parasitologique varient de 0,0529 à 0,0119, soit une durée moyenne de périodes négatives variant de 19 à 84 jours. Pour le taux journalier de guérison parasitologique, les estimats ont varié de 0,0198 à 0,0043, soit une durée moyenne des épisodes de parasitémie patente variant de 51 à 233 jours.

Pour *P. malariae*, les estimats du taux journalier d'incidence parasitologique ont varié de 0,0053 à 0,0103, soit une durée moyenne des périodes négatives variant de 97 à 189 jours. Ceux du taux de guérison parasitologique ont varié de 0,0428 à 0,0249, soit une durée moyenne des périodes de parasitémie patente variant de 23 à 40 jours.

Pour *P. ovale*, le taux journalier d'incidence parasitologique est de 0,0048 avec une durée moyenne des épisodes de parasitémie de 6,5 jours. Le taux journalier de guérison parasitologique est de 0,1540 et la durée moyenne des périodes négatives est de 208 jours.

13. A. BEKESSY, L. MOLINEAUX, Y. STOREY. The estimation of incidence and recovery rates of *P. falciparum* parasitaemia in longitudinal data. *Bull. O.M.S.* 1976, **54** : 685-693.

14. J.-F. TRAPE. Estimation des taux d'incidence et de guérison parasitologiques de *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale* au Congo. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993, **86** : 248-253.

## 8. Pouvoir pathogène des *Plasmodium* humains

L'aspect clinique du paludisme dépend de l'espèce plasmodiale considérée et de l'état d'immunité du sujet. Il varie considérablement selon l'espèce et la souche en cause. Schématiquement, la maladie se caractérise par une fièvre<sup>15</sup> intermittente survenant après une période d'incubation de 8 à 15 jours pour les fièvres tierces, 3 à 6 semaines pour la fièvre quarte.

### 8.1. Les différentes espèces

*Plasmodium vivax* et *P. ovale* sont les agents d'une fièvre **tierce**. Les accès surviennent toutes les 48 heures et diminuent progressivement d'intensité, s'espacent et finissent par s'arrêter tandis que se développe l'immunité. Ils sont généralement typiques, avec l'alternance classique des trois phases de frisson, de chaleur et de sueur. Et des accès de **reviviscence** (hypnozoïtes) sont observés au cours des deux années suivant la primo-infestation. Les fièvres sont qualifiées de bénignes car, même en l'absence de traitement, elles n'entraînent pas de complications.

*Plasmodium malariae* est l'agent d'une fièvre **quarte** dont les accès surviennent toutes les 72 heures. La durée d'évolution de ce paludisme peut être considérable, des **réurrences** apparaissant parfois 4 à 6 ans après le retour d'un pays d'endémie et même parfois beaucoup plus tard. Les **néphrites quartanes** sont une complication quelquefois observée, se traduisant par un syndrome néphrotique, dû à des dépôts d'immunoglobulines, de complément et d'antigènes plasmodiaux à la base des glomérules. Leur pronostic est réservé car elles évoluent malgré les traitements antipaludiques et corticoïdes.

*Plasmodium falciparum* provoque une tierce avec fièvre de primo-invasion plus sévère et plus longue et des accès avec intermittence souvent atypique. Le stade de sueurs manque généralement. La phase d'apyrexie est assez courte, parfois inexistante.

La **fièvre tierce** à *P. falciparum* est dite **maligne** en raison de son caractère **pernicieux** (neuropaludisme avec coma) chez le non prémuni. Sa durée d'évolution est assez courte. La perniciosité peut apparaître, même si le frottis sanguin est négatif, mais on n'observe généralement pas de récurrences. Elle s'observe chez l'enfant, l'expatrié nouvellement exposé à l'infestation, rarement chez l'adulte insuffisamment immunisé des régions impaludées. Le caractère de gravité apparaît fort différent selon le terrain. Chez la femme enceinte, il peut provoquer l'avortement, l'accouchement d'enfants prématurés ou mort-nés.

Le **paludisme viscéral évolutif** survient chez les sujets soumis à des réinfestations répétées et insuffisamment prémunis. Il consiste en une anémie avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique, splénomégalie, amaigrissement et retard staturopondéral chez l'enfant (*tableau 3*).

15. En Afrique, on estime que seulement 20 à 30 % des fièvres observées correspondent à de véritables accès palustres :

– O. GAYE, I.-B. BAH, E. BENGUE, S. DIALLO, O. FAYE. Morbidité palustre en milieu urbain (Dakar). *Méd. Trop.* 1989. **49** : 401-404.

– O. GAYE, I.-B. BAH, S. DIALLO, O. FAYE et D. BAUDON. Une étude de la morbidité palustre en milieux rural et urbain au Sénégal. *Méd. Trop.* 1989. **49** : 59-62.

– D. BAUDON, B. GALAUP, L. OUEDRAOGO, P. GAZIN. Une étude de la morbidité palustre en milieu hospitalier au Burkina-Faso. *Méd. Trop.* 1989. **48** : 9-13.

Tableau 3 ■ Manifestations graves et complications des accès palustres à *P. falciparum* in : D.-A. WARRELL, M.-E. MOLYNEUX, P.-F. BEALES. Formes graves et compliquées du paludisme. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990. 84 : suppl. 2. 1-73.

### Critères de définition d'une atteinte grave

- 1 Paludisme
- 2 Anémie grave
- 3 Insuffisance rénale
- 4 Œdème pulmonaire
- 5 Hypoglycémie
- 6 Collapsus circulatoire ou état de choc
- 7 Hémorragies spontanées ou coagulation intravasculaire disséminée
- 8 Convulsions généralisées répétées
- 9 Acidémie ou acidose
- 10 Hémoglobinurie macroscopique

### Autres manifestations

- 1 Atteinte de la conscience moins profonde qu'un coma véritable
- 2 Prostration ou faiblesse
- 3 Hyperparasitémie
- 4 Ictère
- 5 Hyperthermie

La **fièvre bilieuse hémoglobinurique** s'observe chez les sujets irrégulièrement traités par la quinine et la sensibilisation à la quinine a un effet déclenchant<sup>16</sup>. Cette sensibilisation pourrait même être, pour certains auteurs, la seule cause de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, sans que le parasite ne soit en cause. La crise se produit souvent en plein état de santé apparent. Elle débute par une poussée thermique à 40 °C et par des frissons. Des vomissements alimentaires, puis bilieux, fréquents, apparaissent. Le malade est anxieux, le pouls rapide, les urines sont rouges puis noires. Un ictère s'installe. Lorsque les crises d'hémoglobinurie se succèdent, une anurie ou un état de collapsus surviennent. L'anémie est intense, l'azotémie est importante, la clearance de l'urée est diminuée. Le culot de centrifugation urinaire est formé de stromas globulaires et de cylindres épithéliaux. Il n'y a pas de parasites apparents dans le sang circulant. C'est un véritable état de choc. Le malade meurt.

En zone d'endémie, le paludisme est autoentretenu par les infestations et réinfestations successives. Les parasites persistent dans les organes profonds et maintiennent une immunité généralement acquise dès l'enfance, immunité concomitante relative (prémunition) non stérilisante associée au développement d'une splénomégalie. L'hypersplénisme évolue selon l'âge parallèlement à la parasitémie dans les populations en zone d'endémie (figure 7).

*P. falciparum* doit à la combinaison de plusieurs facteurs la sévérité de l'atteinte qu'il provoque. Ces facteurs sont :

16. C. DELACOLETTE, H. TAELMAN, M. WÉRY. An etiologic study of haemoglobinuria and blackwater fever in the Kivu mountains (Zaire). *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1995, 75 : 51-63.

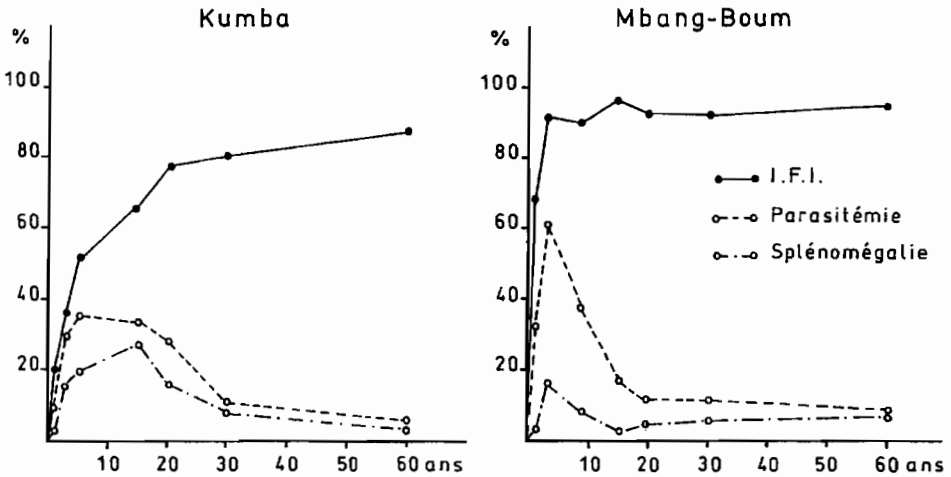


Figure 7 ■ Splénomégalie, parasitémie et anticorps fluorescents selon l'âge, à Mbang Boum (savane), Cameroun. in : C. RIPERT, A. SAME-ÉKOBO, J. TRIBOULEY, M. BECKER, J. SOLLE, A. KOUINCHE, G. HAUMONT, C. RACCURT. Étude épidémiologique du paludisme dans la région du futur lac de la Bini (Adamaoua) Cameroun. *Bull. Liais. Doc. OCEAC* (Yaoundé), 1991. **97** : 40-44. Et à Kumba (forêt), Cameroun. in : P. REY, D. LARDILLIER, R. MOYOU, M. APPRIOU, J. TRIBOULEY, C. RIPERT. Aspects épidémiologiques du paludisme dans la ville de Kumba (Cameroun). *Bull. Liais. Doc. OCEAC* (Yaoundé), 1992. **102** : 56-58.

- la rapidité d'apparition de l'infection sanguine ;
- la massivité de l'infection, les rosaces à 24 mérozoïtes et le cryptozoïte hépatique pouvant libérer 50 000 mérozoïtes dans la circulation sanguine (10 000 seulement chez *P. vivax*) ;
- le déroulement de la plus grande partie de la phase sanguine dans les capillaires des organes profonds, l'encéphale en particulier, occasionnant des thromboses capillaires par agglutination.

Mais la durée de vie d'une souche de *P. falciparum* est, par contre, courte par rapport à celle des autres espèces. Et la simple positivité d'un prélèvement sanguin pour *P. falciparum* n'est pas prédictive de maladie palustre, en particulier chez les enfants. Il est nécessaire en effet de connaître la température et la densité parasitaire sanguine pour savoir s'il s'agit d'une simple infestation asymptomatique ou d'un véritable accès<sup>17</sup>.

## 8.2. Les souches

Il existe de nombreuses souches de *Plasmodium* humains variant par leurs caractères biologiques, leurs propriétés immunologiques, leur virulence et leur comportement envers le vecteur ou le réservoir de parasites. Cette existence se traduit concrètement par trois manifestations importantes :

17. S. BLANCHY, F. BENTHEIN, A. HOUMADI. Morbidité palustre en Grande Comore. *Méd. Trop.* 1990. **50** : 209-214.



### 8.2.1. Existence des souches « quiescentes »

Ce phénomène est particulièrement étudié chez *P. vivax*. Il existerait une souche responsable d'infections avec période d'incubation prolongée, dont les éléments resteraient un temps plus long dans les hépatocytes, sans pénétrer dans le sang (*P. vivax hibernicus* de Nikokiev, 1949). Ce fait est à rapprocher de l'existence d'hypnozoïtes occasionnant également des « rechutes » tardives (Markus 1976, Krotoski 1980).

### 8.2.2. Existence de souches résistantes à certains médicaments antipaludiques

Ce comportement est particulier à *P. falciparum* vis-à-vis des amino-4-quinoléines, antifoliques et antifoliniques, et vis-à-vis de la quinine.

Cette résistance est de double nature, due à des souches rendues résistantes par l'administration de faibles doses répétées (cas des antifoliques et antifoliniques), ou liée à des souches spontanément résistantes, se trouvant dans certaines régions du monde seulement, alors que le produit est universellement employé (cas des amino-4-quinoléines).

### 8.2.3. Variation de l'immunité acquise

Il est établi que les individus d'une région déterminée constituent progressivement une immunité solide vis-à-vis des souches locales. Des déplacements dans d'autres régions (cas de migrations massives de travailleurs ou de réfugiés) provoquent des épidémies, qui ne peuvent être seulement imputées à des conditions de vie différentes.

## 9. Résistance de l'organisme et immunité palustre

Si l'organisme humain ne s'adaptait pas à l'infestation palustre, la morbidité et même la mortalité iraient croissantes, la maladie ne s'arrêtant que faute de victimes. En fait, il n'en est rien, l'homme opposant au parasite une résistance aux mécanismes imbriqués et complexes.

### 9.1. Résistance naturelle

On sait que l'homme est réfractaire aux *Plasmodium* animaux, d'oiseaux et de singes en particulier.

Les Noirs africains sont naturellement réfractaires à *P. vivax*, grâce à un facteur maintenant connu (groupe sanguin Dufy négatif).

Certaines dispositions génétiques amèneraient une résistance particulière aux *Plasmodium* (hémoglobines anormales). En Afrique centrale, où la drépanocytose est très répandue, elle ne semble cependant être qu'un facteur d'atténuation des manifestations cliniques<sup>18</sup>.

---

18. O. DOUMBO, A. TOURE, B. COULIBALY, M. QUILICI. Incidence du paludisme et hémoglobinoses au Mali. *Méd. Trop.* 1992. 52 : 169-174.

## 9.2. Immunité acquise

Elle peut être passive ou active.

### 9.2.1. Immunité passive

Il s'agit d'une protection congénitale, par passage des anticorps maternels (IgG) chez le nouveau-né, mais également par la persistance d'hémoglobine fœtale (HbF) car les globules qui en sont porteurs sont moins aptes à s'infecter.

### 9.2.2. Immunité active

Elle s'établit, dans un premier temps, par le mécanisme classique de la réaction antigène-anticorps, suivie de l'acquisition d'une immunité tissulaire. La sérologie palustre permet de confirmer le diagnostic de paludisme, dans les cas de parasitémie frustre où les frottis sont négatifs. L'acquisition d'anticorps fluorescents par les expatriés, quoique d'évolution parallèle à celle des enfants africains, conduit à des titres moyens notablement inférieurs, ce qui semble signifier une absence de prémunition chez les expatriés, même après plus de douze années de résidence en zone holoendémique<sup>19</sup>.

L'activité « anticorps » se confine aux protéines du sérum, particulièrement IgG, mais également IgM, ces dernières étant les premières à apparaître dans la réaction immunitaire de l'enfant de 0 à 1 an.

Cette immunité humorale est mise en évidence par différentes méthodes qui ont été largement utilisées, notamment dans le projet de l'OMS de Garki au Nigeria<sup>20, 21</sup>. Les divers mécanismes immuns qui conduisent à l'élimination des parasites et l'étude des antigènes cibles de ces mécanismes sont très étudiés<sup>22</sup>.

L'immunité tissulaire est moins bien définie. Il est certain que la rate, tout au moins dans une première période, y participe largement. On sait que les animaux splénectomisés font expérimentalement un paludisme mortel.

Avec l'âge, l'hypertrophie splénique disparaît et le système général prend le relais, en liaison avec les anticorps, par le phénomène classique de la phagocytose (*figure 7*).

## 9.3. Traduction de l'immunité

Concrètement, l'acquisition de l'immunité se traduit aux plans clinique, hématologique et épidémiologique.

### 9.3.1. Sur le plan clinique, on observe :

- une atténuation des manifestations, en nombre et en intensité, en particulier par la suppression du risque des accès pernicioeux ; c'est ce qui se produit

19. J.-P. CHIPPAUX, C. du SAUSSAY, M. AKOGBETO. Intérêt du dosage des anticorps palustres chez les sujets non-immuns en zone holoendémique. *Méd. Trop.* 1989. **49** : 409-413.

20. L. MOLINEAUX, R. CORNILLE-BRÉGGGER, R. MATHEWS, J. STOREY. Longitudinal serological study of malaria in infants (Garki) Nigeria. *Bull. Org. Mond. Santé.* 1978. **56** : 573-578.

21. R. CORNILLE-BRÉGGGER, H.M. MATHEWS, J. STOREY, T.S. ASHAR, S. BRÉGGGER, L. MOLINEAUX. Changing patterns in the humoral immune response to malaria (Garki) Nigeria. *Bull. Org. Mond. Santé.* 1978. **56** : 579-600.

22. O. MERCEREAU-PUJALON. Les réponses immunes contre les stades sanguins asexués de *P. falciparum* et leurs cibles antigéniques. *Cahiers Santé.* 1993. **3** : 356-366.

dans les régions de paludisme « stable », où les adultes et les adolescents sont pratiquement exempts de ce risque ;

- une disparition progressive des splénomégalies, à partir du groupe d'âge de 6 à 9 ans ;

- une « élévation du seuil de latence ». Malgré un nombre appréciable de parasites dans le sang, l'individu ne présente pas de manifestations cliniques.

### 9.3.2. Sur le plan hématologique apparaissent :

- un abaissement de la « densité parasitaire » moyenne chez les adolescents et les adultes (de 3 000 parasites par  $\text{mm}^3$ , la densité chute à 200 par  $\text{mm}^3$ ) ;

- une raréfaction des formes sexuées, qui amène un abaissement de l'indice gamétocytaire à partir du groupe d'âge des « grands enfants » (*figure 8*).

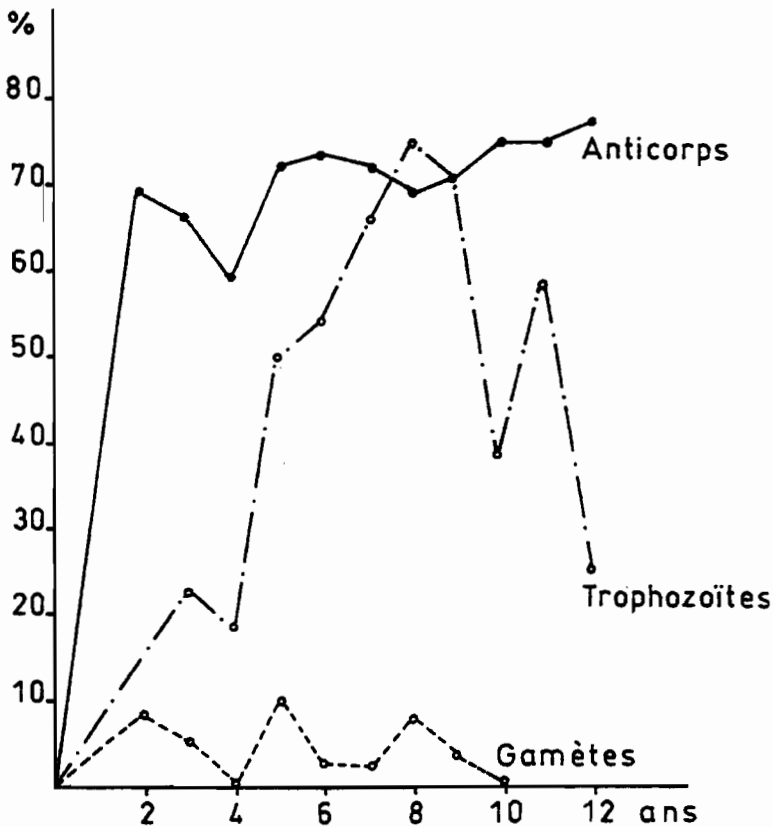


Figure 8 ■ Évolution des marqueurs de l'endémie palustre en fonction de l'âge.  
 in : C. RACCURT, V. RAFFY, A. CABANNES, H. VILLARD, G. HAUMONT, J. ADJAGBA,  
 W.-K. ADOM, C. GAUTHIER, J. TRIBOULEY, C. RICHIR, C. RIPERT. L'endémie palustre au  
 Moyen Togo : résultats d'une enquête chez les Adèles. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1991. 84 : 975-977.

### 9.3.3. Sur le plan épidémiologique, on constate :

- que lorsque les anophèles sont infestés avec des gamétocytes ingérés en même temps que du plasma provenant de sujets prémunis, ces gamétocytes donnent un plus petit nombre d'oocystes que lorsque ces gamétocytes sont ingérés avec du plasma de porteurs non-immuns<sup>23</sup>.

### 9.4. Valeur de l'immunité antipaludique

L'acquisition de l'immunité antipaludique a des caractères propres :

- elle s'établit lentement et nécessite une agression importante et régulière, dès le premier âge ;
- elle est fluctuante, pouvant disparaître en cas de régression de l'agression anophélienne et elle s'atténue en cas de fatigue, de maladie intercurrente (grippe par exemple) ou de conditions climatiques différentes (froid) ;
- elle est spécifique d'espèces, voire de souche, bien que les nombreux déplacements de population amènent, dans certaines régions, une immunité à plusieurs souches.

## 10. Physiopathologie du paludisme et anatomie pathologique

Les mécanismes intervenant dans la physiopathologie du paludisme<sup>24</sup> et particulièrement du neuropaludisme, sont bien plus complexes qu'on ne l'imagine habituellement et ils demeurent jusqu'ici partiellement inconnus. Pour le paludisme simple, il n'est pas prouvé que l'hémozoiné soit responsable de la fièvre ni même que la rythmicité des accès fébriles soit liée à la périodicité du cycle parasitaire. Pour le neuropaludisme, quatre hypothèses sont actuellement avancées : blocage par accumulation des hématies parasitées, troubles de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, phénomènes purement mécaniques et réactions immunologiques. En outre, plusieurs cytokines, et en particulier, le TNF<sup>25</sup> paraissent jouer un rôle essentiel dans cette complication palustre majeure. Par ailleurs il faut considérer d'autres mécanismes, liés aux *Plasmodium* eux-mêmes (pathogénicité particulière de certaines souches) ou aux malades (groupes HLA, facteurs nutritionnels, etc.). Pour résoudre cet ensemble de problèmes complexes, toutes les technologies les plus récentes sont mises en œuvre (biologie moléculaire, isoenzymologie, immunologie, etc.). Elles apportent constamment des informations plus précises mais montrent également la multiplicité et la complexité des facteurs intervenant dans la physiopa-

23. B. MULDER, T. CHUINKAM, K. DECHERING, H. STOFFELS, J.-P. VERHAVE, P. CARNEVALE, H.-E. MEUWISSEN, J. ROBERT. Évaluation de l'activité limitant la transmission homme-vecteur du paludisme dans le plasma de porteurs de gamétocytes au Cameroun. *Bull. Liais. Doc. OCEAC*. 1994. **27** : 65-73.

24. M. HOMMEL. La physiopathologie des symptômes du paludisme. *Presse Méd.* 1995, **25** : 70-76.

25. P. NICOLAS, P. HOUETTE, F. MEROUZE, J.-E. TOUZÉ, G. MARTET. Cytokines et paludisme. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994. **87** : 91-96.

thologie d'une maladie contre laquelle on ne pourra lutter efficacement que lorsqu'on en connaîtra mieux les mécanismes<sup>26</sup>.

Bien que le décès puisse découler de complications d'une infection à *P. vivax* (anémie grave, éclatement de la rate) ou à *P. malariae* (néphrose), c'est la forme cérébrale du paludisme à *P. falciparum* qui est la manifestation la plus grave du paludisme. Mais l'image clinique des patients d'Asie du sud-est diffère de celle observée chez les enfants africains qui ont plus souvent des manifestations du tronc cérébral évoquant un engagement cérébelleux correspondant à une pression élevée du liquide céphalorachidien et évoluant vers des séquelles irréversibles ou même une mortalité élevée, de l'ordre de 20 %<sup>27</sup>. Le rôle du stress oxydatif dans la physiopathologie du paludisme a été récemment mis en évidence<sup>28</sup>.

L'immunité cellulaire a été incriminée dans la pathogénie du neuropaludisme<sup>29</sup>. Les organes hématopoïétiques sont atteints et l'aspect microscopique des lésions est celui d'une **réticuloendothéliose**.

**La rate** est hypertrophiée, colorée en brun par l'accumulation du pigment. Elle est molle au début de l'affection, dure et scléreuse dans le paludisme autoentrete-nu. Les capillaires sont encombrés de leucocytes mélanifères, d'hématies parasitées, de parasites libres, de macrophages chargés de pigments. On observe des foyers hémorragiques.

**La moelle osseuse** est envahie par les parasites. Les cellules bordantes des capillaires phagocytent activement les hématozoaires, pigments et débris cellulaires. Au cours de la phase aiguë, la moelle osseuse est fortement colorée et hyperactive, au cours de la phase chronique, elle est pâle et épuisée.

**Le foie** est hypertrophié. On note la prolifération des éléments du système réticulo-endothélial et la présence dans les cellules de Kuppfer de pigment et quelquefois de leucocytes mélanifères.

**Le cerveau** est congestionné. Les capillaires présentent des signes d'endartérite et apparaissent souvent bloqués par des amas de parasites. Des ruptures capillaires peuvent se produire et l'on observe la présence de petites hémorragies.

## 11. Morbidité palustre :

Primo-infestations, rechutes et réinfestations.

Taux de parasitémie et seuils pyrétogènes.

Le paludisme de primo-infestation est contracté pendant la période de transmission de l'affection, qui varie selon les pays et surtout selon les climats.

26. La théorie du choc hémoclasique, ABRAMI et SENEVET (1917), selon laquelle la fièvre est due à l'éclatement des rosaces qui libère dans le torrent circulatoire du pigment malarique, celui-ci se comportant comme une substance pyrétogène, n'a plus cours à l'heure actuelle. Le rôle exact de l'hémozoïne est en effet inconnu et la fièvre est provoquée par diverses cytokines, en particulier le *Tumor Necrosis Factor* (TNF), lui-même libéré par des macrophages préalablement activés par divers antigènes plasmodiaux.

27. D.-A. WARREL. Physiopathologie du paludisme grave. *Cahiers Santé* 1993, 3 : 276-279.

28. F. DJOSSOU. *Stress oxydatif et paludisme : à propos de 24 observations*. Thèse Médecine (Bordeaux 2). 1993. 90 : 65 p. 4 figures.

29. B. CANQUÉ. Incrimination de l'immunité cellulaire dans la pathogénie du neuropaludisme. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1992. 85 : 142-145.

Dans les pays à climat méditerranéen, il n'y a pas de transmission pendant l'hiver. En Afrique du Nord, le paludisme à *P. vivax* peut être contracté dès la fin du printemps et c'est pendant la saison chaude que les accès de primo-infestation sont observés. Les rythmes d'apparition des rechutes (reviviscences schizogoniques) ont été bien étudiés (figure 9) en Algérie, où l'affection existe encore aujourd'hui (400 cas déclarés par an).

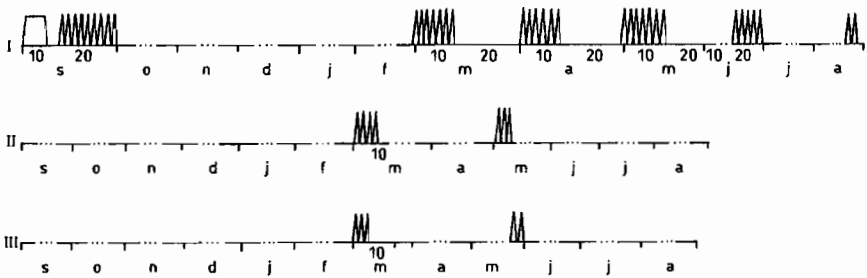


Figure 9 ■ Évolution spontanée du paludisme à *P. vivax* en Algérie d'après J. LEBON et G. SÉNEVET. in : J. CALLOT et J. HELLUY. *Parasitologie médicale*. Flammarion, 1958. 645 p. 263 fig.

En Guyane c'est de novembre à mars, lorsque la pluviométrie est la plus forte, que le plus grand nombre de cas de paludisme à *P. vivax* est observé (figure 10)<sup>30, 31</sup>.

En Afrique noire où *P. falciparum* est l'espèce à la fois la plus pathogène et la plus répandue, la transmission du paludisme se fait pendant la saison des pluies. Elle n'est pas possible en saison sèche. Et elle ne se fait pas non plus en haute altitude. Les anophèles doivent en effet disposer de points d'eau assez nombreux pour pouvoir se reproduire. Et la température extérieure doit être suffisamment élevée pour permettre au *Plasmodium* d'évoluer chez l'anophèle femelle.

Au Cameroun, la symptomatologie observée en milieu hospitalier dans le paludisme à *P. falciparum*

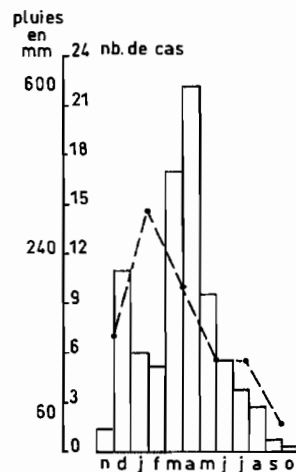
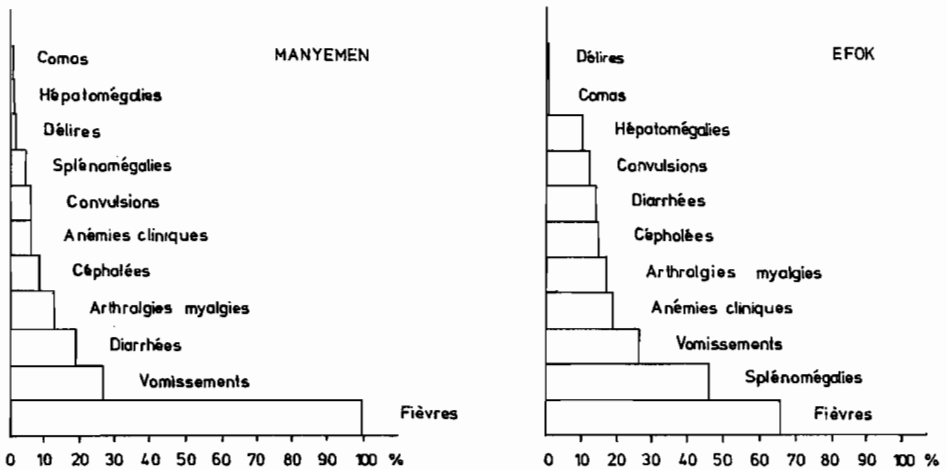


Figure 10 ■ Nombre de cas de paludisme observés dans l'Oyapock (Guyane) en fonction de la pluviométrie, de novembre 1982 à novembre 1983. in : B. DEMOURES. Aspects épidémiologiques et physiologie clinique du paludisme chez l'enfant guyanais. *Thèse médecine* (Bordeaux II). 1985. 180 : 79 p. 17 fig.

30. B. JUMINER, Y. ROBIN, F.-X. PAJOT, R. EUTROPE. Physiologie du paludisme en Guyane. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1981, 74 : 176-192.

31. P. ESTERRRE, G. CORDOLIANI, P. GERMANETTO, Y. ROBIN. Épidémiologie du paludisme en Guyane française. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1990, 83 : 193-205.

est présentée sur la *figure 11*, avec la fréquence des signes cliniques rencontrés dans deux régions différentes du pays. Pour que les symptômes apparaissent, le seuil pathogène de la parasitémie palustre doit être franchi. Chez les enfants, la limite de parasitémie pathogène se situe entre 3 000 et 6 000 trophozoïtes de *P. falciparum* par mm<sup>3</sup> de sang. Chez l'adulte, ce seuil est inférieur à 1 000 trophozoïtes/mm<sup>3</sup>,<sup>32</sup>. La fréquence d'apparition des accès palustres suffisamment graves pour nécessiter une hospitalisation est indiquée sur la *figure 12*. En forêt, où la transmission est continue, le nombre d'accès palustres observés chaque mois est assez régulier dans cet environnement où la pluviométrie moyenne mensuelle n'est jamais nulle, ce qui permet d'entretenir une population d'anophèles suffisante pour maintenir la transmission pendant toute l'année à un niveau suffisant. En savane par contre, où la saison sèche est assez longue, les accès palustres s'observent surtout au déclin de la saison des pluies et la transmission du paludisme est discontinue.



*Figure 11* ■ Symptomatologie du paludisme à *P. falciparum* chez les malades hospitalisés dans deux régions différentes du Cameroun, avec les pourcentages de sujets présentant les différents symptômes. in : C. RIPERT, P. AMBROISE-THOMAS, C. ROUSSELLE, J.-A. MESSI, S. TETTAMENTI. Aspects épidémiologiques et cliniques du paludisme à EfoK (Lékié) Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1982. 75 : 39-43 et in : M. CORNU, A. COMBE, R. MOYOU-SOMO, B. CARTERON, J. TRIBOULEY. Aspects épidémiologiques du paludisme dans deux villages de la région forestière de Manyemen (Province du Sud-Ouest) Cameroun. *Méd. Trop.* 1986. 46 : 131-140.

32. J.-P. CHIPPAUX, M. AKOGBETO, A. MASSOUBODJI, J. ADJAGBA. Mesure de la parasitémie palustre et évaluation du seuil pathogène en région de forte transmission permanente. *Le paludisme en Afrique de l'Ouest*. 1991. Ed. Orstom (Paris). 55-65.

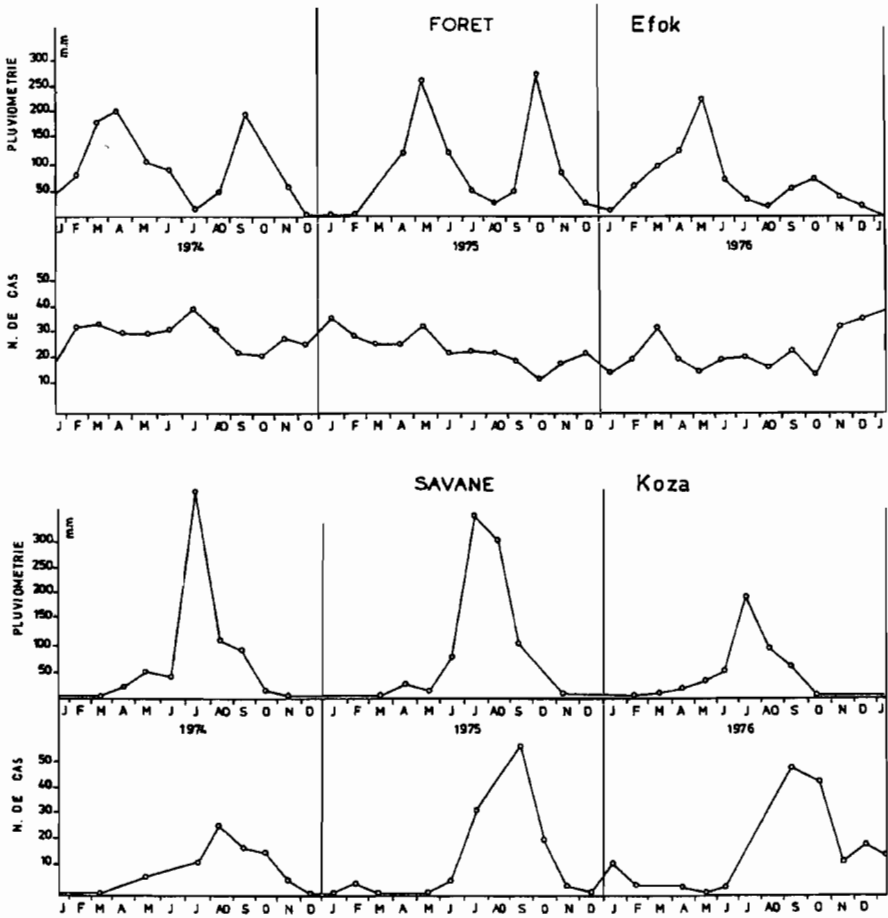


Figure. 12 ■ Nombre de sujets hospitalisés chaque mois pour paludisme, en savane et en forêt, selon la pluviométrie. En savane, il y a une forte recrudescence du paludisme au déclin de la saison des pluies. En forêt où il y a deux saisons sèches et deux saisons des pluies, le nombre de sujets hospitalisés pour paludisme reste assez stable pendant toute l'année.  
 in : C. RIPERT et al. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1982. 75 : 26-38.  
 et in : C. RIPERT et al. *Méd. Trop.* 1982. 42 : 601-609.

Et dans les régions où il existe un pic de pluviométrie et un pic de température moyenne mensuelle nettement décalés, on observe deux périodes de recrudescence des accès au cours de l'année, l'une correspondant à la pluviométrie maximale (pullulation des Anophèles), l'autre à la température la plus élevée (meilleur développement de *P. falciparum* chez l'Anophèle) (figure 13).

Les rythmes d'apparition des rechutes ont été peu étudiés sur le terrain en ce qui concerne *Plasmodium ovale* et *P. malariae* car ces deux espèces sont incluses dans l'aire de distribution géographique de *P. falciparum* où elles figurent avec une prévalence beaucoup plus basse. Deux à trois reviviscences à *P. ovale* sont néanmoins couramment observées en Europe chez des malades simplement traités à la chloroquine dans les deux ans suivant le retour du pays d'endémie. Les récurrences de paludisme à *P. malariae* peuvent être encore observées beaucoup plus tardivement, de nombreuses années après le retour.



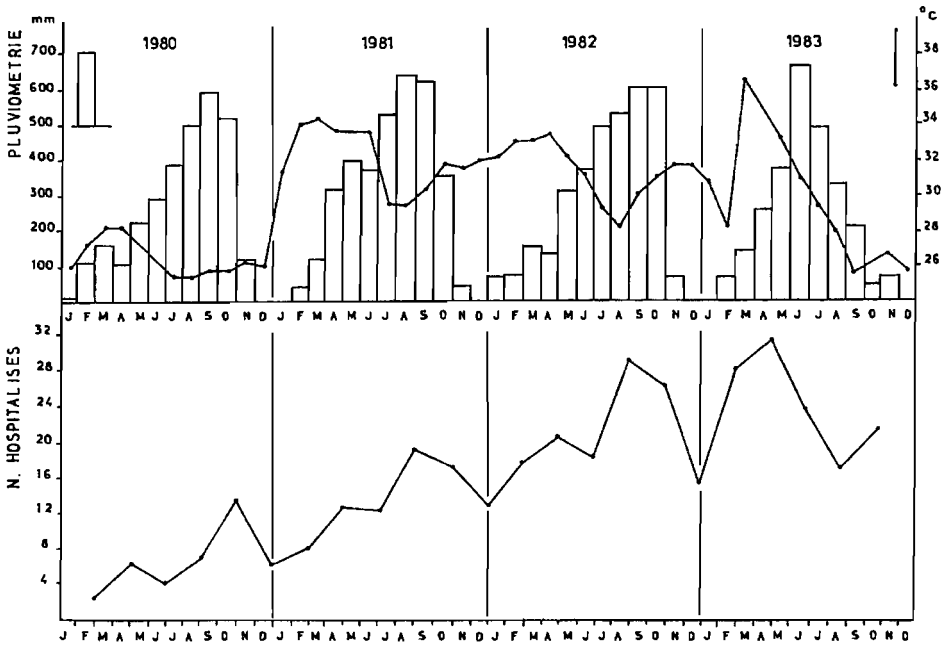


Figure 13 ■ Variations saisonnières du paludisme selon la température et la pluviométrie. Dans la région de Manyemen (Cameroun) il y a deux périodes de recrudescence du paludisme, l'une correspond aux températures élevées, l'autre aux fortes pluies.  
in : M. CORNU et al. *Méd. Trop.* 1986. 46 : 131-140.

## 12. Paludisme de la mère et de l'enfant – mortalité infantile

L'enfant, en pays d'endémie palustre, est généralement soumis à une agression parasitaire considérable, dès sa naissance en zone de transmission continue, peu après si la transmission est discontinue, simplement interrompue l'hiver (région méditerranéenne) ou pendant la saison sèche (sahel).

À Brazzaville, on relève ces dernières années une aggravation du paludisme correspondant à l'extension du phénomène de chimiorésistance, avec une augmentation importante des hospitalisations pour paludisme dans les services de pédiatrie. Les accès pernicioeux restent néanmoins assez rares et la mortalité palustre faible<sup>33</sup>.

Chez la femme, les épisodes fébriles dus au paludisme sont fréquents surtout lors de la première grossesse. Le paludisme joue un rôle non négligeable dans l'étiologie des anémies chez la femme enceinte. Son rôle est invoqué comme cause d'avortement, d'accouchements prématurés<sup>34</sup>.

33. B. CARME. Le paludisme dans la région de Brazzaville. *Méd. Afrique Noire.* 1993. Hors série. 100 p. 12 figures.

34. P. PÈNE et J. DELMONT. Épidémiologie du paludisme de la femme enceinte et de l'enfant en Afrique subsaharienne. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1991. 84 : 492-496.

Chez le nouveau-né, un faible poids à la naissance et une prématurité sont souvent liés au paludisme. Dans les premiers mois de sa vie, le nourrisson est protégé par les anticorps maternels. Ils lui sont transmis par voie transplacentaire et par le colostrum mais cette immunité passive décroît rapidement. L'immunité acquise apparaît ensuite et c'est grâce à cette immunité que des millions d'êtres humains se maintiennent en vie au prix, il est vrai, d'une lourde mortalité infantile (*figure 14*). Chez les enfants de moins de 5 ans, le paludisme est la cause essentielle des états fébriles mais sa létalité, cliniquement estimée à 1 million de décès, est encore imprécise.

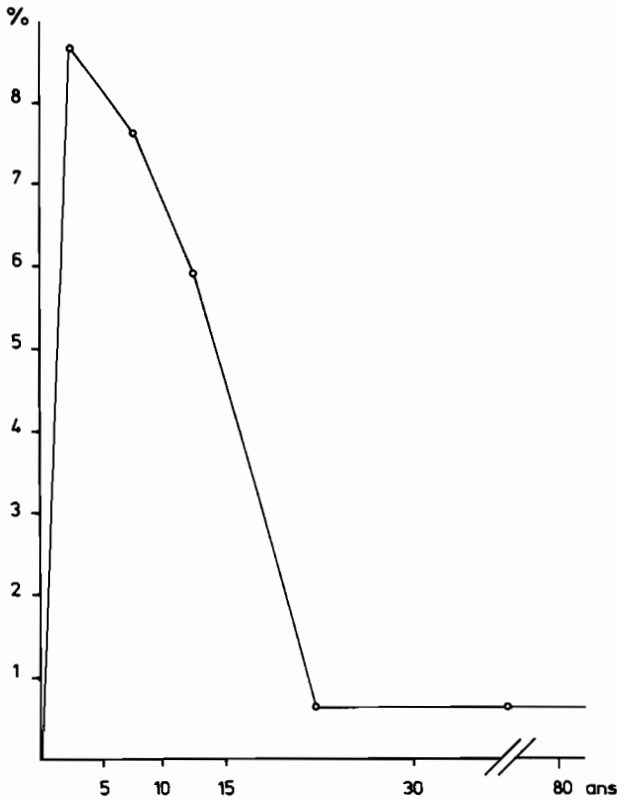


Figure 14 ■ Pourcentages de morts par un accès pernicieux parmi les paludéens hospitalisés à Efoh (Cameroun), selon l'âge. in : C. RIPERT, P. AMBROÏSE-THOMAS, C. ROUSSELLE-SAUER, J.-A. MESSI, S. TETTAMANTI. Aspects épidémiologiques et cliniques du paludisme dans deux départements de la Lékié (Cameroun). *Bull. Soc. Path. Exot.* 1982. 75 : 26-38.

### 13. Indices paludométriques se rapportant à l'homme

La compréhension, voire la prévision des diverses situations épidémiologiques du paludisme, fait appel à différents paramètres qui permettent d'en connaître l'aspect quantitatif. Certains de ces paramètres sont classiques. L'évolution récente vers la recherche de « modèles mathématiques » en a fortement augmenté le nombre, voire la complexité.

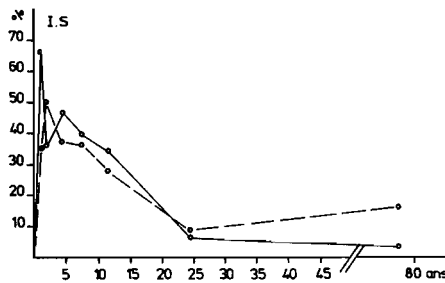
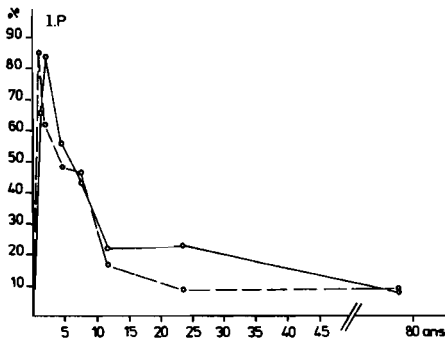


Figure 15 ■ Évolution de l'indice plasmodique et de l'indice splénique selon l'âge dans la région de Kaya (Burkina Faso) pour *P. falciparum*. in : B. PIERRE. Thèse médecine (Bordeaux II). 1984, 125. 92 p. 15 fig.

Mais il convient que le médecin de santé publique ait d'abord une bonne connaissance des paramètres classiques et que, les ayant longtemps mis en œuvre il utilise, en cas de besoin, des techniques plus récentes dont la nature est très variée et la valeur quelquefois contestée. Il demeure en effet illusoire d'espérer réduire l'analyse des phénomènes biologiques complexes qui régissent la paludologie à une quelconque formule mathématique, aussi compliquée soit-elle<sup>35</sup>.

Les indices paludométriques se rapportant à l'homme concernent les mesures de l'hypertrophie splénique, de la parasitémie et du taux des anticorps. Il existe un parallélisme entre splénométrie et parasitémie (figure 15), le taux des anticorps évoluant par contre de façon complètement différente, selon l'âge, dans les populations impaludées (figure 16). Deux groupes d'âges sont particulièrement intéressants pour l'étude des indices paludométriques, les sujets de 0 à 11 mois (nourrissons) et les enfants de 2 à 9 ans. C'est dans ce dernier groupe d'âges que les pics concernant la parasitémie et la splénomégalie sont observés.

### 13.1. Indices se rapportant à l'hypertrophie splénique

Ils supposent une bonne connaissance de la technique de la palpation splénique.

Sur le terrain, il est plus commode de palper cet organe, le sujet debout, légèrement penché en avant, le poids du corps reposant sur le membre inférieur droit. Pour ce faire, le genou gauche sera légèrement fléchi. L'examineur se tiendra derrière le sujet et palpera de préférence avec la main gauche, du tranchant de la main d'abord, puis les doigts en crochet, en remontant, de l'abdomen sous les côtes. La main droite pourra être posée sur l'épaule gauche de l'examiné pour accentuer le fléchissement du corps et éviter les mouvements de fuite chez les enfants. Chez ces derniers, il faudra éviter qu'ils ne se cramponnent aux parents, ce qui raidirait leur paroi abdominale.

35. Une tentative pour analyser la valeur de certains facteurs déterminant l'épidémiologie du paludisme holoendémique dans la savane africaine a été faite à Kankiya (Nigéria) de 1966 à 1969, mais le modèle utilisé présentait plusieurs défauts, cf. : J.-A. NAJERA. A critical review of the field application of a mathematical model of malaria eradication. *Bull. World. Health Org.* 1974. 50 : 449-457. Une autre tentative de mise au point d'un modèle de la dynamique du paludisme plus réaliste a été effectuée plus récemment : L. MOLINEAUX, G. GRAMICCIA. Le Projet Garki (Nigéria). Recherches sur l'épidémiologie du paludisme et la lutte antipaludique dans la savane soudanienne de l'Afrique occidentale. *Publ. Org. Mond. Santé.* 1980. 354 p. 83 figures.

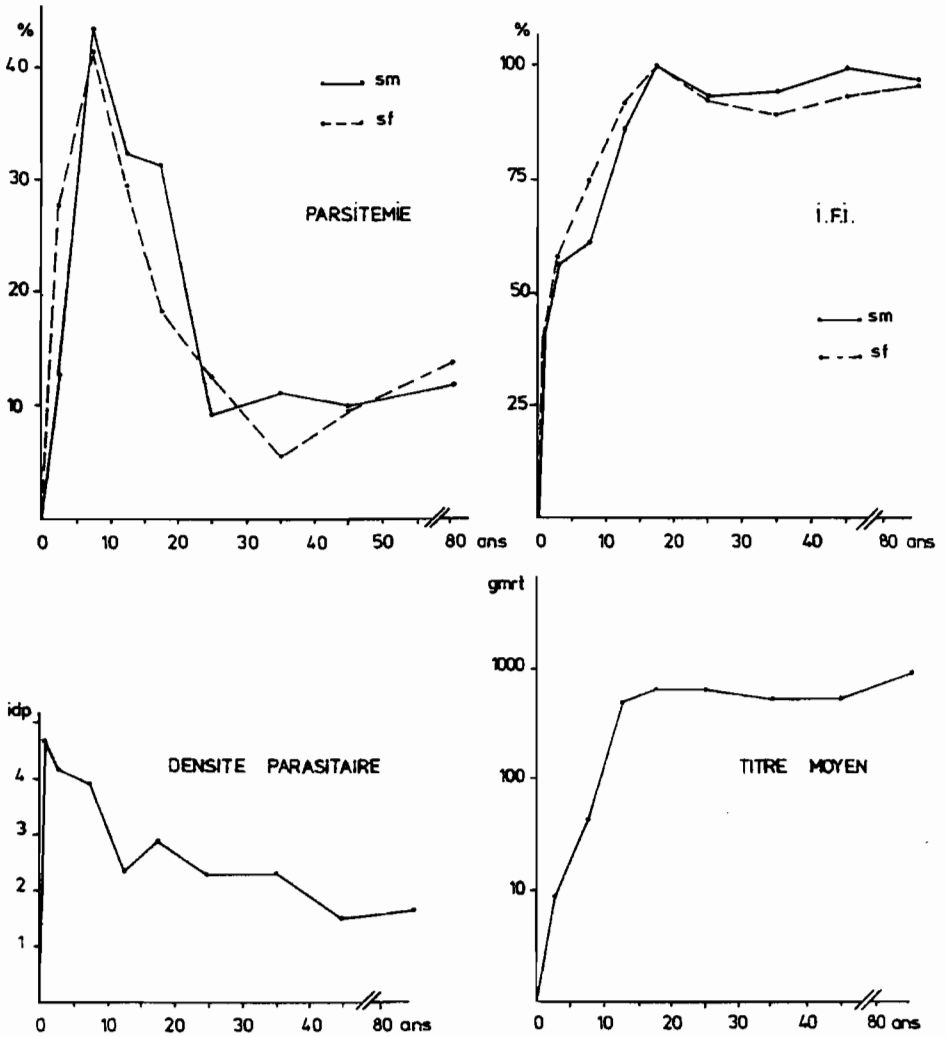


Figure 16 ■ Évolution de la parasitémie et de la densité parasitaire, du taux des anticorps et du titre sérologique moyen, selon l'âge, dans une région forestière du Cameroun (Manyemen).

Les trois espèces *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. malariae* sont confondues. L'antigène utilisé pour la réaction d'immunofluorescence indirecte est un antigène *falciparum*.

in : M. CORNU, A. COMBE, B. COUPRIE, R. MOYOU-SOMO, B. CARTERON, W.-H. Van HARTEN, J. TRIBOULEY, C. RIPERT. Aspects épidémiologiques du paludisme dans deux villages de la région forestière de Manyemen (Cameroun). *Méd. Trop.* 1986. 46 : 131-140.

### 13.1.1. Indice splénique (IS)

C'est le pourcentage de sujets dont la palpation décèle une hypertrophie de la rate, dans une population, un groupe d'âge donné (2 à 9 ans).

### 13.1.2. Rate hypertrophiée moyenne (RHM)

Cette notion fait appel à la dimension de la rate. Cet organe peut être augmenté dans différents plans, vertical, horizontal, ou en totalité. Néanmoins, c'est la dimension verticale, la descente de l'organe dans l'abdomen, qui est universellement utilisée.

Classification de Hackett<sup>36</sup> (figure 17) :

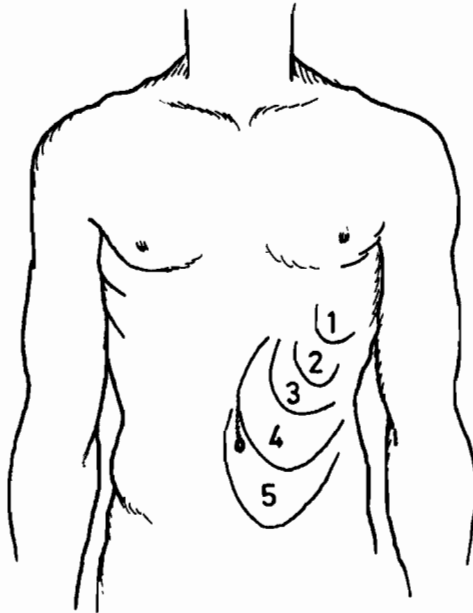


Figure 17 ■ Splénométrie selon Hackett :

- 0 : rate non palpable.
- 1 : rate palpable en inspiration profonde.
- 2 : rate s'étendant du rebord costal jusqu'à mi-distance du nombril.
- 3 : rate pouvant atteindre le niveau du nombril.
- 4 : rate dépassant le nombril.
- 5 : rate descendant entre l'ombilic et la symphyse pubienne.

- Rate 0 – rate palpable sous les côtes ;
- Rate 1 – rate perceptible au ras des fausses-côtes ;
- Rate 2 – rate descendant au tiers de la distance fausses-côtes ombilic ;
- Rate 3 – rate descendant aux 3/4 de la distance fausses-côtes ombilic ;
- Rate 4 – rate descendant au-dessous de l'ombilic ;
- Rate 5 – rate descendant entre l'ombilic et la symphyse pubienne.

36. L.W. HACKETT. Spleen measurements in malaria. *J. Natl. Malar. Soc.* 1944. 3 : 121-134.

La rate hypertrophique moyenne (RHM) se calcule en multipliant le nombre d'individus dans chaque catégorie (sauf rate 0) par la classe de la rate rencontrée et en divisant le total par le nombre de sujets splénomégaliés.

Ex. :	6 porteurs de rate 2	=	12
	2 porteurs de rate 3	=	6
Total	8		18
	RHM	$18/8 = 2,25$	

Un nouvel indice, la rate hypertrophiée médiane RHm, est utilisé par certains auteurs<sup>37</sup>.

En ce qui concerne l'intérêt à accorder à l'étude de la splénomégalie, noter la discordance apparente entre l'indice plasmodique et l'indice splénique relativement modéré, qui apparaît lors de certaines enquêtes paludométriques<sup>38</sup>. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la palpation des rates, surtout lorsqu'elles sont petites, apparaît comme une technique de plus en plus difficile à manier en paludométrie, en raison notamment de la grande sensibilité du volume de la rate palustre à l'action des médicaments antimalariques<sup>39</sup>.

### 13.2. Indices se rapportant à la parasitémie

Ils concernent les parasites du cycle érythrocytaire schizogonique (asexué) et gamétogonique (sexué).

#### 13.2.1. Indice parasitaire ou plasmodique (IP)

C'est le « pourcentage » des sujets d'un groupe d'âge déterminé (2 à 9 ans), dans le sang duquel on constate la présence de parasites plasmodiaux (formes asexuées et sexuées). Ce pourcentage est global, comprenant toutes les espèces plasmodiales.

Il peut être étudié par espèces. Il s'agit alors de « l'indice d'infection par espèce » (% de *P. falciparum*, % de *P. vivax*, etc.). D'une très grande valeur, il nécessite cependant, de même que les paramètres qui vont suivre, des microscopistes entraînés.

#### 13.2.2. L'indice plasmodique des nourrissons (IPN).

Il concerne les sujets de 0 à 11 mois et renseigne sur le taux de contaminations nouvelles.

37. D. BAUDON, J.-P. MOULIA-PELAT, A. SPIEGEL, M. MERLIN, G. GATEFF. Une nouvelle approche de l'indice splénique dans le paludisme : la rate hypertrophiée médiane. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.* 1989. **69** : 121-125.

38. C. RIPERT, A. SAMÉ-ÉKOBO, J. TRIBOULEY, M. BECKER, J. SOLLE, A. KOUINCHE, G. HAUMONT, C. RACCURT. Étude épidémiologique du paludisme dans la région du futur lac de retenue de la Bini (Adamaoua) Cameroun. *Bull. Liés. Doc. OCEAC (Yaoundé)*. 1991. **97** : 40-44.

39. C. RACCURT, G. RIBOU, M.-T. LAMBERT, J. BOULOUMIÉ, F. MACAIGNE, C. RIPERT. L'halofantrine dans le traitement du paludisme. Essai clinique à Djohong (Adamaoua) Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1989. **82** : 368-372.

### 13.2.3. Indice gamétocytaire (IG)

C'est le pourcentage des individus de 2 à 9 ans d'une population donnée dont le sang contient des formes sexuées de parasite.

### 13.2.4. Indice de régression (IR)

La régression du paludisme, spontanée ou induite par une campagne de lutte, se traduit par une moins grande aptitude du parasite à former des gamètes. L'indice de régression de Sautet<sup>40</sup> est le pourcentage de porteurs de gamétocytes par rapport aux porteurs de parasites. Plus l'indice est bas, moins le paludisme a de tendance extensive.

## 14. Niveaux d'endémicité

Lorsque le paludisme se manifeste de façon quasi continue, il se crée une situation stable dont l'intensité est variable en fonction des vecteurs, de leur densité et des conditions générales d'environnement. On peut alors définir des « degrés d'endémie », commodes pour délimiter telle ou telle zone dans un pays ou une région. Deux classifications de l'endémie prévalent à l'heure actuelle.

### 14.1. Classification de Kampala<sup>41</sup>

L'indice splénique sert depuis longtemps à la classification, dite de Kampala, lieu où l'Organisation mondiale de la santé avait tenue une réunion *ad hoc*. Elle concerne les enfants de 2 à 9 ans.

Les termes de cette classification sont présentés sur le *tableau 4*.

Tableau 4 ■ Classification de l'endémie définissant les niveaux d'endémicité.

2 à 9 ans	Kampala	Meetselaar et Van Thiel
Hypoendémicité	IS < 10 %	IP < 10 %
Mésioendémicité	10 % < IS < 50 %	10 % < IP < 50 %
Hyperendémicité	50 % < IS < 75 %	50 % < IP < 75 %
Holoendémicité	75 % < IS	75 % < IP

Cette classification est très pratique, ne serait-ce qu'en raison de la facilité de détermination de l'indice splénique dans les enquêtes étendues. Mais il faut se méfier de certains facteurs d'erreur, tels que ceux provoqués par des groupes privilégiés, comme les populations scolaires par exemple, souvent protégés par une médication ou de meilleures conditions de vie.

D'autre part, lorsque la transmission est intense, l'immunité s'installe rapidement et les hypersplénies disparaissent avant l'âge de 6 ans, créant un faux tableau de mésoendémie (Afrique équatoriale).

40. J. SAUTET. L'indice de régression au cours de la lutte antipaludique. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1953. 46 : 510-514.

41. World Health Organisation. Report of the malaria conference in Equatorial Africa. Kampala. *Technical Report Series.* 1951. 38 : 81 p.

Enfin, des facteurs raciaux peuvent intervenir. En Afrique, les adultes des populations peulh (nilotiques) sont porteurs de « grosses rates » alors que, dans les populations bantoues d'un même environnement, ces splénomégalies disparaissent au maximum à l'âge de 12 ans.

Le degré « mésoendémique » est très étendu (11 à 50 %) et il est quelquefois commode de le subdiviser en mésoendémique fort et faible.

#### 14.2. Classification de Metselaar et Van Thiel<sup>42</sup>

Une autre classification, fondée sur les indices parasitaires, a été proposée par Metselaar et Van Thiel. Elle est plus spécifique mais plus laborieuse à réaliser en pratique. Le pauciparasitisme, de règle en zone d'endémie chez les enfants sains, exige des lectures microscopiques minutieuses et longues. Cette classification concerne le même groupe d'âges et utilise les mêmes limites en pourcentages que celle de Kampala pour définir les niveaux d'endémicité.

Le plus souvent, il y a correspondance entre les indices spléniques et les indices plasmodiques (figure 15). Ces derniers sont néanmoins plus sujets à subir des variations saisonnières. Et il en est de même en ce qui concerne les indices sérologiques (figure 18).

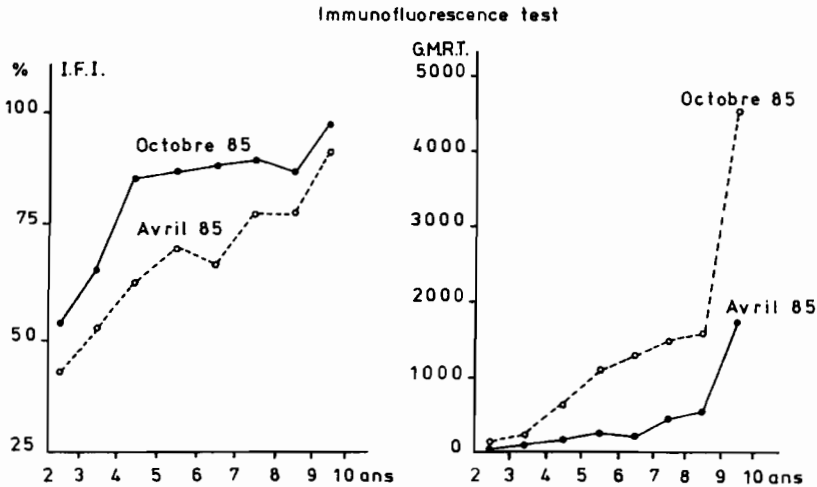


Figure 18 ■ Variations saisonnières du paludisme en savane dans la région de Maga (Nord-Cameroun). in : R. JOSSE, R. JOSSERAN, M. AUDIBERT, M. MERLIN, B. MONDET, J.-Y. LE HESRAN, J. TRIBOULEY, C. RIPERT. Paludométrie et variations saisonnières du paludisme dans la région du projet rizicole de Maga (Nord-Cameroun) et dans la région limitrophe. *Cah. ORSTOM* (sér. Parasitologie), 1987. **25 bis** : 53-71.

42. D. METSELAAR, P.M. VAN THIEL. Classification of malaria. *Trop. & Geograph. Med.* 1959. 11 : 157-161.



En pratique, la classification de Kampala demeure suffisamment fidèle pour se faire une idée rapide et générale de la situation dans une région déterminée. Il faut néanmoins tenir compte du fait que, dans certains environnements, des affections telles que la leishmaniose viscérale ou la bilharziose à *S. mansoni* provoquent aussi une splénomégalie. Mais en ce qui concerne la bilharziose intestinale, la splénomégalie apparaît à l'âge adulte (figure 19 c) alors que la splénomégalie palustre caractérise la population infantine.

En fait, il faut noter qu'actuellement l'évaluation des niveaux d'endémicité fondée sur la splénométrie ou sur la parasitémie n'est plus considérée comme la seule méthode pertinente pour apprécier l'importance des relations entre les populations humaines et *P. falciparum*, en terme de morbidité palustre. Mais les indices paludométriques restent néanmoins utiles pour appréhender le rôle des modifications de l'environnement et des effets des activités humaines sur la transmission du paludisme régional, bien que les conséquences pathologiques du paludisme ne soient pas toujours corrélées à l'intensité de la transmission, puisqu'elles sont modulées par l'immunité. Et l'augmentation des populations de vecteurs n'est pas toujours synonyme d'aggravation de la maladie palustre.

## 15. Paludisme urbain et paludisme rural

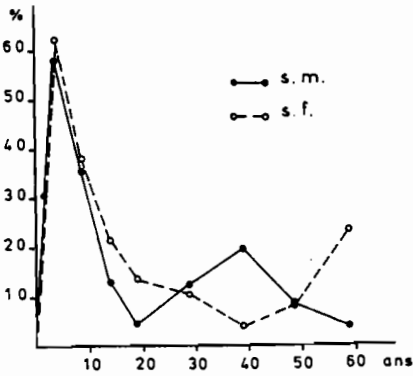
Pour les organismes internationaux, une ville est une agglomération de plus de 20 000 habitants. Il s'agit d'une zone où la construction est dense, mais cette simple indication ne renseigne pas sur la nature exacte de l'habitat, en dur avec toits de tôle, ou cases traditionnelles avec murs en poto-poto et couvertures en feuillages ou en chaumes. Souvent, seul le centre-ville est en dur, avec une couronne de maisons semblables à celles du milieu rural périphérique.

Le paludisme urbain autochtone<sup>43</sup> est dû à la transmission de l'infection par un vecteur présent dans la ville ou dans ses environs immédiats, soit de façon permanente, soit de façon saisonnière. Et comme la bioécologie des Anophèles varie selon les espèces et dans les différentes régions du monde, le cas de chaque ville apparaît, en fait, comme un cas particulier.

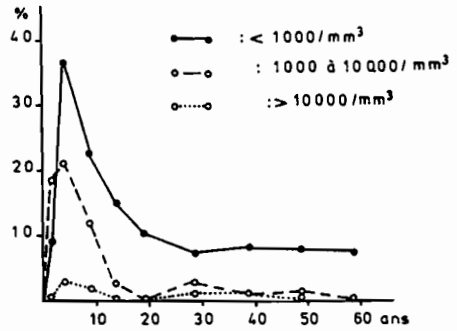
En Afrique noire, nombre de villes présentent des conditions favorables à la formation des gîtes à *An. gambiae s.l.* car les gîtes larvaires de cet anophèle sont de multiples natures. Dans le cas le plus général, les gîtes sont néanmoins représentés par de petites collections d'eau de pluies, claires et bien ensoleillées, non polluées. Mais le vecteur s'adapte aux conditions les plus variées. C'est ainsi qu'*An. arabiensis* vit dans les puits à Dakar, dans le quartier de Pikine. Ces puits constituent d'excellents gîtes permanents pour cette espèce.

---

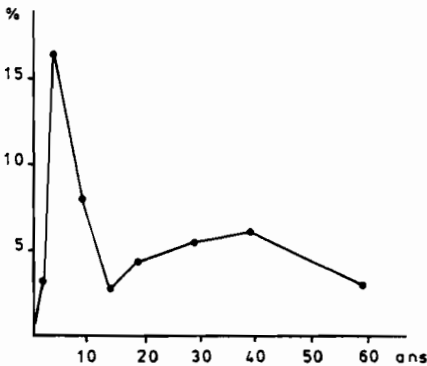
43. B. CARME. Le paludisme en milieu urbain en Afrique Noire. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993. 86 : 394-398.



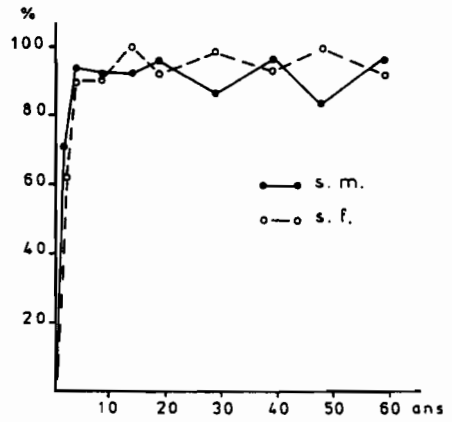
a : Prévalence du paludisme selon l'âge et le sexe d'après la parasitémie.



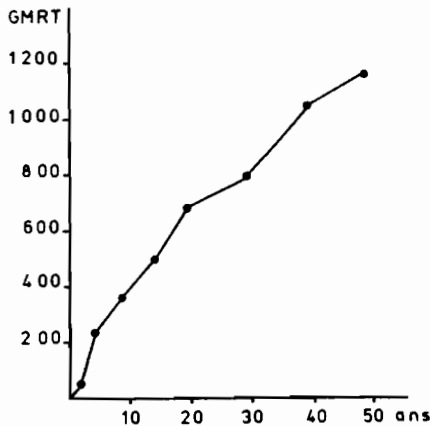
b : Densité parasitaire en fonction de l'âge selon le pourcentage de lames positives.



c : Prévalence de la splénomégalie selon l'âge.



d : Prévalence du paludisme d'après l'IFI selon l'âge et le sexe.



e : Évolution du GMRT en fonction de l'âge.

Figure 19 ■ Évolution de la parasitémie, de la splénomégalie et du taux des anticorps dans la vallée de la Bini. in : C. RIPERT, A SAMÉ-ÉKOBO, J. TRIBOULEY, M. BECKER, J. SOLLE, A. KOUINCHE, G. HAUMONT, C. RACCURT. Étude épidémiologique du paludisme et de la bilharziose intestinale dans la région du futur lac de retenue de la Bini (Adamaoua) Cameroun.

Vingt enquêtes paludométriques standard ont été effectuées au Cameroun<sup>44</sup> réparties dans les différentes régions, tant en milieu urbain qu'en milieu rural (forêt et savane), *figure 20*. Les niveaux d'endémicité varient en fait considérablement d'une ville à l'autre, allant de l'hyperendémicité à l'hypoendémicité en fonction de l'anophélisme urbain et de la pression médicamenteuse, variables selon les sites, *figure 21*. Et les indices paludométriques ne sont pas toujours inversement proportionnels à la dimension de la ville. Ils dépendent beaucoup du niveau de vie de la population. C'est la raison pour laquelle ils sont bas à Yaoundé<sup>45</sup> dans certains quartiers, plus élevés dans d'autres<sup>46</sup>.

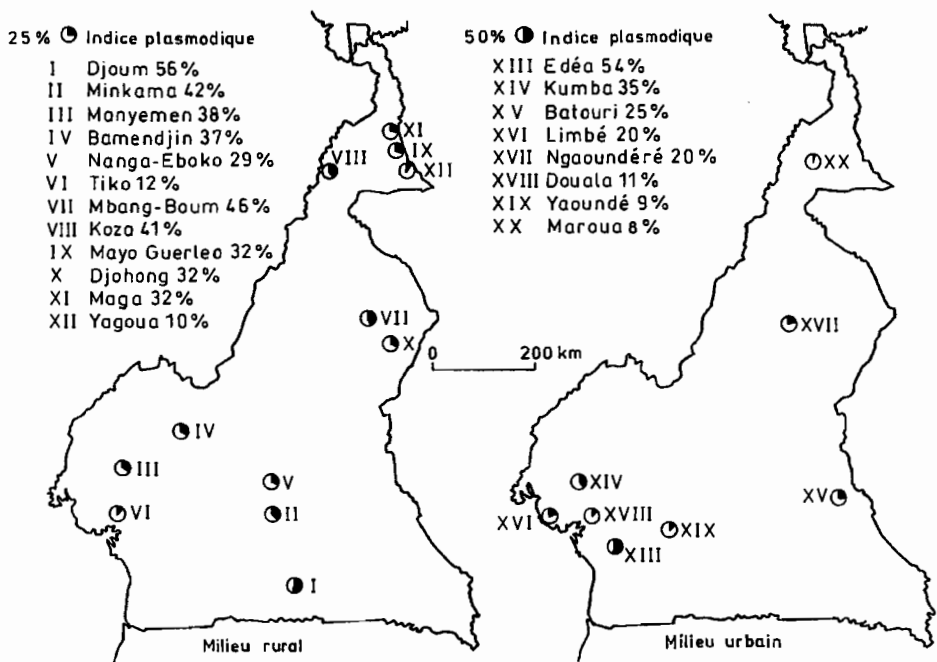


Figure 20 ■ Valeurs des indices plasmodiques au Cameroun.

in : C. RIPERT, B. COUPRIE, J. TRIBOULEY, H. BIESSY, D. KOUKA-BEMBA, J.-P. LOUIS, R. JOSSE, M. MERLIN, R. MOYOU-SOMO, A. SAMÉ-ÉKOBO.

Vingt enquêtes paludométriques au Cameroun. *Bull. Soc. Franç. Parasitologie*. 1990, 8 : 43-59.

44. C. RIPERT, B. COUPRIE, J. TRIBOULEY, H. BIESSY, D. KOUKA-BEMBA, J.-P. LOUIS, R. JOSSE, M. MERLIN, R. MOYOU-SOMO, A. SAMÉ-ÉKOBO. Vingt enquêtes paludométriques au Cameroun. Corrélation entre les indices plasmodiques, sérologiques et spléniques. *Bull. Soc. Franç. Parasitologie*. 1990, 8 : 43-59.

45. R. JOSSE, M. MERLIN, R. JOSSERAN, J.-Y. LE HESRAN, F. AVENNEC, J. TRIBOULEY, C. RIPERT. Étude comparée des indices paludométriques à Nanga-Eboko, Yaoundé et Edéa (Cameroun). *Méd. Trop.* 1988, 48 : 201-208.

46. L. MANGA, O. TRAORÉ, M. COT, E. MOOH, P. CARNEVALE. Le paludisme dans la ville de Yaoundé. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993, 86 : 56-61.

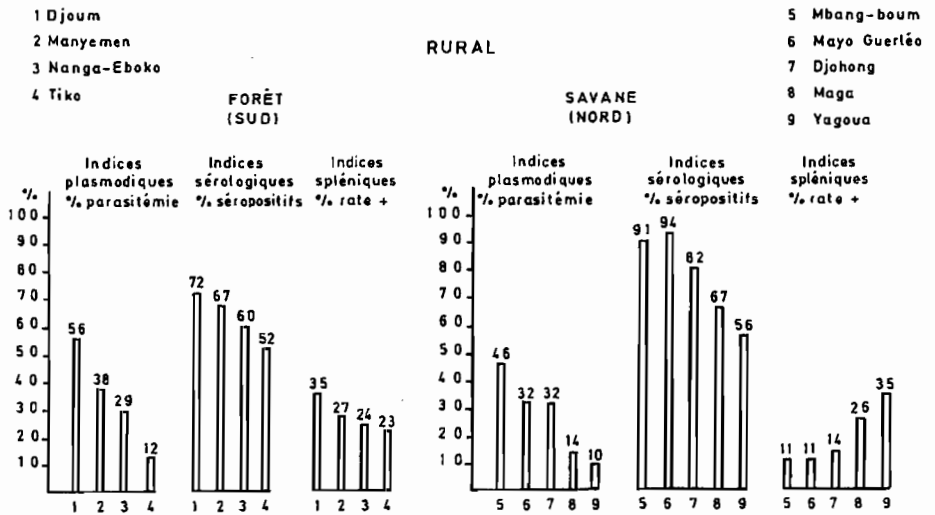
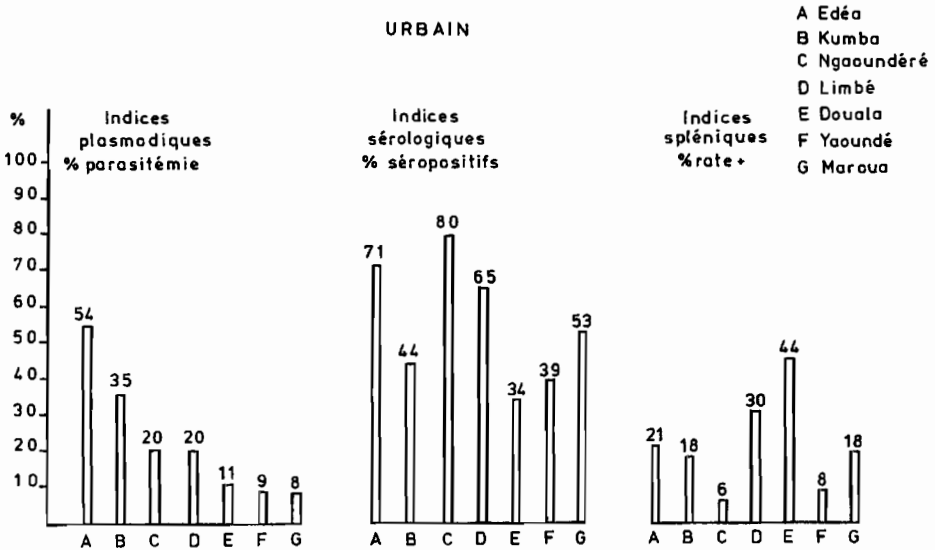


Figure 21 ■ Valeurs des indices plasmodiques, sérologiques et spléniques, en milieu urbain, en forêt et en savane au Cameroun.  
 in : C. RIPERT, B. COUPRIE, J. TRIBOULEY, H. BIESSY, D. KOUKA-BEMBA, J.-P. LOUIS, R. JOSSE, M. MERLIN, R. MOYOU-SOMO, A. SAMÉ-ÉKOBÓ.  
*Bull. Soc. Franç. Parasitologie.* 1990, 8 : 43-59.

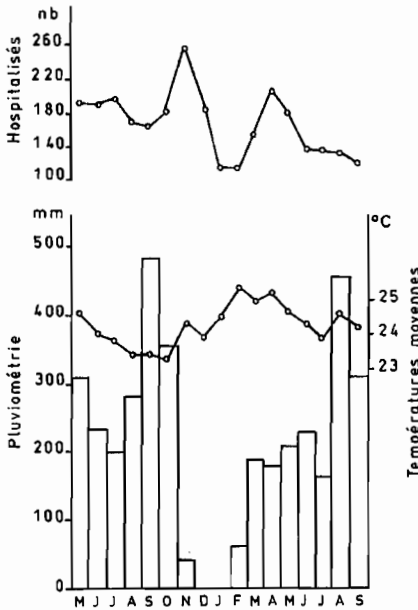


Figure 22 ■ Hospitalisations pour paludisme confirmé à Kumba au Cameroun (forêt), en fonction de la pluviométrie et de la température, de mai 1986 à septembre 1987. in : P. REY, D. LARDILLIER-REY, R. MOYOU-SOMO, M. APPRIOU, J. TRIBOULEY, C. RIPERT. Aspects épidémiologiques du paludisme dans la ville de Kumba. *Bull. Liais. Doc. OCEAC* (Yaoundé), 1992, 102 : 56-58.

Il est important de constater que deux sites, Edéa et Djoum, l'un urbain et l'autre rural ont des indices plasmodiques voisins et extrêmement élevés. En fait, de nombreuses villes d'Afrique ne diffèrent que peu du milieu rural en ce qui concerne l'habitat, l'environnement et la transmission du paludisme. Des constatations de même ordre peuvent être faites en comparant les résultats obtenus dans l'ouest du Cameroun à Manyemen (rural) (figure 13) et à Kumba (urbain) (figure 22).

En milieu rural, dans la région forestière africaine où la transmission du paludisme est continue, les corrélations entre les valeurs respectives des trois indices plasmodique, sérologique et splénique sont bonnes. Mais en savane, on n'observe ces corrélations qu'entre les indices plasmodique et sérologique. L'indice splénique apparaît comme un moins bon marqueur paludométrique que ne l'est l'indice sérologique car le volume de la rate palustre est très sensible aux antimalariques. En ville, les relations entre les trois indices plasmodique, sérologique et splénique ne sont pas cohérentes. Si

les anticorps décelés par la réaction d'immunofluorescence indirecte évoluent parallèlement à la prémunition, l'immunité reste partout assez forte dans la population, même en face d'une pression médicamenteuse déprimant les indices parasitologique et splénique.

En milieu urbain, au sud du Sahara, la transmission peut être très faible lorsqu'on la compare à celle du milieu rural environnant. La première rencontre avec les hématozoaires peut n'avoir lieu qu'à l'âge de 3, 4 ou 5 ans. Les taux d'anticorps sont plus bas qu'en milieu rural. La morbidité palustre reste néanmoins importante en raison du faible degré de prémunition<sup>47</sup>.

Et, dans certaines villes, les résultats parasitologiques confrontés aux résultats entomologiques montrent bien la forte transmission du paludisme, ce qui est paradoxal en milieu urbain habituellement réputé peu favorable à la transmission du paludisme<sup>48</sup>.

Dans la péninsule indienne, à Bombay, dès 1928, Covell<sup>49</sup> avait déjà montré que le paludisme était transmis par *A. stephensi* dont les gîtes de prédilection sont

47. P. GAZIN. Le paludisme en Afrique au Sud du Sahara : comparaison entre les milieux urbain et rural. *Cahiers Santé* 1991. 1 : 33-38.

48. J.-P. CHIPPAUX & M. AKOGBETO. Le paludisme urbain lagunaire : enquête longitudinale à Cotonou, in *Le paludisme en Afrique de l'Ouest*. ORSTOM. Coll. études & thèses (Paris), 1991. 105 p. 13 figures.

49. G. COVELL. *Malaria in Bombay*. Bombay Govt. Press. 1928.

représentés par les citernes domestiques des eaux de pluie, ainsi que par les gouttières bloquées. La lutte contre ce vecteur n'a dû son succès qu'à la loi sanitaire très stricte obligeant les habitants à protéger les citernes ouvertes par des grillages moustiquaires. À Calcutta, *A. sundaicus* a envahi les parties orientales de la ville, voisines des marais salants, et a trouvé des gîtes multiples dans de petits étangs de pisciculture. L'élimination de la végétation aquatique a résolu en partie le problème à Calcutta. En fait, la plupart des problèmes qui apparaissent dans les pays chauds résultent du fait que l'urbanisation galopante et intempestive est souvent incontrôlée, c'est-à-dire qu'elle précède la modernisation des moyens sanitaires tels que le drainage, l'approvisionnement en eau courante.

En Haïti, *A. albimanus* a toujours existé dans l'île<sup>50</sup> mais il semble que le *Plasmodium* ait été importé par les explorateurs, les flibustiers, les boucaniers et la traite des Noirs. À l'heure actuelle, le paludisme est mésoendémique et l'espèce plasmodique fortement dominante est *P. falciparum* (90,2 % des infections palustres). *P. malariae* est incriminé dans 8,9 % des cas, *P. vivax* dans 0,9 % seulement. *A. albimanus* vit surtout sur les zones côtières mais également dans les régions de l'intérieur, là où les conditions écologiques favorisent sa multiplication. Les gîtes de prédilection d'*A. albimanus* sont les flaques d'eau limpides et ensoleillées, provoquées par la chute des pluies, les nombreuses ornières des routes remplies d'eau, les vallées déboisées des rivières. De tels gîtes sont, bien sûr, essentiellement ruraux, mais ils sont aussi très nombreux dans les zones périurbaines.

## 16. Paludisme en milieu rizicole et paludisme d'altitude

L'expansion démographique pose souvent en Afrique le problème de l'auto-suffisance alimentaire. À cet effet, des aménagements agricoles sont entrepris, entraînant une augmentation de la culture irriguée du riz. Au Burundi, dans la plaine de la Ruzizi, le paludisme a progressé de manière inquiétante avec l'extension de la riziculture<sup>51</sup>, à la suite d'une forte augmentation de la capacité vectorielle d'*A. arabiensis*. À l'inverse<sup>52</sup>, dans le périmètre rizicole de la vallée du Kou, au Burkina Faso, la transmission du paludisme humain apparaît anormalement faible par rapport à la densité de vecteur du complexe *An. gambiae*. Et des résultats du même ordre sont obtenus<sup>53</sup> dans le périmètre rizicole de Maga au Cameroun où, comme à Yagoua dans le secteur du premier projet intéressant la riziculture au Nord-Cameroun, les indices paludométriques sont faibles, l'automédication antipaludique y étant aussi la règle. Les aménagements hydrauliques n'apparaissent donc pas forcément responsables d'une augmentation massive de

50. M. GENTILINI, V. LAROCHE, A. DEGRÉMONT. Aspects de la pathologie tropicale, parasitaire et infectieuse en Haïti. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1964. 57 : 299-306.

51. M.-H. COOSEMANS. Comparaison de l'endémie malarienne dans une zone de riziculture et dans une zone de culture de coton dans la plaine de la Ruzizi (Burundi). *Ann. Soc. belge Méd. Trop.* 1985. 65 : suppl. 2. 187-200.

52. V. ROBERT, P. GAZIN, C. BOUDIN, J.-F. MOLEZ, V. OUEDRAOGO, P. CARNEVALE. La transmission du paludisme en zone de savane arborée et en zone rizicole des environs de Bobo-Dioulasso (Burkina-Faso). *Ann. Soc. belge Méd. Trop.* 1985. 65 : suppl. 2. 201-214.

53. R. JOSSE, R. JOSSERAN, M. AUDIBERT, M. MERLIN, A. COMBE, M.-F. SAUNERON, S. ADJIDJI, B. MONDET, J.-Y. LE HESRAN, D. KOUKA-BEMBA, J. TRIBOULEY, C. RIPERT. Paludométrie et variations saisonnières du paludisme dans la région du projet rizicole de Maga (Nord-Cameroun). *Cah. ORSTOM Sér. Ent. Méd. Parasit.* 1987, n° spécial, 63-71.

la prévalence du paludisme qui n'est souvent pas plus importante dans les périmètres irrigués que dans le milieu coutumier environnant.

En haute altitude, la transmission du paludisme n'est pas possible<sup>54</sup> car les températures trop basses ne permettent ni le développement des formes préimaginales des anophèles dans les points d'eau ni le développement des *Plasmodium* chez les moustiques femelles. A noter cependant que le paludisme à *P. falciparum* se transmet bien au Rwanda à 1 450 m d'altitude<sup>55</sup> où *A. gambiae s.l.* est le vecteur de l'affection. Il se transmet encore à l'altitude de 1 750 m, comme déjà démontré<sup>56</sup> dès 1951, ce qui semble assez particulier à cette région du monde, mais il semble bien cependant qu'à partir de cette d'altitude, la plupart des cas de paludisme rencontrés soient contractés à une altitude inférieure par des sujets ayant voyagé<sup>57</sup>. *P. vivax*, qui tolère pour son développement des températures inférieures à celles qui sont exigées par *P. falciparum*, est en revanche couramment rencontré à l'état endémique en Amérique Latine dans l'altiplano à des altitudes bien supérieures.

---

54. J. MARIMBU, A. NDAYIRAGIJE; M. LE BRAS, J. CHAPERON. Environnement et paludisme au Burundi en région montagneuse. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993. **86** : 399-401.

55. F.-X. PAJOT, X. MALATRE, F. MACAIGNE. Premières données sur le rôle d'*Anopheles gambiae s.l.* dans l'épidémiologie du paludisme au Rwanda. *Bull. Soc. Franç. Parasitol.* 1993. **11** : 123-134.

56. J.-B. JADIN, A. FAIN. Contribution à l'étude du paludisme en pays d'altitude. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.* 1951. **31** : 353-363.

57. P. VAN DER STUYFT, L. MANIRAKUNDA et C. DELACOLETTE. L'approche du risque dans le diagnostic du paludisme maladie en régions d'altitude. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.* 1993. **73** : 81-89.

---

## LE PALUDISME ET L'ANOPHÈLE

---

### 17. Classification, morphologie et anatomie des anophèles

Les *Plasmodium* parasites de l'homme sont transmis par les anophèles femelles et, comme l'a souligné Mac Donald, l'aspect épidémiologique du paludisme est conditionné, pour une part prédominante, par le comportement des anophèles.

Tous les anophèles ne sont pas, en effet, bons vecteurs du paludisme humain et, parmi les bons vecteurs, certains transmettent par intermittence et d'autres de façon quasi continue, en fonction de divers facteurs. L'importance du vecteur est telle qu'elle détermine deux grands types de paludisme, stable ou instable.

Parmi les 400 espèces du genre *Anopheles* dénombrées dans le monde, il convient de distinguer les vecteurs principaux du paludisme et les vecteurs secondaires. Ces derniers peuvent cependant, dans des conditions particulières, se révéler néfastes. Au total, les espèces jouant un rôle important dans la transmission du paludisme ne dépassent pas la soixantaine et une vingtaine seulement sont à l'origine de la plupart des cas.

#### 17.1. Systématique

Les vecteurs du paludisme humain sont des Insectes qui appartiennent à l'ordre des Diptères (80 000 espèces, environ) qui, à l'état adulte, n'ont qu'une seule paire d'ailes et dont les larves sont apodes.

Au cours de leur cycle de vie, ces insectes se présentent sous des morphologies tout à fait différentes : œuf, larve, nymphe, adulte ou imago. Les trois premières formes sont appelées stades préimaginaux. À ces différentes formes correspondent des biologies différentes.

À l'intérieur de l'ordre des Diptères, ces vecteurs sont classés dans le sous-ordre des Nématocères qui sont des Diptères dont les adultes ont une paire d'antennes longues, filiformes, formées de nombreux articles. Les larves sont eucéphales (c'est-à-dire à tête très développée et portant des appendices normaux) avec des mandibules broyeuses. Les nymphes libres ont un céphalothorax et un abdomen. L'adulte quitte l'exuvie (dépouille de la nymphe au moment de la métamorphose) nymphale par une fente rectiligne située sur la région dorsale du céphalothorax (insecte orthorraphe).

L'ensemble des moustiques constitue, parmi les Diptères Nématocères, la famille des Culicidae qui comprend environ 3 000 espèces, répandues presque dans le monde entier.



Les systématiciens ont divisé cette famille en trois sous-familles :

17.1.1. Les **Toxorhynchitinae** (1 genre) dont les imagos ont une trompe longue et courbée vers le bas, ce qui fait qu'ils ne peuvent piquer et donc transmettre un agent pathogène.

17.1.2. Les **Anophelinae** (3 genres) *figure 23*.

17.1.3. Les **Culicinae** (33 genres).

La sous-famille des Anophelinae est divisée en 3 genres :

17.1.4. *Chagasia* Cruz, 1906 (4 espèces, région néotropicale),

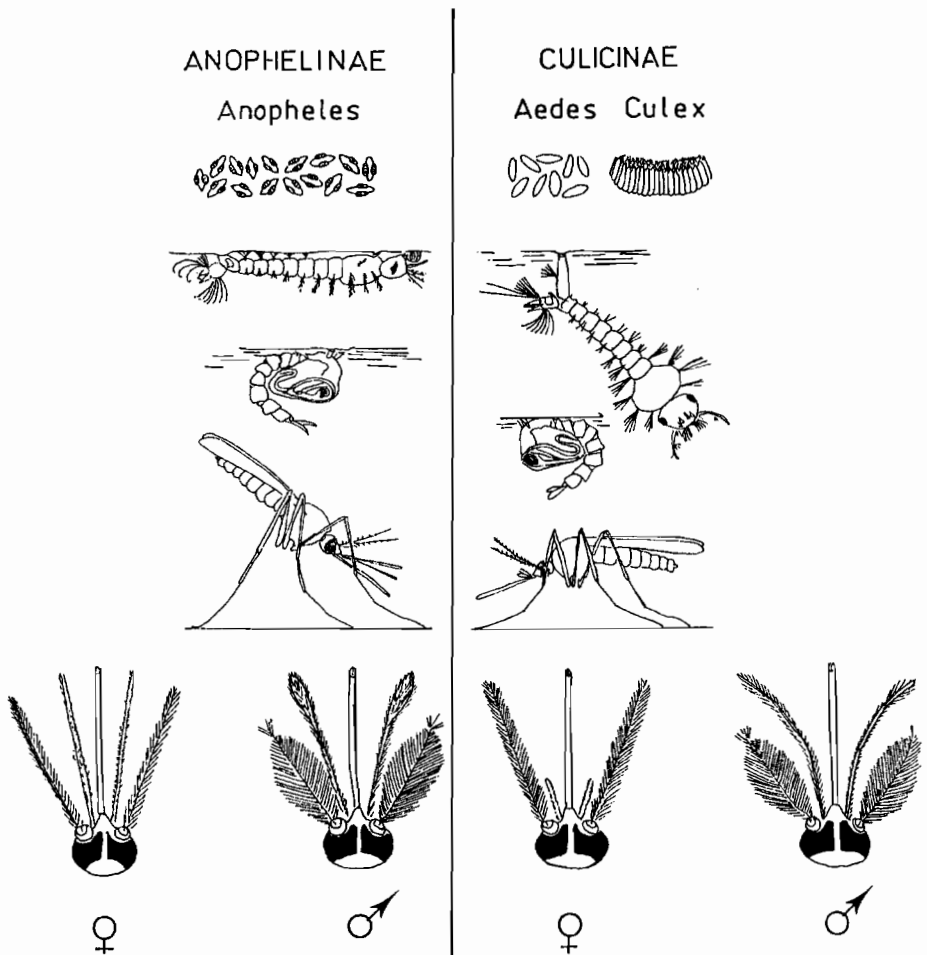


Figure 23 ■ Principaux caractères permettant de distinguer les espèces du genre *Anopheles* de celles de la sous-famille des Culicinae (d'après M.W. SERVICE. *A guide to medical entomology*. The Macmillan Press Ltd. Londres. 1980. 226 p.).

17.1.5. *Bironella* Theobald, 1095 (10 espèces, région australienne),

17.1.6. *Anopheles* Meigen, 1818 (près de 400 espèces, répartition mondiale).

Tous les anophèles ne transmettent pas le paludisme. La capacité vectorielle (ou efficacité vectorielle) d'une espèce représente la sommation de plusieurs phénomènes successifs : aptitudes de l'insecte à s'infecter, à assurer le développement du parasite, à le transmettre, aptitudes conditionnées par des facteurs intrinsèques (propres à l'espèce) et extrinsèques (dépendant de l'environnement) tels que comportement (préférences trophiques, endophagie ou exophagie, etc.), susceptibilité ou résistance au développement sporogonique du *Plasmodium* ingéré, ou son environnement (présence de biotopes favorables au développement de ses populations, influences climatiques...).

Il s'en suit que, parmi les 400 espèces d'anophèles actuellement décrites, une soixantaine seulement peuvent avoir un rôle en tant que vecteurs de paludisme. Parmi celles-ci, il faut différencier les espèces à rôle majeur des espèces à rôle temporaire ou local. Les principaux vecteurs rencontrés dans les pays francophones sont indiqués ci-après avec quelques notes concernant les biotopes des stades préimaginaux.

## 17.2. Vecteurs majeurs du paludisme humain en pays francophones

17.2.1. Afrique du Nord<sup>58</sup> (Algérie, Tunisie, Maroc)

**Vecteur principal** : *An. labranchiae* : tous gîtes stagnants d'eaux douces et claires, canaux, fossés, marais, bords herbeux des cours d'eau, eaux saumâtres des marais côtiers.

*An. sergenti* : fossés, cours d'eau à cours lents, rizières, trous d'emprunt de terre, petits écoulements, habitats ensoleillés ou partiellement ombragés.

**Vecteurs secondaires** : *An. hispaniola*, *An. multicolor*.

17.2.2. Afrique noire continentale<sup>59</sup> (121 espèces)

**Vecteurs principaux** : *An. gambiae* et *An. arabiensis* : grande variété de types de gîtes, mais les plus communs sont les collections d'eau temporaires peu profondes et ensoleillées sans végétation (flaques d'eau) ; *An. funestus* : gîtes permanents d'eaux douces profondes et claires ombragées par la végétation (bordures de lacs, bords herbeux de rivières) ou semi-permanents (yaérés, rizières...) ; *An. nili* : inféodée aux bordures de cours d'eau permanents ou semi permanents ; *An. moucheti* : qui affectionne les bords de cours d'eau relativement larges, dans des eaux apparemment immobiles ou très lentes et ensoleillées.

**Vecteurs secondaires** : *An. paludis*<sup>60</sup>, *An. coustani*, *An. hargreavesi*, *An. merus*, *An. melas*, *An. pharoensis* (complexe d'espèces).

*An. arabiensis*, *An. gambiae*, *An. melas* et *An. merus* appartiennent au complexe *gambiae* s.l. (*sensu lato*) Giles, 1902 constitué de 6 espèces jumelles (« sibling species » des auteurs anglo-saxons), populations naturelles morphologiquement similaires ou identiques et manifestant un isolement reproductif<sup>61</sup> : *An. gambiae* s.s. (*sensu stricto*) Giles, 1902 (ancienne espèce A), *An. arabiensis* Patton, 1905 (ancienne espèce B), *An.*

58. G. SENEVET & L. ANDARELLI. *Les Anophèles de l'Afrique du Nord et du bassin méditerranéen*. Paul Lechevalier 1956. 273 p. 66 fig.

59. F.W. EDWARDS. *Mosquitoes of the Ethiopian Region*. British Museum (Nat. Hist.) 1941. 449 p.

60. S. KARCH & J. MOUCHET. *Anopheles paludis*, vecteur important du paludisme au Zaïre. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1992. 85 : 388-389.

61. E. MAYR. *Populations, espèces et évolution*. Hermann. Paris. 1974. 496 p. 49 fig.

*melas* Theobald, 1903, *An. merus* Doenitz, 1902, *An. quadriannulatus* (ancienne espèce C) (Theobald, 1911) et *An. bwambae* White, 1985.

L'isolement reproductif se traduit souvent par des différences dans les chromosomes ou la migration des isoenzymes<sup>62, 63, 64</sup>. Ces différences permettent l'établissement de clés de détermination « cytogénétiques » ou « biochimiques » pour différencier les membres d'un complexe de vecteurs qui réunit l'ensemble des espèces jumelles. Après avoir séparé des espèces sur ces critères, on observe assez souvent des différences morphologiques sur les œufs, les larves ou les adultes qui étaient alors passées inaperçues.

Les analyses cytomorphologiques d'*An. gambiae* s.s. ont fait apparaître plusieurs cytotypes adaptés à des milieux différents et privilégiant certains comportements.

Lorsqu'on ne peut pas, par suite d'un manque d'expertise, différencier *An. gambiae* s.s. d'*An. arabiensis*, on les désigne sous le nom général d'*An. gambiae* s.l. (*sensu lato*).

La figure 24 montre la répartition des espèces du complexe *gambiae*. Elle permet de voir que *An. gambiae* s.s. occupe les régions de forêt, mais pénètre loin en savane, tandis que *An. arabiensis*, seule espèce présente au Sahel et sur les plateaux d'Afrique méridionale, s'enfonce dans les savanes humides concentriquement aux régions occupées par *An. gambiae* s.s.

Il est particulièrement important de déterminer quelles espèces de ce complexe on peut rencontrer dans une région où l'on prépare un projet de lutte antipaludique. Des différences de comportement et de pouvoir vecteur de paludisme ont pu être attachées à des différences spécifiques et même infraspécifiques chez les anophèles, différences révélées par des études génétiques et cytogénétiques. Ceci s'applique particulièrement au complexe *gambiae* où *An. arabiensis* est un important vecteur de paludisme, mais qui n'est généralement pas aussi efficace que *An. gambiae* s.s. et où *An. quadriannulatus* n'est pas considéré comme un important vecteur de paludisme car il se nourrit principalement sur le bétail. *An. bwambae* est rare (forêt de Semliki, Ouganda) et n'est pas considéré comme un vecteur. Les larves de *melas* et de *merus* vivent dans des eaux saumâtres (espèces halophiles), alors que celles de toutes les autres espèces se trouvent dans des eaux douces (espèces dulçaquicoles), ou minéralisées pour *bwambae*.

### 17.2.3. Madagascar<sup>65</sup>

Les vecteurs du paludisme sont *An. gambiae* s.s. (syn. *gambiae* A), excellent vecteur endophile et anthropophile qui affectionne les eaux claires et ensoleillées, *An. arabiensis* (syn. *gambiae* B) plus exophile et zoophile, se reproduisant dans les drains, les gîtes temporaires, les trous de terre et lors du repiquage du riz, *An. funestus* anthropophile et endophile, affectionnant les eaux ombragées par une végétation dressée, les rizières avant la moisson, les drains encombrés de végétation.

62. M. COLUZZI, A. SABATINI, V. PETRARCA, M.A. DI DECO. Chromosomal differentiation and adaptation to human environments in the *Anopheles gambiae* complex. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1979. **73** : 483-497.

63. M. COLUZZI, V. PETRARCA, M.A. DI DECO. Chromosomal inversion intergradation and incipient speciation in *Anopheles gambiae*. *Boll. Zool.* 1985. **52** : 45-63.

64. M. COLUZZI. Anopheline mosquitos : genetic methods for species differentiation (crossing experiments, chromosomal characterization, biochemical characterization), in : *Malaria : principles and practice of malariaology*. Churchill Livingstone Edit. 1988. 1818 p.

65. S. BLANCHY, A. RAKOTONJANABELO, G. RANAIVOSON, E. RAJAONARIVÉLO. Épidémiologie du paludisme sur les hautes terres malgaches. *Cahiers Santé.* 1993. **3** : 155-161.

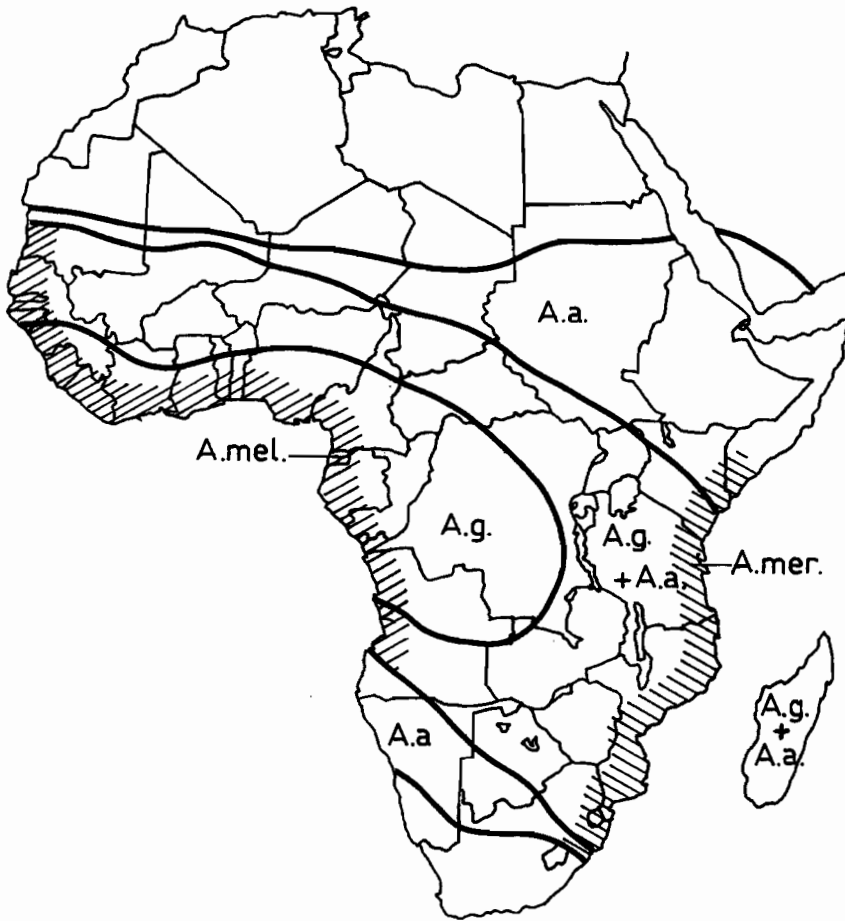


Figure 24 ■ Répartition des espèces du complexe *gambiae* :  
 A.a. : *An. arabiensis*, A.g. : *An. gambiae* s.s., A.mel. : *An. melas*, A.mer. : *An. merus*  
 in : M. DANIS et J. MOUCHET. *Paludisme*. Ellipses, Paris, 1991. 240 p.

#### 17.2.4. Comores<sup>66</sup>

Le paludisme est transmis par *An. gambiae*, vecteur exclusif de l'affection.

#### 17.2.5. Haïti<sup>67</sup> (Caraïbe)

**Vecteur unique** : *An. albimanus* : mares, ruisseaux, sources, rizières et autres gîtes d'eau douce encombrés de végétation aquatique.

66. S. BLANCHY, F. BENTHEIM, A. HOUMADI. Morbidité palustre en Grande Comore. *Méd. Trop.* 1990. 50 : 209-214.

67. P. DESENFANT, J.-F. MOLEZ, A. RICHARD, J.-R. JACQUES, R. MAGLOIRE, Y. DUVERSEAU. Le paludisme en Haïti. 1. Sites d'étude et mise en évidence de sporozoïtes chez *Anopheles albimanus* Wiedemann, 1820. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et parasitol.* 1987. 25 : 69-73..

### 17.2.6. Guyane<sup>68</sup> (nord de l'Amérique du Sud)

**Vecteur principal** : *An. darlingi* : gîtes ensoleillés, essentiellement marais et bords des rivières.

**Vecteurs secondaires** : *An. aquasalis*, *An. brasiliensis*, *An. neivai*.

### 17.2.7. Péninsule indochinoise.

En Asie du Sud-Est, le paludisme est instable et affecte une répartition focale<sup>69</sup>, 70, 71.

Parmi les 50 espèces du genre *Anopheles* qui ont été décrites dans l'est de la région orientale, 5 sont des vecteurs majeurs du paludisme au Viet Nam, au Cambodge et au Laos. *Anopheles sundaicus* et *An. subpictus* sont des espèces halophiles qui transmettent le paludisme sur le littoral. *An. dirus*, *An. minimus* et *An. jeyporiensis*, espèces inféodées au milieu doux, sont vecteurs à l'intérieur des terres. *An. dirus*, dont les gîtes préimaginaux sont en eaux stagnantes, claires et ombragées, est le vecteur principal observé en région de montagne et de forêt, avec une densité augmentée en saison des pluies (août, septembre, octobre). L'activité des femelles est à son maximum au crépuscule pour cette espèce. *An. minimus*, caractérisée par ses gîtes permanents situés le long des cours d'eau, apparaît avec une plus forte densité avant et après la pluie et se rencontre en bordure de forêt, en région de collines et de montagnes (rhéophilie lente et héliophilie des stades préimaginaux). L'activité des femelles est nocturne. *An. jeyporiensis*, surtout rencontré en forêt en montagne dans le sud-est de la péninsule, occupe le même type de gîtes qu'*An. minimus* avec un pic d'activité maximale après les pluies (octobre et novembre). *An. aconitus*, *An. maculatus*, *An. sinensis* et *An. vagus* sont des vecteurs secondaires.

### 17.2.8. Vanuatu - Nouvelles Hébrides<sup>72</sup> (région australienne)

Vecteur unique : *An. farauti* : gîtes naturels et artificiels, bords de ruisseaux, marais, mares, traces de sabots, puits, citernes, etc.

## 17.3 Morphologie

À l'état frais, l'aspect de l'abdomen varie selon que la femelle est à jeun, qu'elle est gorgée (figure 25 a) ou qu'elle est prête à pondre, avec des ovaires bien développés.

68. F.-X. PAJOT. Anophélisme et paludisme en Guyane française. Atlas de la Guyane. Ceget-Orstom, 1979. Chap. « Pathologie », p. 1, 2 cartes.

69. NGUYEN TANG AM. Le paludisme au Viet Nam. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993, **86** : 494-499.

70. NGUYEN TANG AM, LE QUY RIEC, VU THI HUYEN, NGUYEN BIEH LAN. Études entomo-épidémiologiques du paludisme dans la zone côtière de Ho Chi Minh-Ville. *Cahiers Santé.* 1993, **3** : 464-473.

71. P. IMBERT, KHI KHOERN YEN, R. MIGLIANI, CHEYSOKHAN, Y. N. MARTIN, SOK PHENG. Faciès épidémiologiques du paludisme au Cambodge et paludisme de l'enfant à Sihanouk-Ville. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994, **87** : 253-260.

72. P. BASTIEN. Particularités épidémiologiques du paludisme au Vanuatu. *Méd. Trop.* 1987, **47** : 125-131.

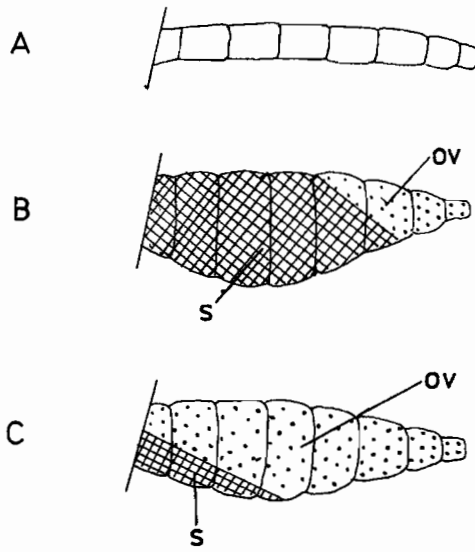


Figure 25a ■ État de l'abdomen d'une femelle.

A : à jeun (après l'éclosion), B : gorgée (s : sang rouge fraîchement ingéré, vu par transparence, occupant les 2/3 antéro-inférieurs de l'abdomen), C : gravide (ov : ovaires développés et occupant les 2/3 de l'abdomen ou davantage).

In : M. T. GILLIES, J. HAMON, G. DAVIDSON, BOTHA DE MEILLON, P.F. MATTINGLY. *A practical guide for Malaria Entomologists in the African Region of WHO*. 1961.

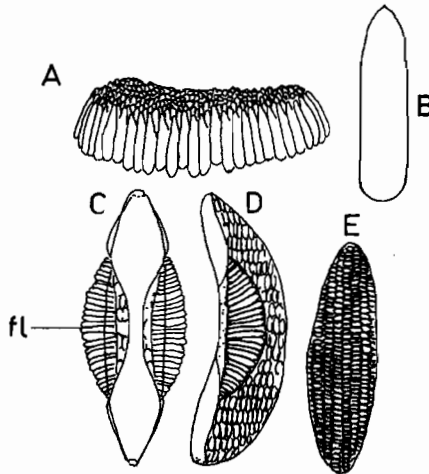


Figure 25b ■ A : œufs de *Culex* en radeau, B : œuf de *Culex* isolé, C : œuf d'*Anopheles* en vue dorsale, D : œuf d'*Anopheles* en vue latérale, E : œuf d'*Aedes aegypti*. fl : flotteur (chez *Anopheles* uniquement).

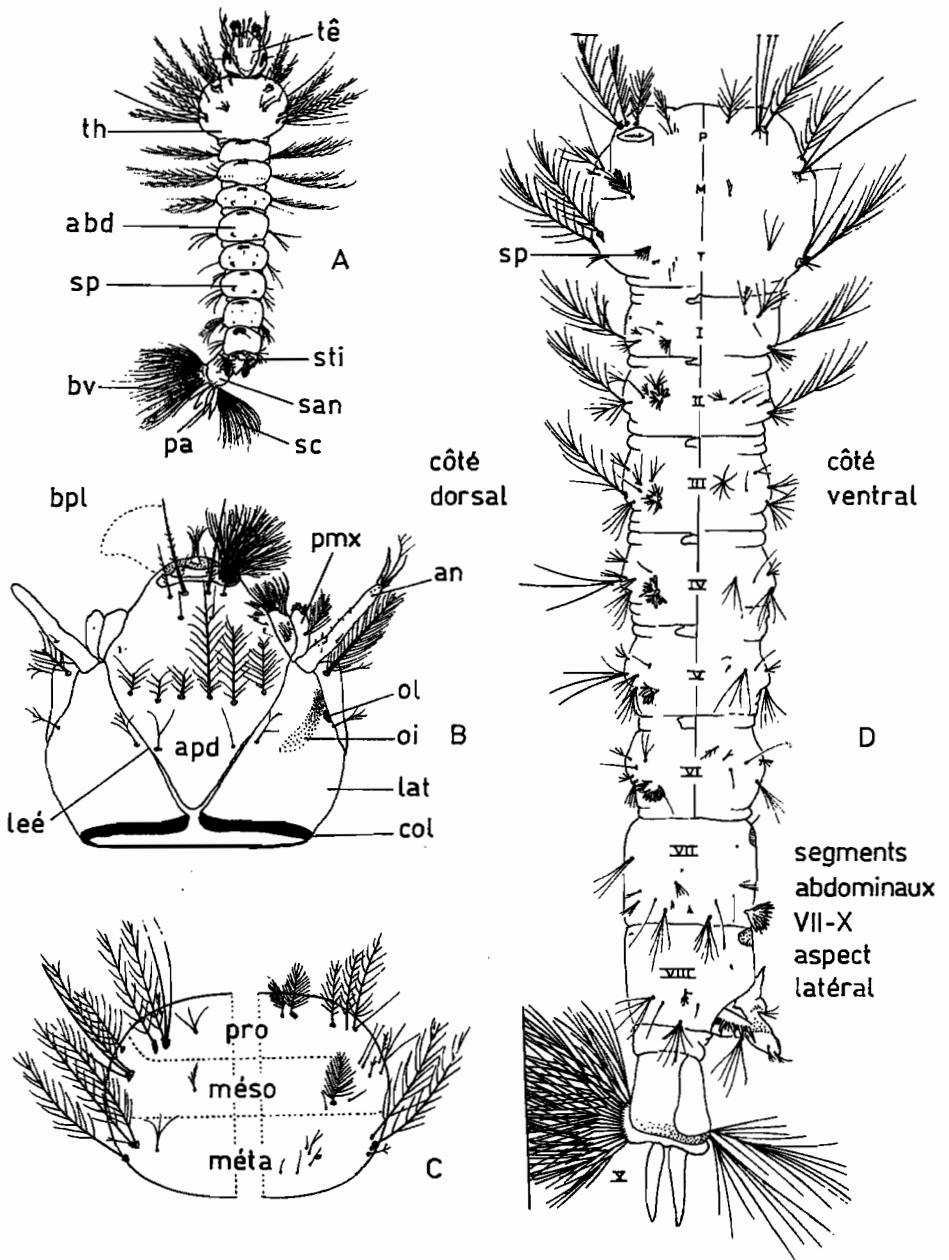


Figure 26 A : Larve d'anophèle : abd : abdomen, bv : brosse ventrale, pa : papilles anales, san : segment anal, sc : soies caudales, sp : soie palmée, sti : stigmate, té : tête, th : thorax. B : tête d'une larve d'anophèle in B.A.R. GATER. *Aids to the identification of Anopheline larvae in Malaya*. The Government of the Straits Settlements and the Malaria Advisory Board, Federal Malay States. 1934, 160 p. : an : antenne, apd : apotome dorsal, bpl : brosse palatale latérale, col : collier, lat : lateralia, leé : ligne ecdysiale, oi : oeil imaginal, ol : oeil larvaire, pmx : palpe maxillaire. C : Thorax d'une larve d'anophèle in B.A.R. GATER, 1934 : pro : prothorax, méso : mésothorax, méta : métathorax. D : Thorax et abdomen d'une larve d'anophèle d'après R.E. HARBACH et K.L. KNIGHT. *Taxonomist's Glossary of Mosquito Anatomy*. Plexus Publishing, Inc., Marlton, 1980, 415 p. : sp : soie palmée, VII, VIII et X : septième, huitième et dixième segments.

### 17.3.1. Le stade ovulaire (*figure 25 b*)

Les œufs d'anophèles sont de forme incurvée, mesurent environ 0,5 mm de longueur et sont caractérisés par la présence de flotteurs latéraux remplis d'air (que l'on retrouve aussi dans le genre *Orthopodomyia*). Les variations de forme, de taille et de coloration sont parfois utilisées pour séparer des espèces très proches les unes des autres. La face inférieure de l'œuf est bombée, convexe, et la face supérieure plus ou moins plane.

### 17.3.2. Le stade larvaire (*figure 26*)

Il est constitué de trois parties bien distinctes :

- la tête, bien individualisée, entièrement revêtue de plaques sclérifiées ;
- le thorax, subsphérique, formé de 3 segments fusionnés (pro-, méso- et métathorax) ;
- l'abdomen, long, cylindrique, formé de 9 segments apparents. Le segment VIII, sur lequel débouche une paire de stigmates dorsaux (orifices respiratoires), et le segment anal sont modifiés.

Le développement larvaire passe par 4 stades successifs séparés par 3 mues. L'ornementation larvaire, simple au premier stade, se complète à chaque mue. La larve au premier stade porte sur la surface dorsale de la tête (apotome dorsal) une dent d'éclosion ou ovirupteur qui lui permet de déchirer et de soulever l'extrémité antérieure de l'œuf. La longueur de l'apotome dorsal reste constante au cours de chacun des stades, ce qui permet, pour une espèce donnée, de séparer les différents stades larvaires. Seules les larves du quatrième stade sont déterminables.

#### 17.3.2.1. La tête

Dorsalement, la tête apparaît formée de 3 parties : l'apotome dorsal et les lateralía, situés de part et d'autre de celui-ci.

Le labiogula (anciennement appelée plaque labiale) occupe la partie médio-ventrale de la tête.

Les pièces buccales comprennent des pièces paires (brosses latérales palatales [ou brosses buccales], mandibules et maxilles) et des pièces impaires médianes (labre, hypopharynx, labium, mentum et ventromentum [anciennement auleum]). Les brosses latérales palatales, en position ventro-antérieure, sont insérées sur le labre. Leurs battements déterminent un courant d'eau qui apporte les particules en suspension jusqu'aux mandibules, et qui propulse lentement la larve.

Le mentum est une plaque triangulaire très sclérifiée dont les bords sont le plus souvent ornés de fortes dents. L'orifice buccal est bordé ventralement par un peigne de soies longues et fortes portées par le ventromentum.

Les antennes, unisegmentées, portent 6 soies (1 - A à 6 - A) de forme et d'importance variables.

L'apotome dorsal et la partie antérieure de la tête portent 8 paires de soies qui sont très souvent utilisées dans les clés de détermination. Les lateralía et la face ventrale de la tête portent 7 autres paires de soies. Les soies céphaliques sont donc au nombre de 15 (1 - C à 15 - C).

#### 17.3.2.2. Le thorax

Il porte 3 séries de soies :

- 15 paires de soies prothoraciques (0 - P à 14 - P) ;
- 14 paires de soies mésothoraciques (1 - M à 14 - M) ;



– 13 paires de soies métathoraciques (1 - T à 13 - T).

Les anophèles présentent 2 organes bilobés exsertiles et transparents sur la partie antérodorsale du prothorax.

### 17.3.2.3. L'abdomen

Chez de nombreux Anophelinae, on observe la présence d'une plaque sclérifiée sur la face médiadorsale de chaque segment (plaques tergaes), constituée d'une plaque fortement sclérotisée située dans la partie antérieure de chacun des huit premiers segments. Celle du cinquième segment est habituellement utilisée en systématique. Postérieurement à la plaque principale, il y a 1 - 3 plaques accessoires. Celles-ci sont quelquefois absentes sur les deux premiers segments tandis que, chez 1 ou 2 espèces, il y a 5 plaques.

Le huitième segment est modifié par la présence de l'orifice respiratoire. Chez les Anophelinae, il n'y a pas de siphon respiratoire comme chez les Culicinae ; deux stigmates (orifices respiratoires) s'ouvrent directement au niveau du tégument. Près de l'orifice des stigmates se trouve une paire de peignes (pecten) aux dents acérées.

La larve du quatrième stade ne porte, sur le premier segment abdominal, qu'un maximum de 12 paires de soies (les soies 0 - I, 8 - I et 14 - I sont absentes). Au maximum 15 paires de soies sont trouvées sur les segments II à VII (ex : 0 - VII à 14 - VII). Sur ces segments, les soies 0 à 5 sont dorsales, les 6 à 9 latérales et les 10 à 14 ventrales. Le segment VIII ne présente que 7 paires de soies (0 - VIII à 5 - VIII + 14 - VIII). Les peignes et la zone qui porte les stigmates présentent 13 paires de soies (1 - 5 à 13 - 5).

La plupart des taxonomistes ignorent l'existence d'un neuvième segment. Le dixième segment (ou segment anal) est court, cylindrique, et plus ou moins ceinturé par une plaque sclérifiée : la selle. Cette plaque porte la soie I - X ou soie de la selle. Les soies 2 - X et 3 - X (ou caudale interne et caudale externe) sont placées dorsalement ; elles peuvent être longues, parfois plumeuses ou branchues. La soie 4 - X, postéroventrale, formée d'une série plus ou moins linéaire de soies irrégulières, est la brosse ventrale qui fonctionne comme un gouvernail (déplacements lents) ou comme un élément moteur de la larve (déplacements rapides). L'orifice anal est entouré de 2 paires de papilles.

Lorsque la larve du quatrième stade est sur le point de muer, elle est de couleur plus sombre. Sous l'exuvie larvaire (dépouille de la larve) qui va se déchirer longitudinalement au niveau du thorax, on aperçoit les trompettes respiratoires et les soies de la nymphe qui va se libérer.

### 17.3.3. Le stade nymphal (*figure 27*)

La nymphe des Culicinae a une vie aquatique libre. Elle est formée de deux parties : le céphalothorax et l'abdomen.

Le céphalothorax comprend la tête, étroitement plaquée contre un thorax globuleux, qui porte une paire de trompettes respiratoires, courtes et largement ouvertes chez les Anophelinae. L'orifice de la trompette ou pinna comporte généralement de nombreux spicules qui semblent obturer la lumière du tube respiratoire pendant la plongée.

Le céphalothorax porte 12 paires de soies, dont 2 sont insérées sur la tête, 4 sur le prothorax, 2 sur le mésothorax et 3 sur le métathorax.

L'abdomen est formé de 8 segments distincts ; le neuvième et le dixième sont très réduits.

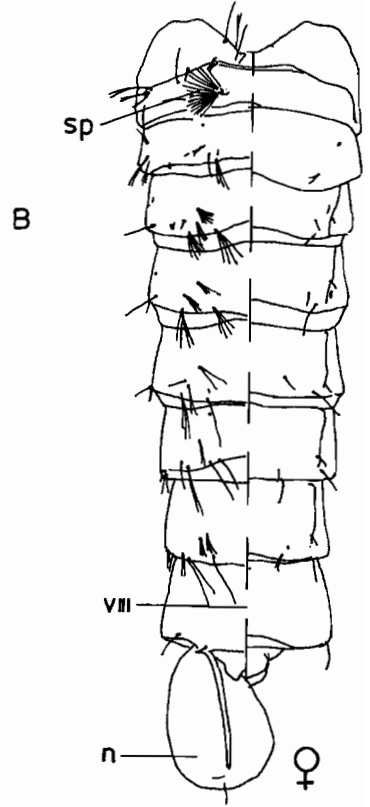
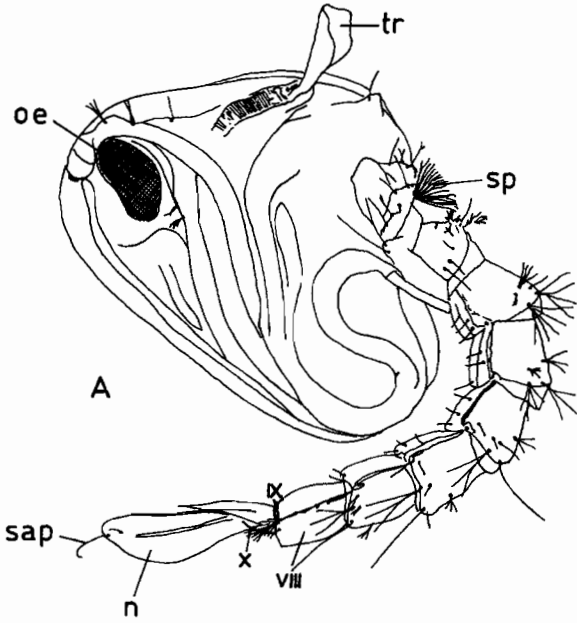


Figure 27a ■ Nymph mâle d'*Anopheles gambiae s.l.* et chétotaxie nymphale.  
 n : nageoire, œ : œil, sap : soie apicale de la nageoire, sp : soie palmée (float hair), tr : trompette respiratoire.  
 in : A. GRJEBINE. *Biologie et Taxonomie des anophelinae de Madagascar et des îles voisines.* Faculté des sciences de l'université de Dijon. Dijon, 1966. 487 p.

Figure 27b ■ Chaetotaxie de l'abdomen d'une nymphe d'anophèle  
 (à droite : aspect ventral, à gauche : aspect dorsal)  
 in : R.-E. HARBACH, K.-L. KNIGHT. *Taxonomist's glossary of Mosquito Anatomy.* Plexus, Marlton. New Jersey. 1980. 415 p.

La soie 1 - I, largement ramifiée, est la soie de flottaison. Les soies 9 - IV à 9 - VII, spiniformes, courtes et noires, sont insérées aux angles distaux de chaque segment.

Les palettes natatoires, au nombre de deux, sont des expansions du segment IX servant, comme leur nom l'indique, à la progression de la nymphe.

Lorsque l'imago a terminé son organogenèse, la ligne dorso-ecdysiale, qui parcourt le pro- et le mésothorax, s'ouvre sur toute sa longueur et donne passage à l'adulte sexué, qui prend son vol dans les minutes qui suivent.

#### 17.3.4. Le stade adulte ou imaginal (figure 28)

Le corps est formé de trois parties :

- la tête qui porte les pièces buccales et des organes récepteurs (yeux, antennes) ;
- le thorax sur lequel s'insèrent une paire d'ailes, une paire d'haltères et 3 paires de pattes ;
- l'abdomen qui porte à son extrémité postérieure les pièces génitales.

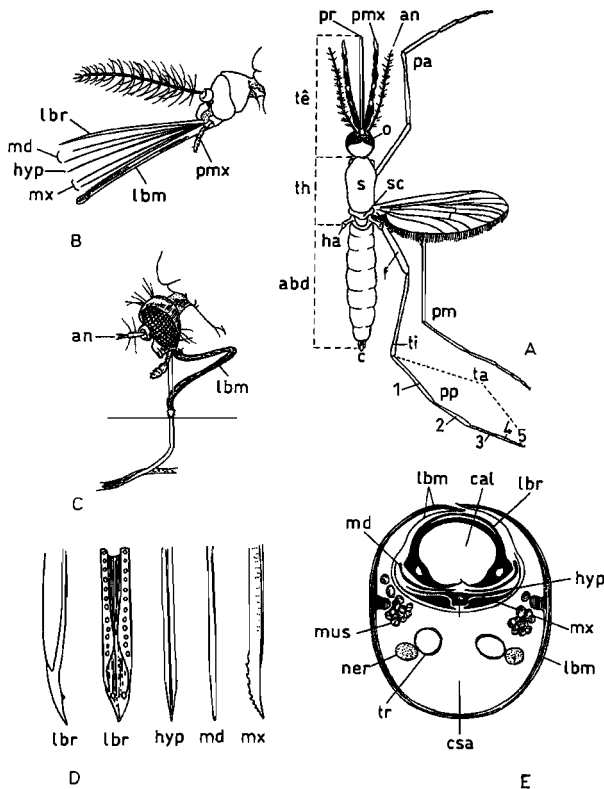


Figure 28 ■ A : Vue dorsale schématique d'une femelle d'anophèle (d'après, modifié, L.J. BRUCE-CHWATT, *Essential malariaology*. W. HEINEMANN Med. Books. London. 1985. 452 p). abd : abdomen, ai : aile, an : antenne, c : cerques, f : fémur, ha : haltère, o : œil, pa : patte antérieure, pm : patte médiane, pmx : palpe maxillaire, pp : patte postérieure, pr : proboscis, s : scutum, sc : scutellum, ta : tarse, tê : tête, th : thorax, ti : tibia. B : Tête et parties buccales d'un moustique femelle avec les stylets dégagés du labium (d'après, ainsi que C, D et E A.N. CLEMENTS. *The physiology of mosquitoes*. Pergamon Press. Oxford. 1963. 393 p.). C : Disposition de la tête et des parties buccales d'un moustique femelle au moment de la piqure, avec le faisceau de stylets inséré dans un capillaire. D : partie distale des stylets d'un moustique femelle. E : coupe transversale du proboscis d'un anophèle. cal : canal alimentaire, csa : canal salivaire, hyp : hypopharynx, lbr : labre, md : mandibules, mx : maxilles, mus : muscle, ner : nerf, tr : trachée.

#### 17.3.4.1. La tête

Elle est constituée de 2 gros yeux à facettes séparés en vue dorsale par le vertex divisé en 2 parties par la suture coronale. Le vertex est recouvert d'écailles larges ou étroites, couchées ou dressées, arrondies ou fourchues, colorées ou non. Entre les deux yeux, en vue antérieure, se trouve une paire d'antennes séparées par un front étroit. Les antennes sont formées de deux articles basaux : le scape, plus ou moins dissimulé par le pédicelle (anciennement torus), et de 13 articles en forme de bâtonnet portant chacun une collerette de soies qui sont rares et courtes chez la femelle et abondantes et longues chez le mâle. En avant des antennes, le clypeus recouvre la base de l'appareil vulnérant ou proboscis, compris entre 2 palpes maxillaires formés de 4 articles. Chez les *Anopheles* et les *Bironella* les palpes du mâle et de la femelle sont en général aussi longs que le proboscis et, chez les mâles, leur extrémité distale est renflée en raquette.

Chez les femelles, le proboscis est formé d'une pièce souple, le labium, en forme de gouttière, terminé à son extrémité dorsale par 2 petites languettes : les labelles. Le labium entoure et protège les pièces vulnérantes qui sont au nombre de 6 : 2 mandibules portant distalement, le long du bord externe, des dents mandibulaires ; 2 maxilles portant également à leur extrémité distale des dents appelées dents maxillaires ; un hypopharynx dans lequel passe un canal de petit diamètre : le canal salivaire et un labre, acéré en biseau à son extrémité, dont la forme en gouttière constitue, une fois fermée, un canal de grand diamètre ou canal alimentaire. Lors de la piqûre le labium, qui joue le rôle de gaine, ne pénètre pas dans les téguments mais se replie à leur surface.

#### 17.3.4.2. Le thorax

D'aspect relativement globuleux, il est formé de 3 segments fusionnés, de développement très inégal. Chacun présente une partie dorsale, ou tergum, une partie ventrale ou sternum, deux parties latérales ou pleures et porte une paire de pattes.

Le prothorax est très réduit et dorsalement peu ou pas visible. Le mésothorax est très développé, car il porte une paire d'ailes et contient les muscles volumineux qui les meuvent. Le métathorax est, comme le prothorax, très réduit et porte une paire d'haltères (homologues d'ailes vestigiales).

Deux stigmates, l'un mésothoracique et l'autre métathoracique, sont visibles latéralement. Les parois du thorax sont formées par la juxtaposition de plaques sclérifiées, de teinte jaunâtre à brunâtre, plus ou moins foncée. Ces différentes plaques, reliées par des membranes souples, sont ornées de soies et d'écailles dont l'absence ou la présence, la disposition et la coloration, variables d'une espèce à l'autre, sont souvent utilisées dans les clefs de détermination.

Chez les anophèles, la partie postérieure du mésothorax, le scutellum, n'est pas trilobée comme chez les Culicinae (figure 29 a).

##### – Les pattes

Inserées à la face inférieure du thorax, chacune d'entre elles est formée de 9 articles : coxa, trochanter, fémur, tibia et tarse formé de 5 articles. Le dernier des articles porte une paire d'ongles (= griffes), un empodium médian et, parfois, une paire de pulvilles.

Les pattes sont colorées uniformément, en noir ou brun-jaune. Elles peuvent présenter des soies et des écailles constituant une ornementation pouvant être utilisée pour séparer certaines espèces des autres.

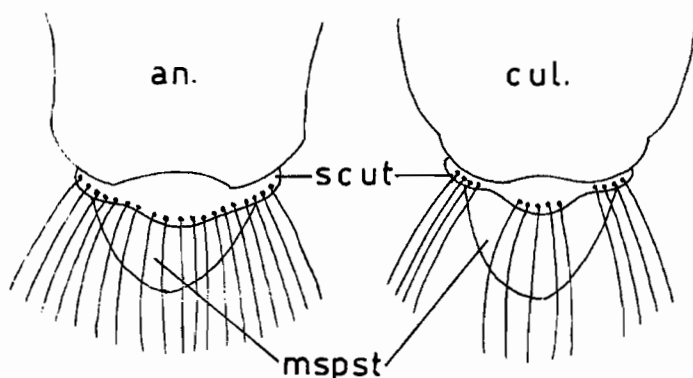


Figure 29a ■ Scutellum arrondi d'un imago d'Anophelinae (an) et scutellum trilobé d'un imago de Culicinae (cul),  
mspst : mésopostnotum, scut : scutellum.  
in : D.-S. KETTLE. *Medical and Veterinary Entomology*. Croom Helm, London, 1984. 658 p.

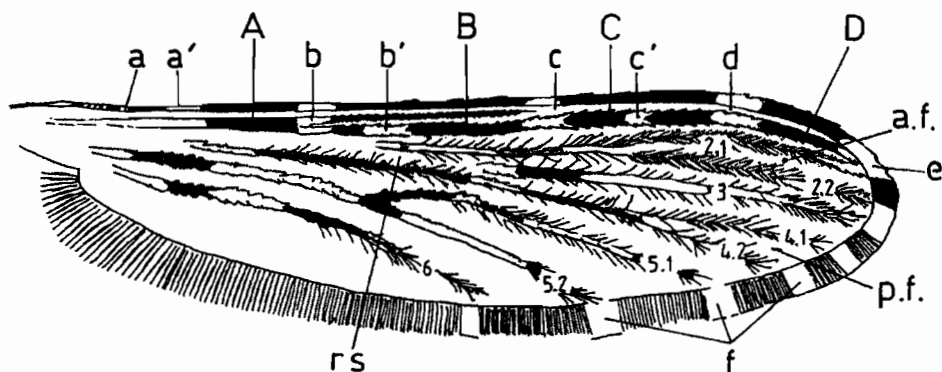


Figure 29b ■ Aile d'anophèle : la nomenclature de Harbach et Knight, 1980 est donnée entre parenthèses après chaque nom.

Taches pâles - a : humérale (tache pâle préhumérale), a' : présectoriale (tache pâle humérale), b : sectoriale (tache pâle présectoriale), b' : sectoriale accessoire (tache pâle sectoriale), c : sous-costale (tache pâle sous-costale), c' : interruption claire de la troisième tache sombre de la première nervure, d : subapicale (tache pâle préapicale) e : apicale (tache pâle apicale), f : taches de la frange.

Taches sombres - A, B, C, D : taches sombres principales de la costa et de la première nervure (présectoriale, médiane, préapicale, apicale).

Nervures - rs : secteur ou base de la seconde nervure (secteur radial),

2.1 et 2.2 : branche supérieure et inférieure de la seconde nervure (R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>),

3 : troisième nervure longitudinale (R<sub>4</sub> + s), 4.1 et 4.2 : branche supérieure et inférieure de la quatrième nervure (M<sub>1</sub> et M<sub>2</sub>), 5.1 et 5.2 : branche supérieure et inférieure de la cinquième nervure (M<sub>3</sub> + 4 et C<sub>u</sub>A), 6 : sixième nervure (1A).

in : A.-M. EVANS. *Mosquitoes of the Ethiopian Region II. - Anophelini adults and early stages*. British Museum (Natural History), London, 1935. 417 p.

#### - Les ailes (figure 29 b)

Elles sont formées d'une membrane couverte de microtriches (formations semblables à de petites soies, sans articulation basale), tendue sur une armature de nervures portant des écailles. Une frange d'écailles longues portées par le bord postérieur et distal de l'aile augmente la surface portante. À la base postérieure de l'aile se trouvent 2 lobes membraneux nus ou ornés d'écailles : l'alule et la calyptera supé-

rière (ou squama). La nomenclature des différentes nervures de l'aile et des principaux groupes d'écailles blanches ou noires est indiquée sur la figure 29.

#### 17.3.4.3. L'abdomen

Il est constitué de 10 segments. Les 7 premiers sont distincts et constitués d'une plaque dorsale ou tergum (= tergite) et d'une plaque ventrale ou sternum (= sternite), reliées latéralement par une membrane pleurale souple au niveau de laquelle débouchent les stigmates abdominaux. Les 3 derniers segments abdominaux sont plus ou moins modifiés et peu distincts. Ils portent l'orifice anal et l'orifice génital.

##### - Genitalia femelles (figure 30)

Les plaques du segment VIII sont bien développées. Le segment IX est très réduit. L'orifice du rectum s'ouvre entre le lobe postgénital et une paire de cerques dorsaux portant de nombreuses soies. Le gonotrème, situé ventralement par rapport au lobe postgénital, est caché par 2 lèvres (lèvre vaginale supérieure et lèvre vaginale inférieure). Une spermathèque de teinte brunâtre est parfois visible à travers la paroi des derniers segments abdominaux.

##### - Genitalia mâles (figure 31)

Dès les premières heures de la vie imaginale, les 3 derniers segments abdominaux du mâle subissent une rotation de 180°, qui met ainsi les sternites en position dorsale et les tergites en position ventrale.

Le segment IX ou segment génital est profondément modifié et constitué de nombreuses pièces. Dorsalement, on remarque surtout une paire de gonocoxites qui portent sur leur base une claspette et un lobe parabasale qui porte des soies parabasales. Dans leur partie médiane, les gonocoxites présentent une ou des soies accessoires et une soie interne. Sur le gonocoxite, le gonostyle occupe toujours une position distale et se termine par une griffe.

Le tergum IX, en position ventrale, est profondément modifié et porte 2 lobes distincts.

L'orifice génital est bordé par une pièce dure : le phallosome, qui s'articule avec des pièces basales qui le relie avec le coxite.

Le segment X ou anal comprend différentes structures distales qui entourent l'anus, notamment les paraprotectes.

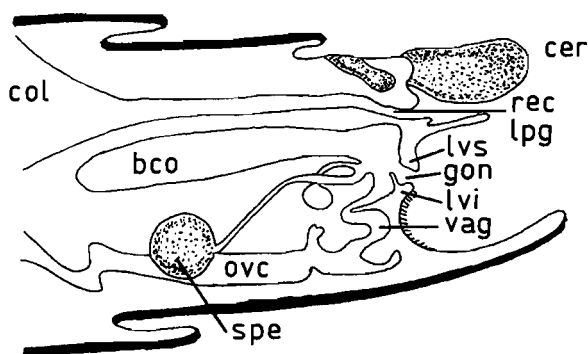


Figure 30 ■ Aspect schématique latéral de l'intérieur des segments abdominaux terminaux d'une femelle d'anophèle. bco : bourse copulatrice, cer : cerque, col : colon, gon : gonotrème, lpg : lobe postgénital, lvi : lèvre vaginale inférieure, lvs : lèvre vaginale supérieure, ovc : oviducte commun, rec : rectum, spe : spermathèque, vag : vagin.

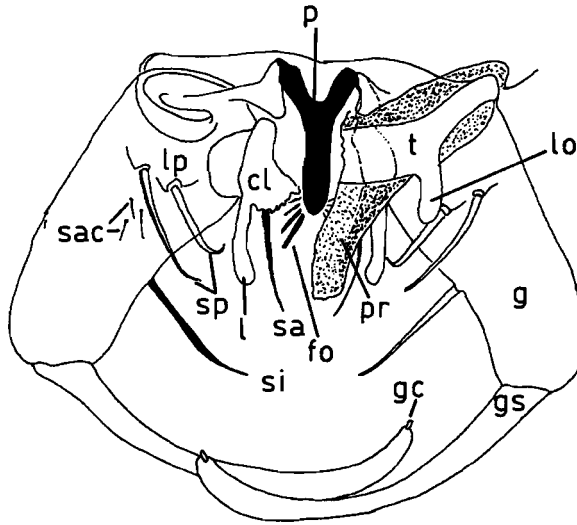


Figure 31 ■ Figure schématique des genitalia d'un mâle d'anophèle en vue dorsale (d'après B.A.R. GATER. *Aids to the identification of anopheline imagines*. Government of the Straits Settlements and the Malaria advisory Board. Federated Malay States, Singapore, 1935. 242 p.).  
 cl : claspette, fo : foliole de l'édéage, g : gonocoxite, gc : griffe gonostyiaire, gs : gonostyle, l : lobe de la claspette, lo : lobe du tergum IX (droit), lp : lobe parabasal gauche, p : phallosome, pr : proctiger, sa : soie apicale de la claspette gauche, sac : soies accessoires du gonocoxite gauche, si : soie interne, sp : soies parasasales, t : tergum IX.

## 17.4. Anatomie

Nous ne présenterons ici que les appareils dont la connaissance est nécessaire à la compréhension des problèmes épidémiologiques ou systématiques (appareil digestif) et ceux permettant l'évaluation de l'âge physiologique des femelles (appareil reproducteur).

### 17.4.1. L'appareil digestif

Au moment de la piqûre la femelle injecte de la salive provenant de 2 glandes salivaires trilobées (*figure 32*) situées dans la partie antérieure du thorax. La salive injectée est pulsée par la pompe salivaire dans le canal situé dans l'hypopharynx. Le sang, aspiré par la pompe cibariale, remonte dans le canal formé par l'épipharynx et passe sous les plaques palatales antérieure et postérieure (*figure 33, A, B*), puis sur la crête cibariale (ou armature buccopharyngée). Celle-ci est formée de cônes et de bâtonnets (dents cibariales) et parfois de crêtes et de sillons dont la forme, le nombre et la disposition sont souvent spécifiques chez les Anophèles.

Avant de quitter l'intestin antérieur, le sang passe devant le débouché de 3 diverticules oesophagiens dont le plus important, situé en position ventrale, porte le nom de jabot. Il pénètre alors dans la partie thoracique (ou cardia) de l'intestin moyen, puis franchit le sphincter cardiaque pour venir se stocker dans l'estomac qui se distend considérablement, contenant alors un poids de sang égal ou supérieur au propre poids du moustique (1 à 2 mg).

Le sang est alors inclus dans un sac péritrophique de délamination, produit à partir de l'ensemble des cellules stomacales, puis digéré.

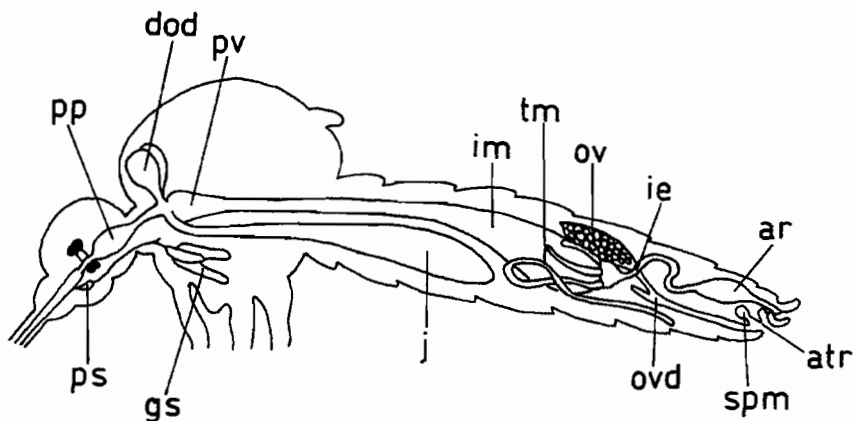


Figure 32 ■ Représentation schématique de l'anatomie interne d'une femelle de moustique  
 ar : ampoule rectale, atr : atrium, dod : diverticules oesophagiens, gs : glandes salivaires, ie : iléon,  
 im : intestin moyen (estomac), ov : ovaire, ovd : oviducte, pp : pompe cibariale, ps : pompe salivaire,  
 pv : proventricule, spm : spermathèque, tm : tube de Malpighi.  
 in : L.-Y. Bruce-Chwatt. *Essential Malariaology*. William Heinemann Medical Books Ltd, London, 1985.  
 452 p.

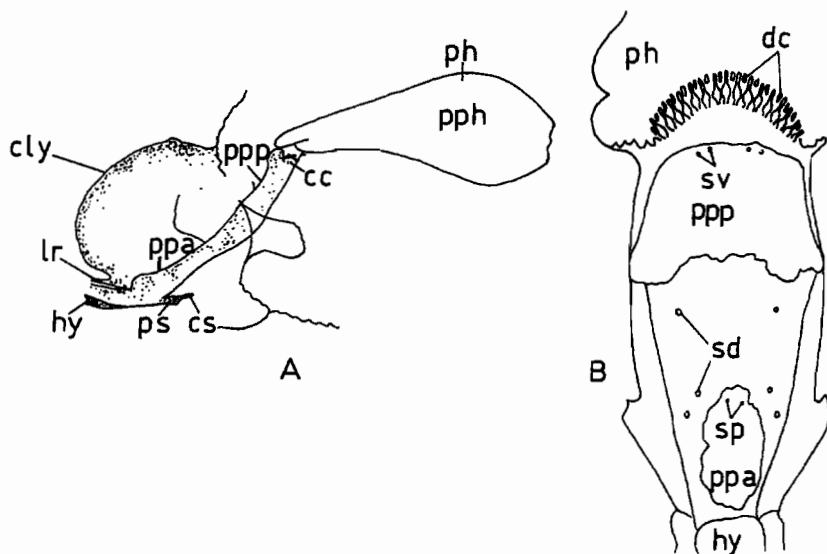


Figure 33 ■ A - Aspect latéral de la tête d'une femelle d'anophèle montrant le cibarium  
 et le pharynx (d'après Harbach et Knight, 1980).  
 cc : armature cibariale, cs : conduit salivaire commun, cly : clypeus, hy : hypopharynx, lr : labre (ou  
 labrum), ph : pharynx, ppa : plaque palatine antérieure, pph : pompe pharyngienne, ppp : plaque  
 palatine postérieure, ps : pompe salivaire.  
 B - Aspect dorsal du cibarium (ou pompe cibariale) d'une femelle d'anophèle  
 (d'après Harbach et Knight, 1980).  
 dc : dents cibariales (constituant l'armature cibariale composée de cônes et de bâtonnets,  
 hy : hypopharynx, ph : pharynx, ppa : plaque palatine antérieure, ppp : plaque palatine postérieure,  
 sd : soies dorsales, sp : soies palatales, sv : soies ventrales.



L'intestin postérieur fait suite à l'intestin moyen. Il reçoit, dans sa partie antérieure, les sécrétions de 5 tubes de Malpighi qui représentent l'appareil excréteur de l'insecte.

#### 17.4.2. L'appareil reproducteur

L'appareil génital femelle est formé de 2 ovaires dont les oviductes (oviductes latéraux), d'abord distincts, s'unissent pour former un oviducte commun dans lequel débouchent les canaux venant des spermathèques et d'une glande accessoire (*figure 34 A*).

Chaque ovaire est formé par une grappe d'ovarioles qui débouchent dans un oviducte médian ou calice. Chaque ovariole fonctionne comme suit. Les divisions successives du germarium, situé à la périphérie, donnent naissance à des folliculaires. Ces follicules sont formés (*figure 34 B*) d'une enveloppe ou épithélium folliculaire, d'un amas de 7 cellules nourricières qui laissent progressivement la place à du vitellus et d'un oocyte. Les follicules mûrs, dans lesquels le vitellus occupe la majeure partie, tombent dans l'oviducte commun. Ils passent ensuite dans le vagin où ils sont fécondés avant d'être pondus.

Une femelle nullipare est une femelle qui n'a jamais pondu, dont les ovaires sont peu développés. Une femelle pare a pondu au moins une fois, une bipare a pondu 2 fois, une tripare trois fois (3 reliques). L'ingestion de sang provoque le complet développement de l'ovaire chez les femelles de culicides anautogènes (cas le plus général). Chez des populations de certaines espèces, le premier repas de sang ne suffit pas au développement complet des ovaires. En attendant le second repas de sang, la femelle est dite prégravide. Elle est semi-gravide lorsque le sang n'occupe plus environ que la moitié de l'abdomen, les ovaires occupant l'autre moitié. La femelle est gravide lorsque les ovaires occupent la presque totalité de l'abdomen et qu'il ne reste plus que quelques traces de sang dans la partie antéro-inférieure de l'abdomen (*figure 25a*).

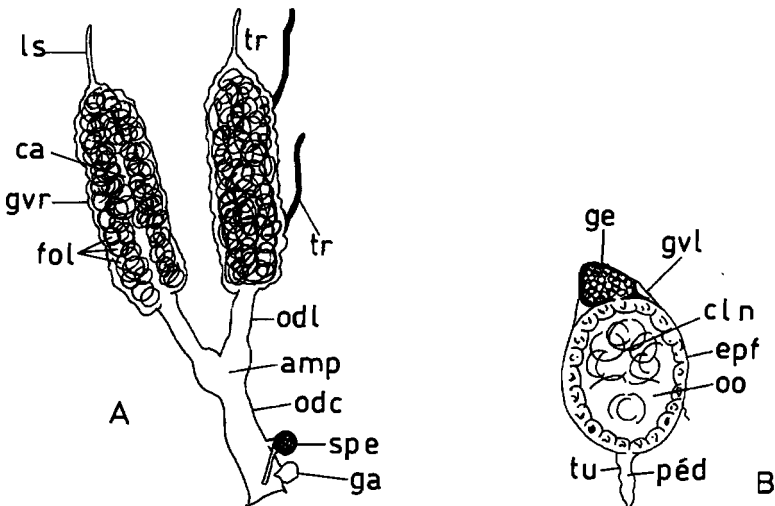


Figure 34 ■ A : Appareil reproducteur d'une femelle de moustique.

B : Ovariole d'une femelle nullipare avec un follicule au stade I isolé par dissection.  
 amp : ampoule, ca : calice, cln : cellules nourricières, epf : épithélium folliculaire, fol : follicules, ga : glande annexe, ge : germarium, gvl : gaine ovariolaire, gvr : gaine ovarienne, ls : ligament suspenseur, odc : oviducte commun, odl : oviducte latéral, oo : oocyte (au centre, en clair, le noyau), péd : pédicule, spe : spermathèque, tr : trachée, tu : tunique (membrane mince, représentée par un trait épais pour souligner son rôle de paroi du tube folliculaire).

in : T.-S. Detinova. *Méthodes à appliquer pour classer par groupe d'âge les Diptères présentant une importance médicale*. Monographie OMS, Genève, 1963. 220 p.

On distingue 5 stades au cours de la maturation du follicule, classés selon Christophers<sup>73</sup> en :

**Stade I** : Le follicule est arrondi. Il n'y a pas de grains de vitellus. Le noyau de l'oocyte ne se différencie pas de celui des cellules nourricières (figures 34 B et 37 A, 1).

**Stade II** : On le sépare en 3 stades :

- stade II début (figure 36 C) : quelques petits granules de vitellus apparaissent autour du noyau de l'oocyte. Ils sont seulement visibles au microscope avec un objectif de  $\times 40$  ;
- stade II moyen : les granules de vitellus sont apparents avec un objectif de  $\times 10$  ;
- stade II fin : le vitellus occupe jusqu'à la moitié du follicule (figures 36 B et 37 A, 2).

**Stade III** : Le follicule devient très ovale. Le vitellus occupe plus de la moitié du follicule (figures 36 A et 37 A, 3) et cache le noyau de l'oocyte.

**Stade IV** : Le follicule est allongé et est complètement rempli de vitellus (figure 37 A, 4).

**Stade V** : L'œuf est entièrement constitué et les flotteurs sont bien formés (figure 37 A, 5 et 6).

Au cours de son développement, l'ovule dilate considérablement le canal de l'ovariole ou pédicule (figures 37 A, 7, 8 et 9) qui gardera une empreinte définitive (figure 37 A, 10, 11 et 12 et figure 37 B, 1 et 2) de son passage sous la forme d'une petite dilatation sphérique. Cette observation a donné naissance à une méthode d'évaluation de l'âge physiologique. Cependant, des travaux récents<sup>74</sup> semblent montrer que les dilatations sont seulement formées par les follicules qui dégénèrent à un stade très précoce du cycle gonotrophique.

Un important réseau de trachées s'étale sur chaque ovaire. L'aspect pelotonné ou déployé des plus petites trachées terminales permet de distinguer un ovaire qui n'a jamais fonctionné (femelle nullipare) d'un ovaire qui a subi une importante dilatation lors de la maturation d'une ponte (femelle pare) figure 35.

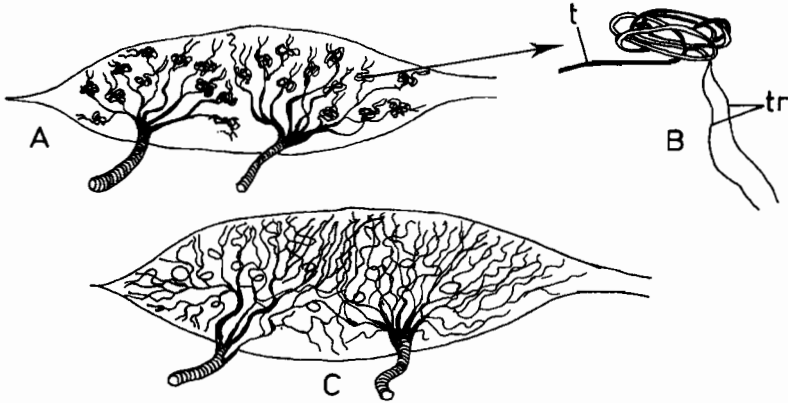


Figure 35 ■ A : Ovaire d'une femelle nullipare (l'extrémité des trachées est enroulée en pelotons). B : Extrémité d'une fine trachée enroulée en peloton, t : trachée, tr : trachéoles. C : Ovaire d'une femelle pare (les pelotons sont déroulés).

73. S.R. CHRISTOPHERS. The development of the egg follicle in anophelines. *Paludism.* 1911. 2 : 73-88.

74. T.Q. HOC, Y.D. CHARLWOOD. Age determination of *Aedes cantans* using the ovarian oil injection technique. *Medical and Veterinary Entomology.* 1990. 4 : 227-233.

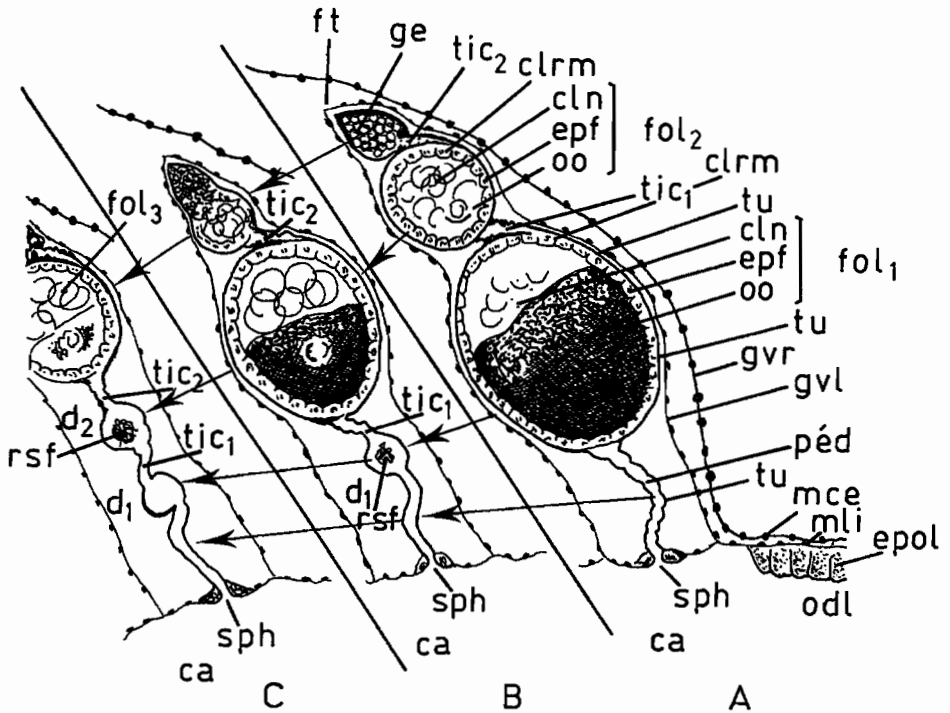


Figure 36 ■ Rapport des structures de l'ovariole au cours des cycles gonotrophiques successifs d'après T.S. DETINOVA. Méthodes à appliquer pour classer par groupes d'âges les diptères présentant une importance médicale, notamment certains vecteurs de paludisme. *Org. Mond. Santé* (Genève). Sér. Monographies. 1963. 47 : 220 p.

- A : Ovariole d'une femelle nullipare. Le premier follicule (fol<sub>1</sub>) est au début du stade III, le deuxième au stade I. Il n'y a pas de dilatation.  
 B : Ovariole d'une femelle après sa première oviposition (unipare). Le premier follicule est représenté par la dilatation (d<sub>1</sub>) contenant un résidu folliculaire (rsf). Le deuxième follicule est au stade II.  
 C : Ovariole d'une femelle après sa deuxième oviposition (dipare). Il y a deux dilatations (d<sub>1</sub> et d<sub>2</sub>). Seule la deuxième contient un résidu folliculaire. Les deux dilatations correspondent respectivement au premier et au deuxième follicule. Le troisième follicule (fol<sub>3</sub>) est au stade II moyen.

ca : calice, cln : emplacement des cellules nourricières, clrm : emplacement des cellules en rosace (Nicholson), à partir desquelles se forme le micropyle dans l'oocyte entièrement constitué, d<sub>1</sub> et d<sub>2</sub> : dilatations correspondant aux anciens follicules 1 et 2, epf : épithélium folliculaire, epol : épithélium de la paroi de l'oviducte latéral, fol<sub>1</sub> fol<sub>2</sub> fol<sub>3</sub> : premier, deuxième et troisième follicules, ft : filament terminal, ge : germarium, gvl : gaine ovariolaire, gvr : gaine ovarienne, mce : couche musculaire, circulaire externe, de la paroi de l'oviducte latéral, mli : couche musculaire, longitudinale interne, de la paroi de l'oviducte latéral, odl : oviducte latéral, oo : oocyte (en grenure, les granules de vitellus ; au centre, en clair, le noyau), péd : pédicule, rsf : résidu folliculaire, sph : sphincter formé de cellules en rosace (Giglioli), tic<sub>1</sub> et tic<sub>2</sub> : première et deuxième tiges de connexion, tu : tunique (membrane mince, représentée par un trait épais pour souligner son rôle de paroi du tube folliculaire). Les trachéoles ne sont pas figurées.

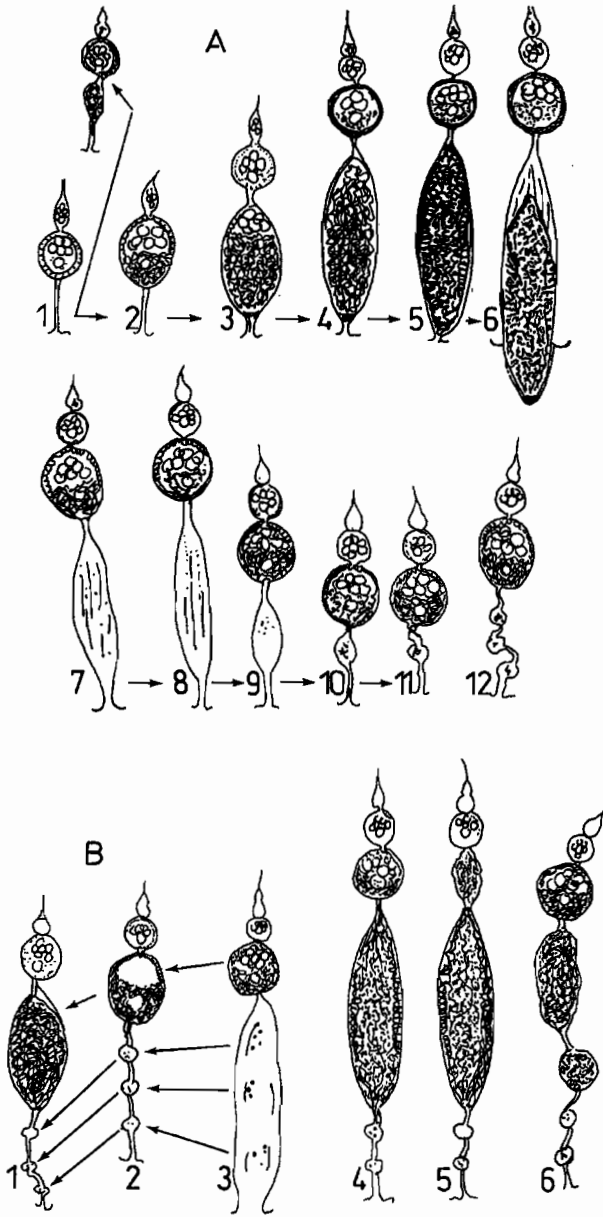


Figure 37 ■ A : Différentes étapes du développement du follicule ovarien. 1-5 : stades I-V de Christophers, 6 : descente de l'œuf provoquant la formation d'un sac ovariole, 7-10 : sac ovariole à différentes étapes de contraction, 11 : ovariole avec une dilatation, 12 : ovariole avec trois dilatations. B : ovarioles à différentes étapes. 1-2 : ovarioles avec trois dilatations, 3 : sac avec des traces des trois dilatations, 4-6 : follicules en cours de dégénérescence. in : Anonyme. *Manual on Practical Entomology in Malaria*. World Health Organization, Geneva, 1975, 191 p.

## 18. Biologie des anophèles

### 18.1. Le stade ovulaire

La fécondation de l'œuf a lieu un instant avant la ponte au moment où l'œuf passe dans l'oviducte commun au niveau de l'ouverture du canal de la spermathèque.

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, l'oocyte est entouré d'une coque et rempli de globules vitellins (réserves de nature chimique diverse) qui sont séparés par des mailles de cytoplasme. Le noyau se trouve au milieu de l'œuf ou près du pôle antérieur.

La coque, ou paroi ovulaire, est constituée par deux couches d'origine maternelle: l'exo- et l'endochorion. L'exochorion est une couche fine qui forme le dessin superficiel de l'œuf et les flotteurs chez les anophèles. L'endochorion est une couche épaisse et résistante qui assure la protection mécanique de l'œuf. Elle est blanche au moment de la ponte, puis s'obscurcit rapidement (en une heure ou deux) et devient dure et peu perméable à l'eau.

Chez la majorité des anophèles, les œufs flottent à plat grâce aux flotteurs et sont généralement disposés en étoiles à la surface du gîte.

Les œufs qui viennent d'être pondus n'éclore pas avant 2-3 jours, le temps nécessaire au développement embryonnaire qui aboutit à la larve du premier stade. Cependant, chez quelques espèces, les œufs peuvent rester en dormance jusqu'à 16 jours et même plus s'ils se trouvent sur de la boue humide, c'est-à-dire que la larve peut attendre ce temps là pour éclore dès qu'elle sera recouverte d'eau, ce qui demandera alors 4-5 minutes. Les œufs d'anophèles ne survivent pas à une dessiccation prolongée comme c'est le cas pour les œufs de quelques autres genres de moustiques. Chez *Anopheles gambiae* s.l., la mortalité des œufs est importante après 7 jours et tous les œufs meurent s'ils n'ont pas été mis en eau avant 14-16 jours. Chez *An. melas*, 10 % au maximum des œufs arrivent à survivre jusqu'à 16 jours sur de la boue humide<sup>75</sup>.

### 18.2. Le stade larvaire

La principale fonction du stade larvaire est la croissance. C'est la seule période de croissance dans la vie du moustique, hormis la période de l'embryogenèse. Il en résulte que la fonction alimentaire est essentielle chez la larve, pour elle-même, mais aussi pour la future nymphe et l'imago (ou adulte) à venir. Une mauvaise nourriture donne des imagos de petite taille et des femelles à faible fécondité.

Le stade larvaire, aquatique, ne sera pas soumis aux mêmes facteurs de l'environnement que le stade adulte qui est aérien. Le stade larvaire n'est donc pas une simple phase de transition entre le stade ovulaire et le stade imaginal. Il peut même durer plus longtemps que le stade adulte.

#### 18.2.1. Alimentation

La principale nourriture des larves est constituée par les organismes qui constituent le microplancton : bactéries, algues, spores de champignons, protozoaires, rotifères, etc. L'alimentation se fait le plus souvent par filtrage de l'eau au moyen

<sup>75</sup> M. HOLSTEIN. Biologie d'*Anopheles gambiae*. Monogr. Ser. Wild Hlth Org. 1952. 9 : 176 p.

de brosses buccales (brosses palatales latérales) qui balayent les particules en suspension vers la bouche.

Une larve au quatrième stade peut filtrer jusqu'à un litre d'eau par jour.

### 18.2.2. Respiration

Les larves de moustiques respirent par une paire de stigmates (orifices respiratoires chez les insectes) postérieurs qui sont connectés avec le système trachéen, constitué de 2 troncs longitudinaux principaux et de 2 troncs latéraux plus fins qui envoient des trachées et trachéoles dans tout le corps. La paire de stigmates s'ouvre sur le huitième segment abdominal, directement à la surface chez les anophèles. Lors de l'immersion, les orifices stigmatiques sont obturés par 5 valves stigmatiques en forme de lobes. Lors de la respiration, ces lobes s'étalent en surface, accrochant la larve par son extrémité stigmatique au film de surface. Une substance huileuse hydrofuge maintient les orifices libres d'eau pendant la respiration.

### 18.2.3. Déplacements

Les larves se meuvent en général par des mouvements latéraux de l'abdomen et des brosses ventrales fixées au dernier segment abdominal (*figure 26, D*). Certaines espèces d'anophèles peuvent ramper sur des surfaces humides, d'un petit gîte à un autre, lorsque l'assèchement est menaçant.

### 18.2.4. Croissance

Les larves passent par quatre stades qui sont séparés par des mues.

œuf → larve 1<sup>er</sup> stade → (1<sup>re</sup> mue) → larve 2<sup>e</sup> stade → (2<sup>e</sup> mue) → larve 3<sup>e</sup> stade → (3<sup>e</sup> mue) → larve 4<sup>e</sup> stade → (4<sup>e</sup> mue) → nymphe → adulte.

Peu avant la mue, l'épiderme se sépare de la cuticule ancienne et sécrète une nouvelle cuticule. Au moment de la mue, l'ancienne capsule céphalique se rompt, permettant la libération de la nouvelle tête ; le thorax et l'abdomen se fissurent à leur tour, permettant à la nouvelle larve de quitter son exuvie (ancienne enveloppe) en moins d'une minute.

Lors de chaque mue, la capsule céphalique augmente de taille tant que la nouvelle cuticule n'est pas encore sclérifiée, c'est-à-dire dure et épaisse, puis demeure stable. Par contre le thorax et l'abdomen, qui ont un tégument fin et extensible, ont une croissance continue.

Il y a un seuil de température minimale au-dessous duquel il n'y a pas de croissance. Celle-ci est maximale à une température optimale, mais celle-ci n'est pas optimale pour toutes les fonctions biologiques et entraîne une mortalité élevée. Au-delà de cette température, la croissance ralentit et s'arrête totalement à une température maximale.

### 18.2.5. Durée de la vie larvaire

Elle varie avec la température, mais aussi avec l'alimentation. La croissance larvaire d'*An. gambiae s.l.* est très rapide, ce qui est une adaptation aux types de gîtes larvaires dans lesquels elle se déroule généralement et dont l'existence est sou-

vent de courte durée. Ainsi, le développement larvaire dans les conditions naturelles est habituellement de 6-9 jours à une température moyenne de 25-28 °C<sup>76</sup>. Il dure 15 jours pour *An. funestus* à une température moyenne de 23,4 °C<sup>77</sup>.

### 18.2.6. Les gîtes larvaires

On peut classer les gîtes larvaires selon 3 critères : la taille, la persistance et le niveau de l'eau. De très nombreux systèmes de classification ont été proposés (13 de 1929 à 1988). M. Laird<sup>78</sup> a proposé, en 1988, le système suivant :

- . Eaux à la surface du sol
  - cours d'eau avec eau courante ;
  - eaux stagnantes dans le lit d'un cours d'eau ;
  - bords de lacs ;
  - forêts inondées et zones inondées dans un espace ouvert (savanes) ;
  - étendues d'eau permanentes peu profondes ;
  - étendues d'eau temporaires peu profondes ;
  - flaques d'eau intermittentes et éphémères ;
  - petits gîtes naturels ;
  - petits gîtes artificiels.
  
- . Eaux souterraines
  - naturelles ;
  - artificielles.

*An. gambiae* s.s. et *An. arabiensis*, les deux principales espèces du complexe *gambiae*, apparaissent dans une grande variété de types de gîtes, mais les plus communs sont les collections d'eau temporaires peu profondes et ensoleillées, sans végétation. Celles-ci sont très nombreuses et constituées entre autres par les excavations et les dépressions du sol, les fossés, les rigoles, les fosses d'emprunt de terre effectuées pour la fabrication des briques, les ornières, les traces de pneus, les empreintes de pas et de sabots autour des mares et des trous d'eau, les dépressions laissées par les rivières en décrues, celles remplies par les rivières qui débordent, etc. Beaucoup de ces gîtes sont directement ou indirectement dus à l'activité humaine. On a pu montrer qu'*An. gambiae* a colonisé les pistes forestières rien qu'en utilisant les traces de pneus remplies d'eau. Dans ce cas, il suffit parfois de la réfection d'une piste pour voir s'effondrer les populations anophéliennes du village voisin.

Les rizières constituent également d'excellents gîtes de ponte pour *An. gambiae* s.l. Généralement, elles sont le plus favorables au développement de cette espèce (2 ou 3 semaines) lorsqu'elles ont été récemment inondées et que le riz est bas.

*An. gambiae* s.l. peut être également trouvé de façon inhabituelle dans des mares permanentes envahies par la végétation, des canaux d'irrigation, des gîtes perma-

76. W.F. JEPSON, A. MONTIA, C. COURTOIS. The malaria problem in Mauritius : the bionomics of Mauritian anophelines. *Bull. Ent. Res.* 1947. **38** : 177.

77. M.T. GILLIES, B. DE MEILLON. The anophelinae of Africa South of the Sahara. Publications of the South African Institute for Medical Research. 1968. **54**. 343 p.

78. M. LAIRD. *The Natural History of Larval Mosquito Habitats*. Academic Press, London, 1988. 555 p.

nents, au bord des marécages, etc. ce qui illustre bien la plasticité de cette espèce à occuper des gîtes divers. Cependant, fondamentalement, cette espèce est particulièrement adaptée aux gîtes peu profonds à ciel ouvert et ne se rencontre en principe pas dans les eaux fortement ombragées, à courant rapide, alcalines ou polluées.

En général, *An. gambiae s.l.* n'est pas trouvé dans les petits gîtes d'origine domestique. Cependant, en l'absence de gîtes traditionnels, cette espèce est capable de proliférer dans de tels types de gîtes. Ainsi, sur le plateau d'Udi, dans l'est du Nigeria, ses larves se sont parfaitement adaptées à la vie dans de grandes jarres en terre cuite<sup>79</sup>.

Les citernes constituent également de bons gîtes à *An. gambiae s.l.* en Grande Comore et dans le désert somalien. L'espèce devient alors pérenne.

Les larves d'*An. melas* et d'*An. merus* (autres espèces du complexe *gambiae*) vivent en eaux saumâtres, sur le littoral atlantique pour la première espèce et sur le littoral indien pour la seconde. À la différence d'*An. melas*, *An. merus* pénètre sur plusieurs dizaines de kilomètres à l'intérieur des terres.

Les larves d'*An. bwambae* (espèce également du complexe *gambiae*) se rencontrent uniquement dans les sources d'eau minérale de la forêt de Semliki en Ouganda.

*An. funestus* (espèce bien moins abondante dans les zones boisées que dans les zones ouvertes) atteint 2 000 m en montagne où sa densité est souvent bien supérieure à celle d'*An. gambiae s.l.* Ses gîtes larvaires sont typiquement des gîtes d'eau profonde et claire, à caractères permanents ou semi-permanents, ombragés par la végétation (herbes, riz, végétation flottante). Ce sont des mares, des marécages, des bordures de lacs et de cours d'eau, des rizières en hautes eaux lorsque le riz est haut. Un caractère écologique important est celui de la présence d'une végétation émergente.

*An. funestus* peut être également trouvé dans des gîtes moins typiques lorsque ceux-ci sont rares ou absents comme dans le nord-est du Transvaal dans la zone des montagnes du Drakenberg où cette espèce était confinée aux petits ruisseaux et, lorsque ceux-ci étaient asséchés, à de plus grandes rivières<sup>80</sup>.

Cette espèce a été également récoltée quelquefois dans des puits et des petits gîtes domestiques.

Il faut noter que les larves d'*An. funestus* sont difficiles à trouver lorsqu'elles sont peu nombreuses, ceci étant probablement dû à leur aptitude à rester submergées pendant un long moment.

Les larves d'*An. nili* sont localisées aux cours d'eau permanents et semi-permanents. Celles d'*An. moucheti* se rencontrent sur le bord de cours d'eau relativement larges, dans des eaux apparemment immobiles ou très lentes, mais constamment renouvelées et relativement ensoleillées.

### 18.2.7. Prédateurs

Les principaux prédateurs de larves de moustiques sont des coelentérés (du genre *Hydra*), des insectes, des amphibiens et des poissons.

Les insectes prédateurs de larves de culicides comprennent des coléoptères (Dysticidae et Hydrophilidae), des odonates, des diptères et des hémiptères (notonectes). Les culicides prédateurs sont en Afrique les Toxorhynchitinae, certains *Eretmapodites*, des *Aedes* du genre *Mucidus* et *Culex tigripes*.

79. L.Y. BRUCE-CHWATT. An unusual epidemiology of malaria in south-eastern Nigeria. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.* 1957. 51 : 411.

80. A. INGRAM, B. DE MEILLON. A mosquito survey of certain parts of South Africa, with special reference to the carriers of malaria and their control. *Publ. S. Afr. Inst. Med. Res.* Parts I & II. 1927-1929. 4 : 1.



*An. gambiae s.l.* est en général la première espèce qui exploite les collections d'eau temporaires ; de plus, elle prolifère habituellement dans ce type de gîte. Lorsque le gîte vieillit, la prédation diminue très fortement la population d'*An. gambiae s.l.* *Culex tigripes* est l'espèce qui colonise les mêmes gîtes qu'*An. gambiae s.l.*, causant une réduction drastique de la population larvaire de cet anophèle (ainsi que peut-être les modifications physicochimiques du milieu). Une telle réduction des populations larvaires d'*An. gambiae s.l.* a également été observée lorsque celles-ci sont associées à des hémiptères de la famille des Notonectidae.

La présence de prédateurs semble avoir moins d'impact sur les populations d'*An. funestus*. Celles-ci sont protégées par la végétation de surface, les larves peuvent rester submergées pendant de longues périodes en cas de nécessité et sont plus vivaces que celles d'*An. gambiae s.l.*

De nombreuses espèces de poissons se nourrissent de larves d'insectes aquatiques, en particulier de moustiques : 265 espèces utiles étaient recensées en 1968. Certaines sont utilisées comme agents de lutte biologique, surtout dans le cadre de mesures antipaludiques où ils ont souvent donné de bons résultats (Espagne, Italie, Grèce, Inde, Iran, ex-URSS, Malaisie, etc.). Les plus connus sont *Lebistes reticulatus* (guppy, originaire d'Asie du sud-est) et *Gambusia affinis* (gambusie, originaire d'Amérique), de la famille des Poeciliidae. Ce sont deux espèces robustes, voraces, très fécondes, qui tolèrent les eaux très polluées par les matières organiques. La seconde espèce est le prédateur idéal pour les rizières, les étangs, les citernes et les bassins. Au Soudan, l'utilisation de *G. affinis* n'a pas donné de résultats efficaces pour le contrôle du paludisme en saison humide, mais s'est révélé utile pendant les périodes sèches de l'année. Ces poissons ne peuvent peupler que des collections d'eau permanentes. On a cependant pu trouver des espèces dites « annuelles » dont les œufs, enfouis dans la vase, supportent la dessiccation, ce qui permet de les utiliser dans les gîtes temporaires. C'est le cas, en Afrique de l'Est, de *Nothobranchius guentheri*.

On a également montré récemment que le paludisme a pu être combattu de façon efficace dans les régions semi-arides du nord de la Somalie par l'introduction d'un poisson larvivoire (*Oreochromis spilurus*) dans les citernes qui sont, dans cette zone, les seuls gîtes du vecteur *An. arabiensis*. Mais à la Grande Comore, où les citernes sont également les seuls gîtes du vecteur (*An. gambiae s.s.*), l'utilisation des Gambusies n'a diminué l'incidence des cas que de 30 %.

La lutte à l'aide de poissons culiciphages ne peut être efficace que s'ils sont très abondants, si la végétation flottante est réduite, si les espèces importées ne sont pas consommables (moins de 5 cm). Une telle lutte demande donc une étude préliminaire des conditions locales extrêmement soignée. En fait, on manque encore à l'heure actuelle d'informations épidémiologiques sur l'efficacité réelle des poissons dans la lutte antipaludique.

#### 18.2.8. Dynamique des populations préimaginales

Les fluctuations d'abondance des larves et des nymphes dans les gîtes dépendent des caractères physicochimiques du milieu, des disponibilités alimentaires et de facteurs biotiques (permettant le développement de la vie) comme la prédation. Le nombre de gîtes positifs et le rendement des gîtes sont les facteurs principaux qui déterminent l'abondance et la dynamique (évolution) des populations adultes et donc, en grande partie, l'importance de la transmission du paludisme.

### 18.2.8.1. Facteurs physico-chimiques

Les facteurs physicochimiques qui influent sur l'abondance des larves et des nymphes dans les gîtes sont la température, la composition chimique de l'eau du gîte, les mouvements de l'eau et la tension de surface.

- Température : lorsque la température baisse, il peut se produire une surpopulation larvaire dans le gîte, par suite du ralentissement du développement.
- Composition chimique : les principaux facteurs chimiques affectant le développement larvaire sont la teneur en chlorures (la plupart des espèces d'anophèles africains ne vivent qu'en eau douce, par contre *An. melas* et *An. merus* vivent dans les eaux saumâtres), en nitrates et nitrites (les anophèles vecteurs du paludisme en Afrique ne se rencontrent généralement pas dans les eaux polluées), en gaz dissous (O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub>) et en concentration en ions hydrogène (les anophèles qui nous intéressent sont généralement plutôt basophiles, mais montrent en fait une assez large tolérance envers ce facteur).
- Mouvements de l'eau : les mouvements de l'eau exercent un effet mécanique sur la population larvaire. Lorsque la vitesse du courant augmente, une grande partie des larves et des nymphes est emportée. Lorsque les précipitations abondantes font déborder l'eau du gîte, ce sont principalement les larves jeunes qui sont balayées car elles résistent moins vigoureusement au débordement.
- Tension de surface : la mortalité des larves et des nymphes augmente lorsque la surface du gîte se couvre d'un film dû à un développement bactérien ou à des produits naturels tels que le pollen ou la poussière.

### 18.2.8.2. Disponibilités alimentaires

Lorsque les ressources alimentaires sont faibles, la compétition pour le partage de la nourriture entraîne une limitation du nombre des individus dans la population. Ce sont les individus âgés, les plus vigoureux et les plus compétitifs qui survivent.

### 18.2.8.3. Nombre de gîtes positifs

Le nombre de gîtes disponibles et leur étendue dépend de la saison et de l'importance des précipitations ou d'autres apports d'eau. En saison sèche, il y a évidemment peu de gîtes ; ceux-ci sont nombreux en période de précipitations abondantes. Le nombre de gîtes positifs dépend aussi de l'attractivité des gîtes à l'égard des femelles gravides.

### 18.2.8.4. Rendement des gîtes

La productivité des gîtes est surtout fonction des disponibilités alimentaires et de la température qui sont des facteurs limitants de la population. La mortalité totale des larves d'*An. gambiae s.l.* a été évaluée à 92,5 % au Kenya<sup>81</sup>. Les nymphes représentaient seulement 1 % des stades aquatiques de cette même espèce à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso).

## 18.3. Le stade nymphal

La principale fonction du stade nymphal est la métamorphose, c'est-à-dire la transformation d'un organisme aquatique en un organisme aérien, capable de voler et de se reproduire.

81. M.W. SERVICE. Studies on sampling larval populations of the *Anopheles gambiae* complex. *Bull. Org. Mond. Santé.* 1971. 45 : 169-180.

La nymphe réalise cette transformation tout en menant sa vie propre, qui est active. Elle a une locomotion très différente de celle de la larve. Elle ne se nourrit pas.

Le corps nymphal est constitué d'un céphalothorax et d'un abdomen de 8 segments distincts, terminé par une paire de palettes natatoires.

Le céphalothorax porte une paire de trompettes respiratoires et une paire d'yeux ocellés. Sur les faces ventrolatérales, on distingue les ébauches des appendices de la tête et du thorax de l'imago.

Ces ébauches emprisonnent entre elles et la paroi du céphalothorax une poche d'air qui rend la nymphe plus légère que l'eau et la fait flotter en surface. La nymphe s'accroche au film de surface grâce à ses trompettes respiratoires, dont la paroi externe est hydrophile, et à une paire de soies palmées du premier segment abdominal.

La plupart des nymphes d'*An. gambiae s.l.* apparaissent en fin de matinée et dans l'après-midi et presque aucune après 19 h,<sup>82</sup>. Leur vie est de 1-2 jours selon la température<sup>83</sup>. Chez *An. funestus*, le stade nymphal dure 2-3 jours à 23,4 °C, in Evans<sup>84</sup>.

Chez les mâles, le stade nymphal dure une ou deux heures de moins que chez les femelles. La durée du stade larvaire étant également un peu plus courte chez les mâles que chez les femelles, les mâles éclosent environ un jour avant les femelles issues de la même ponte d'œufs.

Environ 10 minutes avant l'éclosion de l'adulte, la nymphe s'immobilise en surface et son abdomen se raidit dans le prolongement du céphalothorax, parallèlement à la surface de l'eau. L'air pénètre sous la cuticule, séparant les téguments de la nymphe et de l'imago.

Le céphalothorax émerge à la surface par un brusque mouvement de redressement et se fend à sa surface dorsale. Le thorax de l'imago émerge d'abord, puis la tête se libère en entraînant doucement les antennes et les pièces buccales. Les pattes antérieures et moyennes sont retirées et posées à la surface de l'eau ; leur appui permet ensuite l'extraction des pattes postérieures et de l'abdomen. Les ailes se déplissent et l'éclosion est achevée en quelques minutes.

Après l'émergence, les mâles se reposent pendant 3 jours pour que leur exosquelette durcisse et leurs organes copulateurs se mettent en place. La durée de repos des femelles est de 12-24 heures.

## 18.4. Le stade adulte

### 18.4.1. Nutrition

#### 18.4.1.1. Alimentation non sanguine

Les moustiques des deux sexes se nourrissent de nectar floral et d'exsudats de feuilles. Toutes les femelles hématophages ont donc un régime mixte de sang et de sucres végétaux. Leurs jus sucrés ne passent jamais directement dans l'estomac, mais sont stockés dans le jabot (*figure 32*). Le liquide sucré passe ensuite progressivement dans l'intestin moyen pour y être digéré et absorbé.

Le régime sucré assure chez les néonates anautogènes (cas général) la maturation préliminaire des ovaires et leur procure des substances énergétiques utilisées

82. L.K.H. GOMA. Periodic pupation in *Anopheles gambiae* Giles. *J. ent. Soc. S. Afr.* 1959. 22 : 275.

83. M.T. GILLIES, B. DE MEILLON. *The anophelinae of Africa South of the Sahara*. The South African Institute For Medical Research. 1968, 54. 343 p.

84. A.M. EVANS. *Mosquitoes of the Ethiopian Region. II*. British Museum (Natural History). 1938. 404 p.

pour le vol. Chez les femelles gravides, la prise de solution sucrée provoque un retard dans l'oviposition par rapport aux femelles qui sont au régime aqueux. La rétention de ponte peut éventuellement représenter un avantage sélectif puisque la femelle dispose alors de plus de temps pour le choix d'un gîte.

L'alimentation sucrée peut aussi retarder la prise d'un repas de sang, la réplétion du jabot empêchant l'estomac de se gonfler de sang.

#### 18.4.1.2. Alimentation sanguine

Le sang est indispensable à la production d'œufs chez la plupart des femelles de moustiques anautogènes. La plupart des moustiques hématophages se nourrissent sur les mammifères et les oiseaux. Quelques espèces se nourrissent sur des reptiles, des amphibiens ou encore des poissons à vie amphibiotique. Aucune espèce n'est rigoureusement spécifique à son hôte.

La quantité de sang habituellement prélevée par repas et par femelle est égale à 2 à 4 fois le poids de l'animal<sup>85</sup>. La succion du sang s'effectue, soit directement à partir d'un capillaire, soit à partir d'un microhématome.

Les moustiques possèdent une paire de glandes salivaires dont les sécrétions peuvent provoquer l'agglutination des hématies, inhiber la coagulation sanguine et irriter la peau. La principale fonction de la salive semble cependant résider dans la vasodilatation du capillaire ponctionné, ce qui augmente le débit du flux sanguin et est donc avantageux pour le moustique. La salive contient une apyrase dont la fonction est de bloquer l'ADP qui induit l'agrégation des plaquettes<sup>86</sup>.

#### 18.4.1.3. Digestion

La digestion du sang comprend une phase initiale, au cours de laquelle l'eau et le sérum sont éliminés, ce qui produit une perte de près de 80 % du poids du repas en une ou deux heures. La seconde phase de la digestion comprend la digestion des protéines. L'hémoglobine des hématies est d'abord libérée par hémolyse, puis attaquée par des enzymes. Les protéines sériques sont également attaquées par des enzymes.

Après chaque repas sanguin, une membrane péritrophique de délamination chitinisée apparaît, à partir des cellules épithéliales, à l'intérieur de la lumière digestive au niveau de l'intestin moyen, qui constitue, en quelques heures, un sac fermé entourant le sang ingéré à l'intérieur de l'estomac. Cette membrane péritrophique est un obstacle à l'évolution des parasites ingérés dans la mesure où beaucoup s'y trouvent emprisonnés. Ainsi, dans le cas du paludisme, la résistance maximale de cette membrane se situant vers la 30<sup>e</sup> heure après le repas, seuls les ookinètes les plus précoces vont pouvoir évoluer.

85. J.K. NAJAR, D.M. SANERMAN. The effects of nutrition on survival and fecundity in Florida mosquitoes. Part. 2. Utilization of a blood meal for survival. *J. Med. Entomol.* 1975. 12 : 99-103.

86. J.M.C. RIBEIRO, P.A. ROSSIGNOL, A. SPIELMAN. Role of mosquito saliva in blood vessel location. *J. Exp. Biol.* 1984. 108 : 1-7.

### 18.4.2. Reproduction

Le nombre des ovarioles dans chaque ovaire est inconstant dans l'espèce. Il peut atteindre 500 chez *An. maculipennis*.

#### 18.4.2.1. Déroulement du développement folliculaire

Le stade II début de Christophers (cf. paragraphe 17.4.2.) est atteint par le premier follicule peu après l'éclosion. À ce moment, un second follicule se détache du germarium et demeure au stade I.

Le stade II moyen (ou II fin) est un stade d'attente qui ne sera franchi qu'après la prise d'un repas de sang complet. Certaines espèces, telles que *An. gambiae s.l.*<sup>87</sup>, dans certaines régions plutôt limitées, ont besoin d'un premier repas de sang pour passer du stade I-II début au stade II moyen-II fin lors du premier cycle de reproduction. Après ce repas, ces femelles nullipares appelées prégravides sont également bloquées dans leur développement folliculaire au stade II moyen-II fin. Un second repas sera nécessaire pour assurer la continuité du développement.

Au Burkina Faso, en zone sahélienne, la quasi totalité des femelles nullipares présentent un stade prégravidé et prennent donc 2 repas de sang pour mûrir leur première ponte. Par contre, en zone de savane humide, le stade prégravidé n'apparaît que chez 42 % des femelles nullipares. En zone sahélienne, toujours au Burkina Faso, les femelles pares prennent également 2 repas de sang, le second permettant de compenser la déshydratation intense due à une température élevée<sup>88</sup>.

Après la ponte, les follicules les plus avancés dans la maturation sont aussi bloqués au stade II moyen (ou II fin).

Lorsque les follicules sont au début du stade IV (figure 37 A, 4), un troisième follicule se détache du germarium, alors que le second follicule passe au stade II.

Le pourcentage des femelle nullipares présentant un stade prégravidé se calcule de la façon suivante :

$$\% \text{ de femelles NP avec stade prégravidé} =$$

$$\frac{\text{Nombre de femelles NP au stade II moyen ou fin} \times 100}{\text{Nbre de femelles NP au stade I ou II début} \times p \text{ (mortalité quotidienne)}}$$

#### 18.4.2.2. Oogénèse abortive

L'oogénèse abortive entraîne la dégénérescence folliculaire, aux stades I et II, rarement aux III et IV (figure 37 B, 4-6).

La principale cause de dégénérescence est l'insuffisance du repas sanguin. La dégénérescence folliculaire est fréquente lorsque les conditions climatiques sont défavorables à l'activité reproductrice et chez les femelle âgées. Elle fait également suite à la rétention d'œufs mûrs dans les ovarioles lors de la ponte ; la dégénérescence frappe alors le follicule qui suit l'œuf en rétention.

La dégénérescence folliculaire est un processus régulateur qui permet à la femelle de mener les follicules subsistants à une maturation complète.

87. T.S. DETINOVA, G.R. SHIDRAWI. *Observation on age determination of A. gambiae Giles and A. funestus Giles in Kano, Nigeria. WHO Technical Note (Geneva) 1975. 25 : MPD/TN/75. p. 26-36.*

88. J. BRENGUES. *La filariose de Bancroft en Afrique de l'Ouest. Mémoires ORSTOM. 1975. 79. ORSTOM, Paris. 299 p.*

### 18.4.2.3. Ovulation

L'ovulation est la progression des œufs arrivés à maturité dans les ovaires vers les voies génitales.

Des contractions provoquent la rupture de l'épithélium folliculaire et le passage de l'œuf mûr dans le pédicule terminal qui se distend. Après le passage de l'œuf, il persiste un sac (*figure 37 A, 7*) constitué par l'intima ayant enveloppé l'œuf et par le pédicule distendu. Les inclusions de ce sac représentent les vestiges de l'épithélium folliculaire et des cellules nourricières.

Après 24 heures, l'intima s'est totalement rétractée, le pédicule s'est à nouveau individualisé et il subsiste une dilatation relictuelle contenant des inclusions (*figures 36 B et 37 A, 11*).

À chaque ovulation, une nouvelle dilatation relictuelle vient s'ajouter à la chaîne de dilatations existant déjà. La dilatation inférieure, la plus proche du calyx, correspond au premier œuf pondu ; la dilatation supérieure, la plus proche du nouveau follicule, à la dernière ovulation. Les follicules qui dégénèrent laissent des dilatations relictuelles, comme si les œufs avaient été pondus.

Comme nous l'avons déjà signalé, des travaux récents (Hoc et Charwood, 1990) semblent montrer que les dilatations sont seulement formées par les follicules qui dégénèrent à un stade très précoce du cycle gonotrophique.

### 18.4.2.4. Ponte

La ponte est sous contrôle nerveux et peut de ce fait être ajournée lorsque les conditions sont défavorables. L'absence d'eau, le froid, le manque de spermatozoïdes inhibent l'ovulation et la ponte.

L'oviposition est aussi une activité placée sous le contrôle du rythme circadien endogène, rythme maintenu par ce que l'on appelle l'horloge physiologique interne : les femelles pondent de façon rythmique, à condition que l'horloge ait été initialement lancée par le stimulus du changement lumière-obscurité ou l'inverse. Selon certains auteurs, 3/4 des œufs pondus par *An. gambiae s.l.* sont déposés au cours des 4 heures qui suivent le coucher du soleil, 30 % étant pondus pendant la première heure. Le reste est pondu plus tard dans la nuit.

### 18.4.2.5. Fécondité

La fécondité des femelles varie avec les espèces et les individus. Dans la même espèce, elle varie avec le nombre d'ovarioles contenus dans les ovaires et l'âge physiologique des individus.

Le nombre d'ovarioles est fonction de la taille des femelles. Celle-ci dépend généralement de la température à laquelle l'individu a été soumis lors de son développement préimaginal. Les larves qui se développent à une température relativement basse donnent naissance à des adultes plus grands que ceux qui proviennent de larves soumises à une température plus élevée.

Le nombre des œufs pondus décroît au cours des cycles gonotrophiques successifs, alors que la proportion de follicules subissant la dégénérescence s'accroît. Le nombre moyen d'œufs pondus par ponte chez *An. gambiae s.l.* varie entre 140 et 175 selon les auteurs.

### 18.4.2.6. Structure d'âge des populations femelles

En épidémiologie, il est important de pouvoir apprécier dans une population de moustiques vecteurs la proportion de femelles épidémiologiquement dange-

reuses. Celles-ci sont les femelles âgées, les seules susceptibles d'être vectrices d'agents pathogènes à cause de la durée de l'évolution de ces agents chez le vecteur (= durée de l'incubation extrinsèque), 9 jours chez *Plasmodium falciparum* à 30 °C, 20 jours à 20 °C, stoppée à 18 °C et en dessous. Ce sont généralement les tripares et les quadripares qui sont les plus dangereuses, à cause de leur haut potentiel d'infection et de leur importance numérique.

La détermination de l'âge physiologique des femelles peut s'effectuer selon toute une série de critères dont les plus employés sont :

**. L'état des trachéoles ovariens**

Les trachéoles ovariens (voir paragraphe 17.4.2.), qui sont enroulées en pelotons chez les femelles nullipares, se déroulent irréversiblement lors du premier cycle gonotrophique (figure 35). Pour observer l'état des trachéoles ovariens, on laisse sécher les ovaires disséqués dans une goutte d'eau. L'air envahit les trachéoles, montrant nettement les pelotons chez les nullipares et les trachéoles déroulées chez les pares. Les résultats de cette méthode qui permettent de calculer le taux de survie des populations de femelles et donc d'évaluer leur capacité à transmettre le paludisme, ne sont valables que si le taux de survie est indépendant de l'âge des femelles et que si toutes les classes d'âge sont échantillonnées également en proportion de leur densité relative dans la population étudiée. Or, il peut arriver que le comportement des nullipares diffère de celui des pares et que le taux de survie décline avec l'âge.

**. La présence de dilatations relictuelles**

Nous avons précédemment vu qu'à chaque ovulation se produit une dilatation relictuelle, sur le pédicule qui relie le funicule au calyx, qui s'ajoute à la chaîne des dilatations existant déjà s'il y a eu auparavant d'autres dilatations. Il suffit donc de compter le nombre de dilatations pour connaître le nombre de pontes effectuées par la femelle. Tous les ovarioles n'étant pas actifs à chaque cycle (prise d'un repas de sang-ponte) l'examen doit porter sur plusieurs d'entre eux.

Le moment le plus favorable pour l'examen des ovarioles chez les moustiques capturés en train de piquer se situe environ 20 ou 24 heures après la capture : la rétraction du sac est alors suffisamment avancée pour permettre la numération des dilatations.

Des études récentes semblent montrer que les sacs ovariolaires ne peuvent former, en se rétractant, des dilatations relictuelles. Ces dilatations seraient seulement formées par des follicules qui dégénèrent à un stade très précoce du développement folliculaire. De plus, la proportion de follicules qui dégénèrent croîtrait avec chaque cycle gonotrophique successif.

#### 18.4.2.7. Cycle gonotrophique

Le cycle gonotrophique est la succession de trois phases physiologiques :

- recherche de l'hôte et prélèvement d'un repas sanguin ;
- digestion du sang et maturation des œufs ;
- recherche d'un gîte larvaire et ponte.

Ce cycle dure 2-3 jours chez *An. gambiae s.l.* Sa longueur varie selon la situation géographique et la saison. Au Burkina-Faso, en savane humide, la durée du cycle gonotrophique est égale à 3-4 jours chez les femelles nullipares d'*An. gambiae s.l.* et à 4-5 jours chez celles d'*An. funestus* ; elle est égale à 2-3 jours chez les femelles pares des deux espèces. En zone sahélienne, cette durée est de 4 jours chez les nullipares, de 2 jours chez les primipares et de 3 jours chez les multipares d'*An.*

*gambiae* s.l. (Bregues, 1975, *op. cit.*). Au Sénégal, la durée du cycle gonotrophique est de 2,22 jours chez les femelles pares d'*An. arabiensis*<sup>89</sup>.

Le nombre de cycles accomplis par la femelle représente son âge physiologique. Connaissant la durée d'un cycle, on peut calculer son âge chronologique approximatif.

### 18.4.3. Éthologie et écologie

#### 18.4.3.1. Comportement en liaison avec l'alimentation

##### . Recherche de l'hôte

Le temps d'activité des moustiques à la recherche d'un hôte, de jour ou de nuit et à certaines heures bien déterminées, est une caractéristique spécifique.

Ce temps est déterminé par le rythme endogène de l'espèce et par des réactions spécifiques au cycle climatique journalier de la lumière, de la température et de l'humidité.

Outre les facteurs qui contrôlent la faim chez les insectes, il existe des stimuli spécifiques qui guident les moustiques vers leurs hôtes. Ces stimuli d'attraction varient avec les espèces, de sorte que chacune d'entre elles manifeste des préférences alimentaires. Les principaux stimuli sont les odeurs, le CO<sub>2</sub>, la température et l'humidité relative, les couleurs et le mouvement.

La recherche de l'hôte consiste en une chaîne de réactions. L'odeur de l'hôte est, en particulier chez les espèces nocturnes, un stimulus qui attire et guide les moustiques vers leur proie. Le CO<sub>2</sub> a également un effet semblable. Pour agir cependant, le taux de CO<sub>2</sub> doit être variable, ce qui se produit dans la nature. Volant contre le vent, lorsque celui-ci est léger, en remontant le courant d'odeurs et de CO<sub>2</sub>, les moustiques arrivent au voisinage de l'hôte, ou le gradient de chaleur et d'humidité (la vapeur d'eau provenant de la transpiration oriente le moustique et favorise l'atterrissage) les guident vers la peau de l'hôte. D'autres stimuli déterminent ensuite la façon prédominante aux animaux ou à l'homme. En réalité, la connaissance du rôle exact de chaque élément est encore assez imprécise, malgré les nombreux travaux qui ont été consacrés à ce sujet.

Les odeurs produites par les hôtes habituels des moustiques agissent à des distances d'un mile (1,6 km) et plus. Le siège de l'odorat se trouve situé sur les antennes.

##### . Choix de l'hôte

L'hôte préférentiel est le type d'hôte qui est le plus fréquemment attaqué par une espèce donnée. Le choix de l'hôte peut être déterminé par des caractères génétiques, mais la disponibilité des hôtes joue un rôle majeur dans l'attractivité.

La plupart des espèces ont été classées comme zoophiles ou anthropophiles, suivant qu'elles s'attaquent de façon prédominante aux animaux ou à l'homme. Aucune espèce n'est exclusivement anthropophile et les espèces hautement anthropophiles sont très peu nombreuses.

Les espèces qui entrent et se reposent communément dans les maisons sont dites endophiles et celles qui entrent rarement sont dites exophiles. Si elles se nourrissent à l'intérieur des maisons, elles sont dites endophages ; si elles piquent à l'extérieur, elles sont exophages. Les espèces qui se rencontrent aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur sont dites amphophiles.

89. J. VERCRUYSSSE. Évaluation de la durée du cycle gonotrophique d'*Anopheles arabiensis* dans une zone urbaine (Pikine, Sénégal). Cah. ORSTOM Sér. Ent. méd. et Parasitol. 1983. 21 : 83-90.



L'exophilie peut être obligatoire (choix impossible, forêt ou jungle) ou facultative (choix possible). Elle est prédéterminée lorsque les moustiques se nourrissent à l'extérieur et évitent d'entrer dans les maisons ou bien lorsqu'ils piquent à l'intérieur, puis s'échappent avant le lever du jour pour se réfugier dans la nature.

Les anophèles endophages restent généralement au repos à l'intérieur des maisons et des étables suffisamment longtemps pour pouvoir absorber une dose létale d'insecticide à partir des parois traitées ; de telles espèces peuvent être efficacement contrôlées par les insecticides rémanents.

D'autres espèces s'échappent avant d'avoir absorbé la dose létale, soit du fait de leur comportement exophile, soit du fait de l'effet excitorepulsif provoqué par certains insecticides comme le DDT ou les pyrèthrinoides. L'important est de déterminer ce qui se passe pendant la première heure qui suit le repas de sang.

*An. gambiae s.l.* est très généralement anthropophile, mais des études ont montré qu'il était beaucoup plus éclectique dans ses préférences alimentaires qu'on ne l'avait pensé. Sa présence dans des régions non peuplées a été bien établie. De façon générale, les régions côtières et forestières sont associées aux plus hauts niveaux d'anthropophilie (excédant parfois 90 %). Les populations de savane montrent les plus hauts niveaux de zoophilie, surtout en Afrique de l'Est et du Sud-Est. Dans ce milieu, le pourcentage de femelles se nourrissant sur l'homme dans les habitations varie entre 20 et 99 %. Il semble probable que les différences régionales de comportement sont liées à la nature des hôtes disponibles. *An. gambiae s.l.* est capable de se nourrir sur un grand nombre d'hôtes divers, mis à part peut-être le porc. *An. funestus* est l'un des moustiques les plus anthropophiles connus, attaquant l'homme dans beaucoup de régions, même lorsque d'autres sources de nourriture telles que le bétail, par exemple, sont largement présentes. Cette espèce a été cependant trouvée dans des régions complètement inhabitées, ce qui montre qu'elle est capable, le cas échéant, de vivre sans se nourrir sur l'homme ou le bétail domestique.

De nombreux travaux ont montré qu'*An. arabiensis* apparaît moins anthropophile qu'*An. gambiae s.s.* lorsque les deux espèces ont le choix entre l'homme et le bétail.

Dans beaucoup de régions une grande proportion de femelles d'*An. gambiae s.l.* passent la plus grande partie de leur cycle gonotrophique au repos dans les maisons, si bien que les premiers observateurs conclurent que l'espèce était largement domestique. En fait, si seulement un faible ou modéré pourcentage de femelles quittent les habitations peu de temps après leur repas de sang, un beaucoup plus grand nombre le font alors qu'elles sont seulement semi-gravides. Les études réalisées en Afrique de l'Est montrent que relativement peu de femelles quittent les habitations non traitées après s'être nourries. Par contre, dans certaines régions de l'Afrique de l'Ouest et également dans les zones côtières de Madagascar, de 4 à 98 % des femelles peuvent quitter les maisons la nuit de leur repas<sup>90</sup>. Cette échappée peut prendre place à toute heure de la nuit. Les femelles qui se sont enfuies peuvent ou non rejoindre d'autres habitations, cela dépendant de la présence ou de l'absence d'autres abris.

Peu de mouvements apparaissent après 8 h 00. Au crépuscule, il y a un exode général de mâles et de femelles à jeun ou gravides. Il y a aussi un exode partiel des femelles semi-gravides, une grande partie passant les secondes 24 heures du

90. M.T. GILLIES, B. DE MEILLON. *The anophelinae of Africa South of the Sahara*. The South African Institute for Medical Research. 1968. 54. 343 p.

cycle gonotrophique dans des abris extérieurs. Les lieux de repos de la nuit dans les maisons sont généralement les mêmes que ceux de la journée. Cependant, si le toit de l'habitation est métallique, son échauffement au soleil provoque une descente des femelles vers des niveaux moins élevés. Les femelles semblent préférer les parois rugueuses aux parois plus lisses. Dans les climats extrêmes, il n'y a pas de doute que le fait de se reposer à l'intérieur des maisons est avantageux pour les femelles d'*An. gambiae s.l.* quant à leur survie ou à leur longévité.

Une grande partie des femelles d'*An. funestus* se nourrissent dans les habitations. Ceci est dû, en partie, à ce que cette espèce se gorge principalement au cours de la seconde moitié de la nuit quand la plupart des gens sont à l'intérieur, et aussi à ce que, dans quelques régions au moins, elle montre une moins grande tendance à se nourrir à l'extérieur que toute autre espèce africaine d'anophèle.

*An. funestus* montre également une adaptation plus élevée à la vie dans les habitations que toute autre espèce d'anophèle africain. Dans beaucoup de régions, il passe la plus grande partie de sa vie imaginaire dans les maisons.

Il apparaît que certaines populations ouest-africaines montrent une plus grande tendance à quitter les maisons après la prise d'un repas de sang que les populations est-africaines. Un grand nombre de femelles semi-gravides quittent les habitations au crépuscule qui précède la seconde nuit de leur cycle gonotrophique. Certaines resteront à l'extérieur durant les 24 heures suivantes ; d'autres rentrent de nouveau dans les maisons plus tard dans la nuit. Dans les logis avec des murs de terre et un toit de paille, un plus grand nombre de femelles sont trouvées sur les murs que sous le toit. La fumée a un effet répulsif si le feu a lieu au moment où les femelles entrent pour se nourrir ou se reposer.

Le fait le plus important de l'étude des tendances endo- ou exophages d'une espèce anophélienne reste cependant que les tendances observées ne reflètent pas forcément le comportement réel. Le lieu de piqure d'une espèce dépend plus de la localisation de l'hôte en période d'agressivité maximum que d'un comportement obligatoire de l'espèce. Ainsi, *An. gambiae s.l.* et *An. funestus*, espèces surtout agressives après minuit, seront endophages si l'homme, qui est généralement leur hôte préférentiel, dort dans les maisons (saison pluvieuse ou froide). Ils seront exophages si l'homme dort à l'extérieur (saison sèche et chaude) ou si l'hôte préférentiel est un animal parqué à l'extérieur.

#### • Cycle journalier d'activités de piqure (ou d'agressivité)

L'agressivité des moustiques pour une espèce hôte est mesurée par la fréquence des piqures au cours du cycle nyctéméral (jour + nuit, soit 24 heures). L'activité de piqure est en effet rythmée, sa périodicité étant sous le contrôle du rythme circadien (= jour-nuit) endogène appelé encore « horloge biologique ».

Les cycles d'activité trophique sont présentés pour *Anopheles gambiae* et *An. funestus*, vecteurs majeurs du paludisme dans la région afrotropicale sur les graphiques de la *figure 38* à Djohong (Adamaoua) Cameroun, ainsi que pour *An. gambiae* à Butamwa en altitude (1 450 m) au Rwanda sur la *figure 39*. *An. har-greavesi* et *An. paludis*, vecteurs secondaires dans certaines régions du Cameroun, ont des cycles d'agressivité un peu différents, rapportés sur la *figure 40*.

L'activité de piqure est également sous la dépendance des facteurs du milieu comme la luminosité, la température et l'humidité. Lorsque ces facteurs sont défavorables, l'activité est inhibée et le nombre de moustiques agressifs diminue en proportion.

Les cycles d'agressivité sont constants dans les différentes espèces et témoignent de types biologiques et éthologiques spécifiques.

Selon les espèces, le pic de l'activité de piqure se situe à différentes heures du nyctémère. La plupart des anophèles sont nocturnes.

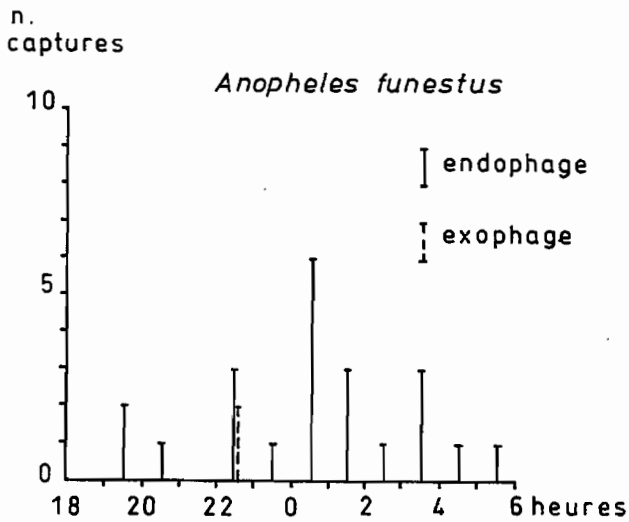
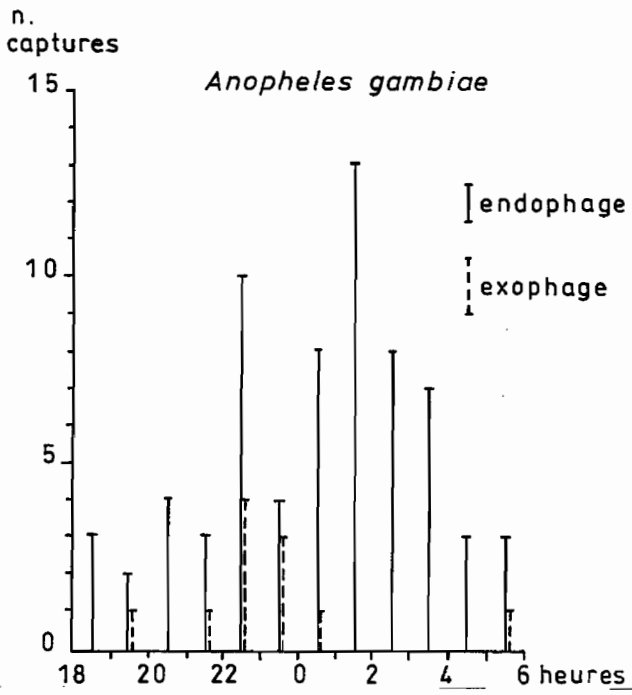


Figure 38 ■ Cycle d'activité trophique nocture d'*A. gambiae* et d'*A. funestus* à Djohong (Cameroun). in : C. RACCURT, C. BOURIANNE, M.-T. LAMBERT, J. TRIBOULEY, O. MAN'DJI, A. AMADOU, J. BOULOUMIÉ, C. RIPERT. *Med. Trop.* 1992. 55 : 355-362.

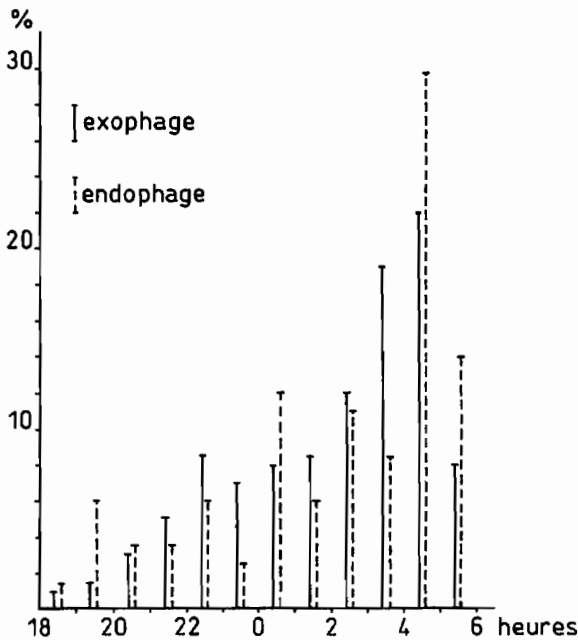


Figure 39 ■ Cycle d'agressivité d'*An. gambiae* (extérieur et intérieur) à Butamwa (Rwanda).  
in : F.-X. PAJOT, X. MALATRE, F. MACAIGNE. Premières données sur le rôle d'*Anopheles gambiae* dans l'épidémiologie du paludisme au Rwanda.  
*Bull. Soc. Franç. Parasitologie*, 1993. 11 : 123-134.

*An. gambiae s.l.*, sur une grande partie de son aire de répartition, commence à piquer, avec une très faible activité, de 21 h 00 à 22 h 00 ; puis celle-ci augmente de plus en plus pour atteindre un pic situé entre 24 h 00 et 4 h 00, suivi par une agressivité encore considérable qui s'arrête abruptement avant l'aurore. *An. gambiae s.l.* ne pique généralement pas dans la journée. Quelques auteurs signalèrent cependant, qu'en Éthiopie, beaucoup de femelles attaquaient les travailleurs dans les plantations de canne à sucre situées entre 1 500 et 1 800 m et que le nombre de piqûres était aussi grand le jour que la nuit<sup>91</sup>.

Les différences de comportement entre les différentes espèces du complexe ne semblent pas très importantes.

La principale période d'activité d'*An. funestus* prend place dans la seconde moitié de la nuit. Généralement, le cycle commence par une très basse période d'activité pendant les 4 premières heures de la nuit, suivi par un accroissement régulier après 22 h 00 qui s'achève par un plateau plus ou moins régulier d'activité de 1 h 00 (en général) jusqu'à l'aube, mais avec habituellement un moment variable de pause durant la dernière période. *An. funestus* montre une aptitude à piquer le jour un peu plus grande que celle observée chez *An. gambiae s.l.* L'heure d'entrée des femelles affamées dans les maisons est nettement antérieure à celle de la prise du repas de sang. On a observé qu'il y avait une forte corrélation positive entre l'heure pendant laquelle les femelles entraient dans les maisons et l'heure du clair de lune.

91. M. OVAZZA, J. HAMON, P. NERI. Contribution à l'étude des diptères vulnérants de l'empire d'Éthiopie - I - Culicidae. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1956. 49 : 151-182.

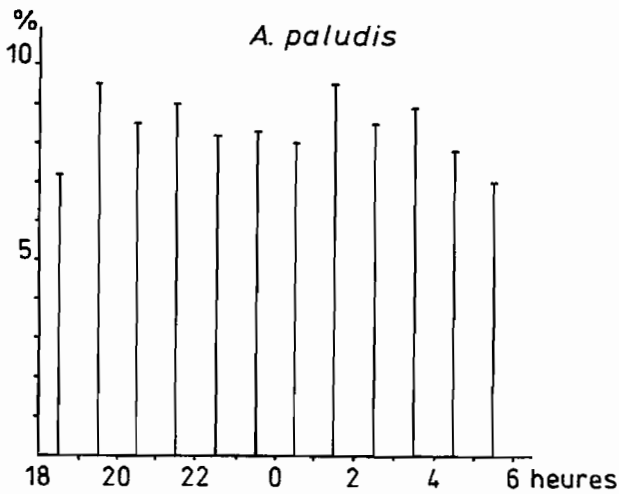
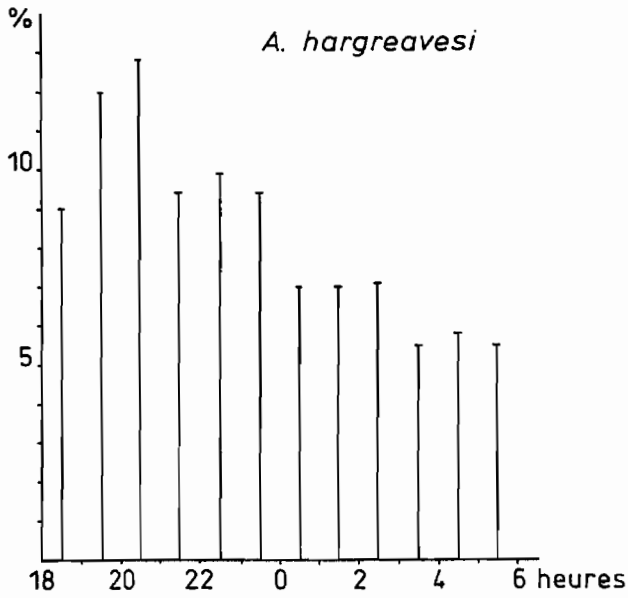


Figure 40 ■ Cycle d'agressivité d'*Anopheles hargreavesi* et d'*An. paludis* dans le Sud-Cameroun (d'après P.-X. PAJOT, L.-G. SEGERS, Notes sur la biologie d'*Anopheles hargreavesi* (Evans, 1927) et d'*Anopheles paludis* Theobald, 1900 dans le sud de la zone d'entraînement de Yaoundé (Cameroun), le long du fleuve Nyong. *Cahiers ORSTOM. Entomologie médicale*. 1964. 2 : 3-15).

Généralement, le cycle d'agressivité des femelles paires d'*An. gambiae s.l.* est le même que celui des femelles nullipares. Pour *An. funestus*, il semblerait qu'en Afrique occidentale les femelles âgées se nourrissent de préférence au milieu de la nuit, mais ce comportement n'a pas été retrouvé en Afrique de l'Est.

Les rythmes d'activité et les caractéristiques de l'environnement déterminant la forme du cycle d'agressivité de ces deux espèces sont probablement variés et complexes. Il semble cependant peu vraisemblable que le microclimat soit le facteur déterminant.

*An. nili* est une espèce plus active au cours des premières heures ou au cours des heures centrales de la nuit. Au Burkina Faso, le pic d'activité de cette espèce se déplace au cours de la nuit selon la saison (avant minuit en début de saison sèche lorsque les nuits sont fraîches et en fin de nuit pendant et après la saison des pluies).

#### 18.4.3.2. Accouplement

Les mâles de moustiques sont attirés vers les femelles par le son émis par le battement de leurs ailes. La fréquence de ce son varie avec les espèces, les sexes et l'âge. L'accouplement est souvent précédé dans la nature par la formation néocrépusculaire d'un essaim de mâles qui volent d'une façon particulière (vol oscillant) en se repérant par rapport à une marque (sommet de petit arbre, tête humaine, objet au sol) contrastant sur l'environnement. L'accouplement se fait peu après l'éclosion imaginale chez la femelle (1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> jour) et souvent avant le premier repas sanguin (chez 65 % des femelles d'*An. funestus* par exemple). Les mâles ne sont fertiles qu'après environ 3 jours, le temps de mise en place des organes reproducteurs. La femelle n'est fécondée qu'une seule fois pour toute sa vie et les spermatozoïdes sont stockés dans la spermathèque, tandis que les voies génitales des femelles sont obstruées par un « bouchon de fécondation ». Les femelles non inséminées ne développent généralement pas d'œufs, même après plusieurs repas sanguins.

#### 18.4.3.3. Vol et dispersion

Les moustiques volent de façon caractéristique contre le vent. L'orientation et la vitesse de vol sont sous la dépendance des mouvements de l'image du monde extérieur passant sous les yeux, d'avant en arrière. Le moustique vole de telle sorte que ce mouvement se déroule à une allure constante. La vitesse habituelle des moustiques est de 500 m à l'heure, soit de 8-9 m à la minute.

La dispersion d'une espèce ou sa distance de vol est importante à connaître, car elle détermine l'aire dans laquelle un vecteur est capable de transmettre une maladie.

Beaucoup d'anophèles sont abondants à 1 km de leurs gîtes larvaires et la limite de leur dispersion est de 7 km. Seules quelques femelles d'*An. gambiae s.l.* s'éloignent de plus de 3 km, la plupart ne se déplaçant que de 1,0 - 1,6 km. Il y a cependant des exceptions telles que *An. pharonsis* qui a été récolté à plus de 60 km de ses gîtes les plus proches (dispersion aidée par le vent).

Certaines espèces sont ou ont été transportées passivement par l'homme, aussi bien par les véhicules terrestres que par avion et par bateau en de nombreux points du globe, ce qui constitue un souci permanent pour les responsables de la santé de pays où elles peuvent prospérer. *An. gambiae s.l.* a été introduit en Égypte (où il provoqua 60 000 morts avant d'être éliminé), à Maurice, aux Seychelles et au Brésil où il a provoqué des épidémies dramatiques de paludisme parmi les populations dépourvues d'immunité contre cette maladie.

#### 18.4.3.4. Estivation

L'estivation est un état de faible activité que l'on observe dans la nature chez les femelles de nombreuses espèces d'anophèles survivant de longues périodes en saison sèche et chaude.

Très peu de mâles survivent. Les femelles sont, pendant les premiers mois de la saison sèche, nullipares, puis elles prélèvent un repas, de volume réduit, de temps en temps, si bien qu'elles se retrouvent toutes semi-gravides. L'oviposition n'a lieu qu'à l'arrivée des premières pluies. Les œufs mûrs sont retenus dans les ovaires et les follicules suivants dégèrent. L'estomac contient du sang déshydraté et coagulé<sup>92</sup>.

Au Soudan, *An. gambiae s.l.* survit ainsi durant 9 mois de saison chaude en zone subdésertique. Les femelles se réfugient dans les maisons, les terriers, les crevasses du sol.

### 19. Indices se rapportant à l'anophèle

L'aptitude de l'anophèle à transmettre l'affection dépend tout d'abord de la densité gamétocytaire dans le sang ingéré<sup>93</sup> mais elle dépend aussi des caractéristiques des populations de vecteurs.

#### 19.1. Longévité

Bien que cela ne soit pas, selon certains auteurs<sup>94</sup>, exact, on peut considérer que le taux de mortalité chez les moustiques est indépendant de l'âge, au moins durant les 4 ou 5 premiers cycles gonotrophiques. Les femelles meurent en proportion à peu près égale dans tous les groupes d'âge, sous l'effet des vicissitudes de la vie dans la nature. Il existe alors une corrélation entre la proportion de femelles d'un âge physiologique déterminé et le taux de survie.

Si la probabilité de survie durant un jour (ou taux quotidien de survie) est  $p$ , la probabilité de survie durant  $n$  jours sera de  $p^n$  et le taux de mortalité durant un jour de  $1-p$ <sup>95</sup>.

On calcule la valeur de  $p$  dans une population de moustiques en déterminant la proportion d'individus ayant atteint un âge déterminé, la parité par exemple, en opposition avec la nulliparité, puisqu'il existe une corrélation entre cette proportion et le taux de survie.

92. S.M. OMER, J.L. CLOUDSLEY-THOMSON. Survival of female *Anopheles gambiae* Giles through a 9-month dry season in Sudan. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 1970. **42** : 319-330.

93. T. TCHUINKAM, B. MULDER, K. DECHERING, H. STOFFULS, J.-P. VERHAVE, M. COT, P. CARNEVALE, J.-H. NEUWISSEN, V. ROBERT. Infections expérimentales d'*A. gambiae* par des gamétocytes de *P. falciparum*. *Bull. Liais. Doc. OCEAC* (Yaoundé) 1994. **27** : 75-83.

94. A.N. CLEMENTS, G.D. PATERSON. The analysis of mortality and survival rates in wild populations of mosquitoes. *Journal of Applied Ecology*. 1981. **18** : 373-399.

95.  $p$  : taux quotidien de survie d'une population d'anophèles.  $p^n$  : taux de survie pendant  $n$  jours.

Si la durée du cycle gonotrophique est de  $x$  jours, le taux quotidien de survie est, selon la formule de Davidson<sup>96</sup> (1955) :

$$p = \sqrt[x]{\frac{\text{Nombre de femelles paires}}{\text{Nombre de femelles disséquées}}}$$

Le taux quotidien de survie a été calculé pour *An. gambiae s.l.* et *An. funestus* en divers points de la région afrotropicale. Il fluctue pour les deux espèces entre 0,84 et 0,93 et varie en fonction du point de capture, de la saison et du mode de capture. Le taux quotidien de survie d'*An. arabiensis* établi au Sénégal a été de 0,822 avec un minimum de 0,738 (saison des pluies) et un maximum de 0,901 (fin de saison sèche)<sup>97</sup>.

### 19.2. Taux d'agressivité<sup>98</sup> (ma)

Le taux d'agressivité est calculé à partir des nombres moyens de piqûres par homme et par nuit :

$$\text{PHN} = ma$$

où  $m$  représente la densité anophélienne en relation avec l'homme et  $a$  la fréquence quotidienne de piqûres qu'effectue une femelle d'anophèle sur homme : nombre de fois qu'une femelle de l'espèce vectrice pique un homme en 24 heures : ainsi, par exemple, si le cycle gonotrophique est de 3 jours,  $a = 0,33$ .

PHN, en entomologie médicale, la densité moyenne annuelle, se calcule en piqûres par homme et par nuit. Il est idéal de réaliser 2 séances de captures par mois, de 18 h à 6 h, dans au moins 2 habitations, en utilisant 2 équipes de captureurs (1/2 nuit par équipe, 1 captureur à l'intérieur et 1 captureur à l'extérieur pour chaque case).

### 19.3. Espérance de vie

L'espérance de vie de la population du vecteur majeur du paludisme dans une région donnée est importante à connaître pour estimer, selon les périodes de l'année (saisons), l'âge de la population anophélienne. Cet âge est donné par la formule :

$$\frac{1}{-\log_e p}$$

Au Sénégal, où le taux quotidien moyen de survie d'*An. arabiensis* est de 0,822, l'espérance de vie est, en moyenne, de 5,1 jours.

96. G. DAVIDSON. Further studies of the basic factors concerned in the transmission of malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1955. 49 : 339-350.

97. J. VERCRUYSE, M. JANCLOES. Étude entomologique sur la transmission du paludisme humain dans la zone urbaine de Pikine (Sénégal). *Cah. Orstom, ser. Ent. méd. et Parasitol.* 1981. 18 : 165-178.

98.  $ma$  : nombre d'anophèles piquant un homme en 24 h.  $a$  : nombre de repas pris sur un homme par un anophèle en 24 h (toujours inférieur à 1)  $n$  : durée du cycle sporogonique chez l'anophèle (paragraphe 19.4.).  $\log_e p$  : logarithme népérien de  $p$  ( $e$  est la base des logarithmes naturels 2,718) (paragraphe 19.3.).



Ce taux varie selon les saisons, en corrélation avec les fluctuations de la densité anophélienne, mais de façon décalée dans le temps (du fait de la présence d'un pourcentage plus ou moins important de nullipares nouvellement écloses dans les calculs de densité anophélienne).

#### 19.4. Espérance de vie infectante

Connaissant la durée du cycle extrinsèque ( $n$ ) correspondant à la durée du cycle sporogonique du *Plasmodium* dans l'anophèle, qui se calcule d'après la température diurne moyenne (figure 41), on peut calculer la probabilité pour le vecteur d'atteindre l'âge épidémiologiquement dangereux.

Soit la fraction  $p^n$  d'anophèles qui survit à la durée du cycle extrinsèque, l'espérance de vie infectante est alors de :

$$\frac{p^n}{-\log_e p}$$

Au Sénégal l'espérance de vie infectante moyenne pour *An. arabiensis* est de 0,33 jours.

Cette espérance de vie infectante varie de la même façon que le taux précédent (les variations de la courbe sont cependant atténuées).

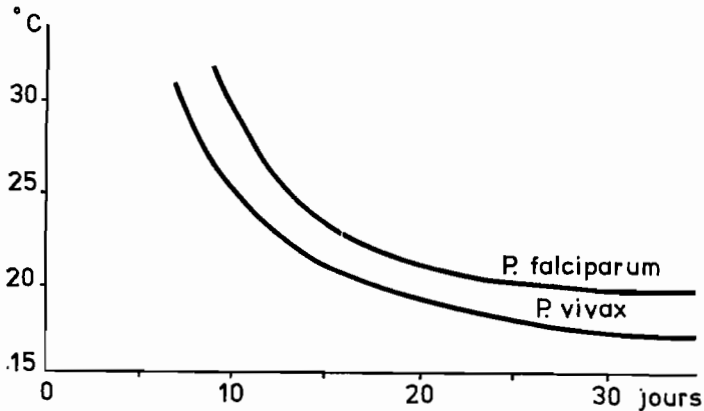


Figure 41 ■ Durée du cycle extrinsèque de *P. falciparum* et de *P. vivax* en fonction de la température, d'après MacDonald, 1957. in : L.-J. Bruce-Chwatt. *Essential Malariaology*. W. Heinemann Medical Books Ltd. London, 1985, 452 p.

#### 19.5. Taux d'inoculation entomologique ( $h$ )<sup>99</sup>

Correspondant au nombre de piqûres infectantes, c'est le nombre de piqûres/homme/nuit ( $ma$ )  $\times$  par la proportion de femelles avec des sporozoïtes ( $s$ ) :

$$h = m a. s$$

<sup>99</sup>  $h$  : taux d'inoculation (nombre de piqûres infectées reçues par un homme en un laps de temps donné.  $s$  : indice sporozoïtique (pourcentage d'anophèles femelles présentant des sporozoïtes dans leurs glandes salivaires).

Cette formule donne le risque de contagion quotidien dans la zone étudiée où sont réalisées les captures et les dissections d'anophèles.

Il faut faire attention au fait qu'en zone de transmission avec fluctuations saisonnières, en période basse, la rareté des sporozoïtes et la diminution du nombre des femelles agressives font qu'on peut avoir un nombre d'anophèles insuffisant pour trouver des glandes salivaires positives.

### 19.6. Capacité vectorielle <sup>100</sup>

C'est le taux quotidien de contact potentiellement infectant entre les personnes par l'intermédiaire du vecteur.

En 1 jour, un individu est piqué par  $m$  a vecteurs ; une fraction  $p^n$  de vecteurs survit à la durée du cycle extrinsèque ; ces vecteurs ont encore une espérance de vie de  $1 / -\log_e p$  ; chaque vecteur survivant pique  $m$  a personnes par jour, d'où :

$$C = \frac{m \times a^2 \times p^n}{-\log_e p}$$

Il faut signaler ici que  $a$  est fonction de la durée du cycle gonotrophique ( $x$ ) mais aussi du degré d'anthrophilie ( $A$ ) de l'espèce étudiée :

$$a = A \cdot \frac{1}{x}$$

Au Sénégal, la valeur moyenne est 2,817, c'est-à-dire qu'à partir d'un seul homme infectant, piqué une nuit par 19,2 femelles d'*An. arabiensis*, on pourrait s'attendre à obtenir environ 3 cas d'infections paludéennes si aucun frein ne venait limiter cette expansion.

### 19.7. Indice de stabilité

Macdonald<sup>101</sup> (1952) a introduit la notion de stabilité du paludisme, dépendant uniquement de l'anthrophilie et de la longévité des vecteurs.

La stabilité du paludisme dans une région réside dans l'estimation du nombre de piqûres sur homme effectué généralement par un moustique durant toute sa vie. Cet indice prend en considération la longévité ( $1 / -\log_e p$ ), l'anthrophilie et le rythme de piqûres ( $a$ ) :

$$ISt = \frac{a}{-\log_e p}$$

Lorsque l'indice de stabilité est supérieur à 2,5, le paludisme est stable et, pour réaliser un paludisme stable, le vecteur répond aux caractères suivants. Il doit :

- être très anthrophile ;
- posséder, à l'état adulte, une survie assez longue pour permettre la réalisation du cycle extrinsèque (12 j à 25 °C en moyenne) ;
- posséder des gîtes larvaires et de repos au voisinage des habitations humaines (anophèles « domestiques ») ;

100. Les facteurs régissant la capacité vectorielle d'une population de moustiques sont présentés in : R.H. BLACK. *Manual on epidemiology and epidemiological services in malaria programmes*. World Health Organisation (Geneva), 1968.

101. G. MAC DONALD. The analysis of equilibrium in malaria. *Trop. Dis. Bull.* 1952. 49 : 813-829.

- pouvoir se maintenir en quantité suffisante pendant une partie de l'année (au moins 4 mois).

À l'inverse, si l'indice de stabilité est inférieur à 0,5, le paludisme sera instable<sup>102</sup>, déterminé par la présence de vecteurs :

- peu ou moyennement anthropophiles ;
- possédant, à l'état adulte, une vie de courte durée ;
- ne vivant pas constamment au contact de l'homme ;
- susceptibles de disparaître de longs mois, voire pendant une année ou presque.

### 19.7.1. Zones de paludisme stable

Les facteurs déterminants de la stabilité résultent de la rencontre d'un anophèle bon vecteur et d'un climat à température chaude et à hygrométrie élevée.

Cette situation se trouve à son degré optimal dans les régions équatoriales de l'Afrique où les saisons n'existent pratiquement pas, où les pluies sont pratiquement pérennes et où la présence de moustiques comme *An. gambiae* et *An. funestus* provoquent une transmission quasi continue. Elle s'étend, avec quelques différences, dans toute l'Afrique intertropicale et se retrouve en Asie, dans la zone dite des « montagnes indochinoises » (MacDonald), grâce à la présence d'anophèles exophiles anthropophiles tels qu'*An. minimus*, ainsi que dans la zone Pacifique (Nouvelles Hébrides, Nouvelle Guinée) qui présente le même climat, avec un complexe d'anophèles très anthropophiles, le complexe *An. punctulatus*.

Il en est de même en Amérique du Sud, principalement au Brésil où *An. darlingi* constitue le vecteur principal.

Ces zones sont caractérisées par un degré d'holo- ou d'hyperendémie. Les enfants y acquièrent leur immunité d'autant plus tôt que la transmission est plus intense, 5 à 6 ans en Afrique équatoriale, 10 à 12 ans en Afrique tropicale, immunité qu'ils conservent généralement le reste de leur existence. En raison de la température, *P. falciparum* y est souvent l'hématozoaire dominant.

Sur le plan des manifestations cliniques les accidents graves, tels l'accès pernicieux, y sont l'apanage des jeunes groupes d'âge (1 à 4 ans), les nourrissons jouissant d'une immunité passive, transmise par la mère.

En bordure de ces régions, où existe un climat tropical à deux saisons (une humide, une sèche), une bouffée saisonnière meurtrière pour les jeunes non immuns se produit pendant la saison des pluies où la transmission est intense, bien qu'elle se poursuive plus modérément toute l'année, témoin la persistance d'un indice splénique quasiment constant.

Sur le plan épidémiologique, il n'existe pas de poussées explosives. Étant donné la présence de bons vecteurs, l'altitude n'a que peu d'effets sur l'endémie, la transmission se poursuivant à des hauteurs élevées, par exemple au Kenya ou dans les Andes, où la maladie existe encore à 1 800 mètres.

Le paludisme a été éradiqué d'une partie de la zone méditerranéenne. On le retrouve cependant encore dans sa portion orientale. Bien que les conditions cli-

102. Lorsque l'indice de stabilité de Macdonald est compris entre 0,5 et 2,5, la stabilité du paludisme est moyenne. En Afrique, en zone de transmission continue (forêt), le paludisme est stable et il en est de même en savane guinéenne (humide). Il est de stabilité généralement moyenne en savane soudanaïenne (sèche). Et il est instable en zone sahélienne et en altitude, in: J. MOUCHET, P. CARNEVALE, M. COSEMANS, D. FONTENILLE, C. RAVAONJANAHARY, A. RICHARD, J. ROBERT. Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers Santé* 1993. 3 : 220-238.

matiques (présence d'un hiver) imposent un rythme saisonnier, la maladie y reste tenace. Ses manifestations sont régulièrement estivales, grâce à la présence de bons vecteurs, *An. labranchiae* et *An. saccharovi*.

### 19.7.2. Zones de paludisme instable

Elles sont déterminées par la présence d'espèces anophéliennes médiocrement vectrices, peu anthropophiles ou de courte durée de vie. De multiples facteurs secondaires favorisent ou, au contraire, contrarient la transmission, les plus notoires étant les variations du régime de pluies.

La région type de ce paludisme est la zone indo-persique où se rencontre, parmi d'autres, un vecteur de tendance plutôt zoophile, *An. culicifacies* à espérance de vie courte, dans des contrées où la pluviosité peut varier considérablement selon les années. Lorsque celle-ci se prolonge, après plusieurs années de précipitations médiocres, les vecteurs abondent et piquent des populations n'ayant plus qu'une très faible immunité. Il en résulte des épidémies massives meurtrières pour tous. De plus, lorsque *An. culicifacies* est privé de son repas de sang animal, il devient volontiers anthropophile, ce qui en fait un redoutable vecteur urbain.

Cette situation se retrouve à un moindre degré dans des zones telles que la zone malaisienne, avec *An. balabacensis*, moustique de forêt souvent très anthropophile, mais aussi très exophile, ainsi que dans la zone des Caraïbes, où domine un anophèle amphophile, exophage ou endophage, *An. albimanus*.

Il convient d'ajouter à cette énumération les zones désertiques, (principalement africaines et asiatiques) où, malgré la présence de vecteurs potentiels comme *An. pharoensis* et *An. sergenti*, voire *An. gambiae* dans le sud de l'Égypte, les conditions de sécheresse ne permettent que la présence d'un paludisme très instable, mais provoquent néanmoins de très sévères épidémies.

Dans ces régions peuvent exister des espaces « d'anophélisme sans paludisme », phénomène dû à l'impossibilité de transmission, soit en raison d'une saison chaude trop courte, d'une hygrométrie trop faible, ou de nombreux autres facteurs difficiles à cerner.

Sur le plan des manifestations cliniques, tous les âges sont également exposés en raison de l'acquisition d'une faible immunité. Les adultes sont concernés, presque autant que les enfants, par les atteintes graves de la maladie. Et *P. vivax* y existe pratiquement autant, sinon plus, que *P. falciparum*, ce qui expose aux rechutes tardives.

### 19.8. Variations saisonnières

Les variations saisonnières de densité des populations d'*An. gambiae s.l.* sont généralement associées à la pluviométrie. Dans les régions de savane où existe une seule saison des pluies, les populations augmentent de façon explosive peu après les premières pluies pour atteindre un pic au centre ou à la fin de la saison des pluies ; elles décroissent ensuite avec la disparition des gîtes larvaires temporaires et la modification des gîtes plus permanents où se développe la végétation et/ou apparaissent les prédateurs. En zone forestière équatoriale où existe deux saisons des pluies, il y a deux pics de densité associés à ces deux saisons.

Les variations de la densité des populations dépendent aussi de la répartition des précipitations. Une pluviométrie déficitaire comme de fortes précipitations épisodiques ne permettent pas le fonctionnement ou la stabilisation d'un grand nombre de gîtes larvaires ; au contraire, une pluviométrie élevée, sous forme de pluies régulières, favorise la pullulation de cette espèce.

En période de forte pluviosité, la production élevée de gîtes larvaires favorise la production de femelles jeunes, donc nullipares ; en période de faibles pluies, les gîtes productifs deviennent plus rares et les populations adultes présentent alors une proportion de femelles âgées (pares) croissante.

Les populations d'*An. funestus* dans les zones de savane à une seule saison des pluies commencent à croître vers le milieu de cette saison, pour atteindre un pic lors de la première partie de la saison sèche. Dans les zones équatoriales à deux saisons des pluies où les gîtes favorables sont présents toute l'année, les variations sont moins importantes, avec quelquefois deux pics saisonniers. Les températures basses sont un facteur limitant pour le développement de cette espèce.

Les imagos d'*An. nili* sont, en zone de savane, plus abondants durant la dernière partie de la saison humide et le début de la saison sèche. Les variations saisonnières en zone forestière sont probablement moins marquées.

---

## LUTTE ANTIPALUDIQUE ET PROTECTION CONTRE LES VECTEURS

---

Un programme de lutte antipaludique<sup>103</sup> ne peut se concevoir qu'après avoir évalué l'endémie palustre dans ses deux composantes principales, se rapportant l'une à l'homme, l'autre au vecteur. Et le polymorphisme du paludisme dans ses différentes aires de répartition nécessite une adaptation des stratégies de lutte à chaque situation épidémiologique. De plus, l'évaluation initiale de l'endémie permettra, par comparaison aux évaluations ultérieures effectuées au cours des actions antipaludiques, de mesurer les progrès effectués, d'améliorer l'efficacité des moyens employés ou d'identifier les obstacles qui empêchent d'arriver aux buts fixés afin de les réduire, ce qui peut conduire à des changements de stratégie.

Cette évaluation initiale de l'endémie palustre doit être complétée par une étude de faisabilité des actions à entreprendre (sources, volume et durée du financement, moyens en personnel, ressources techniques et logistiques pouvant être employées). C'est l'une des questions cruciales car la plupart des régions où sévit le paludisme sont encore dans un état de développement économique et technologique peu avancé. Les gouvernements ne peuvent se permettre des opérations coûteuses, malgré la solidarité bilatérale et internationale.

Le choix sera donc fait en grande partie en fonction des ressources disponibles, ce qui nécessite une évaluation préalable de l'apport à fournir.

Sur le plan technique, toute action antipaludique dépend d'une organisation sanitaire cohérente, si modeste soit elle. Elle s'appuie à la fois sur les services de santé généraux (soins de santé primaire) et sur les services spécialisés, services d'hygiène, de lutte contre les grandes endémies ou service antipaludique proprement dit. En fait, ces services spécialisés sont absolument nécessaires car ils ont à la fois un rôle de formation des personnels sur le terrain, d'exécution des opérations et de surveillance de l'endémie.

Enfin, toute opération d'envergure devra faire l'objet d'investigations préliminaires, même sommaires, mais déterminant la prévalence de l'infection, les vecteurs, les *Plasmodium* principaux et leur éventuelle résistance. Les enquêtes de sondage

---

103. En 1956, un comité d'experts de l'OMS définit l'éradication de la malaria comme étant « l'arrêt de la transmission du paludisme et la suppression du réservoir d'infection au moyen d'une campagne limitée dans le temps et portée à un tel degré de perfection que, lorsqu'elle prend fin, la reprise de la transmission n'est plus possible. La campagne d'éradication type comprend quatre phases : une phase préparatoire (enquêtes pour déterminer les caractéristiques épidémiologiques du paludisme), une phase d'attaque (épuisement du réservoir de parasite par chimiothérapie et arrêt de la transmission par les insecticides), une phase de consolidation (qui n'a que rarement été atteinte), une phase de maintien (assurant la surveillance des foyers résiduels). L'élimination du paludisme n'a en fait été possible que sur des territoires limités ou insulaires (Îles des DOM-TOM par exemple) et là où la transmission est saisonnière et le paludisme instable (Afrique du Nord).

seront confrontées avec les statistiques de santé publique et avec une étude générale, géographique et sociologique, le tout permettant de conclure par des actions sur le terrain.

## 20. Situation actuelle du paludisme

Dans la plupart des pays économiquement faibles de la zone intertropicale, la situation du paludisme reste presque inchangée en matière de prévalence. La morbidité et la mortalité réelles dues au paludisme y sont mal connues, en raison notamment de la difficulté à trouver des critères de diagnostic de certitude du paludisme maladie<sup>104</sup>.

Les particularités actuelles présentées par le paludisme sont préoccupantes en raison de l'apparition de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques et de la résistance des anophèles aux insecticides, jointes à une tendance évolutive de la transmission. L'exode rural se fait en faveur du développement de bidonvilles surpeuplés où le paludisme n'est pas contrôlé. Les projets de mise en valeur agricole où des systèmes d'irrigation favorisant le développement des anophèles sont nombreux.

## 21. Techniques récentes pour l'étude des *Plasmodium*

### 21.1. Mise en évidence et identification des espèces

La recherche et la détermination des *Plasmodium* fait appel aux techniques microscopiques sur frottis pour la diagnose des espèces (cf. tableau 1) ainsi qu'à des méthodes de concentration, goutte épaisse ou centrifugation<sup>105</sup> en tube capillaire avec coloration à l'acridine orange et lecture en fluorescence<sup>106</sup>, telles que le QBC-test (*Quantitative Buffy Coat Analysis*) de Becton Dickinson. D'autres techniques de concentration telles que l'hémolyse à la saponine ont aussi été préconisées<sup>107</sup> mais c'est sur la technique de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) que le plus d'espoir est actuellement fondé.

La PCR permet l'amplification d'une séquence d'ADN précise et bien définie dans un échantillon donné. Après dénaturation de l'ADN de l'échantillon pour séparer la double hélice, on ajoute deux brins d'ADN, appelés amorces, chacun complémentaire d'une extrémité de cette séquence, et une enzyme la TAQ polymérase (DNA polymérase thermostable). Les amorces se lient par hybridation aux deux extrémités de cette séquence et la TAQ polymérase peut alors la copier. Il y a une nouvelle dénaturation de l'ADN, puis une nouvelle hybridation des amorces et une nouvelle copie de la séquence. L'ensemble de ces étapes constitue un cycle d'amplification. Après réalisation de n cycles d'amplification dans un thermocycleur, le produit de la PCR obtenu, l'ADN de la séquence choisie, est identifié (électrophorèse) et analysé (enzymes de restriction).

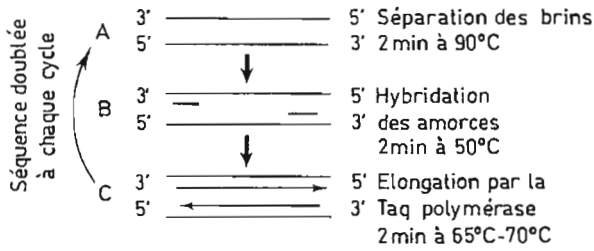
104. T.-R. GUIGUENDE. État actuel de la lutte contre le paludisme en Afrique. *Journées de Santé des Tropiques* (Bordeaux II). 2-5 Oct. 1990. 1 vol.

105. R.M. WORTH. The heparinized capillary tube as an epidemiological tool : concentration of blood parasites by centrifugation. *Am. J. Hyg.* 1964. **80** : 70-74.

106. G. SHUTEX, T. SODEMAN. Identification of malaria parasites by fluorescence microscopy and acridine orange staining. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 1973. **48** : 591-596.

107. J.-C. PETITHORY, M. DUFOUR, R. GARNIER, F. ARDOUIN, L. BRUMPT. Microscopic diagnosis of malaria following a cytoconcentration technique after saponine treatment to cause hemolysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993. **49** : Suppl. 304.

La technique d'amplification génomique de PCR est cent fois plus sensible que la goutte épaisse et elle permet de distinguer entre elles les différentes espèces de *Plasmodium*. En épidémiologie, elle peut être pratiquée sur des échantillons de sang sec (figure 42) et elle peut aussi servir à tester les donneurs de sang<sup>108</sup>.



- Technique d'amplificateur (PCR) : le DNA contenant la séquence à amplifier (A) est chauffé à 90°C afin de séparer les deux brins, qui après refroidissement à 50°C (cette température est en fait fonction de la séquence des amorces utilisées) s'hybrident avec les extrémités 3' de la portion de séquence à amplifier. La Taq polymérase (DNA polymérase thermostable) synthétise le brin complémentaire à partir des amorces (C). Le nombre de copies de la séquence a été doublé en 6 min. Le même cycle est répété autant de fois que nécessaire. Dans la pratique le nombre de cycles est d'environ 30.

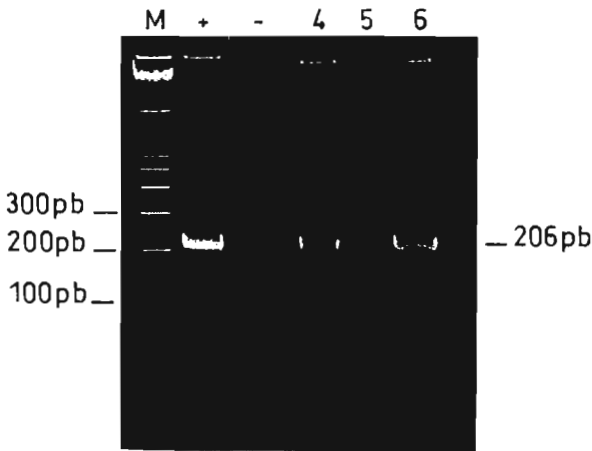


Figure 42 ■ Migration électrophorétique des produits d'amplification sur gel d'acrylamide. Les séquences des amorces (*primers*) choisies sont :  
 - pBRK1-14 a CGC - TAC - ATA - TGC - TAG - TTG - CCA - GAC  
 - pBRK1 - 14 b CGT - GTA - CCA - TAC - ATC - CTA - CCA - AC  
 d'après W. TIRASOPHON, M. PONGLIKITMGKOL, P. WILAIRAT, W. BOONSAENG, S. PANYIM. A novel detection of a single *P. falciparum* in infected blood. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991. 175 : 179-184.  
 M : marqueurs de taille (toutes les 100 pb) ; + : témoin positif ; - : témoin négatif ; 4 : échantillon biologique positif ; 5 : échantillon biologique négatif ; 6 : échantillon biologique positif. (Clichés Laboratoire de biologie moléculaire et d'immunologie parasitaire. Université de Bordeaux II).  
 La PCR est effectuée sur des échantillons de sang prélevés sur papier buvard (sang sec), après hémolyse par la saponine et traitement par une solution de Chelex 100, résine qui chélate les ions ferreux inhibiteurs de la Taq DNA polymérase (K.-C. KAIN, D.-E. LANAR. Determination of genetic variation within *P. falciparum* by using enzymatically amplified DNA from filter paper disks impregnated with whole blood. *J. Clin. Microbiol.* 1991. 29 : 1171-1174). Les amorces ont été choisies dans le système K 1-14 de *P. falciparum* et permettent d'amplifier un fragment DNA de 206 pb.

108. VUTHI TY HANG, TRAN VAN BE, G.E. MORRIS. Screening donor blood for malaria by polymerase chain reaction. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. 89 : 44-47.



## 21.2. Culture des *Plasmodium*

En 1912, Bass et Johns réussissent à maintenir des *Plasmodium* en survie *in vitro* mais ce n'est qu'en 1976 que Trager et Jensen<sup>109</sup> mettent au point une méthode de propagation continue de *P. falciparum* dans un milieu semi-synthétique nécessitant un enrichissement en sérum humain.

### Milieu RPMI (*Rosewald Park Memorial Institute*) 1640.

Composition :

**Sels inorganiques** : Ca (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O : 100 mg/l, KCL : 400 mg/l, MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O : 100 mg/l, NaCl : 6 000 mg/l, NaHCO<sub>3</sub> : 2 000 mg/l, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (anhyd.) : 800 mg/l.

**Autres composants** : D-Glucose : 2 000 mg/l, Glutathion (réduit) : 1 mg/l, Rouge de Phénol : 5 mg/l.

**Acides aminés** : L-Arginine (base libre) : 200 mg/l, L-Asparagine (base libre) : 50 mg/l, Acide L-Aspartique : 20 mg/l, L-Cystine : 50 mg/l, Acide L-Glutamique : 20 mg/l, Glycine : 10 mg/l, L-Histidine (base libre) : 15 mg/l, L-Hydroxyproline : 20 mg/l, L-Isoleucine : 50 mg/l, L-Leucine : 50 mg/l, L-Lysine.HCl : 40 mg/l, L-Méthionine : 15 mg/l, L-Phénylalanine : 15 mg/l, L-Proline : 20 mg/l, L-Sérine : 30 mg/l, L-Thréonine : 20 mg/l, L-Tryptophane : 5 mg/l, L-Tyrosine : 20 mg/l, L-Valine : 20 mg/l.

**Vitamines** : D-Biotine : 0,20 mg/l, Pantothénate de Calcium D : 0,30 mg/l, Chloreure de Choline : 3 mg/l, Acide Folique : 1 mg/l, i-Inositol : 35 mg/l, Nicotinamide : 1 mg/l, Acide-Para-aminobenzoïque : 1 mg/l, Pyridoxal HCl : 1 mg/l, Riboflavine : 0,20 mg/l, Thiamine HCl : 1 mg/l, Vitamine B<sub>12</sub> : 0,005 mg/l.

Le milieu de base RPMI 1640 est enrichi en HEPES (25 mM), bicarbonate (24 mM), gentamycine (25 mg/l) et 10 % de sérum humain. Il doit être changé quotidiennement. Plusieurs additifs augmentent la multiplication des parasites *in vitro*, le glucose (2 g/l), le glutathion (600 mg/l). L'incubation est effectuée à 37 °C en atmosphère gazeuse (N<sub>2</sub> : 93 %, CO<sub>2</sub> : 4 %, O<sub>2</sub> : 3 %). Des systèmes de culture à grande échelle, avec changement de milieu automatique, sont également au point. L'addition d'hypoxanthine au milieu (50 mg/l) favorise l'apparition de gamétocytes<sup>110</sup> dans la culture. Ceux-ci peuvent servir à infester des anophèles. Et, dans certaines conditions, la production de mérozoïtes<sup>111</sup> a pu être obtenue. Des milieux de culture dits « définis »<sup>112</sup> sont actuellement utilisés.

Les stades exoérythrocytaires ont été cultivés sur hépatocytes<sup>113</sup> humains ainsi que sur une lignée continue d'origine hépatocytaire<sup>114,115</sup> Hep G2 – A 16, en mi-

109. W. TRAGER, J.B. JENSEN. Human malaria parasites in continuous culture. *Science*. 1976. **193** : 673-675.

110. T. INFEDIBA, J.P. VANDERBERG. Complete *in vitro* maturation of *P. falciparum* gametocytes. *Nature*. 1981. **294** : 364-396.

111. W. TRAGER, J. WILLIAMS. Extracellular (axenic) development *in vitro* of the erythrocytic cycle of *P. falciparum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*. 1992. **89** : 5351-5355.

112. H. ASAHII, T. KANAZAWA. Continuous cultivation of intraerythrocytic *P. falciparum* in a serum-free medium with the use of a growth-promoting factor. *Parasitology*, 1994. **109** : 397-401.

113. D. MAZIER, I. LANDAU, P. DRUILHE, M. GENTILINI. Cultivation of the liver forms of *P. vivax* in human hepatocytes. *Nature*. 1984. **307** : 367-369.

114. D. MAZIER, R.-L. BEAUDOIN, P. DRUILHE & M. GENTILINI. Complete development of hepatic stages of *P. falciparum* *in vitro*. *Science*. 1985. **277** : 440-442.

115. M.R. HOLLINGDALE, W.E. COLLINS, C.C. CAMPBELL. *In vitro* culture of exoerythrocytic parasites of the North Korean strain of *P. vivax* in hepatoma cells. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1986. **35** : 275-276.

lieu MEN (*Minimum Essential Medium*) supplémenté en sérum de veau foetal (10 %) et en L-glutamine (29,2 g/l). Le milieu E de Williams, supplémenté en sérum de veau foetal (10 %), insuline (20 UI/ml) et dexaméthasone (50 mM) a également été utilisé. Les cultures sont ensemencées à partir de glandes salivaires d'anophèles infestés expérimentalement, qui libèrent des sporozoïtes dans le milieu. Ces techniques de culture *in vitro* sont utilisées pour produire du matériel biologique (antigènes, candidats vaccins,...) et pour des essais thérapeutiques.

## 22. Médicaments antipaludiques

En pays d'endémie, la chimioprophylaxie<sup>116</sup> n'est plus conseillée que pour les voyageurs, les expatriés ou les autochtones habitant la zone urbaine où il n'y a pas de transmission du paludisme et donc, de ce fait, généralement pas d'immunité concomitante. Il semble en effet que la chloroquine, dans les campagnes de chimioprophylaxie de masse antérieures, ait induit la résistance de *P. falciparum* à cet antipaludéen qui, actuellement, touche progressivement tous les pays de la zone intertropicale.

La stratégie actuelle se limite à réduire la morbidité et à tenter de supprimer la mortalité par le traitement curatif des malades, la chimioprophylaxie régulière<sup>117</sup> des autochtones n'étant plus indiqué que pour les femmes enceintes. La prise prolongée d'antipaludéens (*tableau 5*) s'est, en effet, révélée toxique<sup>118</sup>.

### 22.1. Sulfate de chloroquine Nivaquine® Spécia RP

#### Comprimés à 100 mg

Dans les zones où *P. falciparum* est chloroquinosensible<sup>119</sup>, la chimioprophylaxie consiste, pour un adulte, en l'absorption d'un comprimé à 100 mg par jour, six jours sur sept. Le traitement de l'accès palustre simple se fait en administrant :

- 6 comprimés les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours,
- 3 comprimés les 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> jours,
- 2 comprimés le 5<sup>e</sup> jour,

- 1 comprimé le 6<sup>e</sup> jour et suivants, enchaînant ainsi avec la prophylaxie qui est de 1 comprimé par jour, six jours sur sept. Ceci est le traitement classique d'un sujet non prémuni. Pour un sujet prémuni, vivant en pays d'endémie donc, la moitié de cette dose suffit car il n'y a pas lieu de faire complètement disparaître la parasitémie. Il s'en suivrait une diminution de la résistance à la réinfestation.

La Nivaquine® existe encore sous la forme de comprimés dosés à 300 mg, sous forme de sirop pédiatrique et en ampoules injectables dosées à 100 mg, utilisables par voie intramusculaire.

116. Pratique de la chimioprophylaxie du paludisme. *Rapport Technique OMS* (Genève) 1990. 805.

117. J. LAPIERRE. Prévention du paludisme. La grande difficulté actuelle. *Sté Edit. Assoc. Enseign. Med. Hôp.* Paris. 1994. 70 : 822-830.

118. L.-A. SALAKO. Toxicity and side-effects of antimalarials in Africa. *Bull. Wld. Health. Org.* 1984. 62 (*suppl*) : 63-68.

119. C. RACCURT, M. LE BRAS, J. BEYLOT, A. COMBE, C. RIPERT. À propos d'un cas fatal de neuropaludisme chloroquinorésistant chez un voyageur au Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1986. 79 : 39-49.

Tableau 5 ■ Principaux antipaludéens

**A - Schizonticides**

Traitement des accès  
 Prophylaxie antipalustre

**1 - Amino-4-quinoléines**

Sulfate de chloroquine	:	Nivaquine®
Diphosphate de chloroquine	:	Resochin®
Chlorhydrate d'amodiaquine	:	Flavoquine®

**2 - Antifoliques et antifoliniques**

Proguanil	:	Paludrine®
Pyriméthamine	:	Daraprim®
		Malocide®
Sulfadoxine-pyriméthamine	:	Fansidar®
Pyriméthamine-dapsone	:	Maloprim®

**3 - Alcaloïdes du quinquina**

Dérivés phénoliques	:	Quinimax®
Formiate basique	:	Quiniforme®

**4 - Quinoléine-méthanol**

Structure proche de la quinine :		
Méfloquine	:	Lariam®
Halofantrine	:	Halfan®

**5 - Extrait d'*Artemisia annua***

Lactone sesquiterpénique	:	Artémisine Artémether®
--------------------------	---	---------------------------

**6 - Hydroxynaphtoquinone** : Atovaquone®**B - Gamétocytocides**

Campagnes antipaludiques  
 Cure radicale.

Amino-8-quinoléine	:	Primaquine®
--------------------	---	-------------

Empêche la transformation des gamétocytes en gamètes  
 ou actif sur les formes exoérythrocytaires, selon la posologie.

## 22.2. Diphosphate de chloroquine Résochin®-Bayer

### Comprimés ou ampoules dosés à 250 mg

Même usage et même posologie que la Nivaquine®.

## 22.3. Chlorhydrate d'amodiaquine Flavoquine® Roussel-Uclaf

### Comprimés dosés à 200 mg

Le médicament ne doit pas être utilisé en prophylaxie mais il reste très utilisé en thérapeutique, même dans certains cas de résistance à la chloroquine où il garde son efficacité<sup>120</sup>. En prophylaxie, le médicament a été accusé d'hépatotoxicité et quelques cas d'agranulocytose ont été décrits. Le traitement de l'accès palustre consiste en une prise de 4 comprimés par jour pendant 2 jours, suivie de 2 comprimés par jour les 2 jours suivants pour les sujets immunisés. Trois comprimés pris en une seule fois permettent généralement une cure éclair.

## 22.4. Chlorhydrate de proguanil Paludrine® ICI - Pharma

### Comprimés dosés à 100 mg

Le proguanil est surtout utilisé en prophylaxie à la dose de 2 comprimés par jour, en association avec la chloroquine à la dose de 1 comprimé à 100 mg/j. Le médicament peut aussi être utilisé à des fins thérapeutiques. Il agit comme antagoniste de l'acide folique.

## 22.5. Pyriméthamine Malocide® Specia RP

### Comprimés dosés à 50 mg

Comme le proguanil, la pyriméthamine est un antagoniste de l'acide folique, agissant plus longuement que les autres schizonticides, ne possédant aucune saveur désagréable mais présentant certains risques de toxicité en développant une anémie mégaloblastique nécessitant l'administration d'urgence d'acide folique. En prophylaxie, la pyriméthamine est utilisée à la dose de 1 comprimé par semaine. Pour traiter un accès, on prescrit 2 comprimés par jour pendant 2 jours consécutifs.

## 22.6. - Sulfadoxine - pyriméthamine Fansidar® Roche

### Comprimés dosés à 0,025 g de pyriméthamine et 0,5 g de sulfadoxine

**Ampoules dosées à 0,020 g de pyriméthamine et 0,4 g de sulfadoxine**, pour injections intramusculaires ou perfusions lentes en cas de coma.

Le Fansidar ne doit pas être utilisé à titre prophylactique en raison des risques liés à la toxicité de la pyriméthamine et surtout de la sensibilisation possible aux sulfamides (syndrome de Lyell)<sup>121</sup>. Certains médecins l'utilisent cependant.

En thérapeutique, le médicament est prescrit en une dose unique de 3 comprimés ou de 2 ampoules.

---

120. F. MACAIGNE, A. COMBE, P. VINCENTEAU, J. EBOUMBOU, T. GARNIER, R. MICHEL, C. RIPERT. Sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine dans la ville d'Edéa (Cameroun). *Bull. Soc. Path. Exot.* 1989. **82** : 208-216.

121. D. STÜRCHLER, M.L. MITTELHOLZER, L. KERR. How frequent are notified severe cutaneous adverse reactions to Fansidar®. *Drug Strategy*. 1993. **8** : 160-168.

La sulfadoxine-pyriméthamine-méfloquine **Fansimef® Roche** est une triple association (comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine, 25 mg de pyriméthamine et 250 mg de méfloquine) utilisée dans les zones de forte résistance à divers antipaludéens<sup>122</sup>, à la dose de 2 à 3 comprimés pour une cure ou de 1 comprimé par semaine en prophylaxie (Asie du Sud-Est).

### 22.7. Pyriméthamine – dapsonne Maloprim® Wellcome

#### Comprimés dosés à 12,5 mg de pyriméthamine et à 100 mg de dapsonne

Il s'agit d'un médicament qui ne doit être utilisé que pour la prophylaxie, à la dose de 1 comprimé par semaine. Il est contre-indiqué chez les sujets sensibilisés aux sulfones et chez les femmes enceintes et ne doit pas être prescrit à titre thérapeutique.

### 22.8. Quinine – cinchonine Quinimax® Sanofi-Winthrop

#### Comprimés dosés à 0,1 g d'alcaloïdes totaux du quinquina

Proposés en prophylaxie en cas de résistance aux amino-4-quinoléines, l'utilisation du Quinimax nécessite la prise de 3 comprimés par jour pour un adulte. À titre thérapeutique, il faut atteindre la dose de 1,5 g / 24 h pendant 7 à 10 jours consécutifs au maximum. Pour cela on fait généralement appel au soluté injectable, présenté en ampoules de 1 ml dosées à 100 ml et utilisable en perfusions intraveineuses lentes en sérum glucosé isotonique. Chez le sujet présumé, on peut se contenter de 3 comprimés par jour. Il faut aussi tenir compte de l'effet hypoglycémiant de la quinine et de son pouvoir nécrosant (endophlébite par voie veineuse et nécrose musculaire par voie intramusculaire). Pour pallier cet inconvénient, le Quinimax® peut être utilisé par voie intrarectale<sup>123</sup>. La fièvre bilieuse hémoglobinurique s'observe chez les sujets sensibilisés à la quinine (cf. § 8.1).

### 22.9. Formiate de quinine Quinoforme® Delalande

#### Ampoules de 2 ml dosées à 0,5 g

Elles sont utilisables uniquement en perfusions lente par voie intraveineuse dans un sérum glucosé. Ce traitement est généralement réservé aux accès pernicieux. Ne pas dépasser 1,5 g / 24 h.

### 22.10. Méfloquine Lariam® Roche

#### Comprimés dosés à 0,5 g

Il s'agit d'une substance synthétique, assez voisine de la quinine et ayant des effets analogues. Utilisable uniquement *per os*, le médicament est présenté sous forme de comprimés dosés à 0,5 g, utilisés en prophylaxie<sup>124</sup> à la dose de

122. L.A. SALAKO, R.-A. ADIO, D. STÜRCHLER. Mefloquine-sulfadoxine-pyrimethamine Fansimef® in the prophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 1992. **86** : 575-581.

123. H. BARENNE, F. KAHATANI, E. PUSSARD. Intrarectal Quinimax® for the treatment of *falciparum* malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. **89** : 418-421.

124. C. RACCURT, V. DUMESTRE-TOULET, E. ABRAHAM, M. LE BRAS, A. BRACHET-LIERMAIN, C. RIPERT. Failure of *falciparum* malaria prophylaxis by mefloquine in travelers from West Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1991. **45** : 319-324.

1 comprimé par semaine ou en thérapeutique<sup>125</sup>, en une prise unique de 1,5 g. Utiliser une sonde gastrique en cas de coma.

Utilisée à des fins prophylactiques, la méfloquine ne provoque pas plus d'effets secondaires que les autres antipaludéens. Chez certains sujets néanmoins, elle peut être la cause de troubles neuropsychiatriques<sup>126</sup>.

### 22.11. Halofantrine Halfan® SmithKline-Beecham<sup>127</sup>

#### Comprimés dosés à 250 mg

Autre substance synthétique voisine de la quinine, l'halofantrine est présentée uniquement sous forme de comprimés. Utilisé à des fins uniquement thérapeutiques, le médicament est prescrit en trois prises de 2 comprimés, avec intervalle de 6 heures entre chaque prise. Il existe une suspension buvable à usage pédiatrique.

L'halofantrine est généralement bien tolérée mais un électrocardiogramme doit toutefois être effectué avant de prescrire le médicament car il peut induire des troubles cardiaques sévères, même chez des sujets indemnes de cardiopathie<sup>128</sup>.

### 22.12. Artémisine Mekophar® (Viet Nam)<sup>129</sup> et Artéméther Paluther® (Spécia R.P.)<sup>130</sup>

L'artémisine ou quinghaosou est le principe actif du qing hao (*Artemisia annua*), plante médicinale chinoise connue depuis deux millénaires pour ses propriétés. Son activité antipaludique a été redécouverte dans les années 70. Il s'agit d'un peroxyde lactique de sesquiterpène, dont la structure diffère des autres antipaludiques connus jusqu'à présent. L'artémisinine a été extraite, purifiée, cristallisée. Son effet antiplasmodique est confirmé chez l'animal, son mode d'action connu. Un premier dérivé, le dihydroartémisinine est créé, plus actif que le quinghaosou. L'artémisinine donne naissance à un sel soluble dans l'eau, l'artésunate<sup>131</sup>, pour l'administration intraveineuse et par voie orale ou rectale (suppositoires). La forme d'administration la plus courante est l'**artémisinine® Mekophar**, présentée sous forme de capsules dosées à 250 mg et utilisées par os à la dose de 500 mg/j pendant 4 à 7 jours chez l'adulte pour le traitement d'un accès simple.

L'artéméther est soluble dans l'huile et utilisable par voie intramusculaire : **Paluther® Spécia**, à la dose de 200 mg/j pendant 3 jours consécutifs, en association avec de la chloroquine ou de la sulfaxodine. Les premières études cliniques montrent une efficacité sur *Plasmodium falciparum*. L'activité est plus rapide

125. P. RINGWALD, J. BICKI, A. DABAN, P. KETCHIOZO, B. NYOLO, F.J. LOUIS. Efficacité de la méfloquine dans le traitement de l'accès palustre à Yaoundé. *Bull. Liais. Doc. OCEAC*. 1994. **27** : 84.

126. E. POUS, J. GASCON, J. OBACH, M. CORACHAN. Mefloquine-induced grand mal seizure during malaria chemoprophylaxis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. **89** : 434.

127. C. RACCURT, G. RIBOU, M.-T. LAMBERT, J. BOULOUMIÉ, F. MACAIGNE, C. RIPERT. L'halofantrine dans le traitement du paludisme. Essai clinique en zone semi-rurale au Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1989. **82** : 368-372.

128. E. MONLUN, P. LE METAYER, S. SZWANDT, D. NEAU, M. LONGY, J. HORTON, M. LEBRAS. Cardiac complications of halofantrine treatment. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. **89** : 430-433.

129. N.-J. WHITE *et al.* Artemisinin : current status. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994. **88** suppl. 1 : 1-65.

130. M.-E. BOUGNOUX, T. ANCELLE. Place de l'artéméther parmi les dérivés du quinghaosou. *Cahiers Santé* 1993. **3** : 308-313.

131. BUI XUAN VINH, LE TRUNG HIEU, TRAN THI VIET & NGUYEN THI PHIEN. L'artésunate dans le traitement du paludisme grave de l'enfant à Ho Chi Minh-Ville. *Méd. Trop.* 1995. **55** suppl. n° 3, AP 06, p. 37.

qu'avec les autres antipaludiques. La tolérance est acceptable. Le rôle de l'artémisinine et de ses dérivés dans le traitement du paludisme est rapporté dans un document de l'Organisation mondiale de la santé<sup>132</sup>.

L'artémisinine associée soit avec la tétracycline, soit avec l'érythromycine, pourrait permettre d'éviter les rechutes, les produits ayant une action synergique<sup>133</sup>.

### 22.13. Hydroxynaphthoquinone Atovaquone Wellvone®<sup>134</sup> Wellcome

#### Comprimés dosés à 250 mg.

Le médicament est adapté au traitement de l'accès palustre aigu à *P. falciparum*, utilisé seul, mais son action est potentialisée par le proguanil. Une dose de 1 000 mg/j d'Atovaquone associée à 400 mg/j de proguanil pendant 3 jours consécutifs fait rapidement disparaître les symptômes et la parasitémie.

### 22.14. Primaquine® Bayer

Il s'agit d'une amino-8-quinoléine ayant un effet gaméticide et une activité sur les formes exoérythrocytaires. Ce médicament, présenté sous forme de comprimés dosés à 15 mg, est utilisé pour prévenir les reviviscences schizogoniques après la cure de l'accès dans les paludismes à *P. vivax* et *P. ovale*. La cure est de 1 comprimé par jour pendant 15 jours consécutifs. Chez les sujets déficients en glucose-6-phospho-deshydrogénase, le médicament est proscrit car il peut provoquer une hémolyse massive<sup>135</sup>.

## 23. Résistance aux antipaludéens

Le paludisme concerne plus de 100 pays dans le monde et plus de 2 milliards d'habitants de la planète. C'est sur le continent africain que la situation est la plus dramatique avec plus de 90 millions d'accès annuels.

Le problème majeur actuel du contrôle du paludisme est celui de la résistance aux antipaludéens<sup>136</sup> de *P. falciparum*, hématozoaire à l'origine d'accès pernicieux mortels. Les pays impaludés sont classés en trois groupes, en fonction de la présence ou de l'absence de *P. falciparum* et du fait que la chloroquinorésistance y a, ou non, été rapportée associée, ou non, à la résistance à d'autres antimalariques.

132. M.-E. BOUGNOUX, T. ANCELLE. Rôle de l'artémisinine dans le traitement du paludisme. *WHO/MAL* 1994. 1067. 51 p.

133. Z.YE, K. van DYKE. Interaction of artemisinin and tetracycline or erythromycin against *P. falciparum* in vitro. *Parasite*. 1994. 1 : 211-218.

134. D.B.A. HUTCHINSON. Further studies of Atovaquone and proguanil as a fixed dose combination in acute *falciparum* malaria. *8th Int. Congress Parasitology (Izmir)*, 1994. Satellite Symposium. Atovaquone. Advances in malaria.

135. P.E. CARSON, R. HOHL, M.V. NORA, G.W. PARKHURST, T. AHMAD, S. SCANLAN, H. FRISCHER. Toxicology of the 8-aminoquinolines and genetic factors associated to their toxicity in man. *Bull. Wld. Health. Org.* 1981. 59 : 427-437.

136. M. DESFONTAINE. Chimio-résistance de *P. falciparum* aux amino-4-quinoléines en Afrique centrale. *Bull. Liens. Doc. OCEAC* (Yaoundé). 1990. Numéro spécial janvier 1990. 64 p. 13 cartes.

### 23.1. Pays du groupe I

Pas de *Plasmodium falciparum* ou pas de chloroquinorésistance rapportée.

**Amérique** : Argentine, Belize, Costa Rica, Guatemala, Haïti, Honduras, Mexique, Nicaragua, Paraguay, République Dominicaine, Salvador, Panama (Nord).

**Asie** : Chine (Nord-Est), Maldives.

**Moyen-Orient** : Arabie Saoudite, Émirats Arabes Unis, Iraq, Oman, Syrie, Turquie, Yémen, Yémen Démocratique.

**Afrique** : Égypte, Guinée-Bissau, Guinée-Conakry, Mauritanie, Île Maurice.

### 23.2. Pays du groupe II

Chloroquinorésistance présente.

**Amérique** : Bolivie, Panama (sud), Pérou.

**Asie** : Bangladesh, Bhoutan, Inde, Indonésie, Malaisie, Népal, Pakistan, Sri-Lanka.

**Moyen-Orient** : Afghanistan, Iran.

**Océanie** : Îles Salomon, Papouasie-Nouvelle Guinée, Vanuatu-Hébrides.

**Afrique** : Afrique du Sud (Transval, Natal), Angola, Burkina Faso, Botswana, Nord-Cameroun, Comores, Djibouti, Éthiopie, Gambie, Ghana, Liberia, Madagascar, Mali, Namibie, Niger, Nigeria, Ouganda, République Centrafricaine, Saô Tomé et Príncipe, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tchad, Zambie, Zimbabwe.

### 23.3. Pays du groupe III

Prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance.

**Amérique** : Brésil, Colombie, Équateur, Guyana, Guyane française, Surinam, Venezuela.

**Afrique** : Bénin, Burundi, Sud-Cameroun, Congo, Côte-d'Ivoire, Gabon, Guinée équatoriale, Kenya, Malawi, Mozambique, Rwanda, Tanzanie, Togo, Zaïre.

**Asie** : Birmanie, Cambodge, Chine (États du sud et Hainan), Laos, Philippines, Thaïlande, Vietnam.

La liste des pays où sont observées des résistances à la chloroquine est régulièrement publiée par l'Organisation mondiale de la santé mais cette liste est très évolutive. Sur les 3 000 cas de paludisme observés en France chaque année, 85 % sont dus à *P. falciparum* et 80 % importés<sup>137</sup> d'Afrique.

La chimiorésistance chez des sujets soumis à une chloroquino-prophylaxie est responsable d'une forme atypique du paludisme, véritable paludisme viscéral évolutif avec fièvre, altération de l'état général, cytopénie et splénomégalie, associé à une faible parasitémie pouvant évoluer vers un neuropaludisme.

Pour avoir des renseignements actualisés sur la chimiorésistance : Consulter votre minitel 3614 code CHR33 (faites TROPI et envoi) ou appeler Bordeaux Santé Voyages au 56.92.87.54.

La chloroquinorésistance (CQ-R) est multifactorielle et nécessite pour apparaître la coexistence de plusieurs mutations chez *P. falciparum*, dont une au niveau du gène de type « multiple drug resistance »<sup>138</sup>. Elle a ainsi une faible probabilité d'appari-

137. P. FIALON, F. MACAIGNE, M. BECKER, M.-R. BOISSEAU, J. CAZENAVE, C. RIPERT. Aspects hématologiques du paludisme d'importation. *Path. & Biol.* 1991. **39** : 122-125.

138. C. NEWBOLD. Malaria : the pathway of multiple drug resistance. *Nature.* 1990. **345** : 202-203.



tion, ce qui est en accord avec son émergence tardive et dans trois foyers seulement en Amérique, en Asie puis en Afrique. À partir du point d'apparition, elle s'est étendue de proche en proche en suivant les mouvements de la population<sup>139</sup>.

## 24. Tests de sensibilité *in vivo* aux amino-4-quinoléines

La chimiosensibilité est explorée en suivant sur un mois, d'après le schéma de l'Organisation mondiale de la santé, l'évolution de la parasitémie sous l'influence du traitement.

La chloroquinorésistance s'apprécie après administration de 25 mg/kg de chloroquine sur trois jours. Une souche est sensible lorsqu'on observe la disparition des formes asexuées du parasite dans les hématies dans les sept jours qui suivent la première administration du traitement, sans recrudescence. Elle est considérée comme résistante si la lame de sang est toujours positive le septième jour ou si la parasitémie du troisième jour est supérieure d'au moins 25 % à la parasitémie initiale. La résistance de type RI correspond à la disparition, puis à une recrudescence de ces formes asexuées, le type RII a une diminution sans disparition, le type RIII a une inefficacité totale de la thérapeutique (figure 43).

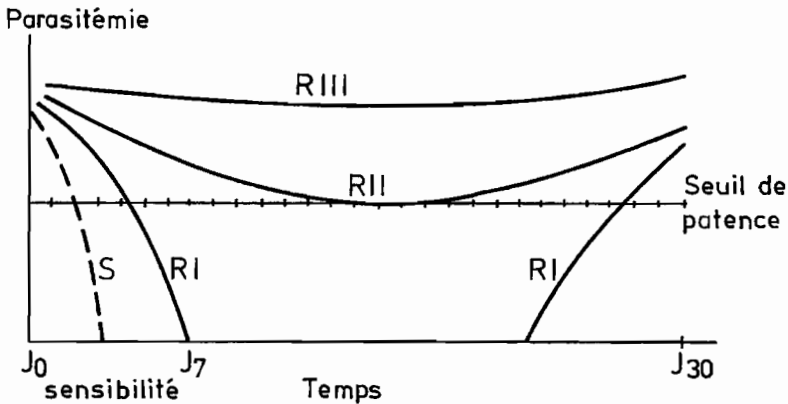


Figure 43 ■ Évolution de la parasitémie dans un accès de *P. falciparum* traité par la chloroquine à la dose totale de 25 mg/kg, répartis sur 3 jours (d'après l'OMS).

Sensibilité S : disparition des formes érythrocytaires asexuées dans les 7 jours qui suivent le 1<sup>er</sup> jour du traitement, sans recrudescence. Résistance RI : disparition des formes érythrocytaires asexuées comme en S, mais suivie de recrudescence.

Résistance RII : diminution marquée du nombre des formes érythrocytaires asexuées, mais pas de disparition complète. Résistance RIII : pas de diminution marquée des formes érythrocytaires asexuées. OMS 1973. *Série Rapp. Techn.* n° 529.

<sup>139</sup>. G. CHARMOT, J.-M. AMAT-ROZE, F. RODHAIN, J. LE BRAS, J.-P. COULAUD. Abord géographique de l'épidémiologie de la chloroquinorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique tropicale. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.* 1991. 71 : 187-197.

La sensibilité à l'amodiaquine<sup>140</sup> peut être testée de la même manière *in vivo* par administration de 35 mg/kg d'amodiaquine base sur 3 jours. En Afrique, les souches de *P. falciparum* sont généralement plus sensibles à l'amodiaquine qu'elles ne le sont à la quinine.

## 25. Tests de sensibilité *in vitro* aux antipaludéens

L'étude de la sensibilité de *P. falciparum* aux antipaludéens n'a été rendue possible que depuis la mise au point, par Trager et Jensen (1976), d'une méthode de propagation continue de *P. falciparum* dans des milieux semi-synthétiques enrichis en sérum, type RPMI (cf. § 21.2). Le test de sensibilité est un test de maturation des trophozoïtes de *P. falciparum* en 24 h. Il permet de déterminer la concentration minimale d'antimalarique capable d'inhiber la transformation des trophozoïtes jeunes, prélevés dans le sang circulant, en rosaces<sup>141</sup>.

La lecture peut être effectuée au microscope, mais la technique la plus utilisée fait appel à l'incorporation d'hypoxanthine tritiée au cours de la maturation. Elle n'est réalisable que pour *P. falciparum* et lorsque la parasitémie est supérieure à 0,03 %. Le sang veineux est recueilli sur anticoagulant ACD stérilement et envoyé au laboratoire à + 4 °C et en moins de 24 h. La sensibilité *in vitro* est mesurée par incubation des hématies parasitées à 37 °C en présence de doses croissantes des médicaments et d'hypoxanthine tritiée, dans un milieu de culture RPMI-1640. La lecture est effectuée à l'aide d'un compteur  $\beta$ . Le niveau de sensibilité est exprimé par la concentration de médicament inhibant 50 % de la synthèse nucléoprotéique (CI 50).

Pour la chloroquine, le seuil de résistance *in vitro* est de 100 à 120 mmoles/l, soit 33 à 39 microgrammes par litre.

Les tests de sensibilité *in vitro* permettent de doser, sur une même souche de *P. falciparum* isolée en culture, la sensibilité à toute la série des antipaludéens. Les nombreuses souches rapportées en Europe et en Amérique du Nord par les voyageurs revenant des pays d'endémie ont ainsi pu être testées et la carte de l'évolution de la résistance, à la chloroquine en particulier, a pu être dressée.

Il est possible aussi d'effectuer des tests de sensibilité *in vitro* sur le terrain en mettant les *Plasmodium* en culture dans une jarre équipée d'une simple bougie pour remplacer l'étuve à CO<sub>2</sub>. Les lectures au compteur  $\beta$  peuvent être différées en conservant le contenu des plaques à godets utilisées pour la culture sur du papier filtre séché.

Dans les pays où *P. falciparum* est multirésistant aux antipaludéens, il est nécessaire, comme c'est souvent le cas dans le Sud-Est asiatique, de faire appel à des associations de médicaments<sup>142</sup>.

---

140. RACCURT, H. AROUKO, F. DJOSSOU, F. MACAIGNE, A. MASSOUGBODJI, T. ZOHOUN, B. SADLER, C. RIPERT. Sensibilité *in vivo* de *P. falciparum* à l'amodiaquine dans la ville de Cotonou (Bénin). *Méd. Trop.* 1990. **50**: 21-26.

141. J. LE BRAS, P. RINGWALD. Situation de la chimiorésistance de *P. falciparum* en Afrique. *Méd. Trop.* 1990. **50**: 11-16.

142. R.N. PRICE, F. NOSTEN, C. LUXENBURGER, AM KHAN, A. BROCKMAN, T. CHONGSUPHAJAISIDDHI. Artesunate versus artemether in combination with mefloquine for the treatment of multidrug-resistant malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. **89**: 523-527.

## 26. Les procédés de lutte ou de protection contre les vecteurs

### 26.1. Actions sur l'environnement

Hippocrate notait déjà que la population était en bonne santé dans les zones où les rivières drainaient les eaux de pluie et où il n'y avait pas d'eaux stagnantes. Les exemples les plus célèbres d'élimination du paludisme par aménagement de l'environnement, obtenus il est vrai dans des zones tempérées à faible niveau de transmission, sont ceux des marais pontins, aux environs de Rome, et ceux des marécages de Brooklyn (1905), dus au drainage et à l'assèchement de ces régions.

L'aménagement de l'environnement vise à supprimer les gîtes larvaires naturels, mais aussi ceux créés par l'homme dont les actions sur le milieu naturel sont souvent, mais pas toujours, favorables au développement des vecteurs.

Toute intervention sur l'environnement doit n'être entreprise qu'après une parfaite connaissance de l'écologie du vecteur à combattre, mais aussi du milieu, pour ne pas créer de problèmes écologiques graves, surtout dans les milieux tropicaux dont de multiples études ont montré la fragilité. De plus, l'aménagement de l'environnement est une activité à long terme qui, pour être efficace, nécessite des moyens techniques et financiers importants, souvent hors de portée pour des pays dont les ressources sont notoirement insuffisantes. De toute façon, chaque situation est un cas particulier qui doit être étudié et traité selon ses propres caractéristiques.

Les différentes mesures qui peuvent être prises sont :

- le drainage des zones marécageuses naturelles, des déversoirs des zones irriguées, des eaux domestiques usées ;
- la collecte de ces eaux de drainage dans des lieux où elles seront rendues impropres au développement des larves d'anophèles ;
- l'aménagement des barrages et de leur fonctionnement, ainsi que celui des berges des grandes nappes d'eau, pour éviter la formation de petits gîtes ;
- l'entretien des réseaux d'irrigation pour éliminer la végétation qui favorise certains vecteurs ;
- le comblement des dépressions (fosses d'emprunt de terre, ornières) ;
- la création de systèmes d'écluses pour amener des eaux salées dans des milieux doux, et vice-versa ;
- l'irrigation intermittente de rizières ;
- l'amélioration de l'habitat qui entraîne l'exophilie d'espèces endophiles, ce qui réduit leur espérance de vie, etc.

### 26.2. La lutte anti-vectorielle

La lutte antivectorielle est une opération qui doit s'appliquer, le plus exhaustivement possible, à tout l'ensemble de la zone comprenant les foyers à réduire. Plus celle-ci sera grande, meilleurs seront les résultats, par suite de la minimisation des infiltrations extérieures de paludéens et de vecteurs.

Les insecticides peuvent être employés contre les larves ou les adultes femelles.

#### 26.2.1. La lutte antilarvaire

La lutte antilarvaire, dans la lutte contre les anophèles, est limitée en général aux zones urbaines ou périurbaines. Pour qu'elle soit efficace, il faut en effet atteindre la quasi totalité des gîtes et utiliser des produits qui entraînent une mortalité larvaire proche de 100 %. Il faut rappeler, en effet, qu'en zone de paludisme

holo- ou hyperendémique, il suffit d'une piqûre par homme et par nuit, parfois moins, pour maintenir un niveau important de transmission du paludisme. En zone urbaine ou périurbaine, les gîtes sont généralement limités en taille et faciles à repérer.

Le *tableau 6* présente quelques insecticides couramment utilisés comme larvicides contre les larves d'anophèles. Le chlorpyrifos-méthyl, à faible toxicité pour les mammifères (DL<sub>50</sub> par voie orale pour les rats : 1 000 mg de m.a./kg de poids corporel) peut être également utilisé, ainsi que le diazinon appliqué à 0,5 mg/l.

En raison de sa grande marge de sécurité, de son prix (environ dix fois moins cher que le pétrole) et de la faible dose nécessaire (0,1 kg/ha), le téméphos semble être l'insecticide de choix, employé sous forme de concentré émulsionnable ou formulé à 10 g/kg de granules de sable.

La durée d'efficacité des insecticides employés comme larvicides dépend essentiellement de la qualité de l'eau traitée et peut s'étendre de plusieurs semaines en

*Tableau 6* ■ Insecticides utilisables comme larvicides contre les moustiques

Insecticide	Type chimique <sup>a</sup>	Dose de m.a.b(g/ha)	Formulation <sup>c</sup>	Durée d'action efficace (semaines)	Toxicité <sup>d</sup> = DL <sub>50</sub> de la m.a. <sup>b</sup> par voie orale chez le rat (mg/kg de poids corporel)
Chlorphoxime	OP	100	CE	2-7	500 <sup>a</sup>
Chlorpyrifos	OP	11-25	CE, GR, PDE	3-17	135
Deltaméthrine	PY	25-10 <sup>f</sup>	CE	1-3	> 2 940 <sup>e-g</sup>
Diflubenzuron	RCI	25-100	GR, PDE	1-4	4 640
Fénitrothion	OP	100-1 000	CE, GR	1-3	503
Fenthion	OP	22-112	CE, GR	2-11	330 <sup>e</sup>
Iodofenphos	OP	50-100	CE, GR	7-16	2 100
Malathion	OP	224-1 000	CE, GR	1-2	2 100
Mazout	-	h	Soln	1-2	négligeable
Méthoprène	RCI	100-1 000	SLL	4-8	34 600
Perméthrine	PY	5-10 <sup>f</sup>	CE	5-10	4 000 <sup>e-g</sup>
Phoxim	OP	100	CE	1-6	1 000
Pyrimiphos-méthyl	OP	50-500	CE	1-11	2 018
Téméphos	OP	56-112	CE, GR	2-4	8 600
Vert de Paris	CA	840-1 000	Poudre, Soln dans huile	2	22

<sup>a</sup> OP : composé organophosphoré ; PY : pyrèthroïde de synthèse ; RCI : régulateur de croissance des insectes ; CA : complexe cuivre-arsenic.

<sup>b</sup> m.a. : matière active.

<sup>c</sup> CE : concentré émulsionnable ; GR : granules ; PDE : poudre dispersable dans l'eau ; Soln : solution ; SLL : suspension à libération lente.

<sup>d</sup> : Toxicité et risque ne sont pas nécessairement équivalents ; les facteurs influant sur ce dernier sont exposés à la section 12, de l'ouvrage cité *infra*.

<sup>e</sup> : Toxicité dermique.

<sup>f</sup> : Les niveaux les plus faibles sont recommandés pour les eaux poissonneuses.

<sup>g</sup> : En raison de leur faible toxicité dermique, et compte tenu de l'expérience des utilisateurs, ces produits ont été classés dans la classe III, tableau V de la classification OMS en fonction du risque (produits peu susceptibles de présenter des dangers aigus en utilisation normale).

<sup>h</sup> : Appliquer à 142-190 l/ha, ou à 19-47 l/ha si l'on a ajouté un agent dispersant.

d'après *Méthodes chimiques de lutte contre les arthropodes vecteurs et nuisibles importants en santé publique*. OMS, Genève. 1988. 119 p.

eau propre à seulement quelques jours en eau polluée. Les doses les plus élevées sont donc conseillées pour les eaux polluées.

Les insecticides organochlorés ne sont pas recommandés en raison de la pollution de l'environnement qu'ils provoquent et de l'accélération de la résistance aux insecticides qu'ils risquent de produire.

L'intervalle entre deux traitements est de 10 à 14 jours, mais peut être plus long en eau claire et à des doses supérieures.

La dose prescrite ne doit pas être dépassée lorsque ces insecticides sont employés pour de l'eau pouvant être utilisée par l'homme ou les animaux domestiques ou abritant toute faune utile pour l'homme et son environnement.

Le fenthion doit être réservé aux eaux polluées, non utilisées pour la consommation humaine.

Parmi les insecticides encore en cours d'évaluation, seuls les inhibiteurs de croissance (IGR) semblent pour le moment très prometteurs. Certains produits présentent une rémanence de plusieurs mois.

### 26.2.2. Les traitements rémanents intradomiciliaires

Ils restent en Afrique recommandés dans les zones à paludisme instable, mais aussi dans les zones à paludisme stable lorsque les vecteurs sont endophiles et strictement anthropophiles, à condition, bien entendu, qu'ils ne présentent pas, dans les deux cas, de résistance au produit employé. Signalons, à ce propos, qu'*An. gambiae s.l.* (c'est-à-dire essentiellement *An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis*) est résistant au DDT dans toute l'Afrique continentale. *An. arabiensis* est également résistant au malathion et aux pyréthrinoïdes au Soudan.

Le *tableau 7* indique quels sont les insecticides appropriés pour des applications de bouillies rémanentes (poudres dispersables dans l'eau) contre les anophèles adultes vecteurs.

Le malathion, à 2 g/m<sup>2</sup>, a une rémanence maximum de 3 mois. Au Burundi, il n'a été employé qu'une seule fois dans l'année, en fin de saison des pluies, lorsque les femelles d'anophèles montrent une longévité moyenne suffisante pour pouvoir transmettre. Au Sri Lanka, il permet aussi de réduire la transmission du paludisme<sup>143</sup>.

Le fénitrothion et le propoxur, appliqués tous les 3 mois, à 2 g/m<sup>2</sup>, ont de très hautes performances.

Le chlorphoxime, toujours à 2 g d'ingrédient actif par m<sup>2</sup>, entraîne une bonne réduction des densités d'*An. gambiae s.l.* et d'*An. funestus* au repos dans les habitations pendant 3 mois après chaque application, mais son impact est moins satisfaisant sur le taux de piqûres d'*An. gambiae s.l.* sur l'homme à l'extérieur.

Le pyrimiphos-méthyl, à 2 g/m<sup>2</sup> également, réduit considérablement les densités d'*An. gambiae s.l.* et d'*An. funestus* au repos dans les habitations pendant 3 mois après chaque application, empêchant presque entièrement la fuite et la survie des anophèles présents dans les habitations traitées. Les taux de piqûres de l'homme ont été ramenés à de bas niveaux pour l'ensemble du programme d'évaluation. Cet insecticide reste longtemps toxique dans l'air, comme le fénitrothion.

143. I. DEWIT, M. COOSEMANS, K. SRIKRISHNARAT, M. WÉRY. Population dynamics of *An. culicifacies* in a malathion treated village in the intermediate zone of Sri Lanka. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1994. 74 : 93-103.

Tableau 7 ■ Insecticides appropriés pour des applications de bouillies rémanentes contre les moustiques vecteurs

Insecticides	Type chimique <sup>a</sup>	Dosage de m.a. <sup>b</sup> (g/m <sup>2</sup> )	Durée d'action (mois)	Action insecticide	Toxicité : <sup>c</sup> DL <sub>50</sub> par voie orale de la m.a. pour le rat (mg/kg de poids corporel)
Bendiocarbe	C	0,4	2-3	de contact et dans l'air	55
Chlorphoxime	OP	2	1-3	de contact	500 <sup>d</sup>
Cyperméthrine	PY	0,5	4 ou plus	de contact	4 000 <sup>d,e</sup>
DDT	OC	1-2	6 ou plus	de contact	113
Deltaméthrine	PY	0,05	2-3	de contact	2 940 <sup>d,e</sup>
Fénitrothion	OP	1-2	3 ou plus	de contact et dans l'air	503
Lindane (gamma-HCH)	OC	0,2-0,5	3 ou plus	de contact et dans l'air	100
Malathion	OP	1-2	2-3	de contact	2 100
Perméthrine	PY	0,5	2-3	de contact	4 000 <sup>d,e</sup>
Pyrimiphos-méthyl	OP	1-2	2-3 ou plus	de contact et dans l'air	2 018
Propoxur	C	1-2	2-3	de contact et dans l'air	95

<sup>a</sup> C : carbamate ; OP : composé organophosphoré ; PY : pyréthroïde de synthèse ; OC : composé organochloré.

<sup>b</sup> m.a. : matière active.

<sup>c</sup> : Toxicité et risque ne sont pas forcément équivalents ; les facteurs influant sur ce dernier sont examinés à la section 12, de l'ouvrage cité *infra*.

<sup>d</sup> : Toxicité dermique.

<sup>e</sup> : En raison de leur faible toxicité dermique, et sur la base des leçons de leur utilisation, ces produits figurent à la classe III dans la classification OMS en fonction du risque, tableau 5 (produits peu susceptibles de présenter des dangers aigus en utilisation normale).

d'après *Méthodes chimiques de lutte contre les arthropodes vecteurs et nuisibles en santé publique*. OMS. Genève. 1988. 119 p.

Le bendiocarbe n'est utilisé qu'à la dose de 0,4 g de m.a./m<sup>2</sup>, mais sa toxicité relativement élevée pour les mammifères fait qu'il doit être employé avec beaucoup de précautions (formulation fournie en sachets prépesés, entre autres). Étant pratiquement inodore et ne laissant pas de dépôt désagréable, cet insecticide est bien accepté par les habitants des habitations traitées.

Les pyréthrinoides n'ont pas été longtemps utilisés à cause de leur effet excito-répulsif. Cependant la deltaméthrine, appliquée deux fois à trois mois d'intervalle à raison de 0,05 g de m.a./m<sup>2</sup>, permet de diminuer les densités d'*An. gambiae s.l.* dans les maisons de presque 100 %. Après la seconde pulvérisation, les densités de moustiques dans les pièges de sortie diminuent chaque fois de près de 100 % et la densité de piqûres sur l'homme à l'intérieur des habitations d'au moins 90 %. La durée de vie du vecteur est réduite et l'on n'a pas noté d'infection par des sporozoïtes chez *An. gambiae s.l.* et *An. funestus*, dans la zone d'évaluation pendant une période de 2 semaines après la première opération et pendant plus de 3 mois après la seconde. Les formulations, en poudre dispersable dans l'eau, laissent également un dépôt peu perceptible sur les parois traitées, ce qui favorise l'acceptation d'un tel procédé par les populations concernées.

Les traitements intradomiciliaires à effet rémanent doivent toucher un pourcentage très élevé des habitations, recensées auparavant. Le succès de telles opérations dépend très étroitement du taux de maisons traitées.

Les aspersions, souvent exécutées avec des appareils à pression préalable, sont dirigées sur tous les murs intérieurs et les plafonds. Si le comportement de l'espèce cible au repos le justifie, on peut limiter le traitement aux plafonds ou à la moitié supérieure ou inférieure des murs. Dans certains cas, on peut aussi traiter le dessous des meubles, les avant-toits et les porches.

L'emploi des traitements intradomiciliaires est limité par un certain nombre de facteurs qui peuvent être :

- Humains
  - . habitations secondaires souvent situées en dehors des voies de communication et donc difficiles à recenser et à traiter ;
  - . veillées prolongées à l'extérieur ;
  - . nuits passées totalement à l'extérieur lorsqu'il fait trop chaud à l'intérieur en saison sèche ;
  - . refus des traitements insecticides par les populations.
- Entomologiques
  - . résistance aux insecticides qui doivent être remplacés par des produits plus chers ;
  - . exophilie des vecteurs. Celle-ci est cependant rarement un obstacle car la plupart des anophèles restent au moins une heure (voir chapitre choix de l'hôte) sur les parois après leur repas de sang, ce qui est suffisant pour qu'ils soient intoxiqués. Elle est cependant favorisée par le comportement des habitants qui veillent ou couchent à l'extérieur, ainsi que par la précarité des murs des logements ;
  - . l'effet excitorepulsif du DDT a provoqué une exophilie des anophèles, ce qui, en présence de bétail qui sert de nouvel hôte, a permis la persistance du paludisme. Il faut noter cependant que ce même effet, surtout dans le cas des pyrèthrinoides, peut aussi diminuer le contact homme/vecteur, jusqu'à entraîner une baisse de la transmission.
- Opérationnels
  - . insuffisance de personnel formé, de moyens matériels, de structures d'intervention et de supervision.

### 26.2.3. Les traitements spatiaux extradomiciliaires

Pouvant être utiles dans la lutte contre les espèces vectrices exophiles et exophages, ils sont peu employés sur le continent africain. Ils ne sont pas sans valeur en cas d'épidémie.

Ces traitements sont employés à l'extérieur, dans les zones de repos des vecteurs adultes et celles où ils piquent les gens qui dorment à l'extérieur des habitations. Les insecticides employés sont présentés dans le *tableau 8*. Les traitements sont effectués au moyen d'aérosols froids, effectués avec un matériel porté sur le dos ou monté sur véhicule, ou encore avec des atomiseurs montés sur aéronef. La production de brouillards thermiques s'effectue à l'aide d'un matériel porté à la main ou monté sur véhicule. L'utilisation de malathion en brouillard à 40 g/l dans du mazout est indiquée lorsqu'on veut traiter une végétation dense. Les agents chargés de la pulvérisation doivent être bien protégés (protection de la peau, non inhalation des gouttelettes d'insecticides).

**Tableau 8** ■ Insecticides anti-moustiques pour pulvérisations en aérosols froids et en brouillards thermiques

Insecticide	Type chimique <sup>a</sup>	Dose de m. a.b(g/ha)		Toxicité : <sup>c</sup> DL <sub>50</sub> par voie orale de m.a. <sup>b</sup> chez le rat (mg/kg de poids corporel)
		Bouillies froides	Brouillards <sup>d</sup> thermiques <sup>d</sup>	
Bioresméthrine	PY	5-10	20-30	7 000
Chlorpyrifos	OP	10-40	150-200	135
Deltaméthrine	PY	0,5-1,0	—	2 940 <sup>e,f</sup>
Dichlorvos	OP	56-280	200-300	56
Fénitrothion	OP	250-300	270-300	503
Fenthion	OP	112	—	330 <sup>f</sup>
Iodofenphos	OP	100-200	—	2 100
Malathion	OP	112-693	500-600	2 100
Naled	OP	56-280	—	430
Perméthrine <sup>g</sup>	PY	5-10	—	4 000 <sup>e,f</sup>
Pyrimiphos- méthyl	OP	230-330	180-200	2 018
Propoxur	PY	53-75	—	95
Resméthrine	PY	7-16	—	2 000

<sup>a</sup> PY : pyréthroïde de synthèse ; OP : composé organosphoré ; C : carbamate.

<sup>b</sup> m.a. : matière active.

<sup>c</sup> : Toxicité et risque ne sont pas nécessairement équivalents ; les facteurs influant sur ce dernier sont exposés à la section 12, de l'ouvrage cité *infra*.

<sup>d</sup> : La force de la formulation finie qui est appliquée dépend des performances du matériel de pulvérisation utilisé.

<sup>e</sup> : En raison de leur faible toxicité dermique, et compte tenu de l'expérience de ceux qui les ont utilisés, ces produits ont été classés dans la classe III, tableau 5 de la classification OMS en fonction du risque (produits peu susceptibles de présenter des dangers aigus en utilisation normale).

<sup>f</sup> : Toxicité dermique.

<sup>g</sup> : Également utilisé dans des mélanges avec des agents de choc ou des synergistes.

d'après *Méthodes chimiques de lutte contre les arthropodes vecteurs et nuisibles en santé publique*. OMS. Genève. 1988. 119 p.

#### 26.2.4. Les fumigations

Les fumigations peuvent être utiles dans le cas des citernes employées pour le stockage de l'eau et peuvent donc être employées lorsque celles-ci sont occupées par *An. gambiae s.l.* On utilise des diffuseurs de dichlorvos contenant de la résine à 200 g/kg (20 %) de matière active, pesant chacun 100 g. La vapeur de dichlorvos est libérée à raison de 0,02 à 0,03 g/l d'air. Il faut un diffuseur tous les 2,8 à 3,5 m<sup>3</sup>. Ils doivent être solidement attachés à la voûte des citernes à l'aide d'un fil de fer de façon à se trouver à 15 cm au-dessus du niveau de l'eau. Ils seront remplacés après 6 semaines ou davantage.

#### 26.3. La protection individuelle

Des treillis à mailles fines placés aux différentes ouvertures des habitations isolent bien les maisons des moustiques et assurent donc une bonne protection. Leur efficacité dépend essentiellement de leur utilisation.



Les moustiquaires peuvent également assurer une protection efficace contre les moustiques. Malheureusement, il faut bien constater qu'elles sont souvent mal posées ou trouées. De plus, les dormeurs se trouvent souvent placés contre le tulle, ce qui permet aux anophèles de s'alimenter.

On a donc cherché à améliorer leurs performances en les imprégnant d'insecticides<sup>144</sup>. Seul l'emploi des pyréthriinoïdes<sup>145</sup> se révèle efficace, même en cas de moustiquaires trouées ou mal posées, en raison de leur action à la fois rapide et excitorepulsive.

Les produits employés sont la perméthrine, à 300 mg/m<sup>2</sup> et la deltaméthrine à 15-25 mg/m<sup>2</sup>. Les concentrés émulsionnables sont dilués dans la quantité d'eau que peut absorber la moustiquaire, mise ensuite à sécher à l'ombre pendant 24 heures. Le traitement direct de la moustiquaire par aspersion avec de la poudre mouillable ou du concentré émulsionnable de deltaméthrine semble aussi efficace.

En zone de faible endémicité (Chine), l'impact des moustiquaires imprégnées est important au niveau de la morbidité avec des réductions d'incidence pouvant aller jusqu'à 93 %.

En zone de forte endémicité (Afrique tropicale), l'emploi de ces moustiquaires a permis d'obtenir une réduction de 90 % de la transmission au Burkina Faso et en Tanzanie et une réduction de 60 % de la morbidité au Burkina Faso et en Gambie dans les zones d'expérimentation.

En zone rizicole du Burkina Faso, il a été observé 5,2 % des parasitémies supérieures au seuil pyrogène chez les enfants protégés par des moustiquaires imprégnées de deltaméthrine (à 25 mg/m<sup>2</sup>) et 10,1 % parmi les enfants dormant sous une moustiquaire non imprégnée.

L'emploi de rideaux imprégnés de perméthrine a également permis une réduction de l'incidence palustre en période de faible transmission en zone rurale au Burkina-Faso (région de Ouagadougou).

En Tanzanie, 90 % des enfants traités au Fansidar redevenaient positifs en 8-10 jours s'ils ne bénéficiaient pas d'une protection par moustiquaires imprégnées, alors que, dans le cas contraire (moustiquaires imprégnées de perméthrine), 70-80 % des enfants étaient toujours sans *Plasmodium* un mois après la cure médicamenteuse.

À l'heure actuelle, l'impact des moustiquaires imprégnées de perméthrine ou de deltaméthrine dans la limitation du contact homme/vecteur semble bien démontré par les observations entomologiques et sérologiques (diminution des anticorps anti-sporozoïtiques).

Par contre, il est encore difficile de tirer des conclusions définitives sur l'influence des moustiquaires imprégnées d'insecticide dans la limitation de la morbidité palustre, les critères d'accès palustres utilisés par les différents auteurs étant variables. De plus, les essais effectués dans les zones holoendémiques africaines ont été jusqu'à une période récente de taille trop réduite pour être réellement démonstratifs. Les résultats des essais à grande échelle, qui ont évalué le potentiel de réduction de la morbidité et de la mortalité de ces moustiquaires dans des cadres épidémiologiques africains bien définis, seront disponibles début 1996.

144. B.M. GRENNWOOD, J.R. BAKER. A malaria control trial using insecticide-treated bed nets and targeted chimophylaxis in a rural area of the Gambia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993. *87 suppl 2*: 1-60.

145. A. ZOULANI, P. CARNEVALE, L. PENCHENIER. Influence des moustiquaires imprégnées de deltaméthrine sur le cycle d'agressivité d'*An. gambiae* à Djoumouna (Congo). *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1994. *74*: 83-91.

L'intérêt des moustiquaires imprégnées est d'être, lorsqu'elles sont employées sur une grande échelle (elles deviennent alors un moyen de lutte antivectorielle), un procédé de lutte contre le paludisme plus économique que les traitements domiciliaires. L'imprégnation peut être exécutée par les villageois eux-mêmes sous le contrôle d'un agent de santé bien formé. Le prix de revient de l'imprégnation est bas. Le prix d'achat de la moustiquaire, par contre, peut dépasser les possibilités des habitants. De plus, la motivation d'utilisation est l'importance de la nuisance due aux piqûres de moustiques. Les moustiquaires sont donc bien acceptées dans les lieux où il y a beaucoup de moustiques agressifs.

Les tortillons fumigènes représentent aussi un moyen de protection individuelle. Ils sont constitués d'un support de résine qui se consume, en 6-8 heures, en libérant des bioalléthrine ou de l'esbiothrine, qui sont incorporés au taux de 0,1 %.

Les plaquettes insecticides placées sur des résistances chauffées libèrent les mêmes produits, qui passent à l'état gazeux à 120°C, mais ceci nécessite la présence de courant électrique.

## 27. Conclusion

L'étude épidémiologique du paludisme, l'une des premières à avoir été appréhendée sous l'angle quantitatif puisque le terme de paludométrie a été créé à cette intention, a été à l'origine de progrès considérables dans la connaissance de cette affection. La modélisation mathématique, préconisée par certains, est destinée à apporter une mise au point plus réaliste de la dynamique du paludisme. Et l'on pense ainsi pouvoir, grâce à ces modèles, identifier et quantifier les facteurs jouant un rôle important dans la lutte antipaludique. Ce résultat a été, en partie, obtenu. Mais les phénomènes biologiques, éminemment complexes par nature, ne peuvent malheureusement pas se réduire à une simple formule mathématique. Et le paludisme est indubitablement, bien avant le Sida, le pire fléau qui frappe les pays chauds, l'Afrique tropicale en particulier. Malgré la multitude des travaux qui ont été consacrés à cette affection, au génie épidémiologique extraordinairement riche, l'élimination de la maladie n'a été obtenue que sur des territoires insulaires ou dans les régions où le paludisme est instable et la transmission saisonnière. Ailleurs, le problème reste entier et aucun protocole de lutte réellement performant ne peut être à l'heure actuelle proposé.

Transmis par *An. gambiae* et *An. funestus*, ses deux vecteurs majeurs, le paludisme a été très étudié en Afrique dans le milieu coutumier traditionnel et dans le milieu rural dans les régions où de vastes aménagements hydro-agricoles ont été réalisés, dans les rizières en particulier. En Afrique de l'Ouest par exemple, où le niveau de la transmission est très élevé (cf. § 15) en l'absence de cultures irriguées, l'introduction de la riziculture, même si elle augmente la densité de vecteurs, n'a qu'un effet limité sur l'incidence clinique de la maladie. Il n'en est toutefois pas de même en Afrique de l'Est (cf. § 16) ou en Chine, où le principal vecteur est *An. sinensis* dont les gîtes préimaginaux se situent en priorité dans les rizières, de sorte qu'il est alors possible d'agir sur les populations de vecteurs en contrôlant l'alimentation en eau des surfaces irriguées. Des phénomènes analogues ont été observés aux Indes<sup>146</sup>.

---

146. D. BRADLEY. Rice agrosystems and health. *Colloque Epidémiol. & Sté Publ.* (Hanoi). 26 févr. 1<sup>er</sup> mars 1995. p. 42-43.

L'épidémiologie du paludisme trouve en zone urbaine (cf. § 15) des formes particulières qui tiennent à la fois à des conditions naturelles spécifiques et à des modifications des modes de vie<sup>147</sup>. Les situations asiatiques et africaines sont différentes. À Bombay, l'épidémie du paludisme des années 30 était due aux citernes d'eau et aux gouttières bloquées qui constituaient des gîtes de choix pour *An. stephensi*. À Calcutta, *An. sundanicus* avait envahi les parties orientales de la ville en raison du voisinage de marais salants et d'étangs de pisciculture. Le même phénomène a été observé à Hô Chi Minh-ville<sup>148</sup>, à Java et à Sumatra<sup>149</sup>.

La transmission du paludisme subit d'importantes variations suivant les vecteurs en cause, selon les zones bioclimatiques et en fonction de différents facteurs naturels ou anthropiques<sup>150</sup>. La résistance des insectes aux insecticides est apparue<sup>151</sup> et celle de *P. falciparum* aux antipaludéens aussi<sup>152</sup>. Est-il possible de relever le défi de la multirésistance<sup>153</sup> aux drogues antipaludéennes et les médicaments orphelins<sup>154</sup> anciens tels que la mépacrine, la pentaquine ou le quinoïde devront-ils être à nouveau utilisés, en l'absence de découverte de nouvelles molécules ? Les réflexions prospectives<sup>155</sup> sur la recherche de terrain en paludologie et l'amélioration de la lutte antipaludique reste donc d'actualité<sup>156</sup>. Les outils dont nous disposons sont mal adaptés. Dans bien des pays certains d'entre eux, antipaludéens ou insecticides, sont presque devenus inopérants. C'est la raison pour laquelle la recherche doit intensifier et surtout diversifier son action, sans attendre que l'hypothétique venue d'un vaccin<sup>157</sup> aboutisse à l'éradication de la maladie.

Ces recherches sont actuellement orientées vers l'étude de la biologie moléculaire du parasite mais aussi celle de l'entomologie moléculaire : cartographie génétique et physique du génome d'*An. gambiae*, structure des populations d'*An. gambiae* sur le terrain et flux génétiques, facteurs physioéthologiques (comportementaux) impliqués dans les interactions hôte – vecteur et vecteur – parasite.

147. G. SALEM, F. LEGROS, G. NDIAYE, J.-F. TRAPE. Espace urbain et risque anophélien à Pikine (Sénégal). *Cahiers Santé*. 1994. 4 : 347-357.

148. N. TANG AM, L. QUY RIEC, V. THI HUYËN, N. BIEH LAN. Études entomo-épidémiologiques du paludisme dans la zone côtière de Hô Chi Minh-ville. *Cahiers Santé*. 1993. 3 : 464-473.

149. L.-J. BRUCE CHWATT. Paludisme et urbanisation. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1983. 76 : 243-249.

150. L. KONATEL, N. DIAGNE, K. BRAHIMI, J.-F. TRAPE. Biologie des vecteurs et transmission de *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale* dans le village de Dielmo (Sénégal). *Parasite*. 1994. 1 : 325-333.

151. R.-T. ROUSH. Occurrence, genetics and management of insecticide resistance. *Parasitology Today*. 1993. 9 : 174-179.

152. D. BUNNAG, T. KANDA, J. KARBWANG, T. HARINASUTA. Artemether-mefloquine combination in multidrug resistant *falciparum* malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. 89 : 213-215.

153. A. SCHAPIRA, P.-F. BEALES, M.-E. HALLORAN. Malaria : Living with drug resistance. *Parasitology Today*. 1993. 9 : 168-172.

154. G. GUILLOUX-MOLINA. Médicaments orphelins en médecine tropicale. *Thèse médecine* (Bordeaux 2). 1995. n° 72. 190 p. 25 fig.

155. V. ROBERT, J.-F. TRAPÉ, P. GAZIN, J. MOUCHET, P. CARNEVALE. Réflexions prospectives sur la recherche de terrain en paludologie. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.* 1994. 74 : 269-274.

156. D. STÜRCHLER, M.L. MITTELHOLZER, J. HANDSCHIN. Commitment of Roche in malaria. *Trop. Med. Parasitol.* 1993. 44 : 250-253.

157. G.A.T. TARGETT. *Malaria Waiting for a Vaccine*. John Wiley & Sons Publ. (Chichester W.K.). 1991. 224 p.

# III

---

## TRYPANOSOMOSSES HUMAINES AFRICAINES

---

P. Vincendeau, F.-X. Pajot

### 1. Définition

La Trypanosomose africaine, ou maladie du sommeil, est une affection parasitaire provoquée par un protozoaire flagellé sanguicole du genre *Trypanosoma* (sous-genre *Trypanozoon*), inoculé par la piqûre de la tsé-tsé, insecte muscidé du genre *Glossina*.

Actuellement, d'après l'OMS, plus de 100 millions d'individus sont exposés à la maladie.

Deux espèces du genre *Trypanosoma* sont responsables de l'affection humaine :

- *Trypanosoma gambiense* Dutton, 1902 ;
- *Trypanosoma rhodesiense* Stephens et Fantham 1910.

Les appellations de ces parasites évoquent leurs répartitions géographiques, le premier sévissant dans la partie occidentale de l'Afrique, au sud du Sahara, le second dans sa partie orientale.

Une des particularités de ces trypanosomes est la présence d'une glycoprotéine antigénique qui forme un manteau à leur surface et qui peut être remplacée par une autre glycoprotéine antigéniquement différente. Ce phénomène, le remplacement d'une glycoprotéine de surface par une autre, est appelé « variation antigénique ». Il permet aux trypanosomes d'échapper au système immunitaire de l'hôte.

### 2. Historique

La maladie du sommeil est connue depuis longtemps sur le continent africain. Les vieilles légendes soudanaises y font allusion. Les négriers n'achetaient pas les esclaves porteurs d'hypertrophies ganglionnaires, révélatrices de l'affection.

Les descriptions cliniques remontent au XVII<sup>e</sup> siècle. Elles soulignent surtout le symptôme le plus frappant, le sommeil, ou plutôt un certain état léthargique se situant entre le sommeil et l'état de veille. A cette époque, la maladie se trouve surtout sur les côtes occidentales d'Afrique (Congo, Bénin, Gold-Coast, Sierra Leone) ainsi qu'aux Antilles, chez les esclaves importés d'Afrique.

En 1901, Forbes et Dutton découvrent le parasite chez un européen, en Gambie (d'où son nom).

Castellani, en 1903, le retrouve dans le liquide céphalorachidien des sommeil-leux. La même année, Bruce établit le rôle de la glossine dans la transmission de la trypanosomose animale.

En 1910, Roubaud décrit l'évolution des parasites dans les glandes salivaires de l'insecte vecteur, Stephens et Fantham découvrent *Trypanosoma rhodesiense*.

Jamot, en 1917, crée la première unité mobile de prospection et de traitement de la maladie du sommeil.

---

# L'HOMME ET LA MALADIE DU SOMMEIL

---

### 3. Évolution et actualité

Dans les premières descriptions, la maladie se propageait à l'occasion des mouvements de populations lors des grands travaux de la colonisation (routes, chemin de fer).

La première épidémie, observée en Afrique centrale et en Afrique de l'Est dès 1916 (Oubangui-Chari, Congo, Tchad et Ouganda), faisait environ 200 000 victimes. Une deuxième épidémie ravageait l'Afrique centrale et de l'ouest, de 1920 à 1934, rayant de la carte des villages entiers. Elle aboutissait, en Afrique francophone, à la création des « secteurs autonomes de la maladie du sommeil », création originale due à Jamot (Cameroun) et à Muraz (Afrique de l'Ouest).

Outre leur caractère spécifique de lutte contre la trypanosomose, ces créations jetaient les bases de la lutte contre les grandes endémies. Elles définissaient les moyens à mettre en œuvre pour sa réussite.

Maintenus jusqu'à l'indépendance des États en tant qu'organismes fédéraux, les services de lutte contre la trypanosomose se sont prolongés jusqu'à ce jour par des institutions inter-états (OCCGE<sup>1</sup> et OCEAC<sup>2</sup>), mais les équipes nationales ont perdu de leur efficacité en raison d'une diminution des moyens logistiques, d'un arrêt de la formation spécifique des personnels et d'un regrettable désintérêt pour la médecine mobile.

Aujourd'hui l'affection, loin d'être éliminée<sup>3</sup>, gagne malheureusement du terrain. De nombreux foyers subissent de sévères réveils<sup>4</sup> (au Congo-Zaïre, en Tanzanie, au Nigeria et en Zambie).

En l'absence de statistiques régulières, il est difficile d'évaluer l'incidence de la maladie, mais 36 pays y sont cependant exposés. Tous ne mènent pas une lutte efficace contre l'endémie, en raison de situations très diverses, du manque de moyens financiers, des zones conflictuelles. Il y a création de nouveaux foyers, réveil ou extension des anciens<sup>5</sup>. C'est ainsi qu'en Ouganda, la disparition des structures de protection (services de soins et de lutte contre les vecteurs) a entraîné une flambée de l'affection : plus de 200 000 cas recensés entre 1971 et 1987.

---

1. Organisation commune de lutte contre les grandes endémies en Afrique occidentale.

2. Organisation de coordination pour la lutte contre les endémies en Afrique centrale.

3. P. CATTAND. Trypanosomiase humaine africaine : situation épidémiologique actuelle, une recrudescence alarmante de la maladie. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994. **87** : 307-310.

4. A. STANGHELLINI, S. GAMPO, J.-M. SICARD. Rôle des facteurs environnementaux dans la recrudescence actuelle de la trypanosomose humaine africaine. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994. **87** : 303-306.

5. F.A. KUZOE. Current situation of African trypanosomiasis. *Acta Tropica.* 1993. **54** : (3-4). 153-162.

Il apparaît également dans bien des foyers une résistance aux médicaments trypanocides utilisés.

#### 4. Répartition géographique

Bien que de nombreux flagellés sanguicoles appartenant au genre *Trypanosoma* se rencontrent en divers points du globe, la maladie du sommeil est une endémie spécifique de l'Afrique noire. Elle ne se rencontre, sur ce continent, qu'entre les 15 degrés de latitude Nord et Sud, c'est-à-dire dans la zone de répartition des

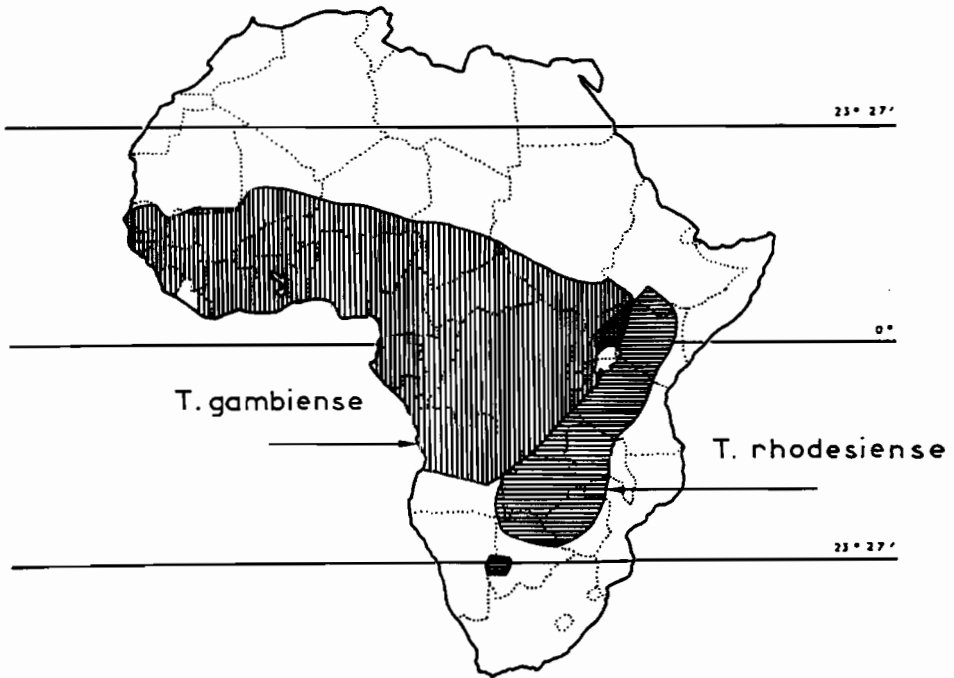


Figure 1 ■ Répartition géographique de la maladie du sommeil à *T. gambiense* et *T. rhodesiense*.

glossines vectrices de l'affection (figure 1). Dans cette zone, ces insectes sont cependant très irrégulièrement répandus. La trypanosomose y est répartie en foyers, petits ou grands selon les conditions écologiques, mais délimités par la possibilité de dispersion des vecteurs.

Selon les circonstances, de vieux foyers quiescents peuvent se réveiller et donner lieu à des bouffées épidémiques. La multiplication et la facilité des moyens modernes de transport permettent une facile dissémination des sujets infestés et la création de foyers nouveaux, dont quelques uns en zone urbaine.

Une liste des foyers actuellement connus, dont beaucoup se sont réveillés depuis les 15 dernières années, est présentée au tableau 1.

Tableau 1 ■ Liste des principaux foyers de trypanosomoses humaines africaines (romain : *T. gambiense*, italique : *T. rhodesiense*) d'après l'Organisation mondiale de la santé.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Angola (près de la frontière avec le Zaïre)  | 17. Liberia : Nord-Est, Province centrale                                |
| 2. Bénin : Nord   | 18. Malawi   |
| 3. Botswana : Ngamiland et Chobe  | 19. Mali : Bamako  |
| 4. Burkina Faso : Tagouara (District d'Orodara) Mane Korsimoro (District de Kaya)         | 20. Mozambique : foyers dispersés  |
| 5. Burundi : Est  | 21. Niger  |
| 6. Cameroun : Bafia Dschang Fontem (Manfe) Douala Kribi                                   | 22. Nigeria : Biafra Jos Dressa  |
| 7. Congo (Brazzaville) : Jacob, Niari, Pool, Couloir, Bonenza Gambona, Sangha             | 23. Ouganda : Nord T.g. Sud-Est T.r.                                     |
| 8. Côte d'Ivoire : Daloa, Bouaflé, Varoua Abengourou, Danifla, Sinfra Zoukougben, Aboisso | 24. République Centrafricaine  |
| 9. Ethiopie : Gambala   | 25. Rwanda : Est   |
| 10. Gabon : Estuaire (Libreville) Port-Gentil   | 26. Sénégal : M'Bour Sangalkam Casamance                                 |
| 11. Ghana   | 27. Sierra Leone   |
| 12. Gambie  | 28. Soudan : Sud   |
| 13. Guinée Bissau   | 29. Swaziland  |
| 14. Guinée équatoriale  | 30. Tanzanie nord-est  |
| 15. Guinée Konakry  | 31. Tchad : Bahr-Erguig, Deli Timberi, Bekan et Goré Bekamba et Dobadene |
| 16. Kenya (ouest)   | 32. Togo : Nagbeni, Galangachi, Bidjenba                                 |
|   | 33. Zaïre (nombreux et mal délimités)                                    |
|   | 34. Zambie : Vallée de la Luapula, Vallée de la Luangwa                  |
|   | 35. Zimbabwe : Lac Kariba.   |

## 5. Les parasites : morphologie et classification

Le genre *Trypanosoma* appartient à la famille des *Trypanosomatidae* (tableau 2). Très répandu dans la nature, il parasite de nombreux vertébrés, poissons, amphibiens, reptiles, oiseaux et mammifères. Tous ne sont pas pathogènes. Il existe de nombreux sous-genres qui peuvent être classés en deux grandes catégories :

- Les *Stercoraria*, transmis par les déjections de l'hôte intermédiaire, ce qui suppose un cycle se prolongeant jusqu'à l'ampoule rectale de ce dernier. Le type en est *Trypanosoma cruzi*, agent de la trypanosomose américaine (cf. chapitre 4), dont le vecteur appartient à la famille des *Reduviidae*.

- Les *Salivaria*, dont la transmission se fait par piqûre, soit après passage du parasite dans les glandes salivaires, soit directement par les organes piqueurs de l'insecte.

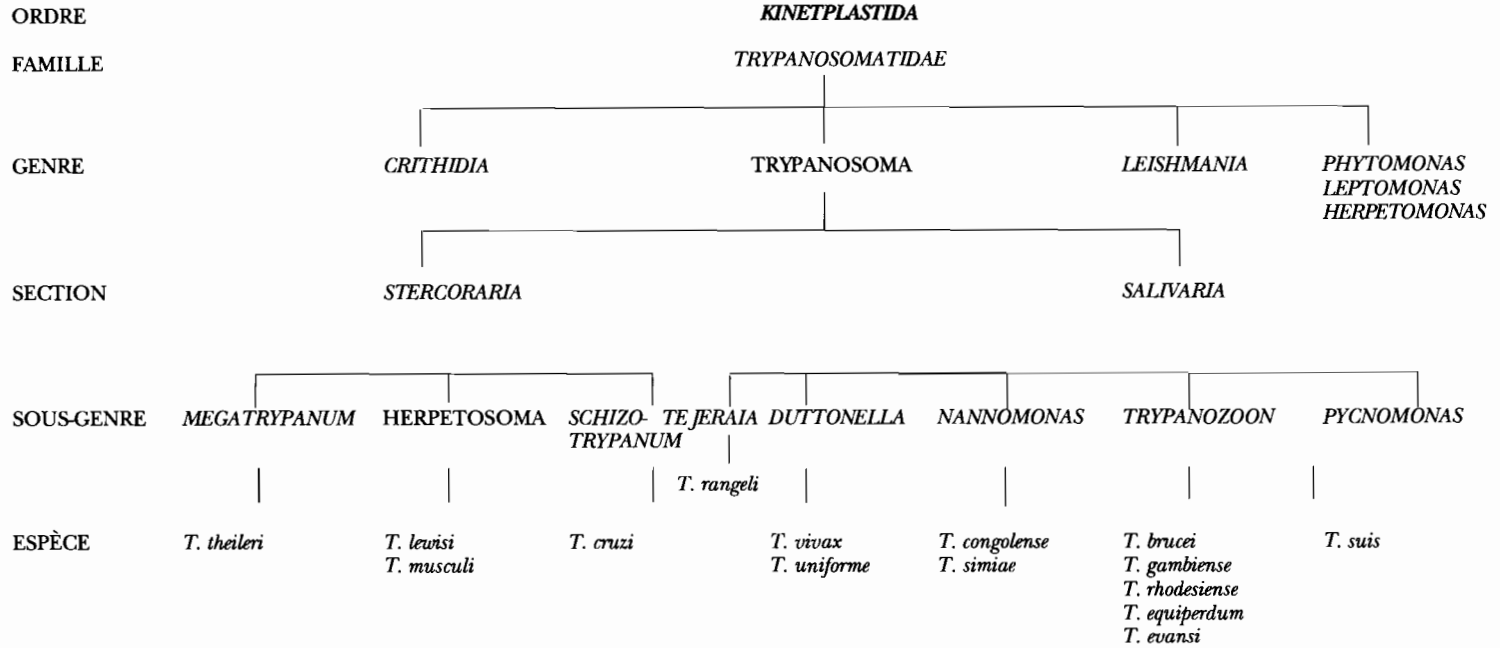
### 5.1. Description générale des *Salivaria*

La morphologie des parasites du genre *Trypanosoma* (longueur, épaisseur, positions respectives du noyau et du kinétoplaste) varie selon le stade auquel il se trouve. L'exemple de *T. gambiense* est présenté sur la figure 2.

**Stade sanguicole** : parasite de forme allongée, dont la taille moyenne est de 23 µm × 4 à 5 µm d'épaisseur, comprenant un corps en forme de feuille, avec un noyau central ou légèrement décalé, en avant ou en arrière, selon les espèces. À la partie postérieure se situe un kinétoplaste. Au-dessous prend naissance un flagelle, d'abord interne, qui se dégage du corps en remontant latéralement, pour soutenir une membrane ondulante. Ce kinétoplaste (mitochondrie non fonction-



Tableau 2 ■ Famille des Trypanosomatidae et genre Trypanosoma



D'après HOARE (1972), *The Trypanosomes of Mammals*, Blackwell Scientific Publication, Oxford et le rapport du comité mixte OMS-FAO sur la trypanosomose africaine (n° 635) 1979.

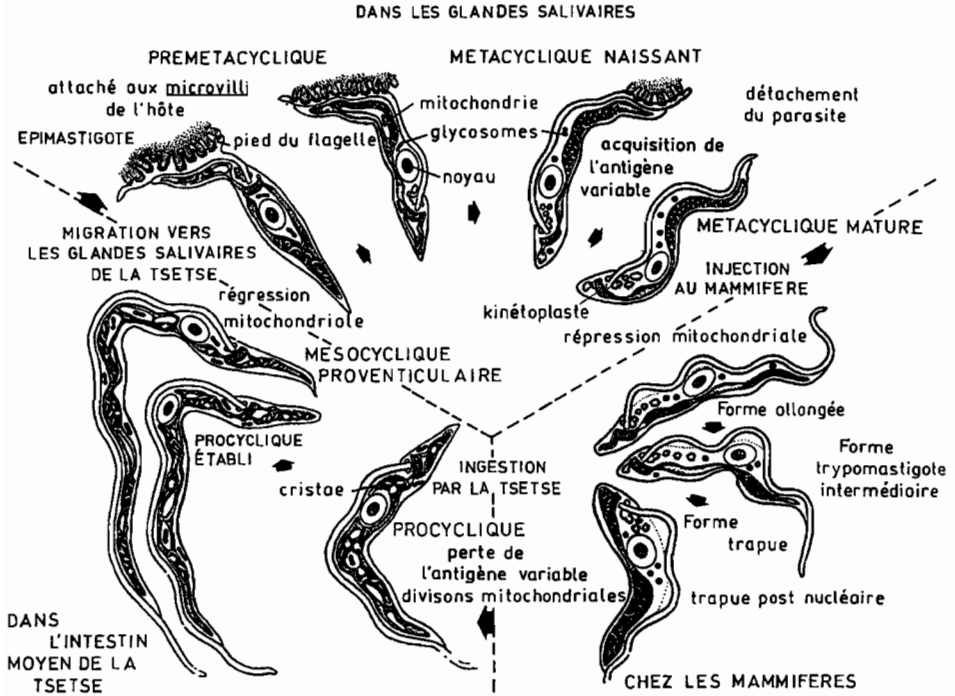


Figure 2 ■ Cycles de développement et biologie des trypanosomes pathogènes. d'après K. VICKERMAN. in : *British Medical Bulletin*, 1985. 41 : 105-116.

nelle à ce stade) possède un ADN formé d'un réseau de maxicercles (environ 10 à 100) et de minicercles (de 5 000 à 20 000).

Le flagelle gagne l'avant du corps où il peut, soit s'arrêter, soit se prolonger sous forme de flagelle libre. Ces formes, appelées trypomastigotes, se déplacent librement dans le sang. Elles s'y reproduisent en 6 heures par division binaire et longitudinale. Il existe un polymorphisme net avec des formes longues « slender », des formes intermédiaires et des formes ramassées « stumpy » qui, seules, se développeraient chez l'insecte.

**Stade chez l'insecte** : arrivé dans l'estomac de l'insecte, le trypanosome prend la forme procyclique avec augmentation de longueur, développement mitochondrial. Après un long périple, le trypanosome dans les glandes salivaires prend la forme épimastigote, légèrement plus courte que la précédente, avec noyau central et kinétoplaste prénucléaire. La membrane ondulante est plus réduite, le flagelle reste libre. Après plusieurs transformations, le trypanosome prendra la forme métacyclique infestante, avec répression mitochondriale, qui est « préadaptée » à la vie chez l'hôte mammifère.

Récemment, une reproduction sexuée a été montrée chez l'insecte, indiquant la possibilité d'échange de matériel génétique entre deux souches<sup>6</sup>.

6. W. GIBSON. Genetic exchange in *Trypanosoma brucei* : evidence for meiosis from analysis of a cross between drug-resistant transformants. *Mol. Biochem. Parasitology*. 1994. 64 : 241-252.

## 5.2. Sous-genres

Les *Salivaria* comprennent plusieurs sous-genres et plusieurs espèces pathogènes pour l'homme et les animaux.

5.2.1. – **Sous-genre *Trypanozoon***. La plus grande partie des flagellées de ce sous-genre est regroupée dans le « complexe *brucei* », qui comprend les deux trypanosomes pathogènes pour l'homme.

*T. brucei* est le grand responsable de la trypanosomose animale du bétail, chevaux et antilopes. Il provoque la nagana, non transmissible à l'homme.

*T. rhodesiense* et *T. gambiense* sont les agents de la trypanosomose humaine, la maladie du sommeil. Tous les parasites du complexe *brucei*, sont très polymorphes. Les symptômes de la maladie qu'ils provoquent sont similaires, bien que *T. rhodesiense* donne lieu à une affection plus rapide dans son évolution.

La sensibilité ou la résistance des trypanosomes vis-à-vis de sérums de différentes espèces permet de les différencier : le sérum humain lyse *T. brucei* mais ni *T. gambiense* ni *T. rhodesiense* ne sont lysés. En fait, en ce qui concerne *T. rhodesiense*, il existe des formes lysées par le sérum humain et des formes pathogènes pour l'homme qui ne le sont pas<sup>7</sup>.

La subdivision classique des trypanosomes du complexe *brucei* en trois sous-espèces (*T. b. brucei*, *T. b. gambiense*, *T. b. rhodesiense*) reste encore discutée, l'analyse de différents caractères biologiques, biochimiques ou génétiques n'apportant pas de critères distincts nets<sup>8</sup>. Ces analyses ont cependant permis d'individualiser un groupe I de *T. b. gambiense* homogène<sup>9</sup> (80 à 90 % des *T. b. gambiense* prélevés chez l'homme). Le groupe I en effet forme un ensemble particulier au sein du complexe *brucei*<sup>10</sup> avec des profils isoenzymatiques, des profils de séparation électrophorétique après fragmentation de l'ADN par des endonucléases de restriction (RFLP), et des amplifications par PCR qui permettent de le distinguer de *T. b. brucei* dans la majorité des foyers. Le groupe II de *T. b. gambiense*, hétérogène et comprenant des parasites prélevés chez l'homme et chez l'animal, se révèle plus virulent pour les rongeurs et présente des profils (isoenzymatiques et RFLP) différents. *T. b. brucei* et *T. b. rhodesiense* se révèlent très proches.

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) amplifiant le gène codant la VSG Antat 11.17 est capable de distinguer les *T. b. gambiense* de type I de *T. b. brucei* dans la majorité des foyers. Par contre, elle donne des résultats négatifs sur *T. b. rhodesiense*, *T. b. brucei* et le groupe II de *T. b. gambiense*<sup>11</sup>. Une autre sonde amplifiant une région d'ADN kinétoplastique semble également identifier le seul groupe I de *T. b. gambiense*<sup>12</sup>.

7. C. DE GREEF, E. CHIMFWEMBE, J. KIHANG'A WABACHA, E. BAJYANA SONGA, R. HAMERS. Only the serum-resistant bloodstream forms of *T. rhodesiense* express the serum resistance associated protein. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1992. **72** (suppl. 1) : 13-21.

8. F. MATHIEU-DAUDÉ, M. TIBAYRENC. Isozyme variability of *Trypanosoma brucei* s.l. : genetic, taxonomic and epidemiological significance. *Exp. Parasitol.* 1994. **78** : 1-19.

9. W.C. GIBSON. Will the real *T. b. gambiense* please stand up ? *Parasitology Today.* 1986. **2** : 255-257.

10. F. MATHIEU-DAUDÉ, A. BICART-SEE, M.-F. BOSSENO, S.-F. BRENIÈRE, M. TIBAYRENC. Identification of *Trypanosoma brucei gambiense* group I by a specific kinetoplast DNA probe. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994. **50** : 13-19.

11. T. BROMIDGE, W. GIBSON, K. HUDSON & P. DUKES. Identification of *Trypanosoma brucei gambiense* by PCR amplification of variant surface glycoprotein genes. *Acta Tropica* 1993. **53** : 107-119.

12. F. MATHIEU-DAUDÉ, A. BICART-SEE, M.-F. BOSSENO, S.-F. BRENIÈRE & M. TIBAYRENC. Identification of *Trypanosoma brucei gambiense* group I by a specific kinetoplast DNA probe. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994. **50** : 13-19.

Bien que ne reposant pas sur des bases phylogénétiques bien établies, cette subdivision en trois sous espèces *T.b. brucei*, *T.b. gambiense*, *T.b. rhodesiense* est encore très utilisée. Par souci d'uniformité et de respect de la terminologie binominale, ils seront néanmoins dénommés respectivement *T. brucei*, *T. gambiense* et *T. rhodesiense*.

### 5.2.2. Sous-genre *Nannomonas*

Il comprend *T. congolense* et *T. simiae*, agents des trypanosomoses du bétail, du chien, du porc, du chameau. Ces parasites provoquent une infection aiguë ou chronique. Le premier est polymorphe, le second est monomorphe.

### 5.2.3. Sous-genre *Pycnomonas*

Il est représenté par *T. suis* et provoque une infection chronique du porc. Il est monomorphe et trapu.

La différenciation des sous-genres est basée sur le polymorphisme apparent dans le sang de l'hôte vertébré. Le déroulement de la maladie, la spécificité de l'hôte et la susceptibilité des hôtes expérimentaux viennent heureusement aider cette différenciation difficile.

Mais, à l'heure actuelle, c'est surtout l'analyse antigénique, voire l'analyse de l'ADN, qui permet de porter un diagnostic de sous-genre, voire d'espèce<sup>13</sup>.

### 5.2.4. Sous-genre *Duttonella*

L'espèce la plus répandue, *T. vivax*, se rencontre dans toute l'aire de répartition des glossines mais aussi en Amérique du Sud et aux Antilles, où elle est transmise mécaniquement par des stomoxes et des tabanidés. Chez les ruminants, elle provoque une parasitose sévère.

## 5.3. Constitution antigénique

Ces vingt dernières années ont permis de mettre à jour la constitution antigénique des trypanosomes responsables de la maladie du sommeil. Les études entreprises autorisent une meilleure compréhension des processus pathogènes de l'affection, ainsi qu'un perfectionnement et une simplification des diagnostics que ne permettaient pas les méthodes classiques.

On considère actuellement qu'il existe deux groupes principaux d'antigènes trypanosomiens, les antigènes de surface, présents dans la membrane, et les antigènes communs, localisés dans le cytoplasme et le noyau.

### 5.3.1. Antigènes de surface

Chaque clone de trypanosome (ou variant) est caractérisé par une glycoprotéine spécifique, appelée « variant surface glycoprotein » (VSG), qui forme une couche monomoléculaire sur la surface du trypanosome ( $10^6$ - $10^7$  molécules/trypanosome), visible en microscopie électronique comme un manteau de 12-15 nm. Cette glycoprotéine d'environ 60 kDa, très antigénique, est tou-

13. G. HIDE, A. TAIT. The molecular epidemiology of parasites. *Experientia*. 1991. 47 (2) : 128-142.

jours présente sur les formes parasitaires des mammifères mais elle disparaît dans l'intestin de la mouche et ne réapparaît qu'au stade métacyclique infestant (3 semaines après).

Ce manteau est une adaptation à la vie chez le mammifère, il protège vis-à-vis des mécanismes de défense non spécifiques (voie alterne du complément, phagocytose) et surtout vis-à-vis des défenses spécifiques : une modification de quelques acides aminés dans la séquence primaire de la VSG entraîne une VSG immunologiquement différente. Ce remplacement d'une VSG par une autre, phénomène appelé variation antigénique, repose sur des changements de séquence des acides aminés qui sont dus à des réarrangements dans le génome<sup>14</sup>.

Ce réarrangement se produit spontanément à une fréquence de  $10^{-4}$  à  $10^{-6}$  par division et permet l'apparition d'un nouveau clone de trypanosome (ou variant antigénique) (figure 3).

La virulence des souches est fonction de cette richesse en variants antigéniques. Lorsque les anticorps induits par le premier variant (en principe le plus virulent) ont provoqué sa disparition (en même temps qu'une crise trypanolytique), un second variant (un peu moins virulent) apparaît dans la population de trypanosomes restants, d'où nouvelle crise, et ainsi de suite<sup>15</sup>.

Par ce mécanisme, *T. brucei* et *T. rhodesiense* provoquent une maladie aiguë, occasionnant souvent la mort en période lymphaticosanguine, alors que la présence de *T. gambiense* se traduit par un parasitisme mieux supporté et une maladie d'allure chronique, amenant le décès à longue échéance.

### 5.3.2. Antigènes communs

Ce sont souvent des antigènes cytoplasmiques et nucléiques, contenus à l'intérieur de la cellule, qui ne possèdent pas de variant. Ils sont détectables par les méthodes sérologiques classiques (agglutination, précipitation). Leur constitution est nucléoprotéique. Ils sont libérés dans le courant sanguin à l'occasion des crises trypanolytiques. Ils ne sont pas forcément spécifiques du complexe *brucei*, encore moins de ses sous-espèces.

### 5.4. Culture des trypanosomes

Les différents stades du développement des trypanosomes ont pu être réalisés *in vitro*. En ce qui concerne les formes trypomastigotes, les premiers essais fructueux ont été réalisés par Hirumi *et al.*<sup>16</sup> (1977) à l'aide de cellules nourricières. Différents types cellulaires ont été employés.

Le milieu le plus utilisé est le milieu synthétique MEM (*Eagle's Minimum Essential Medium*) enrichi en sérum (10 à 15 %). La culture, effectuée dans des récipients appropriés (boîtes à culture, plaques à godets...), est incubée à 37 °C en atmosphère à 5 % de CO<sub>2</sub>.

#### Milieu essentiel minimum (MEM)

– **Sels inorganiques** : CaCl<sub>2</sub> 2H<sub>2</sub>O : 264 mg/l, KCl : 400 mg/l, MgSO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O : 200 mg/l, NaCl : 6 800 mg/l, NaHCO<sub>3</sub> : 2 200 mg/l, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 2H<sub>2</sub>O : 158 mg/l.

14. G.A.M. CROSS. Cellular and genetic aspects of antigenic variation in trypanosomes. *Annu. Rev. Immunol.* 1990, **8** : 83-110.

15. E. PAYS. Variation antigénique des trypanosomes africains. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* 1990, **65** : 5-10.

16. H. HIRUMI, J.J. DOYLE, K. HIRUMI. African trypanosomes : cultivation of animal-infective *Trypanosoma brucei in vitro*. *Science.* 1977, **202** : 763-765.

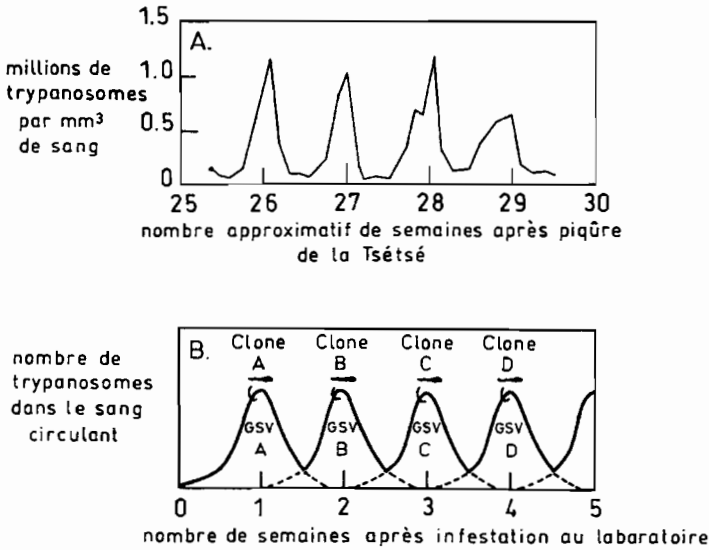


Figure 3 ■ A : Évolution de la parasitémie chez l'homme après piqûre par une glossine. d'après ROSS et THOMPSON (1910).

B : Succession des différents variants antigéniques dans le temps. GSV : Glycoprotéine de Surface Variable. d'après DONELSON. Antigenic variation in African trypanosomes. *Contrib. Microbiol Immunol.* 1987, 8 : 138-175

- **Autres composants** : D-Glucose : 2 000 mg/l, Rouge de Phénol : 10 mg/l.
- **Acides aminés** : L-Arginine HCl : 126 mg/l, L-Cystine : 24 mg/l, L-Histidine HCl H<sub>2</sub>O : 42 mg/l, L-Isoleucine : 52 mg/l, L-Lysine HCl : 73 mg/l, L-Méthionine : 15 mg/l, L-Phénylalanine : 32 mg/l, L-Thréonine : 48 mg/l, L-Tryptophane : 10 mg/l, L-Tyrosine : 36 mg/l, L-Valine : 46 mg/l.
- **Vitamines** : Pantothénate de Calcium : 1 mg/l, Chlorure de Choline : 1 mg/l, Acide Folique : 1 mg/l, i-Inositol : 2 mg/l, Nicotinamide : 1 mg/l, Pyridoxal HCl : 1 mg/l, Riboflavine : 0,10 mg/l, Thiamine HCl : 1 mg/l.

Les sérums de nombreux mammifères ont été utilisés avec succès, en particulier ceux de lapin et de cheval. Il y a une énorme variabilité dans l'aptitude des sérums à permettre la croissance des trypanosomes *in vitro* et le choix du lot de sérum représente une étape capitale.

Ultérieurement, des cultures sans cellules nourricières ont été réalisées en ajoutant au milieu, soit la L-cystéine<sup>17</sup>, soit le 2-mercapto-éthanol<sup>18</sup>, préalable-

17. M. DUSZENKO, M.-A. FERGUSON, G.-S. LAMONT, M.-R. RIFKIN, G. M. CROSS Cysteine eliminates the feeder cell requirement for cultivation of *Trypanosoma brucei* bloodstream forms *in vitro*. *J. Exp. Med.* 1985, 162 : 1256-1263.

18. T. BALTZ, D. BALTZ, Ch. GIROUD, J. CROCKETT. Cultivation in a semi-defined medium of animal infective forms of *Trypanosoma brucei*, *T. equiperdum*, *T. evansi*, *T. rhodesiense* and *T. gambiense*. *EMBO. J.* 1985, 4 : 1273-1277.

ment utilisé pour les trypanosomes murins<sup>19</sup>. Plus récemment, l'addition de bathocuproïne sulfate s'est révélée intéressante<sup>20</sup>.

En ce qui concerne les nombreuses formes observées chez le vecteur, elles peuvent également être obtenues *in vitro*. Selon les conditions de culture et les souches de trypanosomes employées, les différentes formes ont été obtenues.

Différents milieux et l'addition de cellules ou d'organes d'insectes ont été employés. L'incubation est effectuée à 28 °C et le milieu le plus utilisé est le **Milieu SM-77 de Cunningham (1977)**<sup>21</sup> :

– **Sels minéraux** : NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> : 53 mg/l, MgCl<sub>2</sub> 6H<sub>2</sub>O : 304 mg/l, MgSO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O : 370 mg/l, KCl (anhyd.) : 298 mg/l, CaCl<sub>2</sub> 2H<sub>2</sub>O : 15 mg/l.

– **Sucres** : Glucose : 70 mg/l, Fructose : 40 mg/l, Sucrose : 40 mg/l.

– **Acides organiques** : acide malique : 67 mg/l, acide acétoglutarique : 37 mg/l, acide fumarique : 5,5 mg/, Succinic : 6,0 mg/l.

– **Amino acides** : Alanine : 200 mg/l, DL-Alanine : 109 mg/l, L-Arginine : 44 mg/l, L-Asparagine : 24 mg/l, L-acide aspartique : 11 mg/l, L-Cystéine HCl : 8,0 mg/l, L-Cystine : 3,0 mg/l, L-acide glutamique : 25 mg/l, L-Glutamine : 164 mg/l, Glycine : 12 mg/l, L-Histidine : 16 mg/l, DL-Isoleucine : 9,0 mg/l, L-Leucine : 9,0 mg/l, L-Lysine : 15 mg/l, DL-Méthionine : 20 mg/l, L-Phénylalanine : 20 mg/l, L-Proline : 690 mg/l, DL-Sérine : 20 mg/l, L-Taurine : 27 mg/l, DL-Thréonine : 10 mg/l, L-Tryptophan : 10 mg/l, L-Tyrosine : 20 mg/l, DL-Valine : 21 mg/l, Mélange vitaminé BME (100 fois concentré) : 10 ml/l, Rouge de phénol (0,5 %) 0,4 mg/l.

Différentes modifications du milieu SM-77 de Cunningham ont été proposées, le **milieu SDM-79 de Brun et Schonberger (1981)**<sup>22</sup> en particulier, dans lequel l'addition de citrate ou de cis-aconitate entraîne une bonne transformation des trypanomastigotes en formes procycliques.

MEM, poudre (GIBCO F-14) : 7,0 g, Milieu 199 poudre (KC Biologique DM-310), avec sels de Earle : 2,0 g, MEM acides aminés (50 x), sans L-glutamine (GIBCO : 8,0 ml, MEM non essentiel amino acide (100 fois concentré) GIBCO : 6,0 ml, Glucose : 1,0 g, HEPES : 8,0 g, MOPS : 5,0 g, NaHCO<sub>3</sub> : 2,0 g, tri-Na-Citrate (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>7</sub> 2H<sub>2</sub>O) : 588 mg, Na-pyruvate : 100 mg, L-Alanine : 200 mg, L-Arginine : 100 mg, L-Glutamine : 300 mg, L-Méthionine : 70 mg, L-Phénylalanine : 80 mg, L-Proline : 600 mg, L-Sérine : 60 mg, L-Taurine : 160 mg, L-Thréonine : 350 mg, L-Tyrosine : 100 mg, Adénosine : 10 mg, Guanosine : 10 mg, Glucosamine-HCl : 50 mg, acide folique : 4,0 mg, p-Aminobenzoïque acide : 2,0 mg, Biotine : 0,2 mg, eau distilléeq.s.p./1 litre.

## 5.5. Entretien et conservation des souches de parasites

Les parasites peuvent être inoculés à l'animal, le plus souvent rats et souris. Le rat de gambie (*Cricetomys gambianus*) est un hôte excellent.

Après s'être assuré que l'animal ne porte pas ses parasites naturels (*T. lewisi* pour le rat, *T. musculi* pour la souris), l'inoculation s'effectue le plus souvent par voie intrapé-

19. J.W. ALBRIGHT, J.F. ALBRIGHT. *In vitro* growth of *Trypanosoma musculi* in cellfree medium conditioned by rodent macrophages and mercapto-ethanol. *Int. J. Parasitol.* 1980. **10** : 137-142.Y.

20. YABU, T. TAKAYANAGI & S. SATO. Long-term culture and cloning system for *Trypanosoma brucei gambiense* bloodstream forms in semi-defined medium *in vitro*. *Parasitol. Res.* 1989. **76** : 93-97.

21. I. CUNNINGHAM. New culture medium for maintenance of tsetse tissues and growth of trypanosomatids. *Journal of Protozoology.* 1977. **24** : 325-329.

22. R. BRUN, M. SCHONENBERGER. Stimulating effect of citrate and cis-aconitate on the transformation of *Trypanosoma brucei* bloodstream forms to procyclic forms *in vitro*. *Zeitschrift für Parasitenkunde.* 1981. **66** : 17-24.

ritonéale. Le prélèvement d'une goutte de sang à la queue de l'animal (rat, souris) puis son examen au microscope doivent commencer 3 jours après l'injection.

Les parasites obtenus en quantité suffisante peuvent être cryoconservés. Les parasites du sang sont mélangés à parts égales avec une solution contenant 15 % de glycérol et distribués dans des tubes à congélation. Ceux-ci sont placés dans une boîte en polystyrène hermétiquement fermée à  $-80^{\circ}\text{C}$ , puis congelés dans l'azote liquide 24 heures après.

## 6. Cycle évolutif des parasites du complexe *brucei*

Les trois parasites de ce complexe, *T. brucei*, *T. gambiense*, *T. rhodesiense*, ont un cycle évolutif identique, divisé en deux stades.

### 6.1. Stade chez l'homme

Peu après la piqûre infestante de la glossine, l'homme développe un chancre d'inoculation, « furoncle » sans tête qui passe souvent inaperçu et dans lequel grouillent des formes monomorphes de type long et effilé ( $30\text{-}35\ \mu\text{m}$ ) *figure 4*.

Entre le 5<sup>e</sup> et le 20<sup>e</sup> jour, le parasite passe dans le sang et le système lymphatique. On y trouve alors :

- des formes longues (déjà citées) avec flagelle libre,
- des formes courtes ( $12\ \text{à}\ 15\ \mu\text{m}$ ) sans flagelle libre,
- des formes intermédiaires (Hoare), de  $23\ \mu\text{m}$  de longueur, avec flagelle libre toujours présent.

Un tel polymorphisme est caractéristique du complexe *brucei*. Seules les formes courtes seraient infectantes pour l'insecte vecteur.

Du système lymphaticosanguin, les trypanosomes se disséminent dans tout l'organisme et, notamment, dans le système céphaloméningé (1 mois à plusieurs années après).

### 6.2. Stade chez la glossine

Les glossines peuvent se contaminer lors de leur premier repas sanguin.

Les glossines des deux sexes piquent l'animal comme l'homme. Le sang est ingéré à la suite de la piqûre d'une structure appelée haustellum ou proboscis (pour plus de détails, voir § 9.1 : prise de nourriture et appareil digestif).

Au moment du repas sur un hôte infecté, la glossine ingère les trypanosomes qui vont suivre le trajet du sang : œsophage, jabot, puis jabot et intestin à l'intérieur de la membrane péritrophique<sup>23</sup>. Les avis diffèrent sur la suite du circuit parcouru par le trypanosome (voir § 13.1).

À la fin de ce cycle, au niveau des parois des glandes salivaires, les épimastigotes s'accrochent par leurs flagelles et se transforment en formes « métacycliques » (métamastigotes sans flagelle libre) infestantes avec réapparition de la glycoprotéine variable de surface (VSG), qui demeurent en attente de la prochaine piqûre.

23. C. LAVEISSIÈRE. *Les glossines. Guide de formation et d'information*. OMS. sér. lutte antivectorielle. Division BVL. 1988.



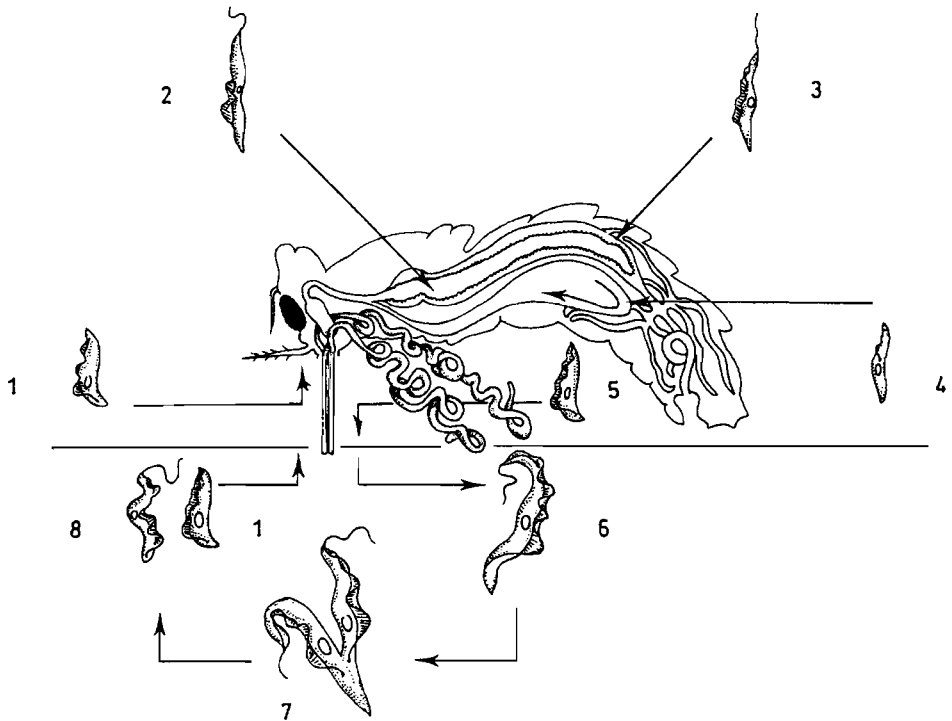


Figure 4 ■ Cycle évolutif de *T. gambiense* dans la glossine :

1 : Formes trypomastigotes sanguicoles.

2-3 : Formes trypomastigotes ingérées par la glossine, à l'intérieur de la membrane péritrophique.

4 : Formes épimastigotes, se multipliant chez l'insecte dans l'intestin moyen (estomac) à l'extérieur de la membrane péritrophique après l'avoir traversée, dans le proventricule et dans les glandes salivaires.

5 : Formes métacycliques infestantes (métamastigotes) apparaissant dans les glandes salivaires à partir du 21<sup>e</sup> jour.

La durée totale du stade chez la glossine varie entre 15 et 35 jours, durant lequel la femelle doit se nourrir activement pour mener sa ponte à bien (une piqûre tous les deux jours). La glossine demeure infestante pour le reste de sa vie (en moyenne six mois).

Les conditions d'infection des glossines sont tellement complexes que très peu sont trouvées infectées dans la nature<sup>24</sup>, par examen microscopique : 1 à 2 pour 1 000 dans certains foyers en activité. Cependant, un pourcentage beaucoup plus élevé de glossines infestées (de l'ordre de 5-10 %) est retrouvé en utilisant la PCR et parfois plus<sup>25</sup>. Le nombre de trypanosomes métacycliques introduits dans l'organisme humain est variable. Il peut atteindre quelques milliers (Hoare).

24. K.D. MASIGA, A.J. SMITH, P. HAYES, J.J. BROMIDGE, W.C. GIBSON. Sensitive detection of trypanosomes in tsetse flies by DNA amplification *Int. J. Parasitol.* 1992. **22** : 908-918.

25. A. N'ZILA MOUANDA. Détection et identification de trypanosomes africains par les techniques d'hybridation moléculaire et d'amplification génique. *Thèse Sciences (Montpellier 2)* 1995 : 185 p. 2 fig.

## LES TRYPANOSOMES ET LES TSÉ-TSÉ

### 7. Les vecteurs

Les glossines ou mouches tsé-tsé, nom donné par les membres de la tribu des Sechuana, sont des Diptères brachycères Muscidae, de la sous-famille des Glossininae, dont il n'existe qu'un genre, le genre *Glossina* (figures 5 et 6). Certains auteurs estiment qu'elles appartiennent à une famille distincte : celle des Glossinidae.

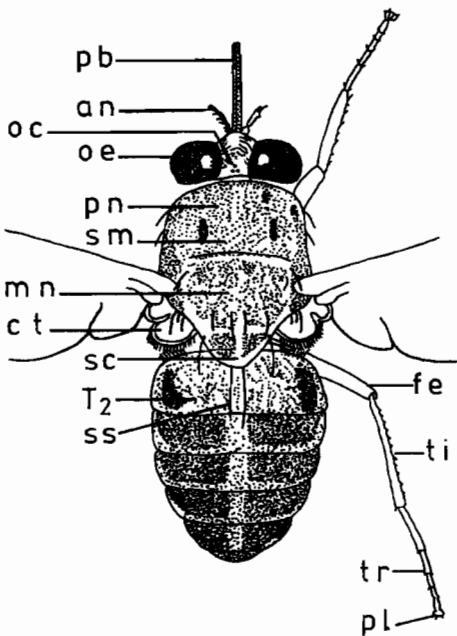
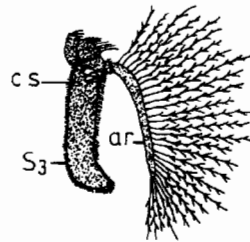


Figure 5 ■ Vue dorsale d'une glossine (*Glossina pallidipes*), d'après J.-N. POLLOCK. Training manual for tsetse control personnel. F.A.O. 1982. 280 p. an : antenne, ct : cuillerons thoraciques, fe : fémur, mn : mésonotum, oc : ocelles, oe : œil, pb : proboscis, pl : pulville, pn : pronotum, sc : scutellum, sm : suture médiane, ss : soies scutellaires, T<sub>2</sub> : tergite abdominal 2, ti : tibia, tr : tarses.

Figure 6 ■ Antenne de glossine. d'après C. LAVEISSIÈRE. « Les glossines vectrices de la trypanosomiase humaine africaine ». 1988. doc. WHO/VBC/88. 958. 91 p. 19 fig. ar : arista, cs : crypte sensorielle, s<sub>3</sub> : segment 3 de l'antenne.



Bien qu'on ait retrouvé des glossines fossiles dans les argiles schisteuses miocènes du Colorado, ce genre est actuellement limité à la région afrotropicale. Sa présence nocive a une importance économique considérable du fait des trypanosomoses animales. Mais les glossines transmettent aussi une endémie redoutable : la maladie du sommeil. Celle-ci, mortelle en l'absence de

traitement, a fait des ravages dans les populations africaines. En Afrique occidentale, on a pu dépister, entre 1931 et 1952, 388 250 malades. La prévalence, qui atteint 8,6 % en 1934, sera abaissée à 0,16 % en 1952 et à 0,07 % en 1970, grâce aux campagnes de lutte et de traitement systématiques.

À l'heure actuelle, l'OMS estime que plus de 100 millions d'individus sont exposés au risque trypanique. Entre 1976 et 1983, on a dépisté 87 062 malades, mais ce chiffre est certainement inférieur à la réalité compte tenu de l'absence de dépistages exhaustifs et des difficultés rencontrées pour les réaliser correctement. La maladie du sommeil reste toujours à redouter du fait de la libre circulation des individus, sans contrôle sanitaire, favorisant ainsi la dissémination du parasite. Son augmentation reste à craindre du fait que les moyens logistiques et financiers nécessaires sont sans commune mesure avec ceux dont disposent les services de santé des pays concernés.

### 7.1. Systématique<sup>26</sup>

La morphologie générale des glossines est celle des mouches. Elles présentent une trompe piqueuse comme les Stomoxydinae, une sous-famille de Muscides piqueurs, dont néanmoins elles se séparent par de nombreux caractères (figure 7) :

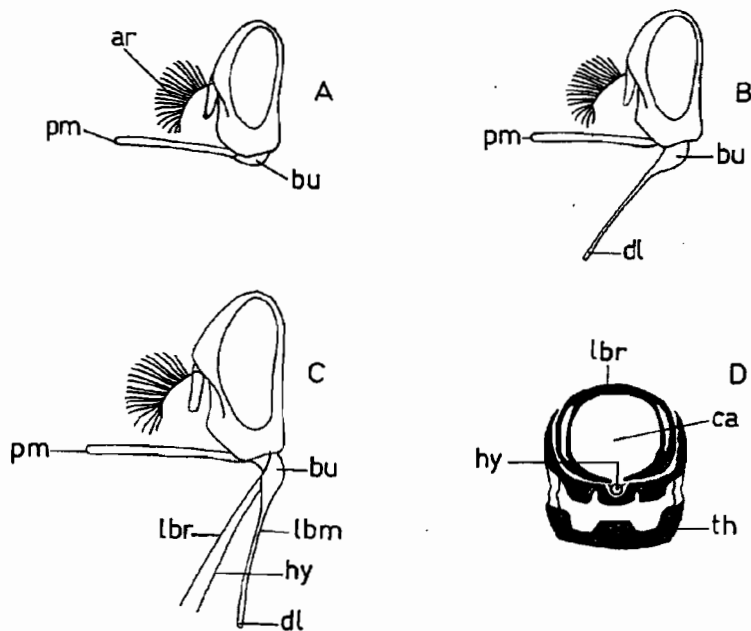


Figure 7 ■ Tête de glossine, d'après *Manuel de la lutte contre la mouche tsé tsé*. Volume 1. FAO. 1982. 308 p.

A - Pièces buccales au repos. B - Trompe abaissée (position de piqûre).

C - Pièces buccales écartées. D - Coupe de la trompe.

ar : arista, bu : bulbe, ca : canal alimentaire, dl : dents labellaires, hy : hypopharynx, lbr : labre, pm : palpe maxillaire, th : theca.

26. Une clé de détermination des espèces du genre *Glossina* est donnée in : C. LAVEISSIÈRE. XV. *Les glossines vectrices de la trypanosomose humaine africaine. Biologie et contrôle*. Org. Mond. Santé. Document VBC/88/958. 91 p. 21 fig.

- une trompe droite, allongée et grêle présentant un bulbe à sa base ;
- une arista antennaire portant des soies plumeuses sur sa face supérieure ;
- une cellule sur les ailes, délimitée par les troisième et quatrième nervures longitudinales, en forme de hache (*figure 8*) ;
- des ailes, sur l'animal vivant au repos, se recouvrant complètement l'une l'autre à la manière des lames d'une paire de ciseaux.

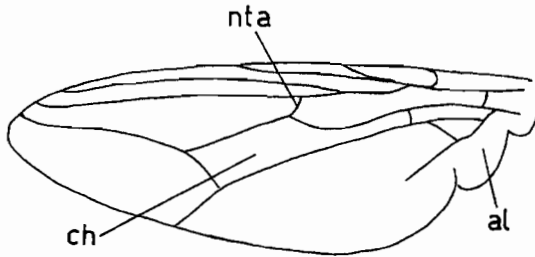


Figure 8 ■ Aile de glossine. d'après C. LAVEISSIÈRE. 1988. doc. WHO/VBC/88. 958. 91 p. 19 fig. al : allula, ch : cellule en hache, nta : nervure transverse antérieure.

Chez les glossines, les deux sexes sont hémato-phages, alors que chez la plupart des diptères piqueurs, seule la femelle se nourrit de sang.

Trente et une espèces ou sous-espèces sont reconnues. Elles peuvent être classées en 3 sous-genres ou « groupes d'espèces » selon les auteurs (*tableau 3*) :

- sous-genre *Nemorhina* (ou groupe *palpalis*), 5 espèces et 7 sous-espèces ;
- sous-genre *Glossina* (ou groupe *morsitans*), 5 espèces et 3 sous-espèces ;
- sous-genre *Austenina* (ou groupe *fusca*), 13 espèces et 4 sous-espèces.

La liste complète est présentée dans le *tableau 4*.

Il existe une clé informatisée<sup>27</sup> d'identification des espèces et sous-espèces de glossines. Ce logiciel permet l'identification assistée par ordinateur à l'aide de 64 critères morphologiques et écologiques.

*Trypanosoma gambiense* et *Trypanosoma rhodesiense* peuvent se développer expérimentalement dans de nombreuses espèces de glossines. Cependant, dans les conditions naturelles, la transmission est limitée en pratique à 7 espèces.

Quatre espèces, appartenant au groupe *palpalis*, transmettent *T. gambiense* :

- *Glossina palpalis* et sous-espèces
- *Glossina tachinoides*
- *Glossina fuscipes* et sous-espèces
- *Glossina caliginea*.

Trois espèces, appartenant au groupe *morsitans*, transmettent *T. rhodesiense* : *Glossina morsitans*, *Glossina swynnertoni*, *Glossina pallipides*.

En réalité, cette règle dépend des conditions épidémiologiques locales. Ainsi, en Ouganda et au Zaïre, le type rhodésien est transmis, entre autres, par *Glossina fuscipes*.

27. J. BRUNHES, D. CUISANCE, B. GEOFFROY, J.-P. HERVY, J. LEBBE. Les glossines ou mouches Tsé-Tsé. Glossine Expert : Logiciel d'identification. Manuel illustré d'identification. ORSTOM, CIRAD-EMVT, Université Paris VI. 1994. 160 p.

Tableau 3 ■ Principales espèces du genre *Glossina* vectrices des trypanosomoses humaines africaines

GENRE	GROUPE (sous-genre)	ESPÈCES	HYGROPHILIE
<i>GLOSSINA</i>	<i>FUSCA</i> ( <i>Austenina</i> )	13 espèces (sans importance dans la transmission de la trypanosomose humaine).	
	<i>PALPALIS</i> ( <i>Nemorhina</i> ) vecteur de <i>T. gambiense</i>	<i>G. palpalis</i> *	++
		<i>G. tachinoides</i>	+
		<i>G. fuscipes</i> * +	++
		<i>G. caliginea</i>	++
		<i>G. pallicera</i> « non vectrice pour la trypanosomose humaine »	
	<i>MORSITANS</i> ( <i>Glossina</i> ) vecteur de <i>T. rhodesiense</i>	<i>G. morsitans</i> *	-
		<i>G. swynnertoni</i>	-
		<i>G. pallidipes</i>	-
			il existe 2 autres espèces « non vectrices pour la trypanosomose humaine »

\* plusieurs sous-espèces ont été décrites.

+ également vecteur de *T. rhodesiense*.

Tableau 4 ■ Liste des espèces et sous-espèces de glossines avec mention des auteurs et des dates de description

**GENRE *GLOSSINA* WIEDEMANN, 1830**

**Sous-genre *Austenina* Townsend, 1921**

<i>G. brevipalpis</i>	Newstead, 1910
<i>G. frezili</i>	Gouteux, 1988
<i>G. fusca congolensis</i>	Newstead et Evans, 1921
<i>G. fusca fusca</i>	Walker, 1849
<i>G. fuscipleuris</i>	Austen, 1911
<i>G. haningtoni</i>	Newstead et Evans, 1922
<i>G. longipennis</i>	Corti, 1895
<i>G. medicorum</i>	Austen, 1911
<i>G. nashi</i>	Potts, 1955
<i>G. nigrofusca hopkinsi</i>	Van Emden, 1944
<i>G. nigrofusca nigrofusca</i>	Newstead, 1910
<i>G. schwetzi</i>	Newstead et Evans, 1921
<i>G. severini</i>	Newstead, 1913
<i>G. tabaniformis</i>	Westwood, 1850
<i>G. vanhoofi</i>	Henrard, 1952

**Sous-genre *Glossina* (Zumpt, 1935)**

<i>G. austeni</i>	Newstead, 1912
<i>G. longipalpis</i>	Wiedemann, 1830
<i>G. morsitans centralis</i>	Machado, 1970
<i>G. morsitans morsitans</i>	Westwood, 1850
<i>G. morsitans submorsitans</i>	Newstead, 1910
<i>G. pallidipes</i>	Austen, 1903
<i>G. swynnertoni</i>	Austen, 1923

**Sous-genre *Nemorhina* Robineau-Desvoidy, 1830**

<i>G. caliginea</i>	Austen, 1911
<i>G. fuscipes fuscipes</i>	Newstead, 1910
<i>G. fuscipes martinii</i>	Zumpt, 1935
<i>G. fuscipes quanzensis</i>	Pires, 1948
<i>G. pallicera newsteadi</i>	Austen, 1929
<i>G. pallicera pallicera</i>	Bigot, 1891
<i>G. palpalis gambiensis</i>	Vanderplank, 1949
<i>G. palpalis palpalis</i>	(Robineau-Desvoidy, 1830)
<i>G. tachinoides</i>	Westwood, 1850

## 7.2. Répartition des espèces

Plusieurs facteurs biotiques et abiotiques empêchent les glossines de s'installer ou d'atteindre certaines régions.

Les principales causes limitantes de l'extension du genre sont :

- un climat trop chaud (sahélien ou subsahélien), comme un climat froid (altitude), ne permettent pas à l'imago de satisfaire ses besoins en nourriture, soit en les exagérant, soit en modifiant le rythme d'activité. De plus, les stades pré-imaginaux peuvent difficilement aboutir au stade adulte dans ces conditions ;

- une pluviosité trop faible, comme les fortes températures, limite l'extension de certaines espèces particulièrement sensibles à l'hygrométrie. La limite Nord de *G. palpalis* et de *G. fuscipes* est déterminée à la fois par une température inférieure à 27°C et par un déficit de saturation en vapeur d'eau de 14 mm Hg.

Le facteur végétation, lui-même étroitement lié au climat, détermine la nature du peuplement glossinien. Il s'agit là d'une adaptation aux facteurs abiotiques (température, humidité, luminosité, facilité de vol) découlant de la nature et de la densité de la voûte forestière et du sous-bois, mais aussi aux facteurs biotiques tels que la nourriture.

Le facteur nourriture est la cause première de la restriction de l'aire de distribution des tsé-tsé, d'un point de vue quantitatif, mais aussi qualitatif : la rareté, voire la disparition presque totale des mammifères ou des reptiles, entraîne à court terme l'extinction des glossines. Et l'absence des hôtes préférés d'une espèce empêche son installation si elle ne peut faire preuve d'opportunisme alimentaire.

La conjonction d'un ou de plusieurs de ces facteurs a des conséquences sur l'extension des tsé-tsé, mais aussi sur la restriction spatiale de leur distribution. Ainsi, en zone de savane, les glossines dites riveraines sont limitées aux galeries forestières où elles trouvent des conditions optimales de survie.

### 7.2.1. Répartition géographique des espèces du sous-genre *Nemorhina* (syn. groupe *palpalis*)

Particulièrement sensibles aux effets du climat, les espèces de ce sous-genre sont cependant très largement répandues en Afrique. Elles trouvent dans les régions forestières des zones idéales du fait des conditions climatiques et de la disponibilité des hôtes. Elles bénéficient également, particulièrement en Afrique occidentale, en zone de savane, de l'abri des galeries forestières bordant rivières et ruisseaux. Elles parviennent enfin à supporter des conditions sévères grâce à un opportunisme alimentaire très marqué, qui leur permet de modifier leur régime et de survivre, même si les besoins qualitatifs ne sont pas entièrement satisfaits. La plupart des espèces de ce sous-genre, contrairement aux autres, fréquentent généralement le même espace que l'homme, devenant de plus en plus strictement synanthropiques (vivant dans l'environnement immédiat de l'homme), ce qui fait d'elles une menace en matière de santé humaine.

La distribution géographique des espèces vectrices du sous-genre *Nemorhina* se fait ainsi (figure 9) :

- *Glossina palpalis* vit dans les régions humides d'Afrique occidentale, du Sénégal au Cameroun, ainsi qu'au Sud, le long de la côte, jusqu'en Angola (voir carte). La première sous-espèce : *G. p. gambiensis* occupe les zones de savane ouest-africaines du Sénégal à la frontière du Congo. La seconde sous-espèce : *G. p. palpalis*, se retrouve de l'ouest Angola jusqu'au Bénin et dans la zone forestière de l'Afrique de l'Ouest jusqu'au Liberia. Leurs capacités vectorielles sont identiques.

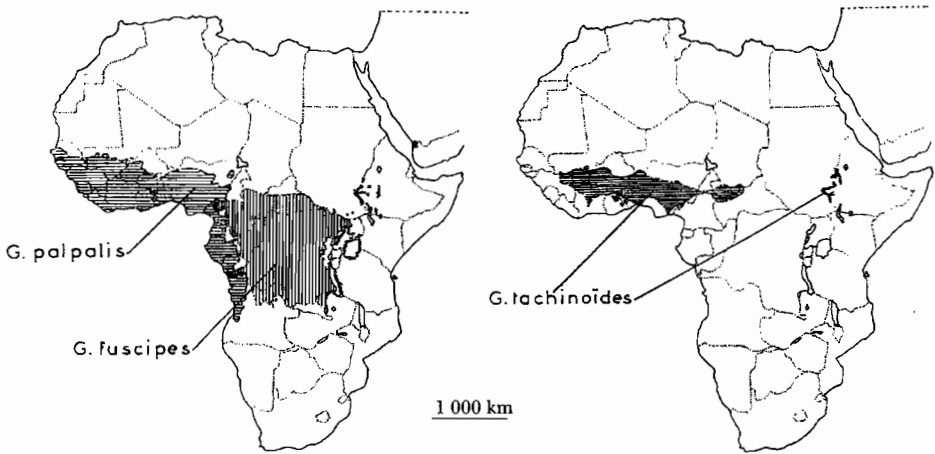


Figure 9 ■ Distribution des trois principales espèces de glossines du groupe *palpalis*, d'après J. BRUNHES, D. CUISANCE, B. GEOFFROY, J.-P. HERVY, J. LEBBE. Les glossines ou mouches tsé tsé, Orstom, CIRARD-EMVT, Université Paris VI : Glossine Expert : logiciel d'identification. Manuel illustré d'identification. 1994. 160 p.

- *Glossina tachinoïdes* se répartit dans une large zone, allant de la Guinée à la République Centrafricaine avec, plus à l'Est de petites zones isolées sur la frontière soudano-éthiopienne. Au Nigeria et au Tchad, cette espèce peut se rencontrer plus au Nord que *G. palpalis* et *G. fuscipes*.
- *Glossina fuscipes* occupe une importante zone intérieure centrée sur le Zaïre, et englobant le Gabon, le Cameroun et l'extrême sud du Tchad (voir carte). *G. f. fuscipes* se trouve dans le nord et le centre de cette zone, *G. f. quanzensis* dans le Sud-Ouest et *G. f. martinii* dans le Sud-Est. Le chevauchement de leur aire de répartition est peu important.
- *Glossina caliginea* est essentiellement cantonnée aux marais à palétuviers (mangroves) et à la forêt d'Afrique occidentale, en s'étendant à l'est jusqu'au Gabon.

7.2.2. Répartition géographique du sous-genre *Glossina* (syn. groupe *morsitans*)

Strictement liées à la savane, ces glossines se limitent aux zones suffisamment boisées pour leur assurer des lieux de repos, évitant les zones sahéliennes, trop arides et pauvres en gibier et même les zones de savane soudanienne, affectées par la sécheresse. Les endroits frais, certains plateaux ou régions montagneuses sont indemnes de glossines malgré leur richesse en gibier. Il en résulte une répartition en taches, très discontinue, totalement différente de celle du sous-genre *Nemorhina*. Leur localisation dans les régions d'élevage et riches en gibier les rend cependant dangereuses pour l'économie pastorale et la santé publique.

La distribution géographique des espèces vectrices du sous-genre *Glossina* est la suivante (figure 10) :

- *G. morsitans* est l'espèce la plus répandue. La sous-espèce *G. m. submorsitans* s'étend sur une zone très vaste, mais fragmentée, couvrant toute l'Afrique occidentale, le sud du Soudan, le nord de l'Ouganda et le sud-ouest de l'Éthiopie. La sous-espèce *G. m. centralis* se rencontre au Zaïre, en Zambie, en Angola, au Botswana,



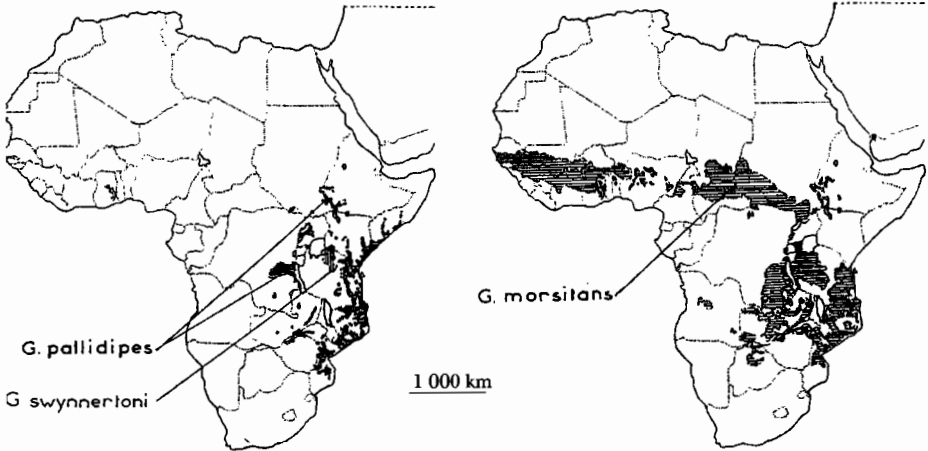


Figure 10 ■ Distribution des trois principales espèces de glossines du groupe *morsitans* d'après J. BRUNHES, D. CUISANCE, B. GEOFFROY, J.-P. HERVY, J. LEBBE. Les glossines ou mouches tsé tsé, Orstom, CIRARD-EMVT, Université Paris VI : Glossine Expert : logiciel d'identification. Manuel illustré d'identification. 1994. 160 p.

en Tanzanie, au Rwanda et au Burundi. La sous-espèce *G. m. morsitans* se trouve en Tanzanie, au Mozambique, au Zimbabwe, en Zambie et au Malawi.

– *Glossina swynnertoni* se limite à trois zones, au Kenya et en Tanzanie, entre le lac Victoria et l'Océan Indien.

– *Glossina pallidipes* s'étend le long des régions côtières du Kenya et de la Somalie et abonde dans ce dernier pays le long de certaines vallées fluviales. On la trouve également en Ethiopie, au Soudan, en Tanzanie, au Mozambique, au Zimbabwe, en Zambie, au Zaïre et en Ouganda.

### 7.3. Modifications des aires de répartition

Les limites des aires de distribution des diverses espèces de tsé-tsé ne sont pas immuables du fait de la variabilité des facteurs biotiques et abiotiques. Les vagues de sécheresse subies par la région intertropicale ont eu de graves répercussions sur les glossines qui, depuis une dizaine d'années, ont disparu de certaines contrées ou ne subsistent plus que dans quelques gîtes privilégiés (Niayes, par exemple). L'homme porte certainement la plus grande part des responsabilités par son action sur le milieu : feux de brousse dans les zones arides, surpâturage, déboisement intensif, chasse et, dans quelques cas, lutte antivectorielle.

Cependant, si les glossines désertent les zones arides, elles avancent vers les régions plus humides où leur présence était exceptionnelle il y a quelques années. En Côte-d'Ivoire, *G. tachinoides* est descendue en dessous du 8<sup>e</sup> parallèle. Le climat n'est pas le seul en cause, l'homme en modifiant l'équilibre forestier créant les conditions propices à certaines espèces : ouverture de routes, déforestation, création de savanes artificielles, introduction d'animaux domestiques. *G. longipalpis*, espèce typiquement savanicole, vit maintenant en secteur forestier.

## 8. Habitats des glossines

Les gîtes des espèces vectrices des trypanosomoses africaines sont les formations végétales suivantes :

### 8.1. Afrique occidentale et centrale

La mangrove : formation boisée dense, basse, à eaux saumâtres aux embouchures des fleuves : habitat de *G. caliginea* et *G. palpalis*.

La forêt ombrophile : souvent giboyeuse, constituée d'arbres géants, laissant filtrer très peu de lumière et dominant un sous-bois peu dense ; *G. palpalis* y est extrêmement rare, sauf si l'homme est présent et a dégradé partiellement le milieu naturel.

La forêt claire : formation moins dense que la précédente mais caractérisée par un sous-bois épais : *G. palpalis* y est plus fréquente qu'en forêt ombrophile. On y trouve aussi *G. fuscipes*. On retrouve ces mêmes espèces dans les savanes résultant de la dégradation de la forêt claire où subsistent des reliques forestières.

La savane sud ou nord-guinéenne selon la latitude : nature arbustive et densité irrégulière du boisement caractérisé par les *Isobertinia*. C'est le domaine exclusif des espèces savaniques (*G. morsitans morsitans*), à condition que la faune sauvage soit suffisamment dense ou remplacée par le bétail.

La savane soudanienne : avec une pluviosité annuelle de 500 à 1 000 mm, elle est caractérisée par le baobab (*Adansonia*), des arbustes et par des épineux (*Acacia*). Elle est généralement défavorable aux glossines, sauf au niveau des forêts riveraines.

Les galeries forestières : ce sont des formations boisées de savane plus ou moins larges, avec une voûte forestière ouverte ou fermée selon l'encaissement du cours d'eau, permanent ou temporaire, qu'elles bordent : habitats typiques de *G. palpalis*, *G. fuscipes* et de *G. tachinoides*. *G. morsitans submorsitans* s'y réfugie parfois en saison sèche froide.

### 8.2. Afrique occidentale

Le « Miombo » (*Miombo woodland*) : équivalent de la savane nord-guinéenne de l'Afrique de l'Ouest (*Isobertinia*, *Brachystegia*), est peuplé par *G. morsitans*.

La forêt à Mopane : colonie presque exclusive de *Colophospermum mopane* ; cette forêt très claire, pratiquement sans sous-bois ou avec une herbe rase, abrite *G. morsitans*.

La savane à épineux (*thorn savannah*) : savane à acacias associés à *Combretum* et à *Commiphora*, irrégulièrement plantés dans une savane herbeuse, domaine de *G. swynnertoni* et *G. pallipides*. Cette dernière espèce (*G. pallipides*) est ubiquiste, fréquentant essentiellement les zones buissonnantes (*thickets*), mais elle peut se trouver aussi bien en savane à épineux qu'en lisière de forêt humide.

### 8.3. Habitats atypiques

De nombreuses espèces ont réussi à conquérir certains faciès, pour la plupart créés par l'homme.

Les caféières et les cacaoyères ont été investies par les espèces forestières anthropophiles, compte tenu de leur fréquentation permanente par l'homme et par certaines petites antilopes.

Les mangueraias proches des galeries forestières peuvent héberger de fortes colonies de glossines riveraines.

Les bois sacrés sont souvent situés très près des villages. Protégés par les villa-geois et souvent constitués d'une végétation très dense naturelle entourant un point d'eau, ils abritent de petites populations de glossines totalement isolées des gîtes de type classique.

Les Niayes (oulof) sont des associations végétales typiques de la presqu'île du Cap Vert (Sénégal) où domine le palmier à huile. L'humidité y est élevée par suite des vents venant de la mer et des nappes d'eau souterraines. Elles permettent la survie de *G. palpalis gambiensis* au-dessus de l'isohyète 800 mm.

Les villages : depuis une quinzaine d'années, *G. palpalis*, *G. fuscipes* et *G. tachi-noides* ont colonisé les lisières buissonnantes des villages de la savane sud-gui-néenne et de la forêt, maintenues sur place par la présence d'importantes colonies de porcs domestiques.

#### 8.4. Effet lisière

En savane et en forêt, les glossines ne sont pas uniformément réparties dans tout le gîte. On constate qu'il existe des concentrations souvent fort marquées dans les secteurs dont le couvert végétal fournit des conditions écologiques favo-rables aux adultes et aux pupes et dont la fréquentation par les hôtes est suffi-sante. Ces secteurs sont généralement des écotones, c'est-à-dire les lisières entre deux faciès géographiques dont l'un au moins est boisé. Ainsi, en zone forestière de Côte-d'Ivoire, les plus fortes concentrations de *G. palpalis* sont rencontrées au niveau des limites des villages, sur les lisières entre la plantation (caféière ou ca-caoyère) et, soit la forêt, soit la galerie forestière, le long des routes et chemins séparant une plantation et une relique forestière.

### 9. Nutrition des glossines

Les mâles et les femelles sont hématophages.

#### 9.1. Prise de nourriture et appareil digestif

Les pièces buccales des glossines comprennent une partie piqueuse, le haustel-lum ou proboscis, longue et grêle, qui est enchâssée entre 2 palpes maxillaires uniarticulés et recouverts de poils raides. L'ensemble des pièces, au repos, se pro-jette en avant de la tête.

L'haustellum comprend des pièces impaires : labium, labre et hypopharynx.

L'extrémité du labium comporte plusieurs centaines de très petites dents poin-tues, les dents labellaires, qui permettent à la mouche d'inciser la peau de l'hôte.

Après s'être posée sur son hôte, la glossine étale ses pattes et s'agrippe à la peau au moyen de ses griffes tarsales. Elle abaisse l'haustellum pour l'amener en position verticale alors que les palpes maxillaires demeurent horizontaux et diri-gés vers l'avant.

La glossine est un thelmophage, c'est-à-dire qu'elle se nourrit en pompant le sang non dans un vaisseau, mais dans la microhémorragie sous-cutanée provo-quée par les lésions faites par les dents labellaires. La salive hémolysante injectée dans la blessure empêche le sang de coaguler et permet ainsi à la mouche de se gorger rapidement en évitant l'obstruction de son canal alimentaire par un cail-

lot de sang. Une glossine peut aspirer en 25 secondes une quantité de sang équivalente à son propre poids (7-24 mg). Le premier repas est toujours plus léger que les suivants. Lorsque les prises de repas de sang par une femelle infectante sont interrompues, cela peut amener ce que l'on appelle un « effet de case », c'est-à-dire une concentration des trypanosomés au niveau de certaines habitations du village.

La majeure partie du sang aspiré passe directement à travers le proventricule dans le jabot où il est emmagasiné. Ensuite, le repas de sang revient du jabot au proventricule d'où il repart vers l'intestin moyen (figure 11).

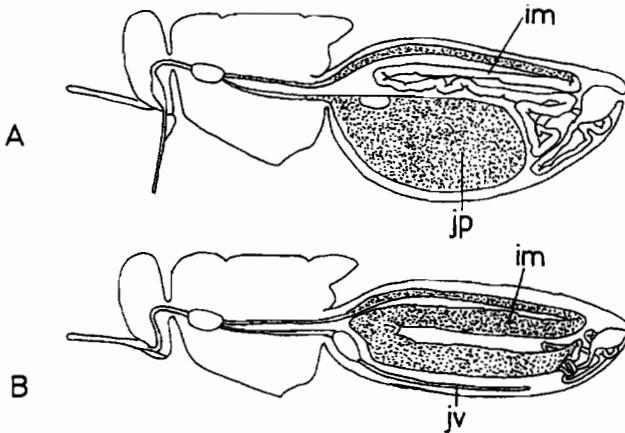


Figure 11 ■ Jabot et intestin moyen de la glossine.

A - immédiatement après le repas sanguin.

B - quelques heures plus tard.

im : intestin moyen, jp : jabot plein, jv : jabot vide.

in : Manuel de Lutte contre la mouche tsé-tsé (FAO), 1982.

Le proventricule renferme un sphincter jouant le rôle d'une valve qui règle l'admission du sang dans l'intestin moyen et un bourrelet annulaire dans lequel se trouvent les cellules sécrétrices de la membrane péritrophique.

Cette membrane péritrophique de **sécrétion** forme un tube continu cheminant sur toute la longueur de l'intestin moyen, constamment tiré vers l'arrière grâce aux mouvements péristaltiques puissants de l'intestin et à l'action de la valvule prorectale dont la paroi, ainsi que celle de la partie médiane de l'intestin, est recouverte de dents chitineuses.

Cette membrane pousse pendant les 24 premières heures suivant l'éclosion à raison de 1 mm par heure. Elle atteint l'intestin postérieur en 3 ou 4 jours si la mouche demeure à jeun (figure 12).

La membrane péritrophique, dans l'intestin moyen, sépare deux espaces : l'espace endopéritrophique, qui contient le sang et l'espace ectopéritrophique, qui contient les produits digérés.

La membrane est perméable dans les deux sens. Les enzymes, sécrétées par les cellules épithéliales de l'intestin moyen, la traversent et digèrent le sang dans l'espace endopéritrophique. Dans l'espace ectopéritrophique se trouvent des masses irrégulières d'hématine qui représentent l'hémoglobine digérée.

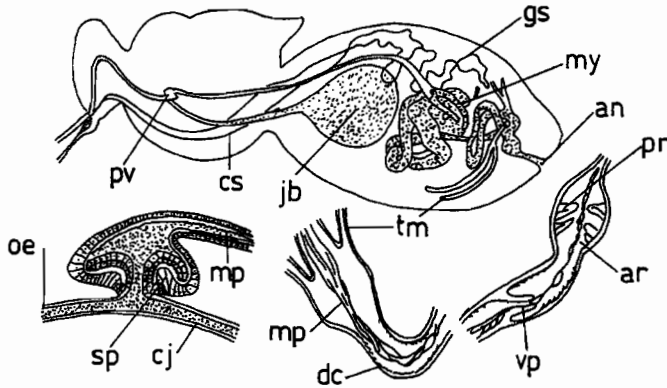


Figure 12 ■ Appareil digestif de la glossine.

an : anus, ar : ampoule rectale, cj : canal du jabot, cs : canaux salivaires, dc : dents chitinisées, gs : glandes salivaires, jb : jabot, mp : membrane péritrophique, my : mycétome, oe : œsophage, pr : papilles rectales, pv : proventricule, sp : sphincter, tm : tubes de Malpighi, vp : valvule prorectale.

in : C. LAVESSIÈRE. *Les glossines vectrices de la trypanosomiase humaine africaine*. DOC WHO/VBC/88. 958. 91 p. 19 fig.

La membrane péritrophique joue aussi un rôle mécanique en retenant les constituants solides du sang, tandis que la majeure partie de l'eau est absorbée par l'épithélium intestinal.

L'absorption est réalisée par le segment postérieur de l'intestin moyen.

## 9.2. Préférences trophiques

Le régime alimentaire, plus ou moins strict, des glossines détermine le risque d'infection pour l'homme et le bétail. Ce risque est d'autant plus grand que la glossine est plus éclectique ou plus opportuniste, ce qui peut la conduire à se nourrir alternativement sur des réservoirs de trypanosomes et sur des individus sains. Dans ce cas, la variété des hôtes choisis dépend de leur disponibilité relative.

Nous présentons maintenant ici, pour les espèces vectrices de la maladie du sommeil, la classification des espèces selon leurs hôtes principaux.

### 9.2.1. Espèces se nourrissant surtout sur les Suidés

Entre 60 et 70 % des repas de *G. swynnertoni* sont pris sur les phacochères ou les potamochères, le reste provenant de divers mammifères.

### 9.2.2. Espèces se nourrissant sur Suidés et Bovidés

Les sous-espèces de *G. morsitans* ont un régime alimentaire plus diversifié puisque, selon les conditions locales, les trois quarts des repas proviennent du phacochère et des antilopes, avec un pourcentage non négligeable de repas pris sur l'homme (entre 7 et 18 %).

### 9.2.3. Espèces se nourrissant surtout sur Bovidés

*G. pallidipes* en Afrique de l'Est manifeste une préférence marquée pour le Guib harnaché (*Tragelaphus scriptus*), puisque 64 à 92 % des repas sont pris sur cet animal. Phacochère, potamochère et buffle sont ses autres hôtes préférés.

### 9.2.4. Espèces éclectiques

Ces glossines, qui adaptent leur régime aux conditions particulières de leur biotope et qui appartiennent surtout au sous-genre *Nemorhina*, représentent un grand danger pour l'homme.

### 9.2.5. Les variations locales des préférences trophiques

En zone forestière de Côte-d'Ivoire, autour des villages, *G. palpalis* prend au moins 75 % de ses repas sur le porc domestique, mais en zone de plantations, 46 % des repas proviennent du Guib harnaché et 46 % de l'homme<sup>28</sup>. Plus au Nord, dans les forêts riveraines de savane soudanienne, les reptiles fournissent 54 % des repas, l'homme 26 % et les bovidés 15 %<sup>29</sup>.

Dans le sud-est de l'Ouganda, près de 50 % des repas de *G. fuscipes* sont constitués de sang humain, 30 % de sang de bovidés et 18 % de sang d'oiseaux. Au bord du lac Victoria, cette espèce se nourrit peu sur l'homme (3 %), plus souvent sur les buffles et les antilopes (76 %) ou sur les reptiles (14 %)<sup>30</sup>. Dans un secteur de galerie forestière très peu fréquenté par l'homme, seulement 8 % des repas de *G. tachinoides* provient de cet hôte (pêcheurs et chasseurs probablement). Au contraire, aux points de baignade, de lavage du linge, l'homme fournit de 36 à 40 % des repas<sup>31</sup>.

### 9.2.6. Variations saisonnières de l'alimentation

En saison chaude, au moment où les hommes et les antilopes (Guib harnaché surtout) ont tendance à se rapprocher de l'eau et de l'ombre, *G. tachinoides* prend de 35 à 55 % de ses repas sur les premiers et 30 à 40 % sur les seconds. Le complément est fourni par les reptiles (22 à 28 %). En saison froide, au contraire, les seuls animaux vraiment disponibles sont les reptiles qui procurent de 54 à 67 % des repas. Le sang humain ne représente alors plus que 8 à 12 % des prélèvements de nourriture<sup>31</sup>.

28. J.-P. GOUTEUX, C. LAVEISSIÈRE, P.-F.-L. BOREHAM. Ecologie des glossines en secteur préforestier de Côte d'Ivoire. 2- Les préférences trophiques de *Glossina palpalis* s.l. *Cah. O.R.S.T.O.M., Sér. Ent. Méd. et Parasitol.* 1982. 20 : 3-18.

29. A. CHALLIER. Ecologie de *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank, 1949, (Diptera, Muscidae) en savane d'Afrique Occidentale. *Mém. O.R.S.T.O.M.* 1973. 64 : 274 p.

30. S.K. MOLOO, S.B. KUTUZA, P.F.L. BOREHAM. Studies on *Glossina pallidipes*, *G. fuscipes* and *G. brevipalpis* in terms of epidemiology and epizootiology of trypanosomiasis in south-eastern Uganda. *Ann. trop. Med. Parasit.* 1980. 74 : 219-237.

31. C. LAVEISSIÈRE, P.-F.-L. BOREHAM. Écologie de *Glossina tachinoides* Westwood, 1850, en savane humide d'Afrique de l'Ouest. 1. Préférences trophiques. *Cah. Orstom Sér. Ent. Méd. et Parasitol.* 1976. 14 : 187-200.

### 9.3. Recherche des proies

#### 9.3.1. Vue

Les glossines ont une excellente vue par rapport à celle d'autres insectes. *G. swynnertoni* perçoit un bœuf à une distance de 140 m. Cependant, deux autres facteurs modulent le comportement des tsé-tsé : le mouvement et la couleur de leur objectif.

Les mâles de *G. morsitans* suivent un homme ou un animal, en essaim, sans avoir besoin de se nourrir et se posent sur la végétation environnante lorsque celui-ci s'arrête. *G. palpalis* vient facilement sur un homme en déplacement. *G. tachinoides* est capturée en plus grand nombre sur un homme immobile.

*G. palpalis* est particulièrement sensible aux longueurs d'onde situées dans le bleu et le bleu-vert, mais se pose de préférence sur les tissus noirs.

La vue seule ne permet pas aux glossines de repérer leur hôte. Des individus aux antennes (qui portent les cryptes sensorielles) peintes se nourrissent moins facilement que ceux qui ont seulement les yeux peints (aveuglés).

#### 9.3.2. Odorat

*G. pallidipes* peut découvrir un bœuf dissimulé derrière un rideau de paille tressée. L'emploi du gaz carbonique seul (2/1/min) peut multiplier par 5 les captures de glossines savañicoles. Associé à l'acétone à raison de 500 mg/h et à 5 mg/h d'octenol, ce gaz permet d'améliorer de 4 fois les captures de *G. pallidipes* et de 6 fois celles de *G. morsitans*<sup>32</sup>.

L'odorat des glossines est plus ou moins développé selon les espèces. La réaction des tsé-tsé à une odeur bien précise dépend essentiellement de la portée de ces odeurs et donc, entre autres facteurs, de la vitesse du vent et de ses turbulences (modulées par la densité de la végétation). Ceci explique qu'en savane le repérage du gibier se fasse d'abord grâce à l'odorat et qu'en région forestière la vue joue le rôle essentiel.

#### 9.3.3. Terrains de chasse

L'ensemble du gîte de la glossine est théoriquement un terrain de chasse. Cependant, la localisation plus ou moins stricte des hôtes nourriciers et l'hétérogénéité des conditions climatiques dans l'ensemble du gîte peuvent restreindre singulièrement le secteur où l'insecte va se nourrir. Ceci est particulièrement vrai pour les tsé-tsé du sous-genre *Nemorhina* : en zone forestière, les glossines pénètrent rarement dans les villages pour agresser l'homme mais restent concentrées dans les broussailles environnantes où se cachent les porcs domestiques. En zone de plantations, *G. palpalis* se tient à l'affût sur les herbes, les brindilles, le long des sentiers. Le long des galeries forestières, les densités maximales sont enregistrées près des abreuvoirs des antilopes et autour des lieux fréquentés par l'homme pour la baignade, le lavage du linge, la réparation des filets, etc. Rappelons également que l'effet de lisière est dû aussi au fait que la tsé-tsé a besoin d'un certain espace libre pour repérer ses hôtes.

32. G.A. VALE, D.R. HALL. The use of 1-octen-3-ol, acetone and carbone dioxide to improve baits for tsetse flies, *Glossina* ssp. (Diptera, Glossinidae). *Bull. Ent. Res.* 1985. **75** : 219-231

**9.4. Durée du cycle trophique**

Le résultat de l'oxydation des graisses du corps adipeux de la glossine est la production d'une certaine quantité d'eau qui compense les pertes par respiration, celles-ci augmentant en fonction de la température et de la sécheresse. La durée du cycle trophique chez *G. swynnertoni* en zone ombragée est de 4 à 5 jours alors que *G. morsitans*, typique des savanes giboyeuses, a un cycle atteignant 8 à 10 jours en saison humide. *G. p. gambiensis* est affamée au bout de 3 jours et *G. fuscipes* au bout de 4. Les tsé-tsé, particulièrement les mâles, n'attendent pas toujours la fin de la digestion pour chercher à reprendre un repas.

**9.5. Régulation des pertes en eau**

Après son repas, la glossine est obligée d'éliminer le surplus d'eau contenu dans le sang par ses tubes de Malpighi. L'épuisement des réserves par voie respiratoire est sous la dépendance des conditions climatiques, mais la tsé-tsé dispose d'un mécanisme de régulation : les orifices des troncs trachéens, les stigmates, peuvent être plus ou moins obturés selon les conditions externes. Cette capacité distingue une fois encore les différentes espèces et détermine leurs aptitudes à survivre dans certains milieux.

**10. Reproduction des glossines**

Les femelles sont fécondées dès la sortie du puparium, avant même le premier repas, ceci sous l'effet de phéromones spécifiques.

Durant l'accouplement, le mâle tient la femelle par ses pattes antérieures posées entre tête et thorax et par ses cerques enfoncées dans le tégument abdominal. Il dépose, au fond de l'utérus, un spermatophore, petite masse cubique gélatineuse contenant le matériel spermatique dans une vésicule. Le liquide séminal et les spermatozoïdes sont alors stockés dans les spermathèques et le spermatophore est éliminé. La femelle n'a pas besoin d'accouplement ultérieur et les spermatozoïdes peuvent survivre près de 200 jours dans les spermathèques. L'accouplement dure de une à deux heures. L'activité « homosexuelle » est empêchée par la sécrétion par la cuticule des mâles d'une substance appelée « abstinson ». Les récepteurs à cette substance sont sur les tarses. Des processus visuels sont également impliqués dans le processus précédant le contact entre le mâle et la femelle. Des émissions de sons de fréquences variées accompagnent les essais fructueux ou infructueux d'accouplements et varient selon les espèces et les sexes.

**10.1. Appareil reproducteur mâle**

Il est simplement constitué de deux testicules et de deux glandes accessoires aboutissant dans le canal éjaculateur qui débouche dans le pénis (figure 13).

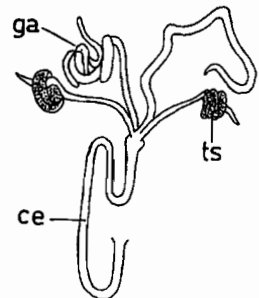


Figure 13 ■ Appareil génital interne du mâle de glossine. ce : canal éjaculateur, ga : glandes accessoires, ts : testicules.



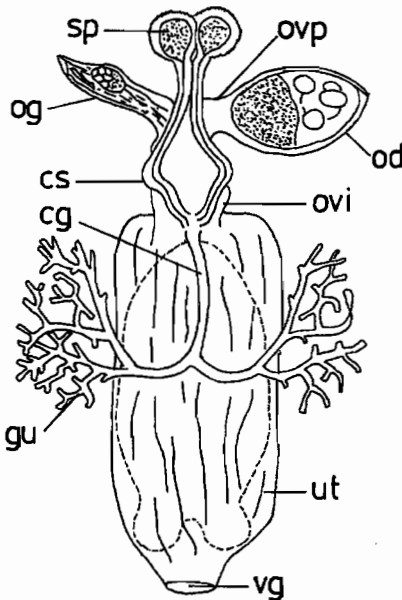
## 10.2. Appareil reproducteur femelle

Il est constitué par une paire d'ovaires et d'oviductes, un utérus, une glande utérine lactifère, une paire de spermathèques (*figure 14*).

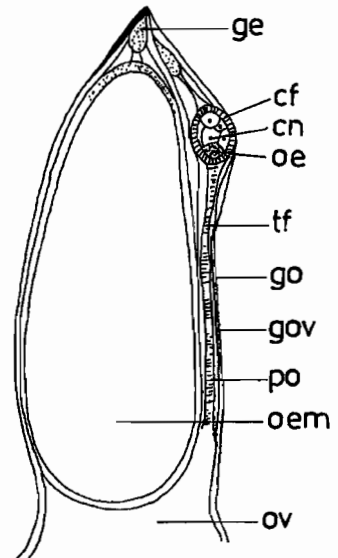
### 10.2.1. Les ovaires

Chaque ovaire comporte 2 parties ou ovarioles, ce qui fait qu'au total il y a 4 ovarioles. L'un des ovarioles de l'ovaire droit (vu par-dessus) (l'interne) produit un œuf qui descend dans l'utérus : 9 à 10 jours plus tard, l'ovariole interne de l'ovaire gauche fait la même chose. Ensuite, c'est au tour de l'ovariole externe de l'ovaire droit de produire un œuf, puis à celui de l'ovariole externe de l'ovaire gauche. Le temps écoulé entre deux ovulations est d'environ une dizaine de jours, un même ovariole produisant un œuf mûr à peu près tous les quarante jours. Les œufs successifs sont produits dans le même ordre (*figure 15*).

On peut évaluer l'âge d'une mouche d'après l'aspect de ses ovaires.



**Figure 14** ■ Appareil génital interne de la femelle de glossine (vue dorsale).  
cg : canal des glandes, cs : canal des spermathèques, gu : glandes utérines, od : ovaire droit, og : ovaire gauche, ovi : oviducte impair, ovp : oviducte pair, sp : spermathèques, ut : utérus, vg : vagin.  
d'après C. LAVEISSIÈRE. *Les glossines vectrices de la trypanosomiase humaine africaine*, 1988. DOC. WHO/VBC/88.958. 91 p. 19 fig.



**Figure 15** ■ Ovaire de la glossine.  
d'après C. LAVEISSIÈRE, 1988. doc. WHO/VBC/88.958. 91 p. 19 fig.  
cf : cellules folliculaires, cn : cellules nourricières, ge : gemarium, go : gaine de l'ovaire, gov : gaine de l'ovariole, œ : œuf, oem : œuf mûr, ov : oviducte pair, po : pédicule de l'ovariole, tf : tube folliculaire.

### 10.2.2. L'œuf

Lorsque l'œuf présent dans l'ovariole atteint sa taille maximum, il y a ovulation, c'est-à-dire passage à travers le follicule qui l'entoure et descente par l'oviducte jusque dans l'utérus. L'œuf est fécondé à son entrée dans l'utérus par un spermatozoïde provenant des spermathèques. Il séjourne dans l'utérus pendant 4 jours environ, pendant que se développe la larve du premier stade.

### 10.2.3. Les stades larvaires

À mesure qu'elle se développe, la larve de glossine passe par 3 stades jusqu'au moment où elle est expulsée de la femelle au terme de son développement. Elle possède une bouche à son extrémité antérieure et deux stigmates postérieurs.

**Le cycle évolutif de la glossine présente donc une particularité inhabituelle, à savoir que la larve passe la presque totalité de son existence et se nourrit entièrement à l'intérieur du corps de la femelle.**

Le premier stade larvaire est celui qui émerge de l'œuf dont il brise le chorion à l'aide d'une dent d'éclosion. La larve du premier stade grandit avant de passer au stade suivant en se débarrassant de son ancienne enveloppe. Le premier stade dure environ un jour.

Le deuxième stade larvaire est un stade de croissance et de développement accéléré. De chaque côté des stigmates postérieurs on observe des renflements et, entre ceux-ci, une zone portant des petites épines. Ce stade dure deux jours.

Le troisième stade larvaire est également un stade de croissance et de développement rapides. Pleinement développée, la larve présente deux gros renflements noirs à son extrémité postérieure appelés lobes polypneustiques, percés d'un grand nombre de petits orifices par lesquels la larve respire. Le troisième stade dure un peu plus de deux jours.

Mis à part les nutriments déjà présents dans l'œuf, toute la nourriture de la larve provient de la glande lactifère de la femelle gravide. Le lait qu'elle sécrète est déversé dans l'utérus, au niveau de la tête de la larve. Celle-ci aspire cette sécrétion qui est lentement digérée et assimilée.

L'air nécessaire à la respiration de la larve entre par la vulve de la femelle et pénètre ensuite dans les stigmates postérieurs ou les lobes polypneustiques.

Il arrive quelquefois que la larve n'atteigne pas sa taille normale et soit expulsée de l'utérus avant le terme habituel. La larve ainsi expulsée ne survit pas. L'avortement peut être provoqué par une alimentation insuffisante de la glossine mère, ou lorsque celle-ci entre en contact avec un insecticide. L'œuf peut également avorter pour les mêmes raisons.

La parturition se produit lorsque la larve parvient au terme de sa vie utérine. La femelle gravide se met à la recherche d'un endroit convenable pour mettre la larve au jour. La larve est déposée sur un sol meuble, ombragé (des températures excessives tuent la larve), humide, mais non mouillé (risques d'asphyxie). Les sols sableux conviennent généralement mieux que les sols argileux. Au Burkina Faso, les sols argileux à l'est de la Volta blanche ne supportent aucun foyer, contrairement aux sols sableux de l'Ouest. La parturition a généralement lieu sur une aire protégée par un rocher en surplomb, une branche ou une brindille. La femelle se pose sur le sol ou sur l'objet qui le surplombe. La larve s'extrait alors à reculons de la vulve de la femelle, aidée par la poussée des pattes de celles-ci, puis tombe à terre.

La larviposition est une activité rythmique contrôlée par la lumière. L'acmé apparaît entre 16 et 17 heures.

Une fois à terre, la larve, pour échapper à la dessiccation, doit rapidement s'enfoncer dans le sol avant de se transformer en puppe. Généralement, elle rampe avant de s'enfouir. La profondeur d'enfouissement dépend de la structure, du compactage, de la température et de l'humidité du sol. Les pupes sont le plus souvent découvertes entre 2 et 8 cm de profondeur (2,8 cm pour *G. tachinoides*, en moyenne, dans la terre en saison chaude), mais il est fréquent, en saison humide, d'en trouver à la surface du sol sous les feuilles mortes.

En une heure ou deux, la larve se transforme en un petit tonnelet noir appelé puppe.

#### 10.2.4. La puppe

Elle est de couleur brun foncé et porte à son extrémité des lobes polyneustiques dont la forme permet de distinguer la puppe des glossines de celle des autres mouches. La capsule durcie qui renferme la puppe s'appelle le puparium. La larve du quatrième stade va subir, à l'intérieur du puparium, les transformations nécessaires pour l'amener au stade imaginal. Mais, du fait de son immobilité, elle sera soumise, pendant une longue période, à des risques importants dont l'incidence va déterminer l'évolution de la population (*figure 16*).

La durée de la nymphose est très variable, exclusivement sous la dépendance de la température. Il a été montré que les températures minimales du sol avaient une importance aussi grande, sinon plus, que les maximales.

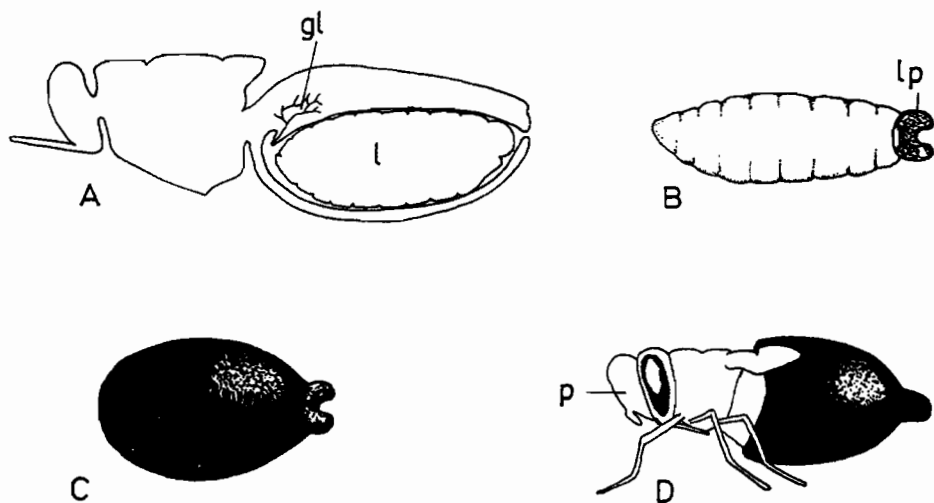


Figure 16 ■ A : vue latérale d'une larve de glossine dans l'utérus.

gl : glande lactifère, l : larve, dans l'utérus.

B : larve mûre, après larviposition par la femelle. lp : lobes polyneustiques.

C : puppe.

D : imago sortant de la puppe. p : ptilinum gonflé.

d'après Manuel de la lutte contre la mouche tsé-tsé. Volume 1. FAO. 1982. 308 p..

L'équation donnant, en jours, la durée du stade pupal pour une femelle de *G. tachinoides* est de la forme :

$$D = 18 + e^{-0,1183 m - 0,0871 M + 7,8707}$$

où  $m$  et  $M$  représentent les températures minimales et maximales moyennes subies par la pupa.

L'exposition pendant quelques jours de pupes de *G. tachinoides* à une température de 37 °C provoque 100 % de mortalité, mais ces conditions sont exceptionnelles sur le terrain, le site « choisi » par la femelle pour déposer sa larve offrant généralement de bonnes chances de survie, des températures clémentes et une humidité élevée. Les basses températures, par contre, sont fréquentes et, au-dessous de 14 à 18 °C, tout développement est bloqué. Les mâles ont une durée de nymphose plus longue que celle des femelles (2-4 jours). Cette durée varie entre 20 et 80 jours selon la saison et l'espèce.

Des températures moyennes élevées provoquent un raccourcissement notable de la durée du stade nymphal avec, pour principale conséquence, la sortie d'un adulte dépourvu de réserves suffisantes. Un allongement excessif de cette période, dû à des températures plus fraîches, donne le même résultat.

L'humidité du sol n'a que très peu d'importance, car même un terrain sableux assure une humidité relative suffisante, supérieure à 60 %. Un assèchement accidentel aurait un effet, non sur la consommation des réserves, mais sur les pertes en eau par respiration. Généralement, la saison humide est beaucoup plus favorable aux pupes à condition que le sol ne soit pas inondé.

L'inondation des gîtes de reproduction, qui survient chaque année dans les galeries forestières, est mortelle pour les pupes qui ne supportent la submersion totale que quelques heures.

Le défrichage, le débroussaillage, les incendies provoquent une augmentation fatale des températures.

Le compactage du sol par le piétinement des animaux provoque l'écrasement des pupes ou empêche la sortie de la nouvelle glossine.

Les ennemis naturels des glossines sont des Hyménoptères et des Diptères parasites :

– *Nesolynx glossinae* (Hyménoptère), est réparti du Nigeria jusqu'en Afrique de l'Est. Les taux de parasitisme varient entre 0,2 et 2,4 % pour *G. palpatis* et *G. morsitans*. D'autres hyménoptères de la famille des Mutillidae parasitent près de 10 % des pupes de *G. morsitans* dans le nord du Zimbabwe.

– *Exhyalanthrax* sp. (Diptère), parasite jusqu'à 6,5 % des *G. tachinoides* au Nigeria et jusqu'à 7,9 % des *G. morsitans* au Zimbabwe.

### 10.3. Les gîtes de reproduction

Les gîtes de reproduction sont des endroits où l'adulte femelle trouve un lieu de repos diurne. Ils se caractérisent généralement par un couvert végétal fournissant une ombre suffisante.

En savane, les pupes sont découvertes au pied des gros troncs d'arbre, des touffes des jeunes arbustes et des Mimosacées, entre les racines, sous les surplombs de rochers, sous les troncs tombés à terre, dans les cavités du sol, sous les feuilles mortes.

En zone forestière, de nombreuses pupes se situent à l'aisselle des feuilles de palmiers à huile entre 0 et 1,5 m de hauteur. Plus les températures sont élevées, plus les pupes sont « dissimulées ». Ainsi, au Zimbabwe, la pupaison de *G. morsitans*

a lieu surtout sous les troncs d'arbres couchés mais, en saison chaude, une forte proportion de pupes est découverte dans les cavités du sol.

#### 10.4. L'éclosion imaginale

Lorsqu'il est prêt à éclore, le jeune imago gonfle son ptilinum, une structure vésiculaire qui sort de la tête par la suture ptilinale, pour faire sauter l'extrémité antérieure du puparium. En s'aidant toujours de son ptilinum, la mouche se dégage du puparium par le trou ainsi aménagé et se fraye un chemin à travers le sol jusqu'à l'air libre. Au bout de quelques minutes, les ailes commencent à se déplier pour atteindre leur taille normale. Chez *G. gambiensis*, l'éclosion a lieu surtout le matin, puis en fin d'après-midi. La mouche est alors qualifiée de ténérale, c'est-à-dire qu'elle n'a pas pris son premier repas de sang. L'intestin moyen contient le sac résiduel, d'origine larvaire. Les muscles thoraciques sont incomplètement développés et la cuticule encore molle.

La glossine ténérale est donc d'une extrême fragilité, ne pouvant voler très loin et très longtemps. Ses chances de survie dépendent de ses réserves de graisse, de la température, de l'humidité et surtout de la proximité et de la disponibilité de ses hôtes.

### 11. Biologie des glossines

L'activité de la glossine est surtout motivée par la recherche de nourriture, d'un lieu de repos convenable et, pour les mâles, par la recherche d'une femelle. La majorité des espèces sont diurnes. *G. pallidipes* et *G. morsitans* peuvent avoir une activité et piquer durant les nuits à clair de lune.

Les glossines ne sont actives que quelques instants par jour (35 min), le vol se faisant par petits bonds successifs de quelques secondes. Certains déplacements de *G. palpalis* sont cependant très importants en saison chaude (22 km en 5 jours pour la femelle).

L'activité de la glossine varie en fonction des facteurs climatiques et de leurs effets conjugués (température, humidité, luminosité, vent, pluviosité, etc.), ainsi qu'en fonction de facteurs intrinsèques (état nutritionnel, gravité). Ainsi, au-dessus de 32 °C, le phototactisme de *G. morsitans* devient négatif, lui faisant associer obscurité et basse température.

Le cycle quotidien présente d'importantes variations saisonnières. Généralement bimodal en saison chaude, il est unimodal très accentué en saison froide (l'activité commence tard et se termine tôt) et pratiquement uniforme en saison humide.

Le rythme d'activité déterminera pour chaque espèce ses chances de rencontrer un hôte ou d'accéder à certains hôtes. En saison chaude, *G. tachinoides* prend 51 % de ses repas sur les antilopes et 23 % sur les hommes, tous cherchant eau et ombrage dans la galerie forestière. En revanche, en saison froide, 59 % des repas proviennent des reptiles, seuls hôtes réellement disponibles dans l'environnement immédiat.

#### 11.1. Le repos

La nuit, la tsé-tsé se pose presque exclusivement sur les feuilles. Le jour, elle se pose plus bas, sur les parties ligneuses de la végétation.

Guidée par son phototactisme négatif, la glossine va se réfugier dans les endroits les plus obscurs de son gîte, qui se révèlent être des zones fraîches. Elle sélectionne, grâce aux thermorécepteurs de ses tarsi, des supports dont la température est bien plus basse que la température ambiante. Les faces inférieures des organes ligneux inclinés, dont le diamètre est supérieur à 20-30 cm sont les plus fréquemment choisies par toutes les glossines comme lieux de repos. Le support a une température inférieure de 8 à 10 °C par rapport à la température ambiante avec, en outre, un écart de 4 à 5° C par rapport au sol entre 0 et 2 m de hauteur. Les limites thermiques supportables par l'espèce détermineront donc une répartition plus ou moins grande verticalement et transversalement. En savane, *G. morsitans* se repose entre 0 et 3 m de hauteur en pleine journée, jusqu'à 9 m la nuit. Dans les galeries forestières, *G. palpalis* et *G. tachinoides* dépassent rarement un mètre de hauteur et leur répartition transversale dépend de la densité de la végétation et de la largeur du gîte, de la saison et de l'état nutritionnel. En saison sèche chaude, 90 % des individus sont près de l'eau dans une bande correspondant au seizième de la largeur du gîte. Les glossines gorgées, grâce à l'effet rafraîchissant dû à l'évaporation de l'eau de leur repas, supportent des conditions plus difficiles. En zone forestière, les conditions généralement clémentes permettent aux *G. palpalis* de rester pratiquement n'importe où, surtout le long des axes de passage des hôtes, bien qu'elles manifestent une nette préférence pour les endroits sombres, ombragés et donc frais. L'étude de la localisation précise des gîtes de repos des glossines a permis de mettre au point des méthodes de lutte très efficaces par pulvérisations d'insecticides rémanents sur les végétaux supports.

### 11.2. Le vol

En savane, la majorité des *G. morsitans* sortent peu d'une aire de 40 hectares et s'en éloignent ou y reviennent en suivant les lisières forêt/savane.

Les espèces riveraines du sous-genre *Nemorhina* (groupe *palpalis*), localisées dans un gîte linéaire, ne se déplacent qu'à l'intérieur d'un tronçon de 100 à 200 m et volent pratiquement le long du cours d'eau en suivant les berges. Elles peuvent pénétrer transversalement à l'intérieur de la galerie forestière et, exceptionnellement, quitter leur gîte et faire des incursions de 2 km en savane, mais seulement en saison humide.

Les glossines riveraines peuvent effectuer des déplacements extrêmement importants, surtout en saison chaude (17 km en 3 jours pour *G. tachinoides* femelle), mais généralement, comme pour les populations de *G. palpalis* de la zone forestière, la dispersion est de faible amplitude. Les dépassements sont continus le long des voies de communication, des lisières plantation/forêt. Et les tsé-tsé qui vivent en lisière des villages ne font que quelques incursions dans la végétation boisée environnante.

Il faut enfin signaler que la dispersion passive (transport par les hommes, les animaux ou les véhicules) existe et joue un grand rôle dans la réinvasion de zones assainies par une campagne de lutte.

### 11.3. Longévité

Le record absolu approche 9 mois pour *G. palpalis* au Sénégal et en Côte-d'Ivoire. *G. pallidipes* et *G. morsitans* au Zimbabwe peuvent atteindre 173 et 226 jours. La longévité moyenne est maximum en saison des pluies (160 jours pour *G. morsitans* en Zambie), puis décroît en saison sèche froide (110 jours pour l'exemple précité) et en saison chaude (50 jours). Les mâles ont une vie plus courte que les femelles.

#### 11.4. Taux de reproduction

Le rythme de reproduction de la tsé-tsé est lent. On peut estimer que chaque femelle dépose une larve en moyenne tous les 10 jours et que celle-ci ne deviendra adulte qu'après une nymphose de 25 à 60 jours environ. Le rythme de larviposition dépend également des températures. Le taux de reproduction est encore réduit par une assez forte proportion d'avortement en cours de gestation (9 % des femelles avortent en Zambie). Ce phénomène est dû au climat (saison chaude).

#### 11.5. Sex-ratio

À la naissance, la proportion de mâles et de femelles est voisine de 1 mais, dans la population imaginale, le pourcentage des femelles sur l'ensemble de la population est toujours supérieur à 50 % du fait de leur plus grande longévité. Le sex-ratio dépend du mode de capture et de l'emplacement des points de capture.

#### 11.6. Dynamique des populations

Les variations saisonnières de la taille des populations ou plus exactement de la densité apparente, sont essentiellement liées à la longévité des imagos et à la mortalité pupale. Pour les espèces du sous-genre *Nemorhina* (groupe *palpalis*) la nourriture ne constitue pas la contrainte essentielle, compte tenu de leur opportunisme.

En Afrique occidentale, dans les zones aux contrastes climatiques bien marqués (saison des pluies de 4 mois), la densité apparente augmente rapidement dès les premières pluies qui modèrent les températures. La longévité des adultes s'accroît et les pupes ont une durée de développement optimale (30 - 35 jours). Malgré les crues qui détruisent une grande partie de la population pré-imaginale, la densité ira croissante pour atteindre son maximum au cœur de la saison humide. A la fin de cette période ou un peu avant, la population va décroître à cause du vieillissement des adultes, de la moindre disponibilité des hôtes mammifères et d'une mortalité pupale plus forte. Cette décroissance est accentuée en début de saison sèche froide par une augmentation de la durée du stade pupal (50 à 60 jours) qui amène une mortalité précoce élevée chez les pupes et une sortie de jeunes mouches ténérales très faibles. L'élévation des températures du début de saison sèche chaude, qui accélère le développement nymphal (50 à 35 jours), induit une poussée démographique par apport des ténérales possédant de bonnes réserves de graisses. Le cœur de la saison chaude (avril-mai) constitue une période critique où le sort de la population va dépendre de l'ombrage du gîte et de la précocité des pluies pouvant rafraîchir le sol. Des températures trop élevées provoquent une mortalité élevée chez les imagos et les pupes subissent en outre un développement exagérément rapide (20-25 jours). Les populations de tsé-tsé auront néanmoins la possibilité de se maintenir grâce à la plus grande disponibilité de leurs hôtes (hommes et antilopes) qui se rapprochent de l'eau.

En zone forestière de l'ouest africain, la remontée des densités apparentes se situe un peu plus tôt, au cœur de la saison dite « sèche » (en fait, caractérisée par une pluviosité moindre). Les pluies d'orage qui surviennent généralement dès le mois de mars ont un effet favorable. Cet effet s'ajoute à celui du facteur nourriture, surtout en zones de plantations. Pendant toute la période la plus sèche de l'année, l'homme lors des travaux agricoles, est disponible dans tous les gîtes principaux de *G. palpalis*.

L'évolution des populations de glossines savanicoles est presque identique. Chez *G. morsitans*, la densité augmente dès le début des pluies, atteint son maximum 2 à 3 mois après pour décroître tout au long de la saison sèche. Cependant, il existe des variations marquées selon la nature des gîtes fréquentés.

## 12. Rôle pathogène des glossines

La piqûre, peu douloureuse, n'est suivie d'accidents locaux que si elle est infectieuse et l'importance des glossines provient surtout des maladies dont elles sont les vecteurs.

Les trypanosomes transmis par les glossines se multiplient chez l'hôte mammi-fère sous la forme trypomastigote. Ces trypanosomes sont classés en trois groupes.

### 12.1. Groupe *vivax*

Le développement des trypanosomes, chez la glossine, est limité à la trompe.

#### *T. vivax*

syn :	<i>T. cazalbovi</i>	<i>G. morsitans</i>	Antilopes, Girafes, Bovidés,
	<i>T. uniforme</i>	<i>G. tachinoïdes</i>	Equidés, Ovidés

### 12.2. Le groupe *congolense*

Le développement des trypanosomes chez la glossine commence dans l'intestin moyen et se complète dans la trompe.

#### *T. congolense*

syn :	<i>T. somaliense</i>	<i>G. morsitans</i> ,	Antilopes, Girafes, Zèbres...
	<i>T. ruandae</i>	<i>G. palpalis</i> ,	
		<i>G. longipalpis</i> ,	
		<i>G. pallidipes</i>	
		<i>G. austeni</i> ...	

#### *T. simiae*

syn :	<i>T. rodhaini</i>	<i>G. morsitans</i>	Suidés, Bovidés,
		<i>G. brevipalpis</i>	Simiens...

### 12.3. Groupe *brucei*<sup>33</sup>

Le développement des trypanosomes commence dans l'intestin moyen et se complète dans les glandes salivaires.

33. *T. evansi*, agent de la surra des chevaux (Indes) et du debab du dromadaire (Maroc), appartient aussi au sous-genre *Trypanozoon* mais il n'est pas transmis par les glossines. Il en est de même de *T. equinum* (agent du mal de Caderas) et de *T. equiperdum* (agent de la dourine). *T. evansi* et *T. equinum* sont transmis par des tabanides, *T. equiperdum* par le coït.

Les trypanosomes de rongeurs, *T. lewisi* (parasite des rats) et *T. musculi* (parasite des souris), très utilisés pour les travaux expérimentaux au laboratoire, sont transmis par les puces de ces rongeurs, les formes infestantes du parasite se trouvant dans les déjections des puces (cf. tableau 2).



<i>T. brucei</i>	<i>G. morsitans</i> , <i>longipalpis</i> <i>tachinoïdes</i>	<b>Nagana</b> Bovidés, Suidés, Équidés ; Rongeurs, Simiens
Transmission directe :	<i>Stomoxys</i> , <i>Tabanus</i> ...	
<i>T. gambiense</i>	<i>G. palpalis</i> <i>G. tachinoïdes</i> <i>G. fuscipes</i> <i>G. caliginea</i>	<b>Trypanosomose humaine</b> de l'ouest et du centre de l'Afrique
<i>T. rhodesiense</i>	<i>G. morsitans</i> <i>G. swynnertoni</i> <i>G. pallidipes</i> <i>G. fuscipes</i> (parfois)	<b>Trypanosomose humaine</b> de l'Est africain Antilopes

Les relations hôte-vecteur déterminent en grande partie l'épidémiologie de la maladie du sommeil, ainsi que les différences de transmission des trypanosomoses à *T. gambiense* et à *T. rhodesiense*.

– **Les glossines du groupe *fusca*** (sous-genre *Austenina*), mouches disséminées dans la grande forêt équatoriale, ont peu de contacts avec l'homme. De plus, ces contacts sont espacés. Les animaux sensibles tels que les antilopes, sont rares ou inexistantes.

Il ne peut donc y avoir que des rapports très occasionnels entre l'homme et la mouche (chasseurs, pygmées), insuffisants pour un maintien du cycle de transmission.

– **Les glossines du groupe *palpalis*** (sous-genre *Nemorhina*), au contraire, bien qu'hôtes habituels des forêts galeries, se concentrent au niveau des agglomérations riveraines. Elles s'en écartent peu, se confinant, dans ces villages, aux alentours des endroits les plus humides (mares, ruisseaux) où se déroulent différentes occupations domestiques, lavage du linge, puisage de l'eau, baignade, rouissage du manioc.

Par les sentiers, elles se fauillent dans les champs de culture (caféiers, cacaoyers) ou vers les petits chantiers (construction de pirogues). Elles sont ainsi au contact d'une population humaine, dense et exposée.

L'élevage d'animaux domestiques (porcs) a été incriminé, soit comme favorable à la transmission (attirance d'un plus grand nombre de mouches), soit comme écran protecteur (déviation zoologique).

Des cas ont été cités où une épizootie porcine, avec forte mortalité, a entraîné une augmentation des cas humains de trypanosomose.

Dans ces espaces confinés, le taux de « virus » en circulation est élevé, déterminant toute une gamme de malades vrais, de porteurs asymptomatiques et de pré-munis. Les sujets non immuns, enfants, passagers, vont être infectés. Ces derniers vont disséminer la maladie par voies de communications terrestres (route des caravanes des anciens), ou aquatiques, le long des fleuves. Et c'est de cette façon que les grandes bouffées historiques se sont produites, et se produisent encore, à une échelle moindre, avec l'amélioration des routes et l'accroissement du trafic économique.

D'autres lieux de contamination sont également très favorables, ce sont les gués, ponts, croisements de pistes, autant de passages obligés où les glossines pululent et se contaminent, sans qu'il soit besoin d'un réservoir animal de trypanosomes.

– Les glossines du groupe *morsitans* (sous-genre *Glossina*) sont, par contre, liées à la présence de ce réservoir animal, du grand gibier, des antilopes, qu'elles suivent dans leurs déplacements.

L'homme s'infecte en allant à leur rencontre dans la savane, pour des motifs tels que la chasse, la cueillette, les récoltes diverses (miel sauvage) ou encore à l'occasion de rassemblement, dans les « bois sacrés » par exemple. Les européens s'infestent dans les parcs nationaux de l'Est-africain (safaris).

Dans ces conditions, le cycle glossine-homme est occasionnel, d'autant que la maladie humaine est souvent rapidement mortelle, ce qui fait de l'homme un réservoir de *T. rhodesiense* dont l'importance est négligeable.

Il existe cependant un cas où la maladie humaine peut se perpétuer. Il s'agit de la coexistence de *G. palpalis* et de *G. morsitans* dans des secteurs contigus.

Dans ces circonstances, un sujet contaminé par *G. morsitans* va lui-même infecter les mouches du groupe *palpalis* avec *T. rhodesiense*, ce qui entraînera une situation épidémique avec de multiples petits foyers. C'est le cas de l'Ouganda.

### 13. Transmission des trypanosomoses africaines

#### 13.1. Évolution du parasite chez le vecteur

La tsé-tsé, au moment du repas sur un hôte infecté, ingère les trypanosomes qui vont suivre le trajet du sang : œsophage, jabot, puis intestin à l'intérieur de la membrane péritrophique (de sécrétion).

Classiquement (selon Hoare), le trypanosome traversait la membrane péritrophique à son extrémité postérieure, puis remontait l'espace ectopéritrophique pour retraverser la membrane, fraîchement sécrétée, au niveau du proventricule, puis passait dans l'œsophage, dans l'hypopharynx et rejoignait les glandes salivaires où il se multipliait. Ellis et Evans<sup>34</sup> ont démontré, en 1977, que chez *G. morsitans*, *T. rhodesiense* traversait la membrane péritrophique dans la partie médiane de l'intestin, au niveau des plis et poches formés par la membrane. Il traverse ensuite les différentes couches de la paroi intestinale pour rejoindre l'hémocèle et, enfin, les glandes salivaires.

La glossine peut transmettre à son tour 15 à 35 jours après le repas infectant et restera infectante toute sa vie.

#### 13.2. Conditions de l'infection

Il existe une barrière physique et chimique dans l'intestin de *G. pallidipes*, affectant la capacité de l'insecte à s'infecter. Chez la jeune glossine ténérale, la membrane péritrophique encore courte ne peut recevoir immédiatement la totalité du sang ingéré, stocké dans le jabot. Les trypanosomes restent donc dans cet organe une à trois heures et y subissent une transformation enzymatique indispensable pour les protéger du milieu intestinal qui leur est hostile. Chez les individus déjà âgés, la membrane péritrophique peut immédiatement contenir tout le repas et les trypanosomes sont détruits. Seules les ténérales peuvent donc s'infecter, mais on vient de démontrer (au laboratoire seulement) que de vieux mâles de *G. mor-*

34. D.S. ELLIS, D.A. EVANS. Passage of *Trypanosoma brucei rhodesiense* through the peritrophic membrane of *Glossina morsitans morsitans*. *Nature*. 1977. 267 : 834-835

tans, maintenus à jeun pendant 3-4 jours, peuvent mûrir une infection dans les mêmes proportions que des mâles ténéraux (8-12 %).

En fait, il semble que l'aptitude des glossines à s'infecter soit sous la dépendance de facteurs très complexes et encore mal connus. Des mécanismes de défense interviendraient, à médiation plutôt humorale, auxquels participeraient des protéases intestinales, une trypanolyse, une trypanoagglutinine et des lectines. Celles-ci qui s'opposent en partie à l'installation du trypanosome chez la glossine, seraient au contraire nécessaires à la migration (lectines intestinales) et à la maturation du trypanosome (lectines intestinales et peut-être lectines de l'hémolymphe). Leur production dépendrait de la charge en « *rickettsia-like organisms* » (R.L.O.) de la glossine jeune.

La transmission mécanique de *T. rhodesiensis* chez *G. morsitans* n'est pas exceptionnelle<sup>35</sup>. Au laboratoire, près de 51 % des glossines nourries de façon interrompue sur souris infectées peuvent transmettre le trypanosome à d'autres souris.

La tsé-tsé infectée peut ne pas transmettre, sa capacité étant sous la dépendance de facteurs encore mal connus. Le nombre de trypanosomes injectés à l'hôte détermine son infection. On estime, que pour infecter un homme, il faut entre 300 et 500 trypanosomes. Mais les glossines infectées n'injectent pas systématiquement la « dose » infestante nécessaire lors de tous leurs repas.

## 14. Réservoirs des trypanosomes africains

### 14.1. *Trypanosoma gambiense*

Dès 1942, on a suspecté le rôle de réservoir joué par les animaux domestiques comme le porc, la chèvre et le mouton. Le passage expérimental du parasite chez ces animaux, malgré une parasitémie très discrète, laisse intacte son infectiosité pour *G. palpalis* et sa virulence pour l'homme durant quatre années. *T. gambiense* est effectivement présent chez le porc en Côte-d'Ivoire et au Liberia. Cependant, certains faits épidémiologiques dans ces régions tendent à minimiser le rôle de réservoir de l'animal, puisque les trois quarts des malades vivent loin des porcs domestiques et qu'au niveau des villages il n'existe de relations qu'entre ces porcs et *G. palpalis*. Ce fait capital pourrait cependant expliquer la persistance à bas bruit de l'endémie et ses réveils de type épidémique en fonction de certaines conditions<sup>36</sup>.

Les animaux<sup>37</sup> trouvés porteurs de parasites<sup>38</sup> du type *T. gambiense* que les méthodes biochimiques existantes n'ont pas permis de distinguer des parasites isolés chez l'homme dans la même région sont :

35. J.B. GINGRICH, R.A. WARD, L.M. MACKEN, K.M. ESSER. African sleeping sickness : new evidence that mature tsetse flies (*Glossina morsitans*) can become potent vectors. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1982. **76** : 479-481.

36. D. BERL, J. CARRIÉ, J.-J. LEMASSON. Étude sur l'existence possible d'un réservoir animal dans la trypanosomose à *T. gambiense*. *Cah. ORSTOM, Sér. Ent. Méd. et Parasitol* 1982, **20** : 247-251.

37. W.-C. GIBSON, D. MEHLITZ. An identification of *T. gambiense* in Liberian pigs and dogs by isoenzymes and by resistance to human plasma. *Tropenmed. Parasit.* 1978. **29** : 335-345.

38. D. MEHLITZ. The domestic pigs as a carrier of *T. gambiense* in West Africa. *Trop. Med. Parasit.* 1985. **36** (supplément II) : 1-18

**Animaux domestiques**

Porcs  
Chiens  
Ovins

**Faune sauvage**

Cobe de Buffon, *Kobus kod*  
Bubale, *Alcelaphus buselaphus*

On suspecte également le Guib harnaché (*Tragelaphus scriptus*) d'héberger ce trypanosome. Et, en Afrique occidentale, dans les zones de plantations, il fournit 46 % des repas de *G. palpalis*, autant que l'homme dans ces mêmes biotopes.

**14.2. *Trypanosoma rhodesiense***

De très nombreux animaux, domestiques ou sauvages, représentent des réservoirs potentiels du parasite. Les principaux sont le Guib harnaché et le bubale (*Alcelaphus buselaphus*). Le bétail est un réservoir accidentel et, donc, secondaire. Les hôtes réservoirs connus ou potentiels de parasites du type *T. rhodesiense* sont :

**Animaux domestiques**

Bovins  
Ovins  
Chiens  
Caprins

**Faune sauvage**

Guib harnaché, *Tragelaphus scriptus*  
Girafe, *Giraffa camelopardalis*  
Bubale, *Alcelaphus buselaphus*  
Hippopotame, *Hippopotamus amphibius*  
Rédonca, *Redunca redunca*  
Cobe onctueux, *Kobus defassa*  
Phacochère, *Phacochoerus aethiopicus*  
Hyène, *Crocuta crocuta*  
Lion, *Panthera leo*

La hyène et le lion ne sont que rarement piqués par les glossines. L'infestation est donc essentiellement contractée lorsqu'ils se nourrissent de la chair d'autres animaux infestés.

**15. Particularismes épidémiologiques régionaux****15.1. Afrique occidentale et centrale.****15.1.1. Zone de savane**

Dans cette région, les glossines riveraines sont réfugiées le long des galeries forestières. Les relations entre l'homme et l'eau sont relativement constantes et déterminent pratiquement partout les mêmes relations intimes entre la population humaine et les glossines. Chaque jour, presque à heures fixes, les habitants se rendent sur la rivière ou le point d'eau pour leurs activités ménagères, de loisirs (baignades) ou de pêche. Cette fréquentation permanente éloigne les hôtes sauvages de la glossine qui adapte son régime presque exclusivement à l'hôte humain, particulièrement disponible. Il s'ensuit une certaine stabilisation de la population glossinienne qui s'agrandit rapidement et se multiplie sur place (les densités de glossines dans les gîtes fréquentés par l'homme dans une forêt riveraine sont 5 à 10 fois plus élevées que la moyenne). Cette cohabitation étroite entraîne, si un porteur de trypanosome vient dans le gîte, la dissémination du parasite au sein du groupe villageois puis, par la dispersion de la glossine le long

de son gîte, aux autres communautés villageoises installées sur le même réseau hydrographique. Nous avons là la création d'un foyer primaire.

À partir de ce foyer initial peuvent se développer des foyers satellites secondaires, dans des réseaux hydrographiques adjacents, par suite de la dispersion longitudinale, et même radiaire, de la tsé-tsé, mais aussi et surtout du fait de la circulation de l'homme.

Dans ces foyers de savane, toute personne est soumise au même risque à condition de fréquenter le même gîte. La différence des activités humaines selon l'âge et le sexe font cependant que les catégories de la population touchées varient selon les foyers.

### 15.1.2. Zone de forêt

Contrairement à ce qui se passe en savane où l'homme subit une situation qu'il n'a pas créée, en zone forestière, l'homme vit une situation qui découle de ses activités. La forêt primaire n'est pas le domaine des tsé-tsé du sous-genre *Nemorhina* (groupe *palpalis*), mais celles-ci commencent à s'y installer dès que l'influence de l'homme s'y manifeste par une déforestation intense, par une densité importante de la population humaine, par l'installation de caféières et de cacaoyères et par apport d'animaux domestiques. Les glossines colonisent alors tous les faciès, anthropisés ou non, les lisières des villages, les plantations, principalement celles qui se trouvent au niveau des lisières de la forêt résiduelle, les campements de cultures et les galeries forestières. Dans tous ces gîtes, elles bénéficient de conditions climatiques très favorables et surtout d'une nourriture particulièrement disponible et accessible offerte par l'homme durant son travail, ou par les petites antilopes, ou encore par les animaux domestiques.

La maladie du sommeil frappe la population de manière sélective. Dans certains foyers de Côte-d'Ivoire, son incidence atteint à peine 1,4 % dans la population autochtone, mais dépasse 6 % chez les planteurs immigrés. Des dépistages exhaustifs montrent que plus de 70 % de la population malade vit dans les campements de culture au cœur des plantations, c'est-à-dire également au cœur des gîtes à glossines. L'incidence parmi la population villageoise n'est que de 11 % contre 24 % dans la population vivant sur le lieu de travail. Il ne faut pas oublier cependant que la population du village se rend chaque jour sur les plantations.

Il existe donc une très forte relation entre risque d'infection et activités d'une part, entre risque et mode d'occupation de l'espace d'autre part.

- Le risque est d'autant plus grand que l'homme travaille plus longtemps dans le gîte à glossines. Généralement, les caféières sont plus dangereuses que les cacaoyères car les densités de *G. palpalis* y sont plus importantes et le contact homme/glossines beaucoup plus fréquent en raison de la quantité de travail que l'on doit y fournir. Le risque est cependant plus grand dans une jeune cacaoyère (jusqu'à 7 ans) que dans une jeune caféière car la densité de végétation y est plus importante. Après 7 ans, le phénomène s'inverse car la récolte du café et l'entretien de la plantation sont plus longs que le temps nécessaire aux travaux dans les cacaoyères.

- Le risque est plus important si l'homme vit dans la plantation et surtout si son approvisionnement en eau se fait non pas grâce à un puits, mais dans un trou installé en forêt, l'un des gîtes les plus favorables aux glossines.

- Le risque s'accroît avec l'importance et la fréquence des déplacements. Le morcellement de l'exploitation individuelle en plusieurs parcelles éloignées les unes des autres force le planteur à se déplacer souvent et longtemps en emprun-

tant routes et sentiers qui sont autant de lignes de vol pour les glossines, donc des lieux de contact particulièrement propices.

– Le risque dépend enfin des pratiques spécifiques de chaque groupe. Un travail en collectivité induit un brassage permanent entre hommes sains et malades, glossines saines et infectées, et favorise donc la dissémination du parasite à l'ensemble du groupe. À l'opposé, un comportement individualiste ou « familial » limite la transmission à la famille. En Côte-d'Ivoire, un espace socialement ouvert comme celui des *Mossi* (qui pratiquent l'entraide de groupe et louent leurs services à d'autres ethnies) favorise la transmission et la diffusion du parasite à l'intérieur d'un très vaste espace, tant spatial que social. Au contraire, l'espace socialement clos des *Baoulé* assure une fonction prophylactique en restreignant le contact hommes/glossines à un nombre limité d'individus et d'insectes à l'intérieur d'aires bien délimitées.

### 15.1.3. Transmission péri-domestique

En Afrique centrale, particulièrement au Congo, les glossines concentrées en lisières des agglomérations villageoises entretiennent des rapports étroits et fréquents avec le porc domestique et l'homme dont les activités se situent à la périphérie de l'habitat. Il y a donc un brassage quasi permanent entre les trois populations humaine, porcine et glossinienne, qui permet une contamination péri-domestique, voire familiale.

## 15.2. Afrique de l'Est

La trypanosomose humaine à *T. rhodesiense* est due à l'intrusion de l'homme<sup>39</sup> dans un cycle normal animaux sauvages/glossines où *G. morsitans*, *G. pallidipes* et *G. swynnertoni* sont les vecteurs. Les plus fréquemment touchés sont les chasseurs, pêcheurs, pasteurs et cultivateurs vivant à la limite des zones à tsé-tsé. En outre, la rapidité de l'incubation, les manifestations aiguës de la maladie et son évolution rapide ne permettent pas à l'homme de jouer un rôle important de réservoir dans ce cycle, compte tenu de son indisponibilité quasi immédiate.

La transmission, assurée par *G. fuscipes* et, peut-être, par *G. tachinoides*, peut être péri-domestique. Toutes les classes de la population humaine sont alors touchées et on assiste à une véritable explosion épidémique de la maladie.

---

39. M. OKIA, D.B. MBULAMBERI, A. DE MUYNCK. Risk factors assessment for *T. rhodesiense* sleeping sickness acquisition in S. E. Uganda. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1994, 74 : 105-112.



---

## LE CONTRÔLE DE LA MALADIE DU SOMMEIL

---

### 16. Lutte antivectorielle

La seule voie parasitologique s'avère souvent impossible par suite de la difficulté à traiter et à suivre tous les malades souvent inaccessibles. Il en est de même de l'élimination totale du vecteur. Le meilleur moyen de lutte, dans le minimum de temps avec le minimum d'effort et de crédits, est d'associer la voie parasitologique et la voie entomologique : neutralisation du réservoir humain et destruction des glossines, en maintenant la pression aussi longtemps que les surveillances médicales de routine n'indiqueront pas un retour à une situation « normale ».

L'éradication des glossines étant presque impossible, et toujours très difficile, la seule issue est d'obtenir une réduction drastique des populations de tsé-tsé et de la maintenir aussi longtemps que possible, en s'appuyant au mieux sur les caractéristiques du terrain et en utilisant judicieusement les techniques de lutte antivectorielle pour laisser aux équipes médicales le temps nécessaire au dépistage de tous les malades.

Le problème du réservoir animal reste une inconnue dans ce schéma. Il n'est donc pas certain d'aboutir à l'extinction complète et définitive du foyer. On peut seulement espérer un retour à une situation « normale » où la prévalence est assez basse pour être « acceptable ».

#### 16.1. Notion de foyer de trypanosomose

Le terme de foyer, dans son sens classique, s'applique aux zones de savane d'Afrique occidentale et à certaines zones épidémique d'Afrique de l'Est et d'Afrique centrale (foyers du Congo) où l'endémie est circonscrite dans une aire bien déterminée eu égard, d'une part, à la restriction des gîtes à glossines (galeries forestières) et, d'autre part, à la localisation stricte des hommes. Dans ce cas, les prospections médicales peuvent facilement délimiter la zone d'endémicité. Et l'entomologiste peut alors recenser les points de contacts homme/glossine et évaluer de façon précise la superficie à traiter.

En savane d'Afrique de l'Est, où la trypanosomose reste une anthrozoonose accidentelle, on ne peut parler que de zones à risques, comme en zone forestière ouest-africaine où la maladie apparaît autour d'un épïcentre comme une « nébuleuse » de cas, dont la fréquence diminue du centre vers l'extérieur.

Pour lutter avec le maximum d'efficacité contre la trypanosomose, il est impératif de préciser la zone d'endémicité et de la déborder largement pour englober toute l'aire couverte par la population soumise au risque.



## 16.2. Contrôle des glossines<sup>40</sup>

Il doit être rapide, efficace, d'un coût modique, respectant l'environnement. Il doit donc reposer sur une étude préalable sérieuse de faisabilité et sur une bonne connaissance du milieu, des glossines et des méthodes de lutte antivectorielle à mettre en œuvre.

### 16.2.1. Techniques de lutte non chimiques

Les manipulations de l'environnement de la glossine telles que la destruction ou l'éloignement du gibier, la destruction totale de la végétation, l'utilisation des feux de brousse, les défrichements partiels et la prophylaxie agronomique, si ils ont été employés parfois avec succès, sont actuellement abandonnés car ils présentent trop d'inconvénients (action néfaste sur le milieu, coût élevé, non applicables dans certains milieux, risques d'augmentation des contacts homme/glossine).

Nous ne développerons pas non plus les méthodes biologiques et les méthodes génétiques (incompatibilité génétique, lâchers d'individus transloqués ou de mâles stériles) qui présentent de nombreuses limites et n'ont pas encore abouti à un développement pratique.

### 16.2.2. Le piégeage (ou SAT : Système attractif toxique)

Le piégeage doit atteindre très rapidement tous les mâles, toutes les femelles pares âgées (risque de transmission et poursuite de la reproduction) et les nullipares avant qu'elles n'aient pu mûrir une infection trypanosomienne. Il faut donc que son effet soit prolongé dans le temps pour toucher les adultes issus des pupes déposées dans le sol, avant leur installation, et éliminer toutes les glossines de réinvasion<sup>41, 42</sup>.

Il faut, pour éliminer en 10 jours l'ensemble de la population femelle, que le taux de réduction quotidien atteigne ou dépasse 60,2 %, dans une zone sans émigration ni immigration. Selon Weidhaas et Haile<sup>43, 44</sup>, il suffirait d'un taux de capture journalier de 7 % pour obtenir 90 % de réduction par génération.

#### 16.2.2.1. Attractivité

Le SAT doit être suffisamment attractif pour attirer les glossines d'une distance au moins égale à leur capacité de vision. Sa taille doit donc être suffisante et il doit être construit avec des matériaux dont l'attractivité pour les espèces visées a été testée. L'attractivité d'un SAT peut varier, en effet, selon sa couleur, en fonction de l'espèce glossinienne qui le perçoit.

40. C. LAVEISSIÈRE, J.-P. GOUTEUX, D. COURET. Essais de méthodes de lutte contre les Glossines en zone pré-forestière de Côte d'Ivoire. *Cah. Orstom, Sér. Ent. Méd. et Parasitol.* 1980, **18** : 245-259.

41. J. LANCIEN. Lutte contre la maladie du sommeil dans le Sud Est de l'Uganda par piégeage de glossines. *Méd. Trop.* 1991, **71** (suppl. 1) : 35-47.

42. C. LAVEISSIÈRE. XV. Les glossines vectrices de la trypanosomiase humaine africaine. *Biologie et contrôle/WHO/VBC/88.958.* 91 p. 19 fig.

43. M. OKIA, D.B. MBULAMBERI, A. DE MUYNCK. Risk factors assessment for *T. rhodesiense* sleeping sickness acquisition in S. E. Uganda. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1994, **74** : 105-112.

44. D.E. WEIDHAAS, D.G. HAILÉ. A theoretical model to determine the degree of trapping required for insect populations control. *Bull. Ent. Soc. Am.* 1978, **24**: 18-20.

L'attractivité doit être assurée pendant suffisamment longtemps par l'emploi de matériaux physiquement durables et chimiquement stables (tissus de couleur). Une percale 100 % coton bleu électrique, peu onéreuse, devient moins résistante après une exposition au soleil de 6 mois, mais sa teinture est très stable. Un tissu synthétique 100 % polyester, plus résistant aux intempéries et au rayonnement solaire, se décolore assez rapidement quand il est teint en bleu. Un tissu 100 % polyamide, très résistant, garde très longtemps sa coloration noire, mais perd vite sa coloration bleue.

L'attractivité doit être renforcée, dans la mesure du possible, par un appât olfactif d'utilisation pratique, à grande portée et à volatilité suffisamment faible pour limiter les manipulations. Les résultats obtenus actuellement au Zimbabwe sont encourageants.

#### 16.2.2.2. Efficacité

Seulement 7,5 % des *G. palpalis* attirées se posent sur le tissu d'un simple écran bleu. L'adjonction de deux bandes latérales noires porte ce pourcentage à 15 %. Avec ce même système, 82 % des glossines venant directement sur l'écran se posent sur un tissu bleu à haute réflectivité dans les rayons ultraviolets, alors que seulement 47 % se posent sur un tissu bleu ordinaire.

L'emplacement du SAT est également primordial. Les points de capture bien dégagés et ensoleillés sont toujours très favorables.

#### 16.2.2.3. Toxicité

Si l'on choisit un SAT nécessitant obligatoirement l'emploi d'un insecticide, on doit utiliser un produit qui possède les qualités suivantes : bonne rémanence, pas d'effet répulsif, commodité d'emploi et faible toxicité pour le manipulateur.

#### 16.2.2.4. Maniabilité

Si l'on doit utiliser un SAT attractif, efficace et toxique, ce dernier doit être également maniable, ni trop compliqué, ni trop simple, ayant fait preuve de son efficacité.

Les pièges ont l'aspect d'un volume de forme isodiamétrique dans lequel l'insecte pénètre soit pour y être tué, soit pour y recevoir un chimiostérilisant. Ils sont, par leur forme, visibles de tous côtés, interceptant tout insecte à l'intérieur d'un cercle dont le diamètre correspond à la perception maximale de ce dernier. Il n'est point nécessaire d'utiliser un insecticide (*figure 17*).

Les écrans sont des surfaces planes en tissu imprégné d'un insecticide de contact sur lesquelles doit se poser la glossine. Les réimprégnations sont plus ou moins fréquentes selon la nature des matériaux utilisés et du produit employé. Leur rayon d'action est plus faible que celui des pièges et ils agissent surtout par interception. Ils doivent être placés sur les lignes de vol des tsé-tsé. Leur prix de revient est beaucoup plus faible que celui des pièges (*figure 18*).

Les galeries forestières sont des gîtes linéaires à l'intérieur desquels les glossines se déplacent le long des berges du cours d'eau. Le piège y est le plus indiqué pour deux raisons : l'attractivité et l'interception sont supérieures, permettant d'augmenter l'intervalle entre deux pièges ; l'effet barrière est plus important.

Dans le cas d'une transmission péridomestique exclusive, le choix dépend seulement du coût. Les réimprégnations des écrans peuvent être effectuées par la population qui peut même construire le matériel, plus simple à fabriquer que les pièges.

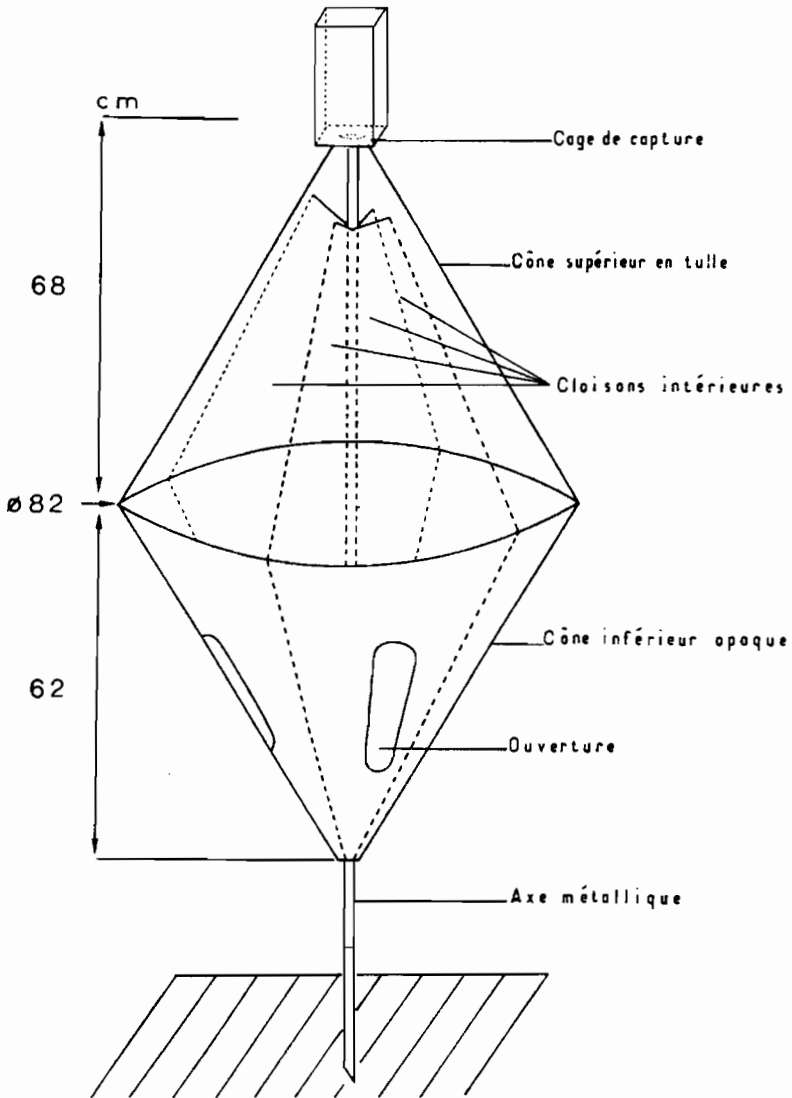


Figure 17 ■ Schéma du piège de Challier-Laveissière utilisé pour la capture et la réduction des populations de glossines (savane et forêt).

En zone forestière, les pièges sont trop chers pour être utilisés sur toute la superficie d'un « foyer ». Les écrans sont aussi efficaces dans ce cas, à condition d'être réimprégnés, ce qui peut être réalisé par les communautés rurales. Les pièges peuvent être utilisés pour les galeries forestières.

Tous les types de pièges utilisés dérivent du piège biconique Challier-Laveissière à cône inférieur bleu dont l'attractivité dépend à la fois de la nature des tissus (cône supérieur en tissu moustiquaire blanc et cône inférieur bleu à haute réflectivité dans les UV) et du contraste piège/végétation. Offrant 4 ouvertures

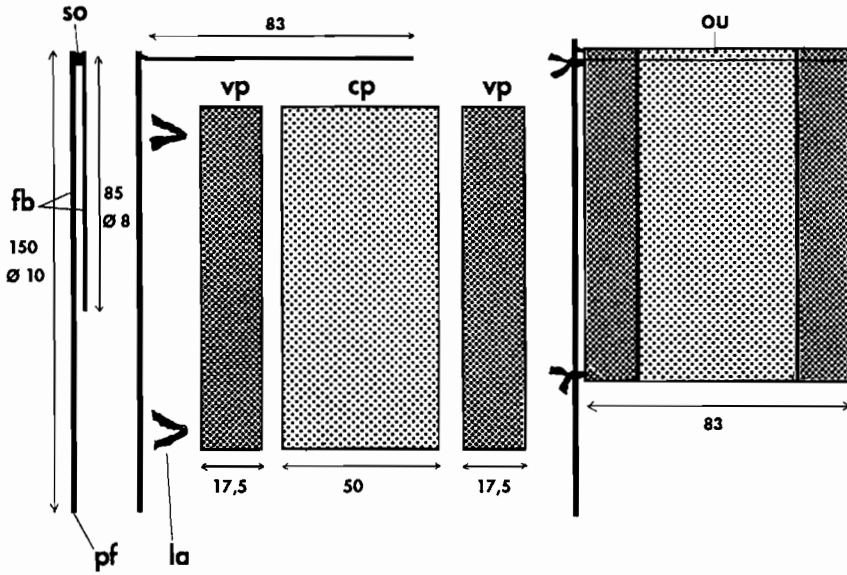


Figure 18 ■ L'écran noir/bleu/noir utilisé pour la lutte contre les glossines d'intérêt médical en zone forestière de Côte d'Ivoire (les cotes sont exprimées en centimètres).  
 cp : tissu coton/polyester bleu électrique, fb : fer à béton lisse, la : languettes,  
 ou : ourlet de 3 cm, pf : pointe forgée, so : soudure électrique, vp : voile en polyamide noir.  
 d'après C. LAVEISSIÈRE. Les glossines vectrices de la Trypanosomiase africaine. Biologie et contrôle. 1988. DOC. WHO/VBC/88.958. 91 p. 19 fig.

latérales, indépendantes grâce aux écrans noirs internes, il permet à l'insecte de pénétrer directement à l'intérieur, puis de monter vers le cône supérieur où il reste prisonnier. De nombreux autres pièges ont été maintenant mis au point (Cuisance)<sup>45</sup>.

En ce qui concerne les types d'écran, le modèle actuellement utilisé est l'écran noir/bleu/noir, constitué d'une bande de coton/polyester bleu électrique (110 × 50 cm) flanquée de deux bandes de voile polyamide noir (110 × 17,5 cm), monté sur une potence en fer à béton, l'écran étant fixé par deux languettes. Les glossines attirées par la couleur bleue ont tendance à l'éviter et se posent sur les bandes noires.

Les matériaux recommandés sont les suivants :

- **Tissu bleu**

Tissu en coton et polyester mélangés (33/67 %), environ 200 g/m<sup>2</sup>, teint en bleu électrique (colorant bleu phtalogène pour le coton et bleu plastosoluble pour le polyester).

- **Tissu noir**

Voile 100 % polyamide (environ 44 g/m<sup>2</sup>) teint par un mélange de noir et d'orange (sels de sodium d'acide sulfonique).

- **Tulle moustiquaire**

100 % polyamide (environ 30 g/m<sup>2</sup>).

45. D. CUISANCE. Le piégeage des tsé-tsé. Études et Synthèses de l'IEMVT. 1989. N° 32, 172 p.

### – Insecticide

La deltaméthrine (K – Othrine de Roussel-Uclaf) et l'alphacyperméthrine (Fas-tac de Shell) en concentré émulsifiable, donnent les meilleurs résultats.

Les doses conseillées sont de :

- 200 mg/m<sup>2</sup> pour la deltaméthrine, soit une rémanence efficace de 3 mois sur coton/polyester et de presque 6 mois sur voile ou tulle polyamide ;
- 380 mg/m<sup>2</sup> pour l'alphacyperméthrine, avec une rémanence équivalente.

Pour les écrans, l'imprégnation peut être limitée aux bandes noires, soit seulement 77 à 100 mg de matière active par écran.

### 16.2.3. Avantages et inconvénients du piégeage

Le piégeage est une méthode complémentaire aux traitements insecticides (barrière, réduction des densités avant lâcher de mâles stériles, etc.) ou une solution de secours dans toute zone où la lutte s'avère difficile par une autre voie (pulvérisations aériennes en région accidentée) ou totalement impossible (domaine forestier).

C'est une technique de lutte rapide à mettre en place (moins de 2 mois pour construire 41 000 écrans en Côte-d'Ivoire) et rapide à mettre en place (en galerie forestière, deux hommes peuvent traiter 15 km par jour). En zone forestière, 6 jours suffisent pour protéger près de 8 600 hectares.

C'est une méthode efficace. En zone de savane en Côte-d'Ivoire, les populations de *G. gambiense* ont été réduites de 100 % après deux mois et celles de *G. tachinoïdes* de plus de 99 % au bout de 5 mois. En secteur forestier de Côte-d'Ivoire, près de 16 000 écrans bleus plantés dans les plantations ont fait baisser la densité apparente de 90 % au bout d'une semaine et de 98 % au bout de 5 mois.

Le piégeage ne nécessite pas de créer des barrières physiques (déboisement) ou chimiques (insecticides rémanents), les SAT faisant eux-mêmes office de barrière à condition que la zone protégée déborde largement la zone d'endémicité. Cinquante pièges biconiques seulement suffisent à empêcher les glossines riveraines d'atteindre la région assainie.

La lutte contre les glossines savaniques par pulvérisations d'insecticides par avion est beaucoup plus rentable et rapide que le piégeage. Il est d'un prix largement inférieur à celui des traitements insecticides effectués au sol. Les écrans sont moins onéreux que les pièges et la perspective de trouver des appâts olfactifs efficaces devrait permettre de réduire encore les coûts par diminution du nombre de SAT par unité de surface. Le piégeage est un mode de traitement qui présente l'avantage d'être totalement inoffensif pour l'environnement et pour l'homme.

L'inactivation des pièges et des écrans est particulièrement sensible dans les galeries forestières au moment des premières crues. Il faut alors retirer le matériel. En saison des pluies, la dispersion des glossines riveraines, si elle est constante, reste de faible amplitude. Après 4 mois de suspension du piégeage, la densité de fin de saison des pluies ne dépasse pas 2 % de la densité initiale. Le repeuplement est d'autant plus lent que la zone traitée est plus vaste. La réinstallation des SAT dès la décrue permet de ramener les populations à un niveau encore plus bas.

En zone forestière, un problème est posé par la repousse, dans les plantations, de plantes adventices qui réduisent la visibilité des SAT. Ce problème se complique encore en savane où les graminées masquent les SAT durant les mois pluvieux et où les feux de brousse les détruisent en début de saison sèche. Un désherbage autour des SAT réduit les risques d'inactivation.

#### 16.2.4. Mode d'emploi du piégeage

Il est recommandé d'appliquer le piégeage en fin de saison des pluies (réceptivité au piégeage maximum). En galerie forestière, les pièges sont préférables aux écrans si la réimprégnation et la surveillance ne peuvent être assurées par la population. L'installation d'un piège tous les 300 m est suffisante. Il doit être aussi près que possible de la berge, dans les endroits les plus dégagés et ensoleillés. Ces pièges doivent être plus nombreux dans les endroits fréquentés en permanence par l'homme et être aussi loin que possible en dehors de la zone d'endémicité pour assurer une barrière efficace (5 km minimum).

En milieu forestier, il est indispensable de tenir compte des lisières, interfaces entre les faciès écologiques divers, colonisés par les glossines (pourtours de villages, routes et sentiers séparant deux faciès dont au moins un est boisé, limites entre plantations et îlots forestiers ou galeries forestières). Les galeries forestières et toutes les autres zones que l'homme fréquente en permanence (points d'eau, campements de culture, aires de décabossage ou de séchage) doivent être traitées par écrans, sauf les galeries forestières pour éviter les réimprégnations.

Un écran sera disposé tous les 100 m en lisière plantation/forêt et le long des routes et des sentiers ; un écran ou deux dans chaque campement et autour de chaque point d'eau ; un écran sur chaque aire de travail à l'intérieur des plantations ; un piège tous les 300 m dans les galeries forestières et un piège tous les 100 m en lisière de village.

Dans les galeries forestières de savane, les écrans ne seront réimprégnés qu'avant leur réinstallation en fin de saison des pluies. En milieu forestier, les écrans construits avec les tissus permettant la meilleure rémanence des insecticides seront réimprégnés 3 fois la première année (début de la saison des pluies, cœur de la saison des pluies, début de saison sèche) et 2 fois les années suivantes (cœur de la saison des pluies et de la saison sèche).

Il est enfin primordial, en forêt, de sensibiliser et de faire participer toute la population à l'emploi et à l'entretien des SAT. Le facteur de rapidité du traitement est capital. Toute la région doit être traitée et, donc, toute plantation doit recevoir un SAT. Il est logique de confier au planteur le soin de réaliser lui-même le traitement au niveau de son exploitation. Ce protocole, utilisé au Congo et en Côte-d'Ivoire, demande une énorme sensibilisation et un entretien de la motivation de la population, qui doit être effectué par une équipe spécialisée.

#### 16.3. Lutte chimique

Deux familles d'insecticides seulement ont été retenues pour leurs qualités dans la lutte contre les tsé-tsé, les organochlorés et les pyréthrinoides.

Les organochlorés : DDT, dieldrine, endosulfan, à longue rémanence (un an pour le DDT sur les troncs d'arbre à l'abri de la lumière), sont de moins en moins utilisés à cause de leur toxicité pour les mammifères. La dieldrine a une meilleure rémanence que le DDT et est donc plus recommandée pour les zones à forte pluviosité. L'endosulfan, moins rémanent que les deux autres produits, est plus efficace sur les glossines et plus soluble, ce qui permet son utilisation à faibles doses. Sa toxicité, bien que plus faible, n'est cependant pas à négliger.

Les pyréthrinoides de synthèse : de nouvelles formulations et de nouveaux composés sont sans cesse créés. Le plus employé est la deltaméthrine, l'un des insecticides les plus toxiques, même à faible dose, pour les tsé-tsé. Moins rémanent

(photodégradable) que les organochlorés, il possède des qualités exceptionnelles : biodégradabilité, très faible toxicité pour les mammifères, faible volatilité.

L'objectif en matière d'utilisation des insecticides est de déposer un insecticide rémanent sur les lieux de repos des glossines pour qu'elles soient tuées lorsqu'elles se reposent sur le dépôt. L'épandage est presque toujours effectué pendant la saison sèche. En cas de pluie ou de menace de pluie, le travail doit être interrompu pendant 24 heures.

Le dépôt d'insecticide doit persister pendant au moins deux mois après une application unique, parce que la vie des pupes dure environ 5 semaines, si bien que les mouches vont continuer à émerger pendant ce laps de temps.

Une zone étendue ne peut être entièrement traitée en une fois ; un insecticide peu rémanent serait incapable de tuer les glossines pénétrant dans un secteur assaini avant que leur propre habitat ne soit traité.

La pulvérisation peut être totale ou sélective.

L'aspersion totale est utilisée pour constituer des barrières chimiques destinées à empêcher la réinfestation des zones assainies (section de galerie forestière ou d'un massif de végétation de 2 à 5 km de longueur).

L'aspersion sélective vise à ne traiter par insecticides que les endroits où il est vraisemblable que les glossines vont se reposer. Elle épargne des dépenses et permet une contamination minimale de l'environnement.

Dans la lutte contre *G. tachinoides*, les troncs d'arbre et la végétation ligneuse sont traités par aspersion à partir du sol jusqu'à une hauteur de un mètre. Les rives des cours d'eau sont traitées sur une distance de 5 m dans la zone soudanienne, de 8 m dans la zone guinéenne septentrionale et de 10 m dans la zone guinéenne méridionale, en largeur, de part et d'autre des rives du cours d'eau.

Contre *G. palpalis*, les troncs d'arbre et la végétation ligneuse sont traités depuis le sol jusqu'à une hauteur de 1,5 m dans la zone soudanienne et à une hauteur de 2 m dans les zones guinéennes. Les pulvérisations sont effectuées sur les rives des cours d'eau, jusqu'à une distance maximale d'environ 5 m de l'eau.

Pour le contrôle de *G. morsitans*, les troncs d'arbre de plus de 25 cm de diamètre sont aspergés depuis le sol jusqu'à une hauteur de un mètre dans les zones Nord et de 2 m dans les zones Sud. En zone soudanienne, la végétation est traitée sur une largeur de 10 m sur l'une et l'autre rive ou, si la galerie forestière est large, en bandes transversales de 20 m de large, distantes de 100 m les unes des autres. Une bande de 80 m est également traitée dans la zone de transition entre la végétation riveraine dense et la savane faiblement boisée. La végétation ligneuse bordant les routes, les pistes et les sentiers sera traitée sur une largeur de 80 m, de part et d'autre.

La zone débarrassée des glossines doit être protégée d'une réinvasion par des barrières chimiques, c'est-à-dire des bandes abondamment aspergées d'insecticides. Toute la végétation de la zone tampon doit être traitée. Contre la réinvasion par des glossines riveraines, les barrières chimiques sont établies sur les berges des cours d'eau allant et venant de la zone assainie. Et pour éviter la réinvasion des glossines de savane, elles doivent être établies sur toute la bordure de la zone assainie, en contact avec les zones demeurant infestées.

Les insecticides peuvent être également appliqués à l'aide d'avions ou d'hélicoptères. Les avions sont utilisés surtout pour lutter contre les glossines de savane (*morsitans*, *swynnertoni*, *pallidipes*). Les hélicoptères sont utilisés contre les glossines du groupe *palpalis* et les infestations mixtes de glossines du groupe *palpalis* et *morsitans* concentrées le long des lignes d'écoulement des eaux.

Des insecticides non rémanents sont également utilisés. Ils sont appliqués sous la forme de gouttelettes d'aérosol (20 à 40 µm). Les gouttelettes pénètrent la voûte de la forêt et demeurent assez longtemps en l'air pour entrer en contact direct avec les glossines adultes du secteur et les tuer, qu'elles soient au repos ou en vol. De 4 à 6 cycles de pulvérisations doivent être effectués à intervalles de 2 à 3 semaines, jusqu'à ce que toutes les pupes aient produit des glossines adultes.

L'insecticide le plus utilisé est l'endosulfan, fourni sous forme d'un concentré à 35 % en solution huileuse, utilisé tel quel ou dilué à 20 % avec un solvant. L'insecticide est pulvérisé à raison de 9 à 15 g/ha/cycle. Bien que l'insecticide soit sous forme concentrée et qu'il soit très toxique pour les glossines, chaque gouttelette en contient si peu qu'il n'a pas d'effet rémanent et disparaît en l'espace d'une journée ou deux après l'application.

On peut aussi employer des insecticides rémanents à partir d'hélicoptères. Cette technique permet le dépôt d'un insecticide rémanent sur les rameaux et la face des feuilles susceptibles de servir de lieux de repos nocturnes aux glossines.

## 17. Maladie humaine et réservoirs de parasites

### 17.1. La trypanosomose à *T. gambiense*

#### 17.1.1. Phase d'incubation

Elle dure de 5 à 20 jours, débute, au point de piqûre, très douloureuse, par un chancre d'inoculation et évolue vers un « furoncle sans tête », dont la sérosité pullule de trypanosomes. Ce chancre ou trypanome à l'aspect d'un nodule surélevé, rouge, de quelques centimètres de diamètre. Il disparaît progressivement en laissant parfois une tâche hyperpigmentée.

#### 17.1.2. Période lymphaticosanguine (ou de généralisation)

Elle se manifeste par l'apparition de ganglions dans le territoire du chancre, chaîne cervicale, creux sus-claviculaire, aisselle ou creux inguinal. Les adénopathies siègent le plus souvent dans le triangle de Winterbottom, limité par la clavicule, le trapèze et le sterno-cléido-mastoidien. Les ganglions assez volumineux, mous et empâtés au début, vont évoluer vers l'induration avec le temps. La fièvre, capricieuse, s'étale sur des mois, avec des poussées non rythmées de 3 à 4 jours, correspondant à des décharges de parasites et à leur lyse. Les éruptions cutanées, appelées trypanides, de type allergique sont peu visibles chez le Noir. Il s'agit d'éruptions polycycliques érythémateuses, maculeuses ou papuleuses en périphérie, siégeant sur le tronc et les extrémités proximales des membres. Le prurit est tenace et généralisé. L'œdème est fréquent au niveau de la face, où il se traduit par un faciès bouffi, et au niveau des membres inférieurs.

Il existe également des troubles cardiovasculaires à type de palpitations, de précordialgies.

À ce stade déjà, quelques signes neurologiques peuvent être trouvés, à type de céphalées, de paresthésie, d'hyperesthésie profonde, de crampes, d'insomnies nocturnes et de troubles du sommeil.

Ces signes s'accroissent au cours de la période de polarisation nerveuse. En zone d'endémie, tout signe « neurologique » doit faire penser à la maladie du sommeil. Asthénie, amaigrissement, anémie, vertiges, myalgies sont également fréquents. Cette phase va durer des mois, une ou deux années.



### 17.1.3. Période de polarisation cérébrale

La deuxième période de la maladie du sommeil apparaît avec le passage des trypanosomes dans le système nerveux central. Elle débute par des céphalées avec courbatures et se caractérise par un syndrome acroparesthésique, avec douleurs musculaires profondes et osseuses, objectivé par le signe de la clef de Kerandel, le mouvement de torsion comme pour tourner une clef provoquant une exacerbation de la douleur musculaire profonde. Les troubles du sommeil typiques apparaissent, avec inversion du rythme et alternance d'insomnies et de somnolence paroxystiques connues sous le nom de narcolepsie. Des troubles psychiques allant de l'onirisme exagéré à l'agitation délirante et l'hallucination, ou à l'asthénie stuporeuse, se manifestent. La maladie évolue avec apparition de troubles métaboliques et diencéphaliques, boulimie, polydipsie, de troubles sensorimoteurs, tremblements, mouvements choréoathétosiques, mouvements de succions, apparition de réflexes anormaux, périoraux.

Cet état évolue vers une cachexie profonde, aboutissant à la mort.

### 17.1.4. Conséquences de la maladie humaine sur la transmission

Au cours de ces différentes phases, les trypanosomes apparaissent d'abord dans le sang, par poussées, suivies de leur disparition quasi-totale. Les parasites sont également présents dans les ganglions de façon plus constante, d'où l'intérêt de la ponction ganglionnaire pour le diagnostic.

En période de polarisation cérébrale, les trypanosomes sont présents dans le LCR. Ils n'y sont pas mis constamment en évidence, mais les altérations du liquide, et surtout les réactions sérologiques quelquefois très précoces, traduisent cette présence.

Sous l'angle épidémiologique, il convient de noter l'importance des porteurs inapparents, chez qui il n'est pas mis en évidence de trypanosomes, et celle des porteurs asymptomatiques, qui peuvent héberger des parasites sans signes cliniques.

Ces situations sont très répandues en ce qui concerne la trypanosomose à *T. gambiense*. Les porteurs inapparents sont souvent 3 à 4 fois plus nombreux que les porteurs de parasites, d'où l'intérêt des techniques de dépistage immunologiques. Ils passent donc à travers les mailles des équipes de prospection, si celles-ci se bornent à un examen direct, quitte à redevenir positifs après le passage des microscopistes.

Les porteurs asymptomatiques, sans manifestations cliniques, ne se présenteront jamais au dispensaire ou, s'ils le font, ce sera à l'occasion d'une poussée fébrile banale, diagnostiqués souvent à ce niveau comme un accès palustre et traitée comme tel.

En tant que réservoir de parasites, l'homme agit donc de façon prépondérante. Certains métiers, tels que celui de pêcheur ou de chasseur, interviennent pour propager la maladie. Les charbonniers (charbon de bois), si répandus en Afrique de savane, en contact avec *G. tachinoides*, sont durement touchés par la maladie. Ils sont également des réservoirs redoutables de la maladie.

On peut alors se demander s'il convient d'accorder, dans la maladie à *T. gambiense*, un rôle important à un réservoir animal (porcs) dont l'importance réelle, jusqu'à ce jour, reste encore à démontrer.

### 17.1.5. Le problème du réservoir animal

La détermination des caractéristiques isoenzymatiques des souches du groupe *T. brucei* devrait contribuer à la solution du dilemme du réservoir animal de *T. gambiense*, bien que cette mise en évidence ne soit pas un argument absolu en sa faveur. L'importance de l'infestation du porc par les trypanosomes de ce groupe (*T. gambiense*) est manifeste. Reste à savoir si la contamination des glossines peut être réalisée et si ces vecteurs sont capables de transmettre une telle souche infectante à l'homme.

### 17.2. La trypanosomose à *T. rhodesiense*

Au contraire de la précédente cette affection, outre sa répartition géographique, se distingue par son caractère aigu. La phase de généralisation est plus sévère, la fièvre plus constante, les phénomènes allergiques cutanés à type de trypanides plus fréquents. Les adénopathies, par contre, sont rares et les ganglions sont petits et durs (Perich).

Les troubles cardiaques et l'altération de l'état général passent au premier plan. L'évolution rapide vers la mort, en 3 à 6 mois, ne permet pas l'apparition d'une phase méningo-encéphalique. La décharge septicémique est abondante et les trypanosomes sont nombreux dans le sang.

## 18. Les examens biologiques

Il existe des examens d'orientation, des examens parasitologiques permettant un diagnostic de certitude par la mise en évidence du trypanosome, des méthodes immunologiques permettant un diagnostic indirect<sup>46</sup>.

Il faudra faire un choix entre de nombreuses méthodes, les plus simples étant seules applicables sur le terrain. Elles ont l'avantage de donner une réponse rapide. Les autres, plus complexes, permettent néanmoins des diagnostics plus précis. Les suspicions résultant d'examens immunologiques positifs doivent être confirmées par la recherche du parasite. Le malade ne sera mis sous traitement qu'après la mise en évidence du trypanosome.

L'existence d'un camion laboratoire ou de centres de santé fortement équipés, situés dans les zones d'endémie, sont la solution au problème.

### 18.1. Examens d'orientation

À l'hémogramme, il existe une anémie, parfois une hyperleucocytose, et surtout une monocytose et une plasmocytose. Il existe des cellules de Mott, plasmocytes bourrés d'immunoglobulines, dont la présence est très évocatrice, et des lymphocytes PAS + (*Periodic Acid Schiff*) en nombre supérieur à la normale. La thrombopénie peut être importante.

---

46. N. van MEIRVENNE. Diagnosis of human african trypanosomiasis. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1992. 72 (Suppl 1) : 53-56..

La vitesse de sédimentation est augmentée. Le protidogramme montre une hyperprotidémie avec hypoalbuminémie et hypergammaglobulinémie. Dans la trypanosomose africaine, il existe en effet une élévation très importante de la concentration sérique des IgM (4 fois, 8 fois voire 20 fois la valeur normale). En zone d'endémie, cette augmentation des IgM est un signe de forte présomption, incitant à la répétition des examens parasitologiques<sup>47</sup>.

La recherche d'un taux augmenté d'IgM est systématiquement pratiquée lors des enquêtes de dépistage par la technique dite des « confettis ». Le sang, prélevé au doigt, est conservé à sec sur papier filtre. Au laboratoire, un confetti est prélevé à l'emporte-pièce au centre de la tache de sang et les confettis numérotés sont déposés en étoile sur une boîte de Pétri contenant de la gélose et au centre de laquelle un puits contient du sérum de cheval anti-IgM humaines (précipitation en gélose selon la technique d'Ouchterlony). Un trait de précipitation apparaît entre le puits et le confetti imprégné de sang fortement chargé en IgM, après diffusion et incubation en milieu humide pendant quelques jours.

Le dosage des IgM peut être effectué par la même technique, en plaçant dans les puits périphériques des dilutions du sérum à titrer, au 1/2, 1/4, 1/8... Tous les trypanosomés sont positifs à la dilution du 1/32 et, bien souvent, à un titre supérieur.

Par ailleurs, on met en évidence dans le sérum des immuns-complexes circulants, une cryoglobulinémie, des auto-anticorps multiples et variés, (antiérythrocytes, antifibrinogène, anticœur, antifoie, antireins, anticardiolipides, anti-ADN, etc.). Certains de ces anticorps sont dirigés contre des structures du système nerveux central (anticorps galactocérebrosides, anticorps antiépitopes « tryptophane conjugué »), leur rôle physiopathologique est encore mal connu<sup>48, 49, 50</sup>. Également, des anomalies du métabolisme lipidique (augmentation du taux des triglycérides et des LDL, diminution du taux des apolipoprotéines A-1 et des HDL) ont été observées<sup>51</sup>. Plus récemment, des anomalies du réseau des cytokines, traduisant la dérégulation du système immunitaire ont été constatées. C'est ainsi que des taux élevés de *Tumor necrosis factor* (TNF) ont été décelés dans le sérum de patients atteints de trypanosomose africaine humaine. Ces taux sont plus élevés en deuxième période et surtout lorsque le malade présente une symptomatologie sévère.

Ces signes présents à la phase lymphaticosanguine, persistent à la phase de polarisation cérébrale. S'y ajoutent à ce stade les perturbations du LCR. En seconde phase, on trouve des cellules dans le LCR (plus de 4 éléments/mm<sup>3</sup>), lymphocytes et même des cellules de Mott. La protéinorachie, comprenant une forte proportion d'IgM, est augmentée. La numération des éléments figurés constitue le meilleur critère de passage de 1<sup>re</sup> période en 2<sup>e</sup> période.

47. P. MATERN. Etat actuel et résultats des techniques immunologiques utilisées à l'Institut Pasteur de Dakar pour le diagnostic et l'étude de la trypanosomiase humaine. *Bull. O.M.S.* 1968. **38** : 1-15.

48. M.D.D. AMEVIGBE, M.-O. JAUBERTEAU-MARCHAN, B. BOUTEILLE, F. DOUA, J.-C. BRETON, J.-A. NICOLAS, M. DUMAS. Human African trypanosomiasis : presence of antibodies to galactocerebrosides. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992. **47** : 652-662.

49. M.C. OKOMO-ASSOUMOU, M. GÉFFARD, S. DAULOUÈDE, C. CHAUGIER, J.-L. LEMESRE, P. VINCENDEAU. Circulating antibodies directed against tryptophan-like epitopes in sera of patients with human African trypanosomiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995. **52** : 461-467.

50. M.C. OKONO-ASSOUNOU, S. DAULOUÈDE, J.-L. LEMESRE, M. NZILA-MOUANDA, P. VINCENDEAU. Correlation of high serum levels of tumor necrosis factor - with disease severity in human african trypanosomiasis. *Am. J Trop. Med. Hyg.* 1995. **52** : 539-543.

51. G. HUET, J.-L. LEMESRE, G. GIRARD, F. NOIREAU, F. BOUTIGNON, M.-C. DIEU, J. JANNIN, P. DEGAND. Serum lipid and lipoprotein abnormalities in human African trypanosomiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990. **84** : 792-794.

## 18.2. Examens parasitologiques<sup>52</sup>

### 18.2.1. Examens du suc ganglionnaire

Il est pratiqué à l'état frais ou après coloration.

On utilise pour la ponction une aiguille à biseau court, que l'on peut stériliser directement à la flamme s'il s'agit d'une aiguille de platine. L'aiguille est introduite et l'on pratique un léger malaxage du ganglion. Le suc aspiré est rejeté sur une lame porte-objet et recouvert par une lamelle. L'examen est fait à l'état frais, à l'objectif 40. Le miroir est orienté de façon à obtenir la meilleure réfringence possible. Les trypanosomes sont généralement bien visibles car ils sont très mobiles et bousculent les éléments figurés du sang dans la préparation. Une coloration au Giemsa peut être pratiquée, sur étalement mince, mais le nombre des éléments figurés est gênant pour l'examen.

### 18.2.2. Examen du sang

Le sang peut être examiné frais, coloré, ou enrichi.

– **Sang frais** : l'examen est effectué comme pour le suc ganglionnaire, entre lame et lamelle, mais rapidement en raison de la coagulation rapide du sang.

– **Après coloration au Giemsa** : soit sur une goutte épaisse défibrinée (lecture malaisée), soit en frottis mince.

Le plus souvent, on utilise des techniques d'enrichissement qui font appel à des méthodes de centrifugation ou de filtration.

– **Triple centrifugation** : sur 10 ml de sang citraté, obtenu par ponction veineuse. Centrifugation différentielle avec examen du 2<sup>e</sup> culot<sup>53</sup>. Aujourd'hui, cette technique est abandonnée au profit de la méthode suivante.

– **Centrifugation en tube hépariné** : elle ne nécessite que 0,075 ml de sang, pris au doigt par tube capillaire hépariné. La centrifugation se fait à 3 000 tours/minute. Examen entre lame et lamelle du *Buffy Coat*, anneau blanchâtre de séparation entre le plasma et les hématies, et qui contient les leucocytes et les parasites.

– **Centrifugation, après lyse des hématies à la saponine** : observation du culot.

– **Utilisation de la technique de QBC (Quantitative Buffy Coat) à l'acridine orange<sup>54</sup>** : centrifugation différentielle avec mise en évidence des noyaux, colorés par l'acridine orange, dans un tube capillaire.

– **Filtration sur colonne échangeuse d'ions** : elle consiste à faire passer le sang citraté, au moyen d'une solution tampon, sur une colonne de DEAE-cellulose (diéthylamino-éthyl-cellulose). Seuls les trypanosomes sont libérés et recueillis dans un tube<sup>55</sup>. Le liquide obtenu peut être centrifugé ou passé sur filtre millipore. Sur le terrain, on peut utiliser des mini-colonnes qui donnent d'excellents résultats<sup>56</sup>.

52. T.W. MIEZAN, A.H. MEDA, F. DOUA, P. CATTAND. Evaluation des techniques parasitologiques utilisées dans le diagnostic de la trypanosomose humaine à *T. gambiense* en Côte-d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994, **87** : 101-104.

53. P.T.K. WOO. Evaluation of the heinacrit and other techniques for the field diagnosis of human trypanosomiasis and filariosis. *Acta Tropica*. 1971, **28** : 298-303.

54. J.W. BAILEY, D.H. SMITH. The use of the acridine orange QBC technique in the diagnosis of african trypanosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992, **86** : 630.

55. S. M. LANHAM, D.G. GODFREY. Isolation of salivarian trypanosomes from man and animals using D.E.A.E. cellulose. *Exp. Parasitol.* 1970, **28** : 521-524.

56. W.H.R. LUMSDEN, C.D. KIMBER, D.A. EVANS, S.J. DOIG. *Trypanosoma brucei* : miniature anion-exchange centrifugation technique for detection of low parasitemias : adaptation for field use. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1979, **73** : 312-317.

Le sang peut être inoculé à l'animal d'expérience, par voie intrapéritonéale, ce qui permet d'isoler la souche de trypanosome en cause. Les animaux sensibles sont le rat de Gambie *Cricetomys gambianus*, le rat albinos, la souris blanche.

### 18.2.3. Examens du LCR

La recherche des trypanosomes se fait directement sur une goutte de LCR, de préférence préalablement centrifugé, entre lame et lamelle, avec examen à l'objectif 40.

## 18.3. Examens immunologiques

Les anticorps sont recherchés et titrés par la méthode des dilutions du sérum ou sur les éluats de sang sec conservé sur papier buvard.

### 18.3.1. Réaction d'immunofluorescence indirecte

C'est une réaction spécifique, utilisant comme antigène des trypanosomes humains provenant de cultures<sup>57</sup> ou, le plus souvent, d'animaux infestés expérimentalement.

L'antigène, étalé sur une lame porte-objet, est mis en contact avec le sérum du malade ou un éluat de sang sec recueilli par la méthode des confettis, puis avec un « conjugué » fluorescent anti-humain.

Si le sang du malade contient des anticorps, ils se fixeront sur l'antigène (trypanosome) et le conjugué se déposera à son tour sur l'antigène sensibilisé. Un microscope à fluorescence permettra la lecture. Il s'agit d'un test très fidèle, réalisable dans un laboratoire de moyenne envergure, mais non sur le terrain. Et le délai de réponse, plus ou moins long, interviendra sur son efficacité en pratique. C'est toute la question du maintien des malades dans leur village, avant traitement.

Ce test est très employé en Afrique centrale, où Frézil et Coulon lui reconnaissent la même fiabilité que la mise en évidence du parasite. À noter que, pour que la spécificité et la sensibilité du test soient optimales, il convient d'utiliser, autant que faire se peut, pour servir d'antigène, une souche de trypanosome provenant du foyer prospecté<sup>58</sup>.

### 18.3.2. Réaction d'hémagglutination indirecte

Le type en est le *Test Tryp IHA*. C'est une réaction d'hémagglutination passive, utilisant les glycoprotéines de surface d'un sérotype de trypanosome sélectionné pour la sensibilisation des globules rouges Cellognost® (Institut Behring, Marburg, Allemagne). Le test est pratiqué avec le sérum du sujet à tester. La technique d'hémagglutination indirecte a une spécificité égale à celle de l'immunofluorescence et une meilleure sensibilité au niveau du LCR<sup>59</sup>.

57. M. WÉRY, S. WÉRY-PASKOFF, P. VAN WETTERE. The diagnosis of human african trypanosomiasis (*T. gambiense*) by the use of fluorescent antibody test. Standardisation of an easy technique to be used in surveys. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1970. **50** : 613-620.

58. J.L. FREZIL, J. CARRIÉ, F. RIO. Application et valeur de la technique d'immunofluorescence indirecte au dépistage et à la surveillance épidémiologique de la trypanosomiase à *Trypanosoma gambiense*. Cah. ORSTOM. *Sér. Ento. Méd. Parasitol.* 1974. **12** : 111-126.

59. J.L. LEMESRE, F. NOIREAU, M.L. MAKOUNDU, M.T. LOUEMBET, J.L. FREZIL. Apport des techniques sérologiques dans l'analyse du liquide céphalo-rachidien de patients congolais atteints de la maladie du sommeil. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1988. **81** : 506-510.

### 18.3.3. Réaction d'agglutination directe

Ce test est commercialisé sous le nom de Test Tryp CATT (Smith Kline RIT®. Rixensard, Belgique) (carte d'agglutination pour test de la trypanosomose). Il utilise comme antigène une souche de trypanosomes sélectionnés, lyophilisés, colorés en bleu<sup>60</sup>.

Le réactif reste stable à des températures de 45 °C entre 7 jours et un mois, plus d'un an à une température de 5 °C. Reconstitué avec sa solution tampon, il reste utilisable pendant 4 heures.

La réaction se pratique sur du sang total, prélevé sur tube capillaire. Une goutte de sang et une goutte de la suspension antigénique sont mises en contact et mélangées sur une carte permettant d'examiner 10 échantillons. L'utilisation de sérum ou de plasma dilué au 1/4 améliore la spécificité de la réaction.

L'agitation peut se faire mécaniquement ou manuellement, durant 5 minutes. Les sérums positifs provoquent une agglutination visible à l'œil nu.

Facile à exécuter sur le terrain, très fiable, cette méthode est un procédé d'avenir dont seul le coût est encore un inconvénient. Elle marche bien en Afrique de l'Ouest, où l'on peut utiliser des trypanosomes (Litat 1.3) possédant un motif antigénique dominant majoritairement reconnu. En Afrique de l'Est, l'utilisation de *T. rhodesiense* est plus délicate, car les souches utilisées ne sont pas reconnues par tous les sérums de malades.

### 18.3.4. Technique Elisa

C'est une technique immunoenzymatique utilisant un antigène préparé à partir de trypanosomes.

La réaction met en jeu l'antigène, fixé sur un support, le sérum du sujet et un anticorps de chèvre ou de lapin anti-immunoglobulines humaines marqué à la peroxydase ou à la phosphatase alcaline. Après addition du substrat de l'enzyme, la réaction est stoppée. La lecture peut être visuelle ou spectrophotométrique. Cette technique peut donc être automatisée, point important pour les enquêtes épidémiologiques. Toutes les étapes de cette technique, comme toute analyse immunoenzymatique, doivent être très correctement effectuées<sup>61, 62</sup>.

Tous ces examens sérologiques spécifiques sont davantage utilisés pour le diagnostic de l'affection à *T. gambiense*. Le diagnostic de la trypanosomose à *T. rhodesiense* par examen microscopique est facilité par la richesse en parasites du sang du malade. Les techniques sérologiques y conservent cependant leur intérêt.

60. E. MAGNUS, T. VERVOORT, N. VAN MEIRVENNE. A card agglutination test with stained trypanosomes (CATT) for the serological diagnosis of *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* 1978. **58** : 169-176.

61. F. van KNAPEN, J. BUYS, E.J. RUITENBERG. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and its application to the sero diagnostic of african trypanosomiasis. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* 1977. **57** : 281-292.

62. A. VOLLER, D.E. BIDWELL, A. BARTLETT. A serological study of human *Trypanosoma rhodesiense* infections using a micro-scale enzyme linked immunosorbent assay. *Trop. Med. Parasitol.* 1975. **26** : 247-251.

### 18.3.5. Détection d'antigènes circulants

Il existe des anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes solubles d'origine parasitaire. La détection de ces antigènes dans le sérum des sujets testés s'effectue généralement par technique immunoenzymatique. La présence de ces antigènes, élaborés par les parasites, reflète donc la présence de trypanosomes vivants chez le sujet. Cette méthode, très récente, est encore en expérimentation. Il existe des problèmes de spécificité et de dissociation préalable des complexes antigènes-anticorps dans le sérum<sup>63</sup>.

### 18.4. Modalités pratiques d'utilisation et choix des techniques

Entre les divers examens biologiques à notre disposition, il faudra choisir ceux qui, au moindre coût, donnent la réponse la plus rapide et la plus fiable<sup>64</sup>.

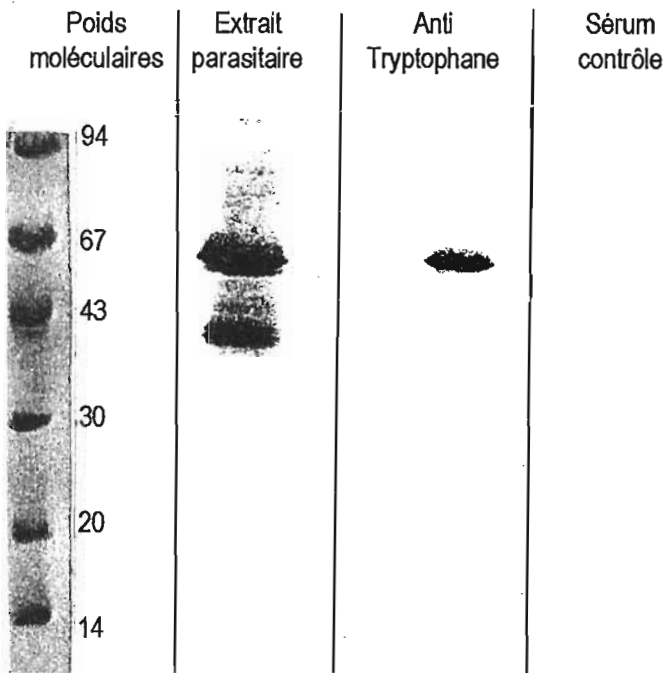


Figure 19 ■ Immuno-empreinte (Western blot) sur un extrait de *T. gambiense*<sup>65</sup>.

- ligne 1 : poids moléculaires de référence exprimés en kDa.  
 ligne 2 : fixation d'anticorps anti *T. gambiense* sur une préparation antigénique de *T. gambiense*. La tache supérieure correspond à la V.S.G. (Variant Surface Glycoprotein).  
 ligne 3 : fixation d'un anticorps reconnaissant un épitope « tryptophane » sur la VSG de cette préparation antigénique.  
 ligne 4 : absence de fixation d'un anticorps « contrôle ».

63. V.M. NANTULYA. An antigen detection enzyme immunoassay for the diagnostic of *T. rhodesiense* sleeping sickness. *Parasite Immunol.* 1989. 11 : 69-75.

64. P. CATTAND, P. de RAADT. Laboratory diagnosis of trypanosomiasis. *Clin. Lab. Medicine.* 1991. 11 : 899-908.

65. M.C. OKOMO-ASSOUMOU. Mécanismes autoimmunes et perturbations du réseau des cytokines dans la physiopathologie de la trypanosomose humaine africaine. Thèse Sciences (Bordeaux 2). 1995. 170 p. 14 fig.

La ponction ganglionnaire permet un triage accéléré. Elle laisse cependant passer un pourcentage assez important de malades, surtout si l'intervalle entre deux prospections est élevé.

L'examen du sang coloré pourra venir combler la lacune précédente lorsqu'on n'a pas la possibilité de pratiquer d'examen sérologiques. Le procédé est long et nécessite un personnel nombreux et bien entraîné. Il est surtout valable dans des situations épidémiques où la parasitémie est importante.

Le test *Tryp Catt* semble le mieux adapté aux exigences d'une prospection rapide et répétée. En raison de son coût, il sera cependant réservé aux zones particulièrement exposées.

Le test IFI, apparemment moins coûteux, exige néanmoins beaucoup de soins, une récolte sur buvards, une numérotation très stricte des sujets examinés. Il nécessite la présence proche d'un laboratoire équipé ou d'un camion laboratoire. Il fournit une réponse différée, une semaine à 10 jours, qui impose le renvoi sur place d'une partie de l'équipe de prospection pour retrouver les malades et exploiter les résultats.

Les méthodes actuelles de centrifugation semblent plutôt adaptées à des investigations ponctuelles, sur des malades hospitalisés chez lesquels il n'a pas été possible de faire la preuve de la présence du parasite par des moyens plus simples. À noter que la technique de filtration sur colonne échangeuse d'ions est grandement simplifiée par l'emploi de trousses<sup>66</sup> et par la dimension réduite à une seringue de 10 ml. Le filtrat, recueilli dans la pipette avec les trypanosomes, est examiné directement à l'objectif  $\times 20$  du microscope dans une chambre de lecture analogue à une cellule de Nageotte. Cette fabrication artisanale (centre Muraz de Bobo-Dioulasso) permet un prix de revient relativement bas (2 \$ US). L'examen est réalisable sur le terrain. La lecture est facile et rapide, procurant un diagnostic de certitude après triage sérologique.

D'autres techniques peuvent être utilisées dans les trypanosomoses telles que la caractérisation de l'ADN, l'analyse isoenzymatique. Ainsi, l'amplification par PCR très sensible permet l'identification de *T. gambiense* de groupe I et leur distinction avec *T. brucei*<sup>67</sup> mais ne donne pas de résultat avec *T. gambiense* de groupe II. Ces techniques sont surtout utilisées pour la comparaison, l'analyse et la classification des souches de trypanosomes.

## 19. Les paramètres épidémiologiques

Standardisés depuis fort longtemps par les services de la maladie du sommeil, ils ont été maintenus dans les statistiques des grandes organisations régionales, OCCGE et OCEAC. Ils concernent surtout le réservoir de parasites (*figure 20*).

Il convient de se souvenir que leur intérêt n'est réel que si l'on considère des « zones d'infestation » et non pas un état, une même zone pouvant être à cheval sur une frontière naturelle (fleuve) ou artificielle (frontière), (*tableau 5*).

66. A. STANGHELINI, P.Y. GINOX. Évaluation du CATT et de la technique m AEC utilisées en consultation et par une équipe mobile. 25<sup>e</sup> conférence technique de l'OCCGE, Bobo Dioulasso 15-19 avril 1985.

67. T. BROMIDGE, W.C. GIBSON, K. HUDSON, P. DUKES. Identification of *Trypanosoma brucei gambiense* by PCR amplification of variant surface glycoprotein genes. *Acta Tropica*. 1993. 53 : 107-119.



Tableau 5 ■ Trypanosomose humaine africaine.

Pays	Population totale (en millions)	Population exposée au risque (en millions)	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
			Angola	11,1	3,0	118	337	170	306	145
Bénin	0,7	-	5	2	3	1	0	2	2	1
<i>Botswana</i>	1,0	-	26	13	-	-	-	-	5	-
Burkina Faso	6,6	3,0	82	74	62	64	132	152	44	43
Burundi	4,4	0,005	-	-	-	-	-	-	0	0
Cameroun	9,1	1,0	18	428	607	635	257	414	1038	1100
Centrafrique	2,4	0,1	117	79	130	111	73	74	459	426
Tchad	4,7	0,05	104	176	93	-	-	-	19	13
Congo	1,6	0,5	184	137	235	351	626	539	252	439
Côte-d'Ivoire	9,1	4,0	269	502	391	428	378	410	253	289
Guinée équatoriale	0,3	0,3	-	-	-	-	-	56	72	70
<i>Ethiopie</i>	33,6	-	38	74	30	15	16	44	15	-
Gabon,	1,1	0,10,4	63	117	254	427	345	209	70	89
Gambie	0,5	0,1	-	-	-	-	239	15	-	1
Chana	12,7	3,5	57	42	34	24	18	17	23	5
Guinée	5,1	2,5	-	-	-	254	192	-	184	194
Guinée-Bissau	0,8	0,3	4	29	27	5	4	11	16	-
Kenya	18,7	0,7	7	-	13	-	-	40	-	-
Liberia	2,0	0,2	0	0	0	0	0	-	-	-
<i>Malawi</i>	6,4	1,2	13	32	27	7	38	18	-	-
Mali	7,5	2,5	105	105	94	65	934	87	89	83
<i>Mozambique</i>	13,3	0,7	18	25	84	100	85	108	83	18
<i>Namibie</i>	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Niger	5,7	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0
Nigeria	89,0	30,0	467	34	604	573	80	308	-	-
Ruanda	5,7	0,009	2	3	3	4	0	9	7	7
Sénégal	6,3	-	5	2	0	-	-	-	-	-
Sierra Leone	3,4	0,4	-	-	-	-	-	20	1	-
Soudan	20,3	5,0	431	614	1500	1124	1163	1104	1074	1290
<i>Swaziland</i>	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Tanzanie</i>	20,3	1,5	623	650	736	473	341	560	427	410
Togo	2,7	0,7	4	17	14	11	12	6	3	5
Ouganda	14,6	2,0	68	78	120	68	18	33	28	70
Ouganda	4,0	-	52	586	2076	4991	8465	1959	1329	1259
Zaire	31,1	10,0	3818	4390	5790	5167	4817	5103	5703	6282
<i>Zambie</i>	6,2	0,5	91	33	185	261	133	181	196	183
<i>Zimbabwe</i>	7,7	-	4	0	0	0	1	-	-	2

Caractère romain : *T. gambiense*. Caractère italique : *T. rhodesiense*. OMS/CTD/TRY – Situation au 20/04/1994<sup>68</sup>

1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
1105	1272	810	1191	1557	1498	2094	2406	1796	*1274
2	2	3	1	1	0	0	2	1	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	37	41	23	33	-	-	*30
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
633	1102	585	441	109	86	69	21	3	*24
473	140	67	170	154	308	197	*520	*126	213
45	185	219	337	357	187	*21	*38	*73	*50
436	561	391	302	567	642	580	703	727	*650
-	-	235	-	-	*187	*205	*192	*62	*220
70	291	366	98	63	36	45	30	85	*27
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	59	31	32	29	80	45	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	11	7	7	4	3	*7	-	-	-
168	-	-	-	-	-	*174	-	-	*150
3	2	4	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	*90	*12	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	*92	*52	*19
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	45	38	24	-	-	-	-
8	5	10	8	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200	65	58	193	56	*67	#	#	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
480	474	446	264	174	187	177	366	262	*200
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
211	101	219	363	673	1250	*1100	*1050	*1150	*1500
2158	3730	4646	6770	3081	1417	1381	*1076	*620	*391
7150	8769	10665	9684	9588	7515	5824	7250	11157	*18858
-	-	-	-	-	-	-	-	-	*2
-	-	-	-	-	-	*4	*3	-	1

68. P. CATTAND. Trypanosomiase humaine africaine : Situation épidémiologique actuelle, une recrudescence alarmante de la maladie. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1994. **87** : 307-310.

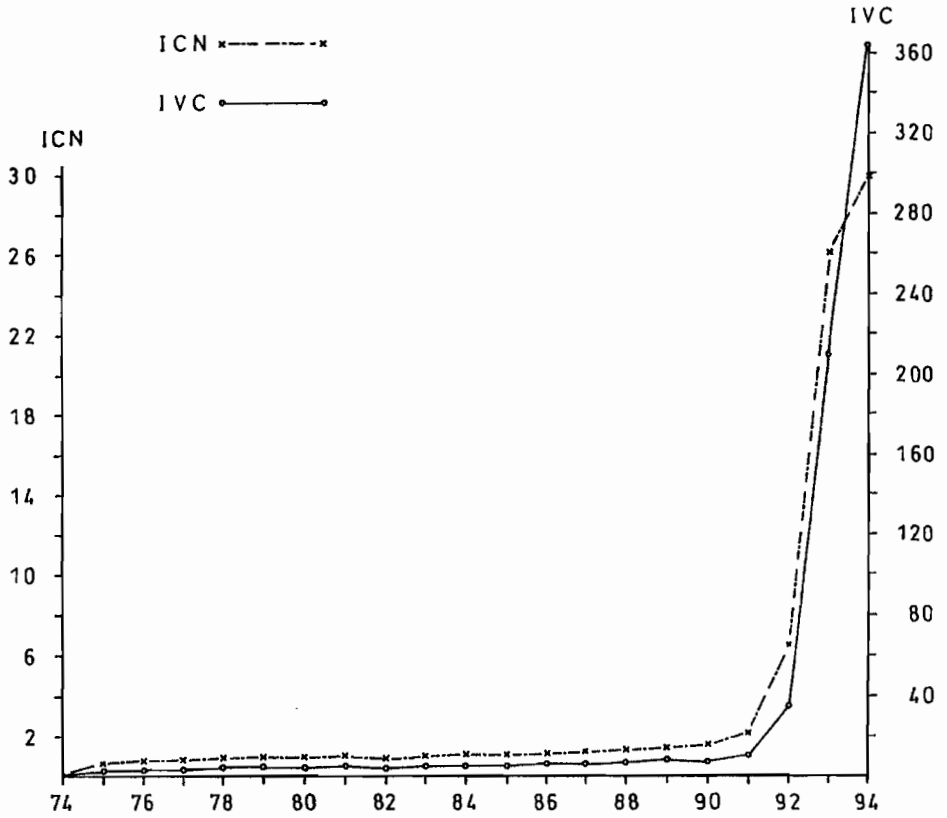


Figure 20 ■ Évolution de l'ICN (indice de contamination nouvelle) et de l'IVC (indice de virus en circulation) en Angola au cours de ces vingt dernières années in : T. JOSENANDO. Doença do sono em Angola : uma calamidade. *Bull. Liais. Doc. OCEAC* (Yaoundé) 1995, **28** (3) : 161-1653.

### 19.1. Indice de contaminations nouvelles (ICN)

$$\text{ICN} = \frac{\text{Cas nouveaux dépistés dans l'année} \times 100}{\text{Ensemble de la population examinée} - \text{cas anciens}}$$

C'est un indice dynamique pouvant servir, dans certains foyers, à déceler l'intervention de divers facteurs, tels l'introduction de nouveaux malades dans la zone considérée, l'accroissement de la densité du vecteur (une saison plus pluvieuse que d'ordinaire), l'apparition ou la disparition d'un écran animal (rôle du porc), l'influence de nouveaux travaux ou activités favorisant le contact homme-mouche (plantations d'hévéas, café, cacao, constructions artisanales momentanées, fabrication de pirogues près d'une rivière, autorisation de faire du charbon de bois dans un secteur infesté). L'ICN permet aussi de contrôler la plus ou moins bonne surveillance des foyers par les équipes mobiles de prospection.

### 19.2. Indice de virus en circulation (IVC)

$$\text{IVC} = \frac{(\text{Nouveaux cas dépistés} + \text{anciens cas positifs}) \times 100}{\text{Ensemble de la population examinée}}$$

En période épidémique, l'IVC peut atteindre jusqu'à 40 % de la population. Dans un foyer quiescent, il se situe entre 0,02 et 0,7 %, selon le degré de surveillance.

### 19.3. Indice de contamination (ICT)

$$\text{ICT} = \frac{\text{Nombre de cas en charge} \times 100}{\text{Total de la population réunie}}$$

En pratique, ce paramètre est moins employé que les précédents.

## 20. Les moyens de lutte

Ils sont à la fois tournés vers le réservoir de trypanosomes et vers le vecteur.<sup>69</sup> A l'heure actuelle, en l'absence de réservoir animal vraiment bien identifié de *T. gambiense*, le dépistage des cas humains sera prépondérant, pour le contrôle de l'affection, essentiellement fondé sur l'isolement et le traitement des malades. La lutte contre la maladie du sommeil à *T. gambiense* n'est donc envisageable qu'au travers d'une surveillance médicale intensive de la population exposée, en liaison avec un renforcement des opérations visant à réduire les populations vectrices, sans qu'il soit permis pour autant d'espérer une élimination totale du risque de flambées épidémiques<sup>70</sup>. Par contre, pour *T. rhodesiense* dont l'animal est le principal réservoir, c'est à la lutte antivectorielle que l'on accordera la plus grande importance pour contenir l'expansion de la maladie.

69. A. STANGHELLINI. La trypanosomose à *T. gambiense* : méthodes de lutte. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1988, 81 : 637-644.

70. D. MEHLITZ. *Le réservoir animal de la maladie du sommeil à T. gambiense*. Publ. Deutsche Gesellschaft für technische Zusammenarbeit. Eschborn. Allemagne. 1986 et Institut d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux. Maisons-Alfort. France. Collections : « Études et Synthèses » EMUT/CIRAD.

## 20.1. Contrôle du réservoir de virus humain

Préconisé par Jamot et Muraz, dès le début des grandes campagnes anti-sommeilleuses, ce contrôle suppose un dépistage qui doit être exhaustif s'il vise l'élimination du foyer. Il nécessite un personnel entraîné et des moyens logistiques adéquats et régulièrement renouvelés.

### 20.1.1. Dépistage actif

Il est le seul à pouvoir réduire efficacement l'indice de virus en circulation. Il permet, grâce aux méthodes modernes, la détection précoce des sujets avant l'apparition de la période nerveuse. Il permet le traitement précoce, donne des chances de guérison sans séquelles, et stérilise le malade.

Ce dépistage exige la constitution d'équipes mobiles et l'organisation de rassemblements de population les plus complets possibles.

Les équipes mobiles peuvent être polyvalentes, s'intéressant en même temps aux dépistages de la lèpre, de l'onchocercose, des tréponématoses, aux vaccinations antiamariles. Mais ce sont alors des équipes lourdes et coûteuses, réalisées dans les anciens secteurs des grandes endémies, mais en voie de disparition à l'heure actuelle.

Les équipes monovalentes légères, de 4 ou 5 agents spécialisés, sont spécialement destinées au « nettoyage » rapide des zones endémiques et sont beaucoup plus performantes. Une équipe bien entraînée peut examiner 300 à 500 individus par jour. Indépendamment des actions techniques, elle assure un important travail de comptabilité : fichage des malades comprenant les renseignements d'état civil, examens et traitements pratiqués, inscription sur des registres « sommières » de ces mêmes malades avec attribution d'un numéro d'enregistrement, rapport journalier et de fin de tournée, etc.

Le rassemblement de la population est un moyen de contrôle de la trypanosomose mais, pour être efficace, une prospection doit rassembler environ 85 % de la population existante. Ces pourcentages de présence sont très rarement atteints à l'heure actuelle, en raison de la liberté des populations, des possibilités plus grande de déplacement.

Pour essayer d'atteindre le maximum de personnes, il convient d'obtenir l'assentiment des autorités administratives et des autres autorités (traditionnelles, religieuses, etc.). Pour des raisons diverses, les autorités administratives locales ne sont pas toujours ouvertes aux actions de médecine collective. Il faudra obtenir leur accord par la présentation d'un programme de tournées détaillé, présenté ni trop tôt, ni trop près de la date des prospections. Trop tôt, les papiers se perdent, trop tard, on ne peut répercuter les programmes aux autorités de base. Bien souvent, il sera utile de doubler l'administration par le passage d'un agent de santé précurseur.

L'adjonction d'un agent de l'administration, garde, secrétaire, possédant les relevés d'état civil, est d'un concours très précieux.

Pour obtenir l'assentiment des populations, celles-ci doivent être préalablement sensibilisées par l'éducation sanitaire. Les contacts avec les chefs coutumiers sont autant d'atouts précieux. L'utilisation répétée des mêmes agents dans les équipes créent des liens de confiance.

Par souci d'économie de carburant ou de gain de temps, un village est souvent choisi pour le rassemblement de plusieurs autres. Mais la méthode faisant ainsi appel à un centre de rassemblement est finalement mauvaise car les villages éloignés ne

présentent généralement sur le lieu du rassemblement qu'un contingent d'individus, d'où l'intérêt de faire appel à un guide local. Les sujets malades se présentent souvent les bons derniers, après de multiples hésitations. Il faut savoir les attendre.

Il apparaît important de fixer la date des tournées en choisissant la bonne saison. La fin de la saison des pluies correspond souvent à l'arrêt des travaux champêtres et au taux d'infestation maximum. Il faut réaliser une prospection tous les six mois. La réalisation de ce programme de grandes missions itinérantes aboutit à des résultats remarquables<sup>71</sup>.

### 20.1.2. Dépistage passif

Avec le développement actuel croissant des « services de soins de santé primaires », la tentation est grande de donner à ces derniers un rôle important, sinon exclusif, dans le dépistage de la trypanosomose. Mais il faut bien noter que ce dépistage exige l'existence d'agents particulièrement avertis, ayant le temps et les moyens techniques de faire des examens microscopiques, de réaliser un test *Tryp-Catt* ou d'envoyer des prélèvements de sang sec au laboratoire dans les zones d'endémie sévères. Les équipes de soins de santé primaires ne sont généralement pas à même d'effectuer un « ratissage ». Elles ne peuvent se substituer aux équipes mobiles. Elles en sont néanmoins le complément précieux.

### 20.1.3. Traitement des malades

Il est à la fois à visée épidémiologique par la destruction du parasite, et à but curatif, destiné à guérir le mieux et le plus tôt possible les individus<sup>72</sup>.

Il présuppose le diagnostic de période lymphaticosanguine ou nerveuse, établi par l'examen du liquide céphalorachidien pour lequel une investigation sérologique est souvent souhaitable. Nombre de sujets sans réaction cellulaire apparente présentent néanmoins des altérations du liquide céphalorachidien, se traduisant par une hyperalbuminorachie et par la présence d'anticorps.

Les malades porteurs de parasites sont à hospitaliser, après une injection de lomidine stérilisante destinée à éviter l'infection des glossines en cours de trajet. Un traitement approprié leur sera appliqué, selon qu'ils sont en première ou en deuxième période.

Chez les malades séropositifs, l'examen du liquide céphalorachidien permet de vérifier si ce dernier est atteint. En cas d'altération de ce liquide, le malade est en deuxième période et traité comme tel. Si le liquide céphalorachidien est normal, le traitement est celui de la première période<sup>73</sup>.

71. L. PAPEYSONNIE. La lutte contre la maladie du sommeil. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1992. 72 (suppl. 1) : 7-12.

72. S. van NIEUWENHOVE. Advances in sleeping sickness therapy. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1992. 72 (suppl. 1) : 39-51.

73. D. DE GROOF, H. BRUNEEL, K. MUNGOMA, J.-F. RUPPOL. Une stratégie de lutte contre la trypanosomose à *T. gambiense* dans un foyer du Zaïre. Tests sérologiques et traitement précoce. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993, 86 : 260-264.

### 20.1.4. Médicaments

On distingue classiquement les médicaments à action uniquement trypanocide et ceux qui agissent sur les lésions nerveuses. C'est ainsi que l'action des médicaments n'est pas exactement la même à la première période (lymphatico sanguine) et à la deuxième période (polarisation nerveuse)<sup>74</sup>. Le choix du traitement dépend donc du degré d'évolution de la maladie. En pratique, un malade est considéré comme étant en première période lorsqu'il y a moins de 4 éléments par mm<sup>3</sup> dans son liquide céphalorachidien et que l'albuminorachie ne dépasse pas 0,22 g/l. Néanmoins, quelle que soit la période de la maladie et l'atteinte du liquide céphalorachidien, c'est au Mélarsoprol qu'il faut s'adresser dans la très grande majorité des cas. D'autres médicaments tels que la difluorométhylornithine, sont aussi efficaces et mieux tolérés<sup>75</sup>.

#### 20.1.4.1. Mélarsoprol (*Mel. B. de Friedman*) *Arsobal*® *Specia R.P.*

Trypanocide actif en première comme en deuxième période, très toxique, il peut provoquer des encéphalites arsenicales. Il est présenté sous forme d'ampoules dosées à 36 mg/ml et utilisé à la dose de 1 ml/10 kg de poids/j, sans dépasser 5,5 ml, par voie intraveineuse lente, sur un malade couché et strictement à jeun, pendant 3 jours. Cette série de trois injections peut être répétée 1 à 4 fois, selon les résultats. Les patients doivent être hospitalisés (lit), sans alcool, avec réalimentation au besoin. L'encéphalopathie arsenicale (de 1 à 10 % des cas) représente la complication la plus grave. Il existe des souches résistantes au Mélarsoprol en Afrique centrale<sup>76</sup>.

#### 20.1.4.2. Pentamidine Lomidine® *Specia R.P.*

Moins toxique que l'*Arsobal*®, elle est administrée par voie intramusculaire, mais elle ne peut être utilisée qu'en première période ou à titre prophylactique. La dose est de 4 mg/kg de poids, soit 1 ml/10 kg. L'injection est douloureuse. Pour un traitement curatif on effectue cinq à dix injections, à raison d'une injection un jour sur deux.

#### 20.1.4.3. Suramine sodique *Moranyl*® *Specia R.P. (Bayer 205)*

Ce médicament est utilisé dans le traitement de la trypanosomose à *T. rhodesiense*. Il se présente en ampoules de 1 g à mettre en solution dans 10 ml d'eau distillée. La posologie est de 20 mg/kg par injection intraveineuse. Le produit est très toxique et peut provoquer la mort du malade. Il faut effectuer une injection par semaine pendant cinq à dix semaines.

#### 20.1.4.4. Diminazène (*Berenil*)® *Hoechst*

Il s'agit d'une diamidine aromatique, à usage vétérinaire, mais qui est aussi utilisé chez l'homme du fait de son efficacité, de sa tolérance et de son prix peu élevé. Plusieurs protocoles ont été réalisés avec succès :

74. M. WERY. Drugs used in the treatment of sleeping sickness (human African trypanosomiasis). *Int. J. Antimicrobial Agents*. 1994. 4 : 227-238.

75. J. PEPIN, F. MILORD. The treatment of human African trypanosomiasis. *Adv. Parasitology*. 1994. 33 : 1-47.

76. J. PEPIN, F. MILORD, F. MEURICE, L. ETHIER, L. LOKO, B. MPIA. High-dose nifurtimox for arseno-resistant *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness : an open trial in central Zaïre. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992. 86 : 254-256.

Une série de 3 injections (5 mg/kg/dose), en respectant un intervalle de 48 heures entre deux doses, dans la trypanosomose à *T. rhodesiense*<sup>77</sup> et 2 mg/kg/jour pendant 7 jours dans la trypanosomose à *T. gambiense*<sup>78</sup> (Hutchinson) où une dose unique de 7 mg/kg a aussi été utilisée.

La diminazène a également été employé pour traiter, dans un foyer à *T. gambiense*, les sujets suspects sérologiques (CAT T positifs) qui restaient négatifs aux examens parasitologiques<sup>79</sup>.

20.1.4.5. *Dérivés du Nitrofurane : Nitrofurazone Furacine® , Léovofuraltadone Altafur® et Nifurtimox Lampit® Bayer*

Utilisés par voie orale, les deux premiers médicaments sont employés dans le traitement de la trypanosomose à *T. rhodesiense*, à raison de 20 à 40 mg/kg en trois fois, trois séries de 7 jours, séparées par un intervalle de 7 jours.

Le Nifurtimox (Lampit)<sup>®</sup>, médicament de la maladie de Chagas, a été employé avec succès lors d'échec avec l'Arsobal, à raison de 15 mg/kg/jour pendant 3-4 mois, *per os*.

20.1.4.6. *L'alpha-difluorométhyl-ornithine (@ - DFMO) Eflornithine® Merrel-Dow*

Peut-être utilisé dans les 2 phases de la trypanosomose<sup>80</sup>.

Le DFMO s'administre à raison de 400 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant 14 jours, relayé parfois par 300 mg/kg/jour, *per os*, pendant 3 semaines.

20.1.5. **Conduite pratique du traitement**

L'Arsobal<sup>®</sup> étant particulièrement actif, son utilisation s'étend, en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> période, dans les maladies à *T. gambiense* comme à *T. rhodesiense*. Mais, à cause de sa toxicité, certains auteurs préfèrent avoir recours, en première période, à la Lomidine<sup>®</sup> (*T. gambiense*) et au Moranyl<sup>®</sup> (*T. rhodesiense*), en contrôlant l'état du rein en ce qui concerne ce deuxième médicament. En deuxième période, seul l'Arsobal<sup>®</sup> est actif. Il est utilisé selon le protocole de Neujean :

- **moins de 20 cellules dans le LCR** : une série de 3 injections quotidiennes ;
- **de 20 à 100 cellules** : deux séries de 3 injections, intercalées d'une semaine de repos ;
- **plus de 100 cellules** : 3 séries de 3 injections intercalées chacune d'une semaine de repos.
- **anciens malades rechutés** : 4 séries de 3 injections, intercalées chacune d'une semaine de repos. Pour ces derniers malades, lorsqu'ils sont atteints par *T. rhodesiense*, la Nitrofurazone<sup>®</sup> peut également être employée.

77. D.E. ABARU, F.S. MATOVU. Berenil in the treatment of early stage human trypanosomiasis cases. *Bull. Inf. Gloss. Trypano.* 1984. 7 : 150-151.

78. M.P. HUTCHINSON, H.-J.-C. WATSON. Berenil in the treatment of *Trypanosoma gambiense* infection in man. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1962. 56 : 227-230.

79. H. BRUNEEL, A. VAN DEN ECKHOÛT, D. MOLISHO, J. BURKE, D. DEGROOF, J. PEPIN. Contrôle de la trypanosomie à *T. gambiense* : traitement des suspects sérologiques par une dose unique de diminazène. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 1994. 74 : 203-215.

80. D. DE GROOF, H. BRUNEEL, T.-S. MUSUMARI, J.-F. RUPPOL. Traitement de la maladie du sommeil à *T. gambiense* avec le DFMO dans un hôpital rural au Zaïre. *Méd. Trop.* 1992, 52 : 373-375.



Le BAL (British Antilewisite) est considéré comme l'antidote de l'Arsobal®. Il est indispensable de l'avoir toujours à portée de mains pour lutter contre les accidents encéphalopathiques de l'intoxication arsenicale.

Le DFMO constitue une arme thérapeutique très intéressante, car pouvant être utilisée à la place de l'Arsobal®.

Récemment, l'administration d'adrénaline sous-cutanée, à titre préventif ou curatif des accidents arsenicaux, a été préconisée à la dose moyenne de 1 mg chez l'adulte, avant l'injection d'Arsobal® pour la prévention, et 2 à 3 fois par 24 heures pour le traitement. Cette méthode a donné des résultats intéressants et permet d'obtenir jusqu'à 92 % de guérison dans les encéphalopathies hémorragiques. Mais de nouveaux médicaments actifs sur les trypanosomes sont recherchés<sup>81, 82</sup>.

### 20.1.6. Chimio prophylaxie

Utilisée à ses débuts, la chimio prophylaxie était considérée par les anciens auteurs comme un traitement préventif, stérilisant et rapide, d'effet persistant quelques mois et supprimant temporairement le risque de voir se constituer un réservoir humain.

La constatation d'une rémanence importante de l'action des diamidines (4 à 6 mois) fut à l'origine de l'utilisation massive de la « chimio prophylaxie à la Lomidine » dirigée contre la trypanosomose à *T. gambiense*.

Cette méthode aboutit à des résultats remarquables pour la quasi stérilisation des foyers importants. Mais à l'heure actuelle, avec le recul, plusieurs facteurs nécessitent une utilisation raisonnée de la pratique de la lomidisation. Il n'est pas sûr, en effet, que les sujets protégés ne soient pas déjà trypanosomés lors de l'injection, d'où le risque de décapitation de la maladie et passage en deuxième période à bas bruit. Avec des doses aussi faibles que celles employées, induire une « pentamidino-résistance » est vraisemblable et dangereux.

Les indications de la chimio prophylaxie à la Lomidine seront donc restreintes. Elles s'adresseront à des foyers particulièrement actifs, sous contrôle d'examens de dépistage renforcés.

## 20.2. Lutte contre les vecteurs

L'intérêt de cette lutte est double car elle permet d'agir à la fois contre les trypanosomoses humaines et animales. Il s'agit donc souvent d'actions d'une portée socioéconomique considérable, qui se traduisent par un mieux être généralisé grâce à la protection du cheptel et à l'assainissement de zones agropastorales de valeur.

Les espèces du genre *Glossina* responsables, leur biologie, leur comportement et leur répartition déterminent les modalités de la lutte anti-vectorielle, de même que les conditions climatiques et météorologiques. Aussi ces opérations devront-

81. Z.R. LUN, C. BURRI, M. MENZINGER, R. KAMINSKI. Antiparasitic activity of diallyl trisulfide on pathogenic protozoa. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1994, 74 : 51-69.

82. C.C. WANG. Molecular mechanisms and therapeutic approaches to the treatment of african trypanosomiasis. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995. 35 : 93-127.

elles faire appel à différents spécialistes, entomologistes, ingénieurs sanitaires, voire agronomes et météorologistes.

Les actions seront différentes selon les vecteurs<sup>83</sup>. Aux deux extrêmes se placent *G. palpalis*, mouche péridomestique nécessitant souvent des interventions ponctuelles, et *G. morsitans*, disséminée dans la grande savane, qui oblige à des opérations d'envergure (cf. § 16).

## 21. Conclusion

Les trypanosomoses humaines africaines font partie des cinq grandes endémies retenues par l'OMS pour une recherche prioritaire dans le domaine des moyens de lutte.

Évoluant tantôt à bas bruit, tantôt par bouffées épidémiques, elles continuent d'être un problème de santé publique préoccupant que ne peuvent sous estimer, ni les états<sup>84</sup> où elles sévissent, ni la communauté internationale.

De grands progrès ont été accomplis dans la connaissance de ces affections, notamment en ce qui concerne la constitution antigénique du parasite, clef d'un diagnostic plus fiable et, peut-être, d'un futur vaccin.

Les stratégies de lutte efficaces restent, par contre, toujours les mêmes, ainsi que les médicaments actifs, peu nombreux et assez toxiques.

Les médicaments trypanocides sont anciens. Dans le domaine de la recherche chimiothérapique, les travaux concernant cette famille de parasites sont délaissés. Ils apparaissent en effet comme peu rentables. C'est pourquoi l'apparition d'une résistance au plus utilisé d'entre eux, le Mélarsochol<sup>®</sup>, dans des pays comme l'Angola, est extrêmement inquiétante.

Encore du domaine de la recherche, les oligonucléotides antisens, outils de génétique moléculaire, s'avèreront peut-être des agents thérapeutiques utilisables dans les trypanosomoses<sup>85</sup>.

La fixation d'un oligonucléotide synthétique, appelé antisens, sur la séquence complémentaire d'un ARN messager choisi pour cible peut conduire à l'inhibition de la synthèse de la protéine correspondante. Il s'agit donc là d'un moyen de réguler artificiellement et de façon spécifique l'expression du gène cible. Des modifications chimiques peuvent être introduites dans ces molécules afin de leur conférer des propriétés particulières (résistance aux DNases, haute affinité, pénétration facilitée dans les cellules vivantes). Les oligonucléotides antisens, outils de génétique moléculaire, ont aidé à la caractérisation de la séquence mini-exon, acquise par transépissage, présente à l'extrémité 5' de tous les ARNm de trypanosomatidés. Des oligonucléotides antisens modifiés, complémentaires de cette séquence mini-exon induisent la mort de *Trypanosoma brucei* en culture ; ces molécules pourraient donc constituer des prototypes d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques.

La mise en valeur de grandes zones fertiles, notamment les vallées des rivières réhabilitées grâce à la lutte contre l'onchocercose, nécessite une poursuite ordonnée des efforts déjà accomplis. La part du budget de la santé à y consacrer est

83. J. LANCIEN, H. OBAYI. La lutte contre les vecteurs de la maladie du sommeil. *Bull. Soc. Franç. Parasitol.* 1993, **11** : 107-117.

84. L. PENCHENIER, J. SARDA, J. JANNIN. Le foyer de trypanosomose humaine de Mossaka (Congo). *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993, **86** : 347-350.

85. J.-J. TOULMÉ, P. VERSPIEREN, C. BOIZIAU, N. LOREAU, C. CAZENAVE, N.-T. THUONG. Les oligonucléotides antisens : outils de génétique moléculaire et agents thérapeutiques. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* 1990, **65 suppl. 1** : 11-14.

peu importante, si on la compare au volume des dépenses engagées pour la médecine hospitalière.

Faute de cet effort, la maladie du sommeil continuera à se manifester par des résurgences meurtrières contre lesquelles on se verra obligé d'employer des moyens désordonnés et sans lendemain.

Elle demeurera une maladie douloureusement mortelle, ainsi qu'un obstacle au développement économique de nombreuses zones économiques rurales.

La trypanosomose humaine est une maladie du comportement, du moins en Afrique de l'Ouest : le mode d'habitat, le type de cultures pratiquées, le mode d'approvisionnement en eau, l'importance et la fréquence des déplacements favorisent la transmission et la dissémination du parasite. Il serait possible de modifier le schéma épidémiologique de l'endémie en agissant sur le mode d'occupation de l'espace de l'homme : inciter les paysans à se regrouper en hameaux, créer des puits dans les agglomérations, etc. Un tel programme devrait permettre de changer radicalement les relations homme/glossines, surtout dans les régions où l'homme est le principal facteur de transformation du milieu. La modification de l'habitat renforcerait l'efficacité des prospections médicales et celle des entomologistes dans les cas où leurs interventions s'avèrent encore nécessaires. Mais la mise au point de nouveaux médicaments s'avère toujours indispensable<sup>86</sup>. Ces molécules sont conçues en mettant à profit deux particularités métaboliques des trypanosomes : le métabolisme du glucose et le stress oxydatif<sup>87</sup>.

---

86. A. MARIE-DARACLON, M.-C. ROUILLARD, B. BOUTEILLE, M. DUMAS. Essai d'efficacité sur *T. gambiense* de molécules franchissant la barrière méningée et du mégazol. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994, **87** : 347-352.

87. J. PÉRIÉ, C. de ALBUQUERQUE, C. BLONSKI, M. WILLSON. Conception rationnelle et étude de molécules actives contre les différentes trypanosomiasés. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994, **87** : 353-361.

# IV

---

## MALADIE DE CHAGAS

---

F. Esquerdo-Gómez

### 1. Définition

La maladie de Chagas est une trypanosomose américaine provoquée par un flagellé, *Trypanosoma cruzi*. La morphologie du parasite est similaire, sous la forme sanguicole, à celle des organismes provoquant la maladie du sommeil en Afrique et, au stade tissulaire de son cycle, à celle des parasites qui provoquent les leishmanioses. Le flagellé est transmis, à l'homme et aux nombreux mammifères domestiques ou sauvages qui sont le réservoir du parasite, par des insectes réduvidés (*Hemiptera*).

Vingt millions d'habitants en Amérique latine souffrent – et parfois meurent – de cette maladie qui constitue un obstacle majeur au développement socioéconomique des régions infestées.

La trypanosomose américaine est une anthroponose. C'est une maladie systémique chronique avec envahissement du myocarde par les corps leishmaniens.

### 2. Historique

En 1909, le paludologue Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (1879-1934), scientifique brésilien, avait dû se rendre près du fleuve São Francisco, dans une localité appelée Lassance située dans la région supérieure de Minas Gerais. Chagas avait pour mission d'y combattre une épidémie de paludisme qui décimait un grand nombre d'ouvriers employés à la construction de la ligne de chemin de fer Rio de Janeiro – Belém do Para. Pendant son séjour, il remarqua la présence constante, dans les cases qui servaient d'habitations aux ouvriers de la voie ferrée, d'un insecte de l'ordre des hémiptères : *Panstrongylus megistus*. Et c'est dans l'intestin de cet insecte qu'il découvrit, dans son laboratoire de fortune installé dans un wagon de chemin de fer de la compagnie, le parasite qu'il baptisa *Schizotrypanum*. On lui donna par la suite le nom de *Trypanosoma cruzi*, en hommage à Oswaldo Cruz (1871-1917) médecin brésilien, mais le parasite avait été décrit par Chagas. Il fut retrouvé ensuite dans le sang d'un enfant souffrant de fièvre et présentant

des adénopathies et une anémie. Poursuivant ses investigations, Chagas constata que ce même parasite était présent chez les triatomes gorgés sur des singes *Ouistitis*.

En 1939, Salvador Maza décrit dans le foie des nodules lymphocytaires et hystiocytaires qu'il considéra comme pathognomoniques de la maladie de Chagas. Et c'est à la suite de cette découverte que la maladie fut reconnue dans le monde.

En 1934, des patients qui présentaient des néoplasies inopérables s'étant portés volontaires, Evandro Chagas put démontrer que l'inoculation sous-cutanée du sang infesté permettait, à la nécropsie, de retrouver les trypanosomes dans les fibres du myocarde.

La maladie de Chagas a été invoquée comme une des causes de la décadence du peuple Inca.

### 3. Répartition géographique

Le réservoir de la maladie de Chagas est constitué par les mammifères sauvages de l'Amérique latine. La transmission à partir des zones selvatiques vers les zones périurbaines et domestiques s'effectue par des insectes réduvidés qui vivent assez proches de l'habitat humain. L'affection s'est progressivement étendue<sup>1</sup> à diverses régions de l'Amérique du Sud, de l'Amérique Centrale et du Nord. Elle atteint actuellement le sud des États-Unis, mais aussi le nord de l'Argentine et le nord du Chili. À partir du lieu de sa découverte dans l'État de Minas Gerais, l'affection s'est répandue vers les états de São Paulo, Rio Grande, Matto Grosso, Goiaz, Pernambuco, Bahia. Vers le sud, l'affection a gagné l'Uruguay ainsi que le Paraguay (aire privilégiée du cacao). Vers le nord, elle a gagné la Bolivie, le Pérou, l'Équateur, la Colombie, le Venezuela, la Guyane, le Suriname et la Guyane française, s'étendant au delà vers les pays de l'Amérique centrale, Panama, Costa Rica, El Salvador, le Guatemala, la péninsule du Yucatan et le Mexique, atteignant les États-Unis (Corpus Christi et Texas). En 1956, on a même découvert *T. cruzi* chez des rats laveurs dans l'État de Washington.

Presque toutes les réduves se rencontrent dans une zone comprise entre le 43° parallèle Nord et le 49° parallèle Sud.

Les conditions climatiques des différents pays de l'Amérique centrale et du Sud, la situation géographique, la superficie, les données démographiques, l'importance de la maladie sont résumées dans le *tableau 1* (*figure 1*).

L'influence du climat dans la transmission de la maladie a été signalée par les auteurs latino-américains car la température conditionne la croissance des populations de réduvidés. Dans les climats chauds, la transmission de l'affection s'opère tout au long de l'année. Dans les régions tempérées, elle se produit presque exclusivement au cours de la moitié chaude de l'année. Et là où les températures sont presque constantes tout au long de l'année, il existe deux générations de triatomes infestants par an.

L'altitude modifie aussi la transmission de l'affection. Au Salvador, du niveau de la mer à 900 mètres, l'infestation diminue avec l'altitude.

1. D. STÜCHLER. *Endemic Areas of Tropical Infections*. Hans Huber Pbl. Bern, 1988. 441 p. 112 cartes.

Tableau 1 ■ La maladie de Chagas et les pays de l'Amérique latine.  
Tableau composé d'après divers auteurs.

Pays	Situation géographique latitude		Climat	Superficie km <sup>2</sup>	Habitants × 1.000	Densité h/km <sup>2</sup>	M. de Chagas
Antigua	16°	-18°N	ST	442	81	17	
Argentine	21°	-56°S	ST-Te-F	2.791.810	31.000	11	+
Bahamas	20°	-27°N	ST	18.878	236	17	
Barbade	13,2°	-13,2°N	ST	430	254	591	
Belize	15°	-18°N	ST	28.965	171	7	
Bolivie	9°	-23°S	T	1.038.581	6.547	6	++
Brésil	5°N	-33°S	S T-ST	8.511.965	138.493	16	++++
Chili	17°	-56° S	ST-F	756.945	12.327	16	+
Colombie	4,7°S	2,3°N	T	1.138.914	29.188	26	++
Costa Rica	8°	-19°N	T	51.100	2.666	52	++
Cuba	19°	-23°N	T-ST	110.861	10.246	92	
R.Dominicaine	17°	-19°N	T-ST	48.734	6.417	132	
Dominique	11°	-15°N	T-ST	751	77	103	
Équateur	1°	- 4°N	T	283.561	9.647	34	++
États-Unis	24°	-49°N	Te-ST-F	9.372.614	241.596	26	+
Guatemala	13°	-17°N	T-ST	108.889	8.195	75	++
Guyana	1°	- 8°N	T	214.969	971	5	+
Guyane fr.	0,3°S	5,4°N	T	91.000	46	0,37	+
Haïti	18°	-20°N	T-ST	27.000	5.358	193	
Honduras	13°	-16°N	ST	148.000	4.514	40	
Jamaïque	17°	-18°N	ST	10.990	2.372	216	
Mexique	14°	-32°N	T-ST	1.958.210	79.563	41	++
Nicaragua	10°	-14°N	T-ST	130.000	3.385	26	+
Panama	7°	- 9° N	T	77.082	2.227	29	++
Paraguay	19°	-27° S	ST	406.752	3.807	9	+
Pérou	0,7°	-18°S	TST	1.285.216	20.207	16	++
Puerto Rico	17°	-18°N	ST	8.897	2.513	282	
Salvador	13°	-14°N	T-ST	21.041	4.913	234	++
Suriname	1,5°	-6,7°N	T	163.265	380	2	
Trinité-Tobago	10 °	-11°N	T-ST	5.130	1.204	236	
Uruguay	30°	-34°S	ST-Te	177.414	2.903	17	+
Vénézuéla	0,45°	-12°N	ST-T	912.050	17.791	20	+



Figure 1 ■ Distribution géographique des cas humains de maladie de Chagas

## 4. Importance de la maladie de Chagas<sup>2</sup>

En 1960, l'Organisation mondiale de la santé estimait que 35 millions d'individus environ étaient exposés au risque d'infestation par *Trypanosoma cruzi*. Le taux d'infestation, après enquêtes épidémiologiques effectuées sur le terrain, était en moyenne de 20 %, c'est-à-dire que 7 millions de personnes souffraient de la maladie. À cette époque, la plupart des responsables des pouvoirs publics accordaient encore peu d'intérêt à cette affection. Elle se propage dans presque tous les pays d'Amérique Centrale et d'Amérique du Sud, mais elle reste cantonnée dans les villages.

Il est difficile de dépister cette affection à ses débuts. Les piqûres des réduvidés appelés « barbeiros » dans la plupart des pays d'Amérique latine atteignent les sujets pendant leur sommeil, ne laissant pas de traces sur la face et les lèvres (*Kissing bugs* des auteurs anglais). Le passage de l'infestation inapparente à la maladie est insidieux. L'absence de signes cliniques n'indique pas nécessairement l'absence de lésions pathologiques.

L'éloignement des foyers ruraux, où la maladie sévit principalement, rend difficile leur surveillance par des équipes sanitaires bien formées au dépistage. Le manque de moyens de transports capables de parcourir les zones rurales tous-temps et tous-terrains explique, en partie, l'absence de données. L'absence de ces données épidémiologiques fondamentales empêche de chiffrer le coût économique de la maladie. Entre 1972 et 1984, des enquêtes portant sur les donneurs de sang ont été faites en Amérique Centrale et du Sud. Le *tableau 2*, résume ces résultats, signalant les cas de séropositivité pour la maladie de Chagas.

**Tableau 2** ■ Séropositivité chagassique parmi les donneurs de sang des pays de l'Amérique latine, d'après J.-C. Pinto Dias, directeur de la Division de la maladie de Chagas, Sucam, ministerio da Saúde, Brasília.

Pays	Référence (année)	Nombre de donneurs	Taux de positivité (%)
MEXIQUE	Bayona <i>et al.</i> (1984)	200	16,5
HONDURAS	Ponce (1984)	364	13,4
VENEZUELA	Mackelt (1973)	529.883	4,0
PÉROU	Naquira <i>et al.</i> (1972)	893	5,8
BOLIVIE	Zuna (1984)	420	46,7
PARAGUAY	Servin-Blaires (1984)	—	169
ARGENTINE	Alderette, Torres, Monteban (1984)	5.434	14,7
(B. Aires)	« « «	—	6,1
(S. Estero)	« « «	—	23,3
(Chubut)	« « «	—	2,9
CHILI	Lorca <i>et al.</i> (1983)	1.332	6,0
(Santiago De Chili)	« « «	418	3,6
(II Région)	« « «	99	101
(IV Région)	« « «	492	8,7
(V Région)	« « «	225	3,7
BRÉSIL			
Saõ Paulo (état de)	Waldam <i>et al.</i> (1982)	56.902	2,9
Minas Gerais (état de)	Dias, Brener (1984)	2.300	5,7

2. F. ESQUERDO-GÓMEZ. *Pathologia tropical*. Masson Edit. Barcelona, 1993. 436 p. 92 fig.



Originnaire des zones rurales, la maladie a tendance à sévir aussi dans les zones périurbaines et urbaines. Un accroissement du risque de la transmission est dû à la migration rurale vers les villes, où les migrants s'entassent dans les bidonvilles de la périphérie dépourvus de l'hygiène la plus élémentaire.

Des données plus récentes de l'OMS (1991) indiquent que la maladie de Chagas est une endémie qui sévit sur une population évaluée à 360 millions d'habitants, dont 25 % sont potentiellement exposés, soit 90 millions d'habitants, 18 millions étant effectivement parasités. Les études brésiliennes ont montré que 30 % des sujets infestés développent l'affection, soit 5 millions et demi de malades.

Compte tenu du manque d'efficacité des traitements spécifiques actuels, de leur coût élevé ainsi que de la carence de la prévention médicamenteuse, seul un programme de lutte pour le contrôle de la transmission de cette affection semble aujourd'hui réalisable. Ce programme vise le combat contre les agents vectoriels responsables de la transmission, le repérage des réservoirs domestiques et sauvages de la maladie, l'amélioration de l'habitat humain rural et périurbain, une éducation sanitaire appropriée.

## 5. Agent causal

### *Trypanosoma cruzi* Chagas, 1909

Syn : *Schizotrypanum cruzi* (Chagas, 1909), *Trypanosoma escomeli* (Yorke, 1928), *Trypanosoma triatomae* (Kofoid-McCulloch, 1916).

### 5.1 Position systématique

*Trypanosoma cruzi* appartient au phylum des Kinetoplasta, flagellés munis d'un kinétoplaste, organite contenant un réseau fibreux d'ADN. La famille des Trypanosomatidae inclue des espèces munies d'un flagelle simple. Le sous-genre *Schizotrypanum* comprend les trypanosomes qui se développent chez les vertébrés sous la forme intracellulaire. Les flagellés du genre *Trypanosoma* sont des parasites du sang des vertébrés complétant leur cycle évolutif chez un insecte où ils se multiplient sous la forme épimastigote. Le groupe des Stercoraria auquel appartient *Trypanosoma cruzi* caractérise les flagellés dont l'évolution dans l'intestin de l'hôte invertébré aboutit dans l'intestin postérieur. Les formes infestantes pour le nouvel hôte vertébré se trouvent donc dans les déjections du vecteur. La multiplication du protozoaire est discontinuée au cours du cycle car la division s'arrête dans le sang circulant du vertébré.

### 5.2 Morphologie

*Trypanosoma cruzi* se caractérise donc par :

- un flagelle libre toujours présent
- un kinétoplaste volumineux, ovale ou arrondi, proche de l'extrémité postérieure pointue
- une taille de 4  $\mu\text{m}$  de large sur 20  $\mu\text{m}$  de long, et une forme de demi-lune
- un développement chez les vertébrés sous la forme amastigote.

Les caractères morphologiques et la structure du flagellé sont présentés sur la *figure 2*.

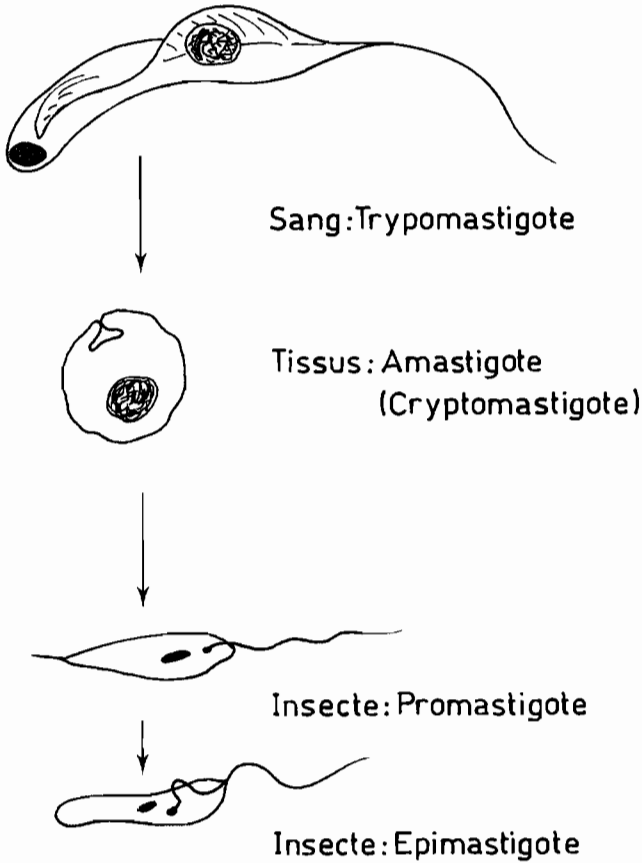


Figure 2 ■ Stades morphologiques de *Trypanosoma cruzi*

L'isolement de *T. cruzi* est obtenu par xénodiagnostic, hémoculture ou par inoculation du sang au souriceau. Après isolement de la souche, on peut effectuer des passages en série chez l'animal de laboratoire ou faire appel à la cryo-conservation (entre  $-70^{\circ}$  et  $-196^{\circ}\text{C}$ ). L'identification des souches ainsi obtenues se fait selon un *Code international* très précis, établi au Panama en 1985 à la réunion PNUD / Banque Mondiale / OMS : Normalisation des méthodes de classification de *T. cruzi*.

Les souches de *T. cruzi* ont une variabilité<sup>3</sup> isoenzymatique et des différences selon les régions géographiques<sup>4</sup>, qui ont une signification aux plans biologique

3. M. TIBAYRENC, S.-F. BRENIÈRE, C. BARNABÉ, J.-L. LEMESRE, L. ECHALAR et P. DESJEUX. Isoenzymatic variability of *T. cruzi*. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1985. **65** : (suppl. I). 59-61.

4. A. SOLARI, S. MUÑOZ, S. VENEGAS, A. WALLACE, X. AGUILERA, W. APT, S.F. BRENIÈRE et M. TIBAYRENC. Characterization of Chilean, Bolivian and Argentinian *T. cruzi* populations by restriction endonuclease and isoenzyme analysis. *Exp. Parasitology*. 1992. **75** : 187-195.

et épidémiologique. En pratique et pour des motifs d'ordre taxonomique et épidémiologique, il importe surtout de distinguer<sup>5</sup> *T. cruzi* et *T. rangeli*, trypanosome latino-américain non pathogène mais souvent rencontré chez l'hôte invertébré.

### 5.3 Structure

La structure intime du *T. cruzi* révèle des particularités uniques dans le monde vivant. Les glycosomes constituant 4 % du volume cellulaire, au nombre de 200 à 300, organites limités par une membrane, se chargent de la fonction glycolytique. Dans les mitochondries (kinétoplaste), l'ADN est constitué par plusieurs milliers de minicercles associés à des maxicercles (20 à 50).

Le reste de la structure de *T. cruzi* peut présenter des variations morphologiques importantes selon les différentes phases d'invasion du parasite dans les macrophages, dans les cellules musculaires ou dans le flux sanguin.

On trouve aussi des microtubules sous-pelliculaires, flagellaires et nucléaires. Ces microtubules sont constituées par des protéines (tubulines  $\alpha$  ou  $\beta$ ) qui représentent les différents stades biologiques de *T. cruzi*.

Une autre protéine bien particulière à ce parasite est la protéine de la fibre paraflagellaire, sans aucune ressemblance avec celles des cellules des mammifères.

Les voies métaboliques de *T. cruzi* commencent à être connues. On y trouve une substance, la trypanothione, co-facteur nécessaire à l'activité de la glutathion-réductase des Trypanosomidae<sup>6</sup>. La DL-difluorométhylornithine (DFMO) est un puissant inhibiteur de l'ornithine décarboxylase qui participe à la biosynthèse des polyamines. Ce produit (DFMO) a déjà été testé contre *T. gambiense* et a révélé une puissante action trypanocide. Il est actuellement essayé pour le traitement de la maladie de Chagas.

Les réactions entre *T. cruzi* et la cellule hôte laissent entendre que la fibronectine joue un rôle d'attachement au site d'adhésion cellulaire. Ce site, en effet, serait composé d'une séquence ARG-GLY-ASP-SER et *T. cruzi* posséderait un récepteur d'attache à la fibronectine<sup>7</sup> par lequel il se fixerait aux macrophages. Ce récepteur est composé d'une protéine majeure (80-85 kDa) et d'une bande de moindre poids moléculaire (58-68 kDa). Les anticorps monoclonaux dirigés contre le complexe d'attachement à la fibronectine inhibent la reconnaissance constituée par la séquence acide aminée du récepteur de *T. cruzi* vers la cellule hôte.

5. S. BRENIÈRE, M.-F. BOSSENO, C. BARNABÉ, S. URDANETA-MORALÈS et M. TIBAYRENC. Population genetics of *T. cruzi* and *T. rangeli*. *Biol. Res.* 1993. **26** : 27-33.

6. D. HART, A. LANGRIDGE, D. BARLOW et B. SUTTON. Antiparasitic drug design. *Parasitology today*. 1989. **5** : 117-120.

7. M.A. OUASSI, D. AFCHAIN, A. CAPRON et J.A. GRIMAUD. Fibronectin receptors on *T. cruzi* trypomastigotes and their biological functions. *Nature*. 1984. **308**. 380-382.

*T. cruzi* possède diverses enzymes selon les souches. On peut actuellement les caractériser en deux groupes ; selon le type de leur zymodème<sup>8</sup> (groupe de souches de *T. cruzi* présentant le même profil (iso-enzymatique), on distingue :

- Z.1 – isolé chez les vecteurs et les réservoirs à cycle selvatique ;
- Z.2 – isolé chez les chagasiques chroniques et chez les animaux domestiques.

Les souches et même les clones de *T. cruzi* peuvent aussi être caractérisés en fonction de leur schizodème, c'est-à-dire d'après l'analyse du DNA de leur kinétoplaste<sup>9</sup>. Des sondes pour reconnaître ces différents clones ont même été préparées<sup>10</sup>.

Les antigènes de surface spécifiques des stades exprimés pendant la morphogénèse de *T. cruzi* sont décelables à l'aide d'anticorps monoclonaux. Les trypomastigotes sont programmés pour se transformer en amastigotes, qu'il y ait ou non pénétration à l'intérieur des cellules. Cette différenciation se produit dans le sang de l'hôte vertébré<sup>11</sup>. L'analyse des protéines et antigènes de surface révèle une forte hétérogénéité chez les clones naturels de *T. cruzi*, corrélée à la variabilité isoenzymatique<sup>12</sup>.

#### 5.4 Cycle évolutif

**Dans le sang**, le parasite adopte la forme de *trypomastigote*, forme trapue avec noyau allongé, kynétoplaste volumineux subterminal et flagelle court. Sous cette forme, le trypomastigote ne se multiplie pas (*figure 3*).

**Dans les tissus solides**, il adopte la forme *amastigote* ou *cryptomastigote*. Il s'agit d'une forme intracellulaire au sein d'une vacuole parasitophore. C'est sous cette forme qu'on le trouve dans les fibres musculaires (myocarde). Et c'est sous cette forme **amastigote** que le parasite se multiplie chez son hôte vertébré.

**Dans le vecteur**, *T. cruzi* passe successivement de la forme *promastigote* à celle d'*épi-mastigote*. Cette transformation a lieu dans l'intestin moyen de l'insecte. Les épimastigotes se multiplient activement. Ils peuvent mesurer jusqu'à 30-40 µ.

Ils sont entraînés vers le rectum sous la forme de *sphéromastigotes*, donnant lieu, en fin de parcours, aux *trypanosomes métacycliques* de 17-22 µ. Toute cette évolution se déroule à l'intérieur de l'intestin du vecteur. Elle s'accomplit sur une durée de 21 jours.

Les formes métacycliques sont rejetées avec les fèces de l'insecte et se déposent sur la peau et les muqueuses de leurs hôtes. Le grattage de la peau, car les piqûres du vecteur sont prurigineuses, fera pénétrer les trypanosomes dans le courant sanguin de l'hôte jusqu'à la fixation dans les tissus. Les formes trypomastigotes ne se reproduisent pas dans le sang de l'hôte vertébré.

8. M.A. MILES, A. SOUZA, M. PROVOA, J.J. SMAW, R. LAINSON et P.J. TOYE. Isozymic heterogeneity of *Trypanosoma cruzi*. *Nature*. 1978. **272** : 819.

9. C. MOREL, E. CHIARI, E.P. CAMARGO, D.M. MATTEI, A.J. ROMANHA et L. SIMPSON. Strains and clones of *T. cruzi* characterized by kinetoplast DNA minicircles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980. **77** : 6810.

10. F. VEAS, G. CUNY, S.-F. BRENIERE et M. TIBAYRENC. Subspecific kDNA probes for major clones of *T. cruzi*. *Acta. Trop.* 1991. **48** : 79-82.

11. N.W. ANDREWS, K.S. HONG, E.S. ROBBINS et V. NÜSSENZWEIG. Stage – specific surface antigens expressed during morphogenesis of vertebrate forms of *T. cruzi*. *Exp. Parasitology*. 1987. **64** : 474-484.

12. S.-F. BRENIERE, I. ARANIKI, D. LE RAY et M. TIBAYRENC. L'analyse SDS – PAGE des protéines et antigènes de surface révèle une forte hétérogénéité chez les clones naturels de *T. cruzi*. *C. R. Acad. Sciences (Paris)*. 1991. **312** : 449-454.

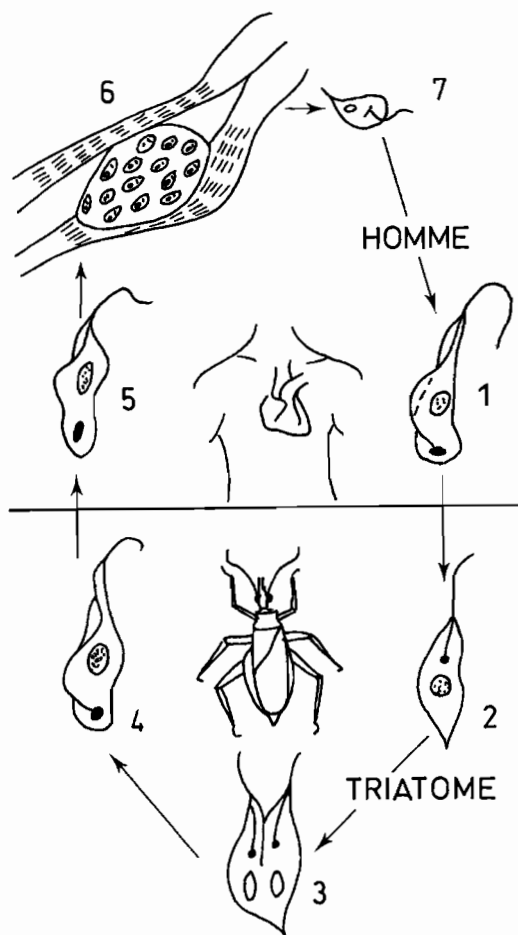


Figure 3 ■ Cycle évolutif de *Trypanosoma cruzi* :

- 1 - Formes trypomastigotes dans le sang circulant
- 2 - Transformation des trypomastigotes en épimastigotes dans l'intestin moyen des Réduvidés
- 3 - Multiplication des épimastigotes dans l'intestin moyen
- 4 - Transformation des épimastigotes en formes métatrypanosoma infestantes (intestin postérieur)
- 5 - Métatrypanosomes introduits dans la circulation lymphatique et pénétrant les tissus (fibres cardiaques)
- 6 - Métatrypanosomes se multipliant dans la musculature cardiaque, les cellules du système réticulo-endothélial...
- 7 - Exflagellation et transformation en trypomastigotes

## 6. Cultures de *T. cruzi*

Les formes trypomastigotes isolées du sang circulant, les formes amastigotes intracellulaires des tissus ou de la moelle osseuse et les formes épimastigotes provenant du tube digestif des vecteurs peuvent être mises en culture, les chances de succès pour l'isolement des souches dépendant en grande partie de la richesse de l'inoculum.

Le sang prélevé sur anticoagulant contenant les trypomastigotes est passé à travers une colonne de DEAE-cellulose qui arrête les hématies. Les trypanosomes traver-

sent la colonne et sont concentrés par centrifugation avant d'être ensemencés. Les formes trypomastigotes métacycliques de *T. cruzi* provenant des triatomes peuvent aussi être isolées sur colonne de DEAE-cellulose et ensemencées. Mais l'utilisation de DEAE-cellulose réduit l'infectivité des trypanosomes<sup>13</sup>. Des gradients de percoll et de métrizanide permettent respectivement la purification de formes amastigotes<sup>14</sup> (provenant de cultures cellulaires) et métacycliques<sup>15</sup>.

Les premiers milieux utilisés pour la culture de *T. cruzi* étaient des milieux diphasiques. Le plus connu est le milieu NNN gélose au sang frais total dont la phase liquide est seule utilisée par les trypanosomes et représentée uniquement par les quelques gouttes d'eau de condensation, enrichie des produits dialysés de la masse de gélose sous jacente (Milieu de culture NNN : de Nicolle Charles (1866-1936), qui décrit le toxoplasme – Noguchi Hideyo (1876-1928), pathologue japonais de New York – Novy Frederick, bactériologue nord-américain né en 1864).

Les milieux permettant la culture de *T. gambiense* ou des *Leishmania* sont favorables au développement de *T. cruzi*. Après une ou deux semaines de culture, on observe la transformation des épimastigotes en trypanosomes métacycliques. Le développement dans la culture correspond à peu près à celui observé chez l'hôte intermédiaire.

Kofoid, Wood et Mac Neil (1935) cultivèrent *T. cruzi* sur culture de tissus embryonnaires de muscle cardiaque de rats et de souris et trouvèrent que de telles cultures produisaient les formes amastigotes, épimastigotes et trypomastigotes et que les temps et les stades de développement de ces cultures correspondaient à ceux observés chez le mammifère-hôte. Ils confirmèrent les observations de Brumpt selon lesquelles un minimum de cinq jours était nécessaire pour l'accomplissement du cycle trypomastigote – amastigote – trypomastigote. En 1942, Romaña et Meyer, sur embryon de poulet, observèrent la transformation des flagellés en amastigote, la multiplication par scissiparité, les formes épimastigotes et trypomastigotes. En 1956, Yaeger obtint la prolifération sur cellules He-La, *in vitro*, des formes amastigotes.

### 6.1. Épimastigotes<sup>16</sup>

À l'heure actuelle, les formes épimastigotes de *T. cruzi* sont cultivées axéniques sur des milieux monophasiques<sup>17</sup> liquides simples, en tubes fermés hermétiquement et incubés à 28 °C, tels que le milieu de Madame M. Lwoff (Institut Pasteur, Paris) ou le milieu LIT (*Liver Infusion Tryptose serum medium*).

**Milieu de M. Lwoff** de l'Institut Pasteur.

Peptone : 20 g, NaCl : 6 g, Glucose : 5 g, Eau distillée : 1 000 ml.

Dissoudre à chaud, filtrer, réajuster à pH 7,2 par addition de soude N/10.

13. F.V. VILLATA et W. LEON. Effect of purification by DEAE-cellulose column on infectivity of *T. cruzi* blood forms. *J. Parasitol.* 1979. **65** : 188-189.

14. T.U. DE CARVALHO et W. DE SOUZA. Separation of amastigotes and trypomastigotes of *T. cruzi* from cultured cells. *Zeitschr. Parasitenk.* 1983. **69** : 571-575.

15. S. CASTANYS, A. OSUNA, F. GAMARRO et L.M. RUIZ-PÉREZ. Purification of metacyclic forms of *T. cruzi* by percoll discontinuous gradient centrifugation. *Zeitschr. Parasitenk.* 1984. **70** : 443-449.

16. M.A. MILES. Culturing and biological cloning of *T. cruzi*. *Meth. Molecul. Biol.* 1993. **21** : 15-28.

17. E. PLESSMANN CAMARGO. Growth and differentiation of *T. cruzi*. *Rev. Inst. Med. Trop.* (São Paulo). 1964. **6** : 93-100.

Répartir en tubes, stériliser. Au moment de l'ensemencement, ajouter aseptiquement une goutte de sang frais de cobaye pour 2 ml de milieu.

Ensemencer avec une goutte de culture pour 4 ml de milieu. Mettre à l'étuve à 28°C.

#### Milieu LIT pour culture des épimastigotes.

**Solution 1** : NaCl : 4 g/l, KCl : 0,49 g/l, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> : 8 g/l. Autoclaver.

**Solution 2** : tryptose : 5 g/l, Liver infusion broth (Difco) : 5 g/l. Autoclaver.

Mélanger les deux solutions et ajouter glucose (2 g/l) et Haemin (Sigma) en solution dans la soude 50 mM (25 mg/l), filtrée sur filtre bactériologique à 0,22 µm juste avant la mise en culture.

L'étude des courbes de croissance montre une évolution étalée sur 80 à 90 jours. Après une phase de croissance logarithmique, elle présente un premier maximum aux environs du quinzième jour, puis une chute de la densité de population pouvant atteindre le tiers du maximum observé. Il se produit ensuite une seconde phase de croissance logarithmique, aboutissant à un second maximum plus élevé que le premier, que suit une chute assez brusque.

Après les premiers jours où l'on observe les **formes typiques** et de rares **formes d'involution** de type amastigote, on voit apparaître les formes de multiplication du type épimastigote groupées en rosettes. Les rosettes se dissocient, libérant les flagellés dans le milieu.

Lorsqu'on veut passer de la forme épimastigote à la forme trypomastigote, il suffit de laisser pousser la culture pendant 3 à 4 semaines pour atteindre la saturation. Il y a une certaine mortalité mais il y a en même temps différenciation en trypomastigotes de type métacyclique. Le pourcentage de transformation varie d'une souche à l'autre et peut atteindre 30 à 40 %. Une méthode simple pour passer de la forme épimastigote à la forme trypomastigote métacyclique consiste à transférer les flagellés du milieu LIT (*Yaeger's Liver Infusion Tryptose medium*) dans le milieu GMA (*Grace's Insect Tissue Culture medium*) supplémenté à 10 % de sérum de veau fœtal<sup>18</sup>. Des trypomastigotes métacycliques ont été obtenus en culture axénique dans des milieux chimiquement définis additionnés de proline<sup>19</sup> jouant artificiellement le même rôle que celui de l'urine de l'insecte dans son intestin postérieur. La différenciation des épimastigotes en trypomastigotes métacycliques est stimulé *in vitro* par un peptide de l'intestin postérieur du triatome qui active l'adényl-cyclase de la membrane des épimastigotes<sup>20</sup>. Les formes amastigotes, en culture axénique, ont un métabolisme essentiellement glycolytique. Elles n'acquiescent l'aptitude à oxyder des substrats tels que les aminoacides qu'après leur différenciation en épimastigotes<sup>21</sup>. La transformation des épimastigotes (phase de croissance exponentielle) en trypomastigotes (phase stationnaire) peut être obtenue.

18. J.J. SULLIVAN. Metacyclogenesis of *T. cruzi* *in vitro*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1982. **76** : 300-303.

19. V.C. CONTRERAS, J.M. SALLES, N. THOMAS, M. CARLOS et M.S. GONDENBERG. *In vitro* differentiation of *T. cruzi* under chemically defined conditions. *Mal. Biochem. Parasitology.* 1985. **16** : 315-327.

20. D. FRAIDENRAICH, C. PEÑA, E.L. ISOLA et M.M. FLAWIA. Stimulation of *T. cruzi* adenylyl cyclase by an α<sup>9</sup>-globin fragment from *Triatoma* hindgut. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993. **90** : 10140-10144.

21. J.C. ENGEL, B.M. FRANKE, A.O. STOPPANI, J.J. CANOATA et J.J. CAZZULO. Aerobic glucose fermentation by *T. cruzi* axenic culture amastigote-like forms during growth and differentiation to epimastigotes. *Mol. Biochem. Parasitology.* 1987. **26** : 1-10.

nue en milieu synthétique supplémenté en protéines (fractions de sérum de veau fœtal) de différentes mobilités électrophorétiques et de poids moléculaires connus<sup>22</sup>.

Les trypomastigotes métacycliques peuvent être séparés<sup>23</sup> des épimastigotes en faisant appel à un anticorps monoclonal spécifique des épimastigotes qui agglutine uniquement ces épimastigotes dans les cultures où il existe des mélanges de formes.

## 6.2. Amastigotes

Les formes trypomastigotes de type métacyclique obtenues en culture en milieu monophasique liquide peuvent être placées en culture cellulaire sur un tapis de cellules Vero (*African green monkey kidney*) ou MRC5 (lignée diploïde de cellules pulmonaires embryonnaires humaines) et les trypomastigotes présents vont infester les cellules en donnant des formes intracellulaires amastigotes qui vont se multiplier avant de provoquer la lyse cellulaire. Les trypomastigotes commencent à apparaître à l'intérieur des cellules avant l'éclatement et forment des amas mobiles à l'intérieur des cellules parasitées. Incubées à 37 °C, les cellules MRC5 sont cultivées dans le milieu MEM (*Minimum Essential Medium*), auquel il est nécessaire d'ajouter des facteurs de croissance par le biais de sérums animaux (sérum de veau fœtal, la plupart du temps, à concentration de 5 à 20 %). Le sérum de veau doit être décomplémenté, non pas classiquement 30 minutes à 56 °C, mais 60 minutes à 60 °C afin d'éliminer des substances qui peuvent lyser les trypanosomes de façon non spécifique et qui persistent après 30 minutes à 56 °C. Le sérum de veau fœtal (SVF) peut être remplacé par des substituts de sérum.

Des antibiotiques doivent être ajoutés au milieu. Les plus couramment utilisés sont la pénicilline, la streptomycine et la kanamycine. Ils ne semblent pas modifier le développement des cultures.

**Composition du milieu MEM** (Milieu Biomérieux pour cultures cellulaires Réf. 82202 – Rajouter NaHCO<sub>3</sub> (2 200 mg/ml) au dernier moment) :

– **Sels minéraux** : CaCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O : 265 mg/l, MgSO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O : 200 mg/l, KCl : 400 mg/l, NaHCO<sub>3</sub> : 2 200 mg/l, NaCl : 6 800 mg/l, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 2H<sub>2</sub>O : 158 mg/l.

– **Acides aminés** : L- Arginine HCl : 126 mg/l, L- Cystine 2HCl : 31,2 mg/l, L- Glutamine : 292 mg/l, L- Histidine : 31 mg/l, L- Isoleucine : 52,5 mg/l, L- Leucine : 52,5 mg/l, L- Lysine HCl : 73 mg/l, L- Méthionine : 15 mg/l, L- Phénylalanine : 33 mg/l, L- Thréonine : 48 mg/l, L- Tryptophane : 10 mg/l, L- Tyrosine : 36 mg/l, L- Valine : 47 mg/l.

– **Vitamines** : D Biotine 1 mg/l, D Pantothénate de Ca : 1 mg/l, Choline (HCl) : 1 mg/l, Acide folique : 1 mg/l, I Inositol : 2 mg/l, Nicotinamide : 1 mg/l, Pyridoxal HCl : 1 mg/l, Riboflavine : 01 mg/l, Thiamine HCl : 1 mg/l.

– **Autres constituants** : Glucose : 1 000 mg/l, Rouge de phénol : 10 mg/l.

Les cellules MRC5<sup>24</sup> présentent sur les cellules Vero l'avantage de donner lieu à une inhibition de contact qui aboutit à la production d'une couche monocellu-

22. J.A. O'DALY. Effect of fetal calf serum fractions and proteins on division and transformation of *T. cruzi* in vitro. *J. Protozool.* 1976. **23** : 577-583.

23. K. PETRY, J. SCHOTTELIUS et T. BALTZ. Purification of metacyclic trypomastigotes of *T. cruzi* from culture using an epimastigote-specific monoclonal antibody. *Parasitol. Res.* 1987. **73** : 224-227.

24. C.J. ANDERSON, J.A. THOMAS et C.E. TWOMEY. The growth of *T. cruzi* in human diploid cells. *Parasitology.* 1980. **80** : 153-162.



laire. Lorsqu'on veut récolter le surnageant (où nagent les trypanosomes) il n'y a pas de cellules en suspension, à la différence de ce que l'on obtient avec la culture des cellules Vero.

A 37 °C, il est possible d'obtenir en culture dans un milieu ne contenant pas de cellules des formes analogues aux amastigotes intracellulaires de *T. cruzi*, en présence de vitamines hydrosolubles et d'adénosine 5'-triphosphate<sup>25</sup>.

L'adhésion et l'intériorisation<sup>26</sup> de *T. cruzi* dans les cellules de mammifères de culture, l'amélioration de la production des trypomastigotes par culture sur cellules irradiées<sup>27</sup>, les modalités de l'infectivité de *T. cruzi* pour le macrophage de souris<sup>28</sup> ont fait l'objet d'études. Les cultures cellulaires ont aussi été largement utilisées pour des études *in vitro* de la sensibilité de *T. cruzi* aux drogues utilisables en thérapeutique.

### 6.3. Trypomastigotes

La sensibilité des hémocultures pour le diagnostic de la maladie de Chagas en phase chronique est de l'ordre de 80 à 90 % avec les techniques de culture modernes de la Fondation Oswaldo Cruz et de l'Institut René Rachou du Brésil<sup>29</sup>.

## 7. Métabolisme

Les trypanosomes utilisent comme éléments nutritifs le glucose, les acides aminés et les peptides.

### 7.1. Métabolisme glucidique

Il a lieu dans les structures placées près de la membrane cytoplasmique, les glycosomes, lysosomes adaptés à la digestion du glucose, et il se réalise à l'aide des enzymes suivants : l'héxokinase, la phosphofructo-kinase, la 3-phosphoglycérinate-kinase, l'aldolase et la 6-phosphoglucose-isomérase.

Les trypanosomes trouvent le glucose en quantité suffisante dans le sang et dans les sérosités interstitielles. Ils sont capables de métaboliser en 1 heure leur poids en glucose.

### 7.2. Métabolisme protidique

Les trypanosomes utilisent les acides aminés présents dans le sang, particulièrement le tryptophane.

La sécrétion des protéases serait responsable des lésions vasculaires, provoquées par le parasite, donnant lieu souvent à l'apparition d'œdèmes. Les acides

25. S. CHIA-TUNG PAN. *T. cruzi* : intracellular stages grown in a cell-free medium at 37° C. *Exp. Parasitology*. 1978. **45** : 215-224.

26. N.W. ANDREWS, W. COLLI. Adhesion and interiorization of *T. cruzi* in mammalian cells. *J. Protozool.* 1982. **29** : 264-269.

27. D.M. SCHMATZ, P.K. MURRAY. Cultivation of *T. cruzi* in irradiated cells. *Parasitology*. 1982. **85** : 115-125.

28. A. AYALA, F. KIERSZENBAUM. Regulation of *T. cruzi* infectivity. *Parasitology*. 1990. **100** : 429-434.

29. Z.M. LUZ, M.G. COUTINHO, J.R. CANCADO et A.U. KRETTLI. Hemocultura : tecnica sensível na detecção do *T. cruzi*. *Rev. Soc. Brasil Med. Trop.* 1994. **27** : 143-148.

aminés sont différents selon les espèces de trypanosomes et peuvent fixer, à des degrés variables, les composés fluorescents (chromomycine A), ce qui permet de les différencier par cytofluorométrie.

## 8. Pouvoir pathogène pour l'homme

### 8.1 Formes aiguës et subaiguës

**Incubation.** Cinq à quatorze jours s'écoulent entre l'infestation et l'apparition des premiers symptômes.

**Chancres d'inoculation. Une lésion cutanée appelée « chagoma »** est quelquefois consécutive à l'inoculation cutanée de *T. cruzi*. C'est une tuméfaction qui intéresse la peau et le tissu cellulaire sous-cutané, consistant en une cyto-stéatonecrose due aux agglomérats de formes leishmaniennes du parasite. Et il y a des « chagoma » métastatiques existant en d'autres points du corps.

**Œdème.** Le symptôme initial le plus souvent observé est un œdème *bipalpébral unilatéral* à début brusque, correspondant à une inoculation par voie conjonctivale. C'est le signe de Romana. Cet œdème est indolore, violacé, résistant, ne se laissant pas déprimer. Dans certains cas, il est bilatéral d'emblée et étendu. Lorsque toute la face prend un aspect bouffi, la porte d'entrée est nasale, buccale ou conjonctivale. L'œdème peut se généraliser. Il disparaît quand les trypanosomes ne sont plus apparents dans la circulation périphérique.

**Signes oculaires.** Lorsque la porte d'entrée est conjonctivale ou palpébrale, on observe au début de la maladie des altérations secondaires par propagation de l'infection à la conjonctive avec infiltration inflammatoire et ulcération de l'épithélium. La *dacryoadénite* est presque constante (inflammation de la glande lacrymale accessoire de l'angle supéro externe de l'œil).

**Adénopathies.** Tributaires de la zone d'inoculation, petites, nombreuses, mobiles et sans périadénite, elles apparaissent dès la première semaine et persistent très longtemps.

**Fièvre.** Presque constante dès le début, du type rémittent avec exacerbation le soir, elle oscille d'abord entre 38 et 39 °C puis entre 37 et 38 °C.

**Appareil circulatoire.** Angor, douleur précordiale, dyspnée d'effort, tachycardie, arythmie extrasystolique, hypotension, péricardite, myocardite et dilatation cardiaque.

**Système nerveux.** Signes de méningo-encéphalite. Chez l'enfant, l'affection se manifeste par de la somnolence entrecoupée de crises convulsives.

**Thyroïde.** Thyroïdite simple ou hypertrophie du corps thyroïde.

**Symptômes cutanés.** Outre les « Chagoma » primaires et secondaires, on observe des érythèmes plus ou moins papuleux. On découvre des corps de Leishman dans les coupes faites à ce niveau.

**Autres appareils.** Le foie et la rate sont souvent hypertrophiés.

**Signes biologiques.** Hyperleucocytose avec lymphocytose et éosinophilie modérée.

La durée de la phase aiguë est de quelques semaines.

### 8.2 Formes chroniques

Il y a deux formes chroniques prédominantes :

– la forme cardiaque, avec troubles de l'excitabilité, troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire, altérations de la conductibilité. Les manifestations peuvent aboutir à l'asystolie et à la mort subite ;

– la forme nerveuse, avec séquelles de méningo-encéphalite (épilepsie bravais-jacksomienne...).

À noter que la forme surrénalienne existe parfois, avec syndrome addisonien.

On trouve rarement *T. cruzi* dans le sang périphérique au cours de la phase chronique. Le déséquilibre humoral est, par contre, constant<sup>30</sup>.

### 8.3 Évolution de la maladie

La forme aiguë s'observe surtout chez l'enfant, la forme chronique chez l'adulte (dépietages systématiques). La trypanosomose américaine est très souvent paucieu, au contraire, multisymptomatique.

Trois périodes s'observent cependant schématiquement dans l'évolution de la maladie :

– 1<sup>re</sup> période : *chancres d'inoculation* conjonctival, cutané ou muqueux avec œdème, adénopathies, dacryoadémitte et présence du parasite sous la forme amastigote tissulaire.

– 2<sup>e</sup> période : *phase septicémique* avec dissémination du parasite par voie lymphatique ou sanguine : adénopathies généralisées, splénomégalie, fièvres, troubles cutanés, circulatoires, hématologiques. Le parasite se trouve dans le sang sous la forme trypomastigote, dans les tissus sous la forme amastigote produisant régulièrement des trypanosomes.

– 3<sup>e</sup> période : *phase chronique* avec réaction fibreuse des foyers inflammatoires (myocardite, cirrhose) et, quelquefois, des poussées aiguës. Sans traitement, la maladie de Chagas évolue vers la mort.

## 9. Anatomie pathologique

Il s'agit d'une réaction inflammatoire caractérisée par la destruction et la dégénérescence des cellules, par le développement du parasite, par l'établissement de la sclérose. Au niveau de la conjonctive, il y a des lésions de l'épithélium avec zones d'hyperplasie et d'érosion. Sous l'épithélium, le tissu inflammatoire est composé de plasmocytes et de lymphocytes. Il y a œdème du chorion, congestion des capillaires et dilatation des lymphatiques.

Le « Chagoma » est une nécrose du tissu adipeux sous-cutané en présence de nombreuses formes leishmaniennes, avec réaction intense de l'épithélium, infiltration lymphoplasmocytaire du derme et formation de nodules autour des vaisseaux.

Les *ganglions* hébergent de nombreuses cellules géantes contenant des formes leishmaniennes.

Le *cœur* présente une myocardite diffuse.

Le *système nerveux* montre un cerveau et des méninges congestionnés avec méningochooroïdite, encéphalite, myélite. Il y a des lésions microscopiques de la névroglie, avec nombreux mononucléaires et parasites intracellulaires.

Le *foie* est induré et congestionné, avec présence au milieu des lobules de formations nodulaires formées de lymphocytes accumulés dans un épais réseau d'histiocytes réticulaires.

30. S.-F. BRENIÈRE, R. CARRASCO, G. ANTEZANA, P. DESJEUX et M. TIBAYRENC. Association between *T. cruzi* zymodemes and specific humoral depression in chronic chagasic patients. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989. 41 : 521-529.

Il est à noter, en outre, que des parasites ont été observés dans toutes les parties du corps.

## 10. Diagnostic microscopique

La mise en évidence du trypanosome dans le sang frais est décevante car les trypanosomes font un passage fugace dans le sang. Différentes méthodes sont employées en région d'endémie, telles que :

– **le frottis mince** qui, en phase aiguë, donnera jusqu'à 60 % de positivité et, en phase chronique, environ 10 % seulement ;

– **la goutte épaisse** (phase aiguë 70 % – phase chronique 10 %) ;

– **l'examen à l'état frais**, entre lame et lamelle (phase aiguë 80-90 %, phase chronique < 10 %) ;

– **les méthodes de concentration** par centrifugation sélective, qui ont pour objet d'augmenter les probabilités de détection, utilisent la centrifugation simple ou la méthode de Strout, qui consiste à laisser le sang coaguler, puis à centrifuger à faible vitesse afin d'éliminer les globules rouges résiduels. On centrifuge ensuite le sérum une deuxième fois à vitesse plus élevée et les parasites vont se concentrer dans le sédiment.

Avec cette méthode, on arrive à déceler de 90 à 100 % des parasites en phase aiguë, moins de 10 % cependant en phase chronique.

Le *tableau 3* présente les caractères morphologiques d'identification de *T. cruzi* et de *T. rangeli* (ces derniers non pathogènes). Il est possible de différencier *T. cruzi* de *T. rangeli*, de *T. conorhini* et de *T. vespertilionis* en faisant appel à des lectines<sup>31</sup>.

*Tableau 3* ■ Caractères différentiels de *T. cruzi* et *T. rangeli*.

	Formes	Taille	Cytoplasme	M. Ondulante
<i>Trypanosoma cruzi</i>	longues	15	. Kinétoplaste, grand, rond, rouge, postérieur . bleu pâle	. étroite, rouge, rosée
	en C ou en S	à 20 µm	. noyau : allongé central rouge	. flagelle prolongé hors membrane
<i>Trypanosoma rangeli</i>	très	25	. noyau : presque central	. visible
	minces	à		. flagelle prolongé hors membrane
	effilées	35 µm	. Kinétoplaste, petit rouge ombragé	

En général, presque toutes les espèces de trypanosomes se colorent bien avec l'éosine bleu de Stevenol et avec la méthode de May-Grünwald-Giemsa.

31. J. SCHOTTELIUS, V. MÜLLER. Interspecific differentiation of *T. cruzi*, *T. conorhini* and *T. rangeli* by lectins in combination with complement lysis *Acta Tropica*. 1984. 41 : 29-38.

### 10.1 Éosine bleu de Stevenol (utiliser sur frottis de sang, sur une goutte épaisse ou sur étalement de sérosité)

Solution de Stevenol : 1 g de bleu de méthylène dans 75 ml d'eau, 1,5 g de MnO<sub>4</sub>K dans 75 ml d'eau. Mélanger les deux solutions, chauffer à 90 au bain-marie pendant 30 minutes. Après dilution du précipité refroidir et filtrer.

- fixer et colorer par l'éosine en solution saturée dans l'alcool méthylique pendant 2-3 minutes,
- laver à l'eau de robinet,
- plonger la lame dans une solution de bleu de méthylène-permanganate de potassium (solution de Stevenol) dilué à 1/10 (pendant 15 minutes),
- examiner au microscope (G = 1.000) à l'immersion. On verra les parasites colorés en bleu et le noyau en bleu foncé.

### 10.2 Technique de May-Gründwal-Giemsa (permet aussi de différencier les cellules sanguines)

- fixer avec le colorant de May-Gründwal (éosinate de bleu de méthylène, en solution dans l'alcool méthylique) 3 minutes, sans laisser évaporer ;
- additionner d'eau distillée neutre (1 minute) ;
- rejeter le mélange ;
- colorer par le colorant de Giemsa, 2 gouttes / 3 ml d'eau neutre (15-20 minutes) ;
- rincer et sécher ;
- examen microscopique : noyau, kinétoplaste et flagelle sont colorés en violet pourpre et le cytoplasme en violet clair.

## 11. Isolement du parasite

Le typage des souches isolées du sang de l'homme<sup>32</sup>, du sang d'animaux réservoirs ou des Réduvidés vecteurs de *T. cruzi* présente un intérêt majeur en épidémiologie<sup>33</sup> (Cf. § 5.3).

### 11.1. *in vitro*

*T. cruzi* peut être isolé par culture sur le milieu NNN permettant d'obtenir, en 15 ou 20 jours d'incubation à 28 °C, des formes épimastigotes. Par repiquage, on obtiendra des formes amastigotes en cultures cellulaires incubées à 37 °C (Cf. § 6).

### 11.2 *in vivo*

Par la méthode du *xénodiagnostic*, des triatomes non infestés, élevés en laboratoire, nourris sur des animaux non parasités, vont être mis en contact avec des sujets suspects. Cette méthode est très efficace car les triatomes absorbent jusqu'à 500 mg de sang. Même si le sujet à examiner est « peu » parasité, les insectes vont s'infester. Trois semaines plus tard, les fèces des triatomes sont collectées, examinées et trou-

32. S.-F. BRENIÈRE, R. CARRASCO, S. REVOLLO, G. APARICIO, P. DEJEUX et M. TIBAYRENC. Chagas' disease in Bolivia : clinical and epidemiological features. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989. **41** : 521-529.

33. M. TIBAYRENC et F.J. AYALA. Isoenzyme variability of *T. cruzi* : genetical, taxonomical and epidemiological significance. *Evolution.* 1988. **42** : 277-292.

vées positives. On peut aussi disséquer l'intestin des vecteurs et rechercher les formes évolutives du parasite (surtout dans l'intestin moyen).

Au laboratoire, il faudra disposer de 40 nymphes du troisième stade s'il s'agit de *Triatoma infestans* ou de *Rhodnius prolixus*. On pourra aussi utiliser des nymphes du stade 1 (N1) de *Dipetalogaster maxima*, espèce très utile car elle possède un abdomen très volumineux, capable d'absorber beaucoup de sang. On disposera les 40 nymphes en 4 boîtes (10/boîte), placées sur le malade présumé afin qu'il puisse être piqué.

Deux sources d'erreur sont possibles avec le xénodiagnostic : confondre *T. cruzi* avec le trypanosomidé *Blastochritidia triatoma*, morphologiquement très semblable à l'épimastigote de *T. cruzi*, ou avec *T. rangeli*, trypanosome non pathogène très fréquent en Amérique centrale et au nord de l'Amérique du Sud<sup>34</sup>.

Le xénodiagnostic devra être complété par une hémoculture (cf. § 6.3).

Avec le xénodiagnostic et l'hémoculture, on décèle presque tous les trypanosomes en phase aiguë et de 20 % à 50 % en phase chronique.

## 12. Techniques d'amplification génomique

L'identification directe de clones naturels<sup>35</sup> de *T. cruzi* est possible par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Une technique utilisant des amorces spécifiques des séquences disposées entre les gènes codant pour les ARN ribosomiaux<sup>36</sup>, est utilisée pour la détection de *T. cruzi* chez l'homme et le vecteur. La sensibilité de cette technique est très augmentée par un système de détection par luminescence. La PCR est utile au diagnostic pour la détection des porteurs chroniques en milieu rural<sup>37</sup>.

## 13. Méthodes sérologiques

*T. cruzi* ne possède pas de glycoprotéine de surface variable comparable à celle des trypanosomes africains<sup>38</sup>, mais se caractérise néanmoins par un antigène de surface majeur de 85 kDa<sup>39</sup>.

Au début, l'infestation par *T. cruzi* déclenche l'apparition d'anticorps de classe IgM. Ceux-ci, au fur et à mesure que l'affection s'installe, seront remplacés par ceux de la classe des IgG. Les sujets présentant une affection aiguë auront une

34. S.-F. BRENIÈRE, M.-F. BOSSENO, C. BARNABÉ, S. URDENATA-MORALÉS et M. TIBAYRENC. Copynumber differences in the 195 bp repeated satellite DNA from *T. cruzi* and *T. rangeli* : potential use for epidemiological surveys. *Mem. Int. Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro)*. 1993. **88** : 163-165.

35. S.-F. BRENIÈRE, M.-F. BOSSENO, S. REVOLLO, M.-T. RIVERA et M. TIBAYRENC. Direct identification of *T. cruzi* natural clones in vectors and host blood by PCR technique. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992. **46** : 335-341.

36. N. GONZALEZ, I. GALINDO, P. GUEVARA, E. NOVAK, J.V. SCORZA, N. AÑEZ, J.F. DA SILVEIRA et J.L. RAMIREZ. Identification and detection of *T. cruzi* by using DNA amplification finger print obtained from the ribosomal intergenic spacer. *J. Clin. Microbiol.* 1994. **32** : 153-158.

37. P. WINCKER, C. BRITTO, J.B. PEREIRA, M.A. CARDOSO, W. OELEMANN et C.M. MOREL. Use of a simplified polymerase chain reaction procedure to detect *T. cruzi* in blood samples. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994. **51** : 771-777.

38. G.B. TAKLE et D. SNARY. *South African trypanosomiasis (Chagas disease)*. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1993. 213-236.

39. S. KAHN, W.C. van VOORHIS et H. EISEN. The major 85 kD surface antigen of *T. cruzi* is encoded by a family of simultaneously expressed genes. *J. Exp. Med.* 1990. **172** : 589-597.

forte élévation de la concentration en IgM. Il faut savoir que la concentration des anticorps n'augmente pas en phase chronique.

Les réactions les plus utilisées pour la détection des anticorps<sup>40</sup> sont :

- **La réaction de fixation du complément (RFC)**. Il s'agit d'une réaction spécifique, appelée ici réaction de Machado-Guerrero, qui utilise un antigène de *T. cruzi* à base d'extrait glycérolé de coeur de souris infestées.
- **La réaction d'hémagglutination indirecte (HI)**, avec des antigènes constitués de fractions glycoprotéiques ou polysaccharidiques d'épimastogotes. Les globules rouges sensibilisés par ces antigènes peuvent se conserver lyophilisés ou en suspension.
- **La réaction d'immunofluorescence indirecte (IFI)**, avec épimastigotes fixés au formol comme antigènes.
- **La réaction de l'agglutination directe (AD)**, avec traitement préalable du sérum au 2 mercapto-éthanol ou sans traitement, cette épreuve permettant de différencier les IgM des IgG, les anticorps de classe IgM étant détruits par le 2-mercapto-éthanol. avec des épimastigotes entiers traités par la trypsine, fixés avec du formaldéhyde et filtrés pour empêcher l'auto-agglutination de la suspension antigénique.
- **Le test immunoenzymatique (ELISA)**. On peut employer des fractions de *T. cruzi* absorbées sur une plaque en polyvinyle. Cet antigène stable permet de déceler, soit les IgG, soit les IgM. Le conjugué est marqué à la peroxydase ou à la phosphatase.

## 14. Les vecteurs

Il s'agit d'insectes appartenant à l'ordre des Hemiptera, à la famille des Reduviidae et à la sous-famille des Triatominae. On en connaît 117 espèces, regroupées en 5 tribus et 14 genres. Sur ce total, 105 espèces, appartenant à 13 genres, se rencontrent sur le continent américain. Plus de la moitié d'entre elles ont été trouvées infestées par *Trypanosoma cruzi*.

Hemiptera, du grec hémi = moitié et pteron = aile. L'ordre des Hémiptères regroupe deux sous-ordres : celui des Homoptères et celui des Hétéroptères. Deux familles seulement appartenant toutes deux au sous-ordre des Hétéroptères, ont une importance médicale : les Cimicidae et les Reduviidae, qui sont les seules qui possèdent des espèces hémotrophes.

Les *Triatominae* sont caractérisés par une tête allongée qui porte une paire d'yeux proéminents sombrement colorés, en avant desquels il y a une paire d'antennes latérales, longues et fines, formées de 4 segments.

### 14.1. Critères de différenciation

Les caractères utilisés sont d'ordre :

#### - morphologiques (figure 4)

Ce sont la taille, la longueur, la coloration, les microsculptures de la cuticule, la dimension des yeux, la disposition de la trompe, la forme des structures connexivales, etc.

40. F. ZICKER, P.G. SMITH, A.O. LUQUETTI et O.S. OLIVIERA. Mass screening for *T. cruzi* infections using the immunofluorescence, ELISA and haemagglutination tests on serum samples and on blood eluates from filter paper. *Bull. WHO.* 1990. **68** : 465-471.

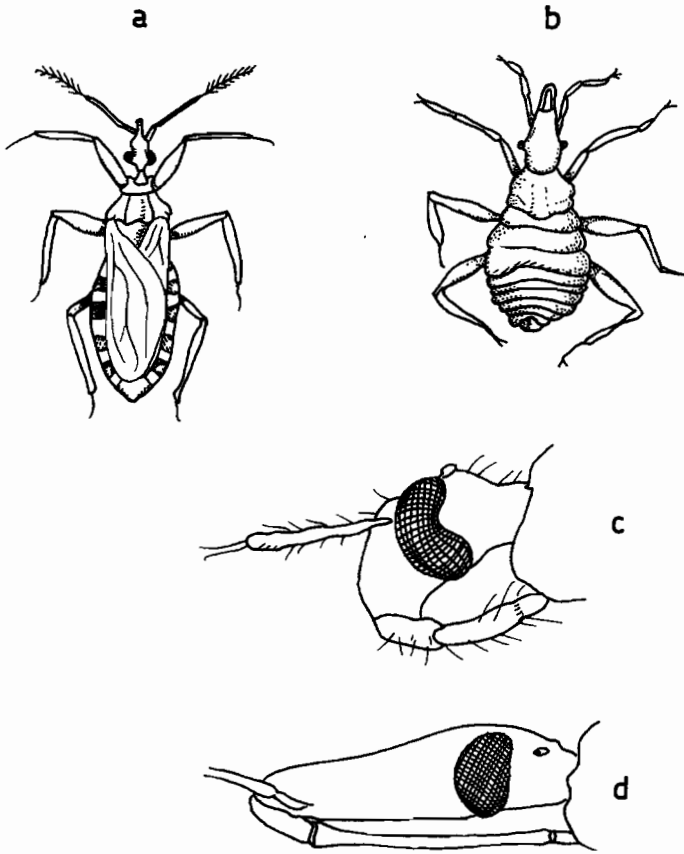


Figure 4 ■ Réduviidés :

- a - *Triatoma infestans* adulte (1 cm)
- b - *Triatoma infestans* larve du 1<sup>er</sup> stade (2 mm)
- c - Tête de *Triatoma infestans*
- d - Tête de *Rhodnius prolixus*

#### - autres que morphologiques

Ils concernent le profil enzymatique, l'analyse cytogénétique, et celles des hydrates de carbone de la cuticule.

Les vecteurs actuellement connus de la maladie de Chagas sont présentés à l'annexe I. Trois genres de Triatominae participent activement à la chaîne épidémiologique et au maintien de la trypanosomiase américaine :

- genre *Rhodnius* : tête allongée, antennes insérées sur le devant au niveau de l'antéclypéus ;
- genre *Triatoma* : tête moins allongée, antennes insérées entre les yeux et l'antéclypéus ;
- genre *Panstrongylus* : tête très courte et large, antennes insérées à l'avant des yeux.



La taille des insectes varie entre 5 et 45 mm, selon les espèces. La couleur peut aussi varier, allant du jaune clair au brun et même au noir. La région dorsale peut présenter des taches oranges, rouges, grises et même vertes.

#### 14.2 Anatomie des Réduvidés

Les différentes parties du corps sont :

– **La tête** : elle est allongée et amincie à son extrémité antérieure, reliée au prothorax par un « cou » bien différencié et possède une paire d'antennes longues, composées de quatre articles insérés plus ou moins en avant, selon le genre.

Les yeux sont généralement noirs et saillants, volumineux, suivis par deux petits ocelles.

Le rostre est replié au repos sur la partie inférieure de la tête et est formé de trois articles.

– **Le thorax** : il porte trois paires de pattes, longues et étroites, constituées de 5 articles chacune et terminées par deux griffes. Les deux paires d'ailes se replient dans la région dorsale, en « ciseaux ».

– **L'abdomen** : il est ovale et aplati dorsalement. Chez le mâle, il se termine par une petite proéminence.

#### 14.3. Biologie, physiologie et comportement

Les Triatominae sont des insectes, obligatoirement hématophages, tant chez la nymphe que chez l'adulte, mâle ou femelle. Ils vivent près de l'habitat de leurs hôtes, mammifères, oiseaux ou reptiles, sur lesquels ils se gorgent.

Ils choisissent rarement un hôte spécifique et ils font souvent appel à plusieurs hôtes différents.

Leur habitat préférentiel est donc les terriers et les nids des animaux sauvages. Mais ils émigrent vers les habitations humaines, de plus en plus proches des zones selvatiques, avec l'avancée actuelle de l'exploitation forestière<sup>41</sup>.

Les Triatominae ont une prédilection spéciale pour les constructions sommaires, avec toit en chaume ou en feuilles de palmiers, murs en terre séchée comportant des fissures, sols en terre battue. Ces insectes sont devenus périodistes, profitant des animaux familiers qui font couramment le trajet entre les zones selvatiques et les habitations humaines.

Parmi les 115 espèces différentes connues, une cinquantaine hébergent *T. cruzi*. Mais 10 à 15 espèces seulement représentent un véritable problème de santé publique<sup>42</sup>. Et, sur le continent sud-américain, sept espèces seulement revêtent en fait une importance majeure sur le plan épidémiologique. Ce sont :

- *Triatoma infestans*, *T. brasiliensis*, *T. dimidiata*, *T. sordida* ;
- *Panstrongylus megistus* ;
- *Rhodnius prolixus*, *R. pallescens*.

#### 14.4. Cycle évolutif des Réduvidés

Ces insectes sont hématophages et piquent les parties découvertes de la peau humaine et les muqueuses. Malgré leurs mœurs nocturnes, ils peuvent se nourrir

41. *Lutte contre la maladie de Chagas* – OMS, Série Rapp. tech. 811, Genève, 1991.

42. J.-C. PINTO – *Lutte contre la maladie de Chagas*, Brasilia, nov. 1990.

pendant la journée. Chez les animaux, ils piquent des hôtes très variés, mammifères, oiseaux, reptiles.

Leur tube digestif est caractérisé par un intestin volumineux qui sera capable d'emmagasiner et de conserver un gros caillot de sang pendant quelques mois. Celui-ci sera digéré lentement, des papilles permettant de réabsorber l'eau des fèces. Les Réduvidés ne possèdent pas de glandes odorifères et se différencient donc des punaises (Cimicidés) à cet égard.

La piqûre, chez l'homme, est presque indolore. Le repas de l'insecte peut durer jusqu'à une demi-heure, au cours duquel il peut absorber 500 mg de sang sans que l'hôte s'en aperçoive. Ce long repas permet aussi de se débarrasser du sang déjà digéré et de l'excréter sur la peau de sa victime. Des trypanosomes vont être ainsi déposés sur des téguments humectés par les exonérations du vecteur.

Les adultes s'accouplent vers la deuxième semaine de leur vie. Les femelles pondent leurs œufs dans les terriers, les nids et dans les anfractuosités des murs et du sol des habitations humaines. Les œufs sont déposés seuls ou en très petits groupes (pas plus de 10). Après la ponte, les femelles doivent à nouveau ingérer un repas sanguin pour assurer une nouvelle ponte. Une femelle peut pondre au cours de sa vie jusqu'à 500 œufs en moyenne, à la condition qu'elle puisse obtenir les repas sanguins nécessaires.

Le diamètre des œufs varie entre 1,5 et 2,5 mm et leur couleur change selon les espèces.

La nymphe éclos après une dizaine de jours. Elle est aptère, hématophage et de forme semblable à l'insecte adulte. Elle passera par 5 stades de développement et, à chaque stade, elle devra prendre au moins un repas sanguin. Dans les meilleures conditions (température, abondance des repas) le cycle nymphal sera de 3 à 4 mois. Mais, dans des conditions adverses, ce cycle peut se prolonger pendant 2 ans.

Du nord au sud du continent américain, les grandes lignes de la distribution géographique des vecteurs sont les suivantes (figure 5) :

- aux États-Unis, les Réduvidés ne sont pas adaptés aux milieux domestiques ;
- du Mexique du Nord en passant par l'Amérique Centrale et jusqu'à l'Amérique du Sud, les espèces les plus importantes sont *Rhodnius prolixus* et *Triatoma dimidiata* ;
- en Équateur, on retrouve *T. dimidiata*, espèce bien adaptée au milieu domestique ;
- en Colombie, Guyana, Surinam et Vénézuéla, on trouve *R. prolixus* comme principal vecteur. Il existe même à une altitude supérieure à 2 000 mètres. Les espèces *T. venosa* et *T. maculata* sont bien adaptées en Colombie aux milieux domestiques, mais leur importance dans la transmission de la Maladie de Chagas est moindre ;
- au Pérou, *P. lignarius* sévit au Nord, et *T. infestans* dans les foyers méridionaux ;
- en Bolivie<sup>43</sup> et au Paraguay, le vecteur le plus répandu est *T. infestans*<sup>44</sup>, tandis que *P. megistus* occupe seulement de petits foyers localisés. En Bolivie, ainsi que dans une large bande au sud du Brésil, atteignant aussi l'Argentine, le Paraguay et l'Uruguay, on trouve *T. sordida* ;
- en Argentine, le vecteur le plus important est *T. infestans*. Il en est de même au Chili ;

43. J.-P. DUJARDIN, M. TIBAYRENC, E. VENEGAS, L. MALDONADO, P. DESJEUX et F.-J. AYALA. Wild and domestic *Triatoma infestans* in Bolivia. *J. Med. Entomol.* 1987. 24 : 41-47.

44. J.-P. DUJARDIN et M. TIBAYRENC. Étude de 11 enzymes et données de génétique formelle pour 19 loci isoenzymatiques chez *Triatoma infestans*.

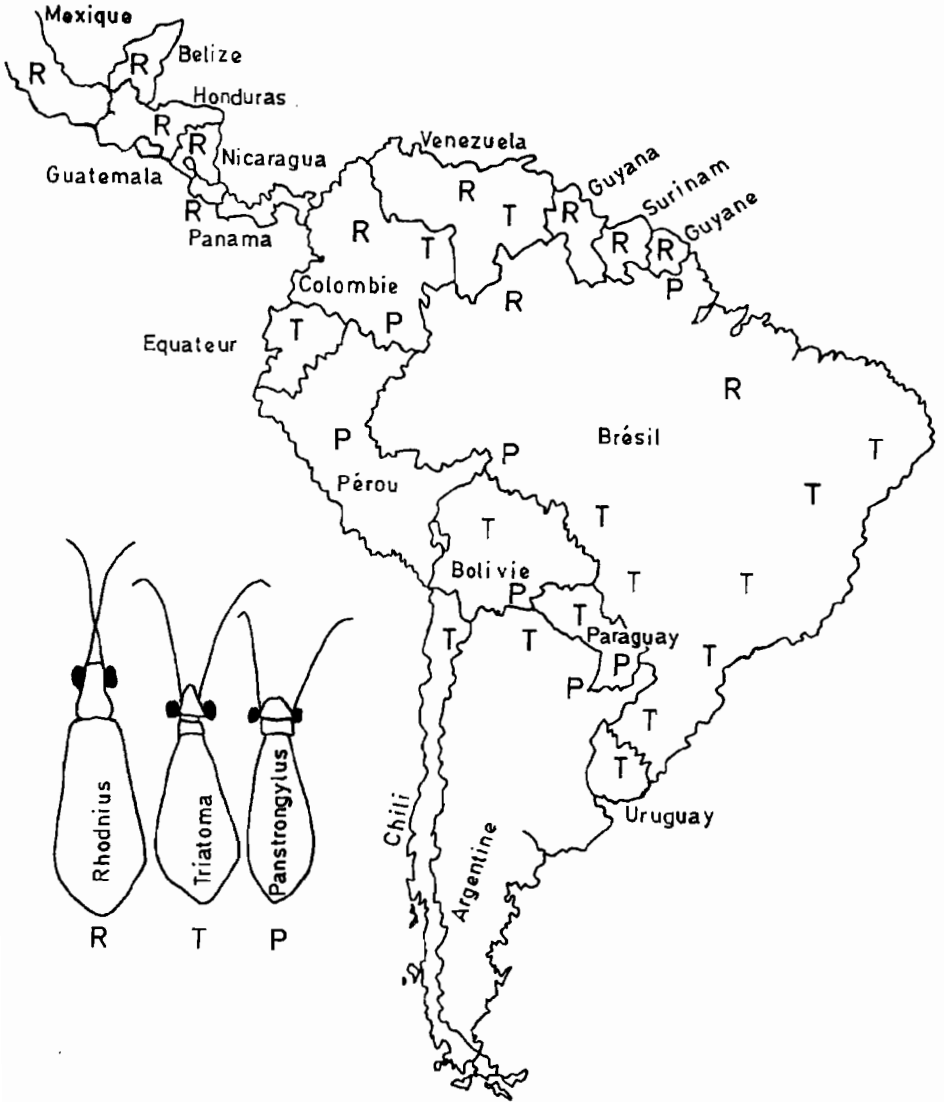


Figure 5 ■ Distribution géographique des trois principaux genres de *Triatominae* en Amérique latine.

– au Brésil, sur le plan épidémiologique, quatre espèces jouent un rôle important. *T. infestans*, qui s'étend du sud vers le nord pour atteindre les états de Pernambuco et Paraíba au nord-est et à l'est, est une espèce sylvatique au Sud tandis qu'au Nord, elle est domiciliaire. Dans le nord-est, la principale espèce incriminée est *T. brasiliensis*. *T. sordida* et *T. pseudomaculata* tendent actuellement à remplacer *T. brasiliensis*, suite à l'épandage massif d'insecticides.

– En Guyane française, huit espèces de Reduviidae ont été répertoriées<sup>45</sup>. Ce sont *Eratyrus mucronatus*, *Panstrongylus geniculatus*, *P. lignarius*, *P. rufotuberculatus*, *Rhodnius pictipes*, *R. prolixus*, *R. robustus* et *Triatoma rubrofasciata*. Quelques cas de maladie de Chagas humaine ont été décrits en Guyane<sup>46</sup>.

## 15. Réservoirs animaux

Le réservoir animal de la maladie de Chagas domestique et sauvage est extrêmement vaste. Une liste de ces animaux est donnée à l'annexe II.

Six ordres de mammifères comprenant quinze familles, composées elles-mêmes de quatorze genres différents, constituent les réservoirs sauvages<sup>47</sup> qui maintiennent aujourd'hui la chaîne épidémiologique de cette zoonose (figure 6).

La description de ces animaux est inspirée d'un ouvrage collectif : *Animaux d'Amérique* (muséum d'histoire naturelle de Bordeaux, 1992).

### 15.1. Ordre des Marsupiaux

La principale famille incriminée est celle des Didelphidés, appartenant à la dernière des 9 familles de Marsupiaux. De taille variable, allant de celle d'une souris à celle d'un félin domestique, ils présentent un museau long et pointu, une longue queue préhensible, des pattes courtes qui se terminent par cinq doigts avec des griffes courbées. Le pouce est dépourvu d'ongle. Ils vivent dans les zones boisées, grimpant aux arbres facilement. Leur démarche au sol est lente et maladroite. Omnivores, seuls les animaux de grande taille sont capables de se nourrir d'autres petits mammifères ou d'oiseaux. Tous les Didelphidés possèdent 50 dents (MS = 10 i, 2 c, 6 pm, 8 m. MI<sup>21</sup> = 8 i). La poche marsupiale est incomplète ou absente. Dans ce dernier cas, leurs petits sont déposés dans des nids creusés dans le sol ou dans des creux d'arbres. Cette famille comprend onze genres différents. Parmi les cinq genres habitant l'Amérique latine, seuls deux d'entre eux, *Marmosa* et *Didelphis*, intéressent la maladie de Chagas. Les *Didelphis* se trouvent des États-Unis à l'Argentine. Les espèces tropicales ont le corps élancé et elles ne possèdent presque pas de duvet laineux. Signalons *Didelphis azarae*,

45. J.-P. CHIPPAUX, F.-X. PAJOT, B. GEOFFROY, G. TAVAKILIAN. Écologie et systématique des triatomés de Guyane française. *Cah. ORSTOM, Sér. Entomol Méd. Parasit.* 1985. **23** : 75-85.

46. C. DELAVENNA. Maladie de Chagas en Guyane française. *Thèse Médecine (Poitiers)* 1995. 136 p. 11 fig.

47. R. ZELEDON. Epidemiology, modes of transmission and reservoir host of Chagas' disease. *Ciba Foundation Symposium.* 1974. **20** : 66-67.



Figure 6 ■ Distribution géographique des hôtes sauvages de *T. cruzi* :

- |                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| 1. Écureuil (Hétéromyidés)     | 11. Coati rouge         |
| 2. <i>Marmosa</i> (Sarigüe)    | 12. Cobaye              |
| 3. Raton laveur                | 13. Sarigüe d'Azara     |
| 4. <i>Callicebus</i> à collier | 14. Loutre              |
| 5. Sajou capucin               | 15. Tatou à neuf bandes |
| 6. Tatou                       | 16. Rat arboricole      |
| 7. Atèle (Cocaïta noir)        | 17. Vampire vrai        |
| 8. <i>Lagothrix</i>            | 18. Hurlleur noir       |
| 9. Sajou                       | 19. Tatou aveugle       |
| 10. Vampire                    | 20. Sajou capucin       |

*D. marsupialis*<sup>48</sup> et *D. virginiana*, morphologiquement proches, la première espèce à poche marsupiale incomplète, la deuxième carnivore et la troisième localisée surtout aux États-Unis (Opossum de Virginie) (figure 7). Ce sont les hôtes principaux de *T. cruzi* avec *Marmosa* ou Sarigues.

## 15.2. Ordre des Édentés

La première description des tatous, est due au célèbre médecin et naturaliste italien Ulysse Aldrovandi, auteur d'un ensemble d'ouvrages formant une histoire naturelle qui, avec celle de Gessner<sup>49</sup>, constitue l'un des principaux corps de doctrine de l'histoire naturelle des animaux, précédant celle du célèbre naturaliste Buffon<sup>50</sup>.

L'ordre des Édentés (sous-ordre des Xénarthres) comprend les Tardigrades (**Bradypodidés** ou Paresseux), les Vermilingua (**Myrmecophagidés** ou Fourmiliers) (figure 8) et les *Loricata* (**Dasypodidés** ou Tatous) (figure 9). Les tatous montrent une singulière vigueur pour creuser des terriers. Toutes les espèces d'Édentés se localisent dans le Nouveau Monde. Malgré leur nom, les Édentés, et en particulier les Dasypodidés, possèdent des dents. Mais ils n'ont pas d'incisives.

Le corps des tatous est revêtu d'écailles recouvertes d'une lame cornée. Elles sont disposées en séries transversales sur la tête, le dos et la queue. Très rapprochées, elles forment une véritable cuirasse. De taille petite ou moyenne, assez variable d'une espèce à l'autre, et même d'un individu à l'autre, selon leur âge, les tatous possèdent 32 dents. Ils préfèrent les régions arides, mais ils peuvent se rencontrer aussi dans la forêt ou dans la prairie. Ils vivent en solitaires dans les terriers qu'ils creusent avec leurs griffes. Leur nourriture préférée est à base de fourmis, de termites et aussi de guêpes, mais ils ne méprisent pas les autres proies, les mollusques terrestres par exemple. Ils possèdent la faculté de pouvoir s'enrouler sur eux-mêmes, prenant la forme d'une boule (« boléta »), ce qui les met à l'abri de leurs ennemis. La famille des Dasypodidés comprend neuf genres et toutes les espèces sont localisées dans l'Amérique centrale et du Nord (États-Unis).

En Amérique centrale, au Mexique et au Texas, on trouve le **Tatou à neuf bandes** (*Dasypus novemcinctus*) ou « Tatusia » (Buffon l'appelait « Cachicame »). Sa tête se termine par un museau cylindrique, ses oreilles sont très développées, les écailles recouvrent entièrement le corps et sont disposées en neuf bandes verticales dans la région du tronc. Il est le plus prolifique de tous les Dasypodidés.

L'**Eufracte à six bandes** (*Euphractus sexcinctus*) vit en Guyane, au Paraguay et au Brésil. Les Guaranis l'appellent « Tatou Poyou ». Buffon le nommait l'Encoubert. Son corps et sa tête sont aplatis, ses pattes sont courtes, massives et armées de cinq griffes très acérées. Il est de taille plus petite que le Tatou à neuf bandes. Il possède six bandes d'écailles dans la région du tronc.

48. B.L. RA, C. JARAMILLO, J. MONTOYA, I. SEGURA, A. ZEA, A. GONCALVES et I.-D. VELEZ. *Didelphis marsupialis*, an important reservoir of *T. cruzi* in Colombia; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994. 50 : 557-565.

49. GESSNER Conrad von (1516-1565) : Description détaillée en 4 livres, sur les principaux animaux américains.

50. BUFFON Georges, Comte de (1707-1788) : étudia la répartition géographique des animaux et leurs habitudes : trois premiers volumes (1749) suivis, avec des collaborateurs, de trente six autres volumes.

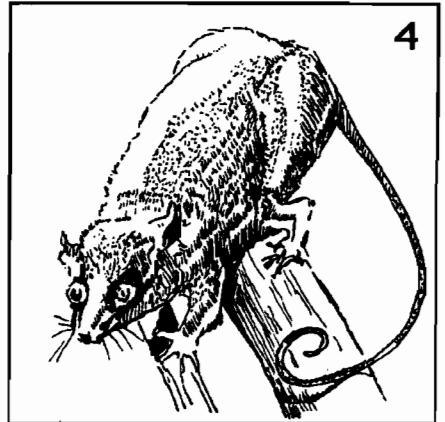
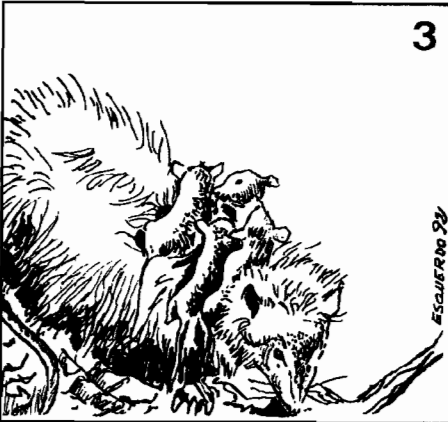
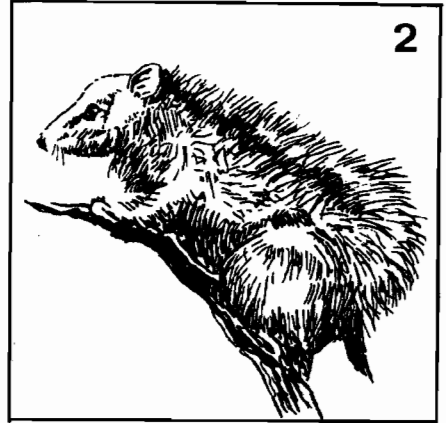
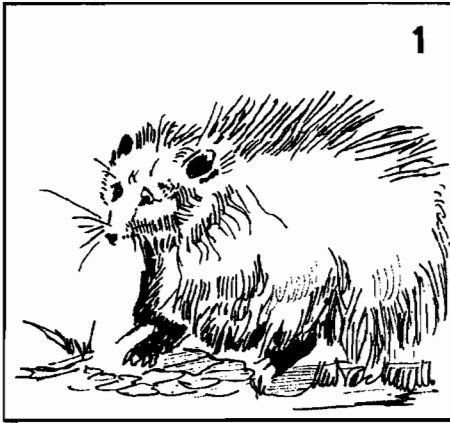


Figure 7 ■ Marsupiaux réservoirs de *T. cruzi* :  
 Opossums : 1.- *Didelphis marsupialis*, 2.- *D. viginiani*, 3.- *D. azarae*  
 Sarigue : 4.- *Marmosa alstoni*.

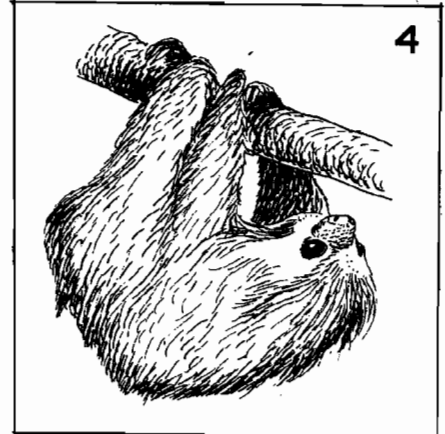
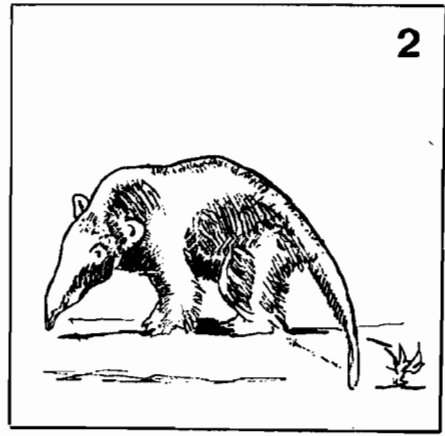
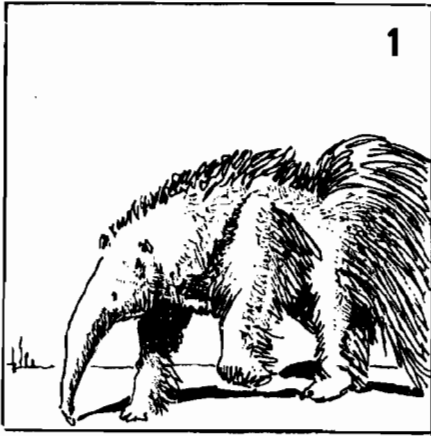


Figure 8 ■ Édentés réservoirs de *T. cruzi* :  
 Fourmiliers : 1.- *Tamandua tetradactyla*, 2.- *Myrmecophaga tridactyla*  
 Paresseux : 3.- *Bradypus tridactylus*, 4.- *Choleopus hoffmanni*.



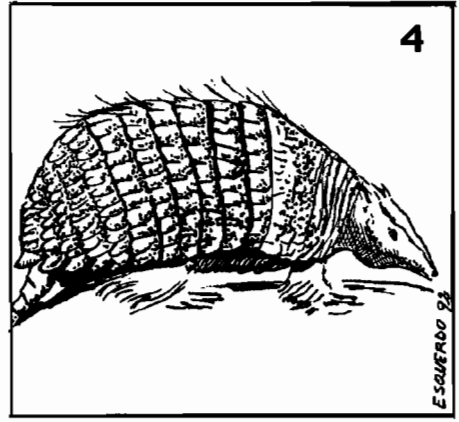
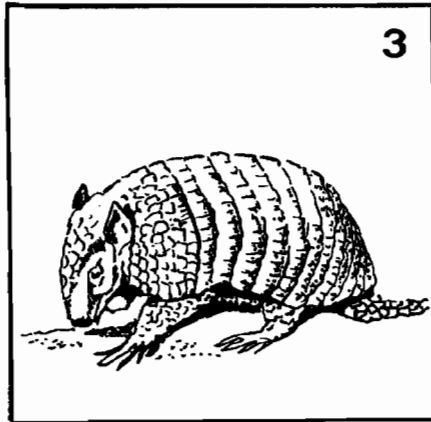
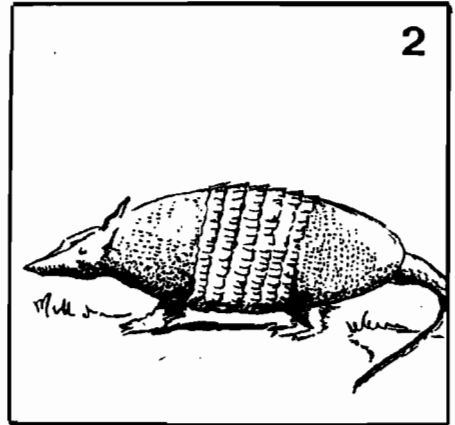
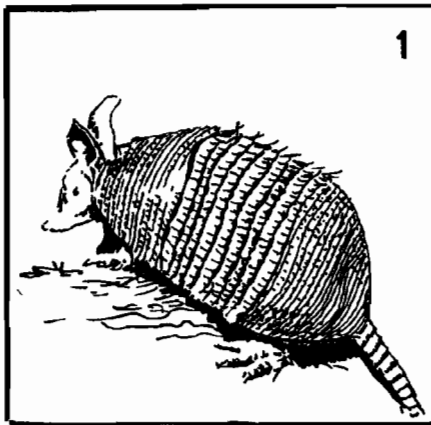


Figure 9 ■ Édentés réservoirs de *T. cruzi* :  
 Tatous : 1.- *Dasypus novemcinctus* (Tatusia), 2.- *Tolypeutes mataco* (Abar),  
 : 3.- *Cabassous unicinctus*, 4.- *Euphractus sexcinctus*.

**Le Tatou velu** (*Chaetophractus villosus*) se trouve en Bolivie et il est très proche du précédent.

**Le Tatou géant** (*Priodontes giganteus*) est le plus grand représentant des Dasypodidés. Il peut atteindre jusqu'à un mètre de longueur. On le trouve dans les forêts de la Guyane, du Brésil, du Paraguay, de la Bolivie et de l'Argentine.

**Le Tatou à longues oreilles** (*Cabassous unicinctus*) vit dans les forêts de la Guyane, du Brésil, du Pérou et du Paraguay. Il est plus petit que le précédent.

**Tolypeutes mataco**, mesure à peine 40 cm de long, s'enroule facilement sur lui-même. Il vit au Brésil, en Bolivie et en Guyane.

**Tolypeutes conurus** est une espèce très voisine du mataco.

### 15.3. Ordre des Fissipèdes

Il est constitué de sept familles, dont seules les familles des **Procyonidés**, des **Mustélidés** et des **Canidés** se comportent comme des réservoirs sauvages de la Maladie de Chagas (*figure 10*).

#### 15.3.1. Les Procyonidés se divisent en deux sous-familles :

- les **Procyoninés** avec cinq genres (*Procyon*, *Bassariscus*, *Bassaricyon*, *Potos* et *Nasua*) ;
- les **Ailurinés** avec deux genres (*Ailurus* et *Ailuropoda*).

Les Procyons sont de petits animaux gracieux et à longue queue, à la tête longue et arrondie, plus connus sous le nom de ragondins ou de ratons laveurs. Ils sont très répandus dans le Nouveau Monde, de l'Alaska au Costa Rica. Ils se procurent leur nourriture sur terre et sur l'eau, qu'elle soit végétale ou animale. Leur terrain de chasse préféré est la rive des cours d'eau. Les Procyons mangent des crabes (*Procyon cancrivorus*). On les trouve en Amérique du Sud, au Guatemala, Panama, Guyane, Colombie et dans les forêts du Brésil et du Paraguay.

15.3.2. **La famille des Mustélidés**, se compose de carnivores de taille moyenne, très diversifiés du point de vue morphologique. La robe de presque tous les Mustélidés est formée de poils serrés, fins et soyeux. Tous possèdent des glandes situées sous la base de la queue, qui sécrètent un liquide fétide. Seul deux sous-familles sur les 25 que comprend cette famille, intéressent la trypanosomose américaine : les **Lutrinés** et les **Mustélinés**. Les loutres, animaux très aquatiques, ont le corps allongé, ce qui leur confère une agilité particulière dans l'eau, leur milieu habituel d'évolution. La Loutre du Brésil ou Loutre géante (*Pteronura brasiliensis*) est la plus grande de toutes les loutres. Le corps mesure 1 m et la queue 60 cm.

15.3.3 **La famille des Canidés**, composée de 14 genres, contribue aussi à la transmission de la zoonose chagastique. Les Renards d'Amérique du Sud sont représentés par deux genres, *Dusycion* et *Chrysocion*. Le genre *Dusycion* comprend des canidés qui habitent les forêts brésiliennes et celles de toute l'Amérique du Sud. Ils se regroupent en bandes et peuvent ainsi s'attaquer à des proies de taille importante.

Le Loup à crinière (*Chrysocyon brachyurus*) est aussi un hôte intermédiaire de la Leishmaniose américaine.

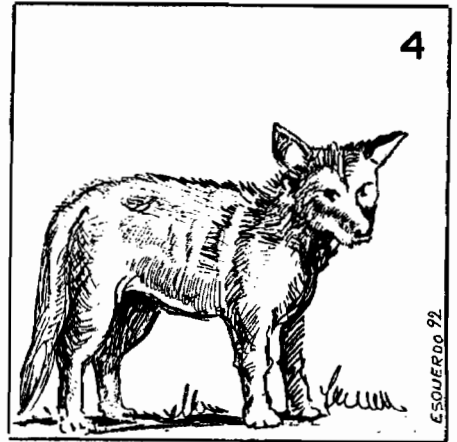
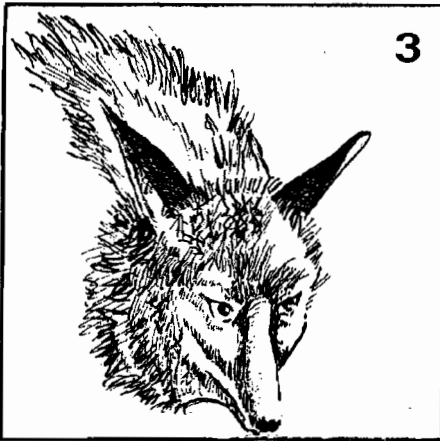
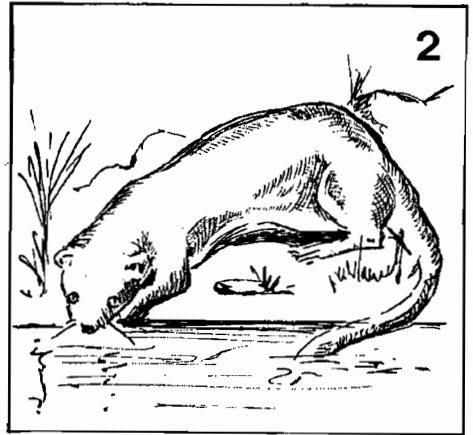
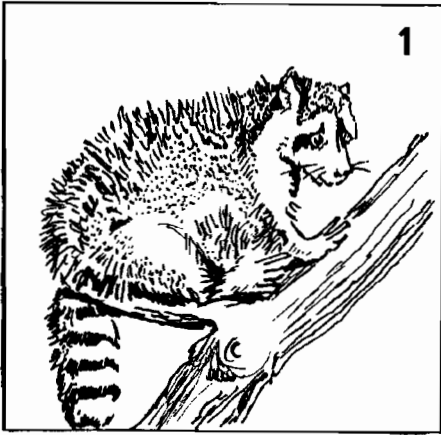


Figure 10 ■ Fissipèdes réservoirs de *T. cruzi* :

- Procyonidés : 1.- *Procyon cancrivorus* (Mapoucha),  
 Mustélidés : 2.- *Pteronura brasiliensis* (Loutre géante),  
 Canidés : 3.- *Chrysocyon brachyurus* (Loup à crinière),  
 : 4.- *Dusycion griseus* (Renard Sud-américain).

## 15.4 Ordre des Rongeurs

Parmi les trente-deux familles qui constituent cet ordre, l'un des plus étendus des mammifères, plusieurs familles peuvent héberger *T. cruzi* : les **Cricétidés** et les **Sciuridés** (figure 11) notamment.

15.4.1. Les rongeurs hôtes intermédiaires de la maladie de Chagas comprennent surtout trois groupes responsables de la transmission de *T. cruzi* :

- les *Rats arboricoles sud-américains*, de mœurs nocturnes, à pelage souple que l'on trouve jusqu'à 5 000 mètres d'altitude (montagnes du Pérou) ;
- les *Campagnols sud-américains*, qui sont de taille modeste, à la fourrure marron, grise ou brune et qui placent leurs nids dans des cavités naturelles ;
- les *Rats d'eau sud-américains* qui vivent près des rivières. On compte six genres différents des Rats pêcheurs (*Anotomys*, *Daptomys*, *Nectomys*, *Scapteromys*, *Holochilus* et *Andinoponnys*). Le Rat des Andes (*Andinoponnys edes*) est un habitant de la Bolivie et de l'Argentine.

Les **Sciuridés** ou Écureuils d'Amérique (Hétéromyidés) possèdent des « baïoues à provisions », sont de grande taille (1 m environ) et leur queue mesure 60 cm. Leurs pattes postérieures sont très développées. Ils habitent les zones arides de l'Amérique centrale.

## 15.5. Ordre des Chiroptères

Les Chiroptères (chauves-souris) sont les seuls mammifères adaptés à la locomotion aérienne. Ils se divisent en deux sous-ordres (figure 11) :

15.5.1. **Les Mégachiroptères**, frugivores de grande taille, portent une griffe située à l'extrémité du deuxième doigt, des ailes d'un mètre et demi d'envergure et un museau très allongé. Ils habitent tous dans l'Ancien Monde et ne sont donc pas concernés par la transmission de la maladie de Chagas.

15.5.2. **Les Microchiroptères**, hématophages ou insectivores, de petite taille, habitent tous le Nouveau Monde. Certaines familles sont concernées par la transmission de la trypanosomose. Ce sont les **Desmodinae**, véritables vampires, caractérisés par une absence de queue, une denture avec deux incisives supérieures bien développées et pointues, et une petite taille. Trois genres forment cette famille : *Desmodus*, avec *D. rotundus* (vampire d'Azara) et *D. roungi* (vampire d'Amazonie), *Diphylla* avec le vampire sans queue (*D. ecaudata*) et *Diaemus*.

Ces chauves-souris sud-américaines fréquentent les régions humides à végétation dense. C'est le soir venu qu'elles déploient leur activité, en assaillant différents animaux à sang chaud et même l'homme. Hématophages, elles prélèvent de petites quantités de sang et peuvent, de cette manière, transmettre aussi la trypanosomiase américaine.

Les **Furiptéridés** (du latin « furia » être en colère). Un seul genre *Furipterus* est incriminé comme hôte réservoir de la maladie de Chagas. *F. horrible* est absolument inoffensif malgré son disgracieux aspect.

Les **Thyroptéridés** sont caractérisés par la présence de petits disques adhésifs en forme de ventouse sur la pomme de la main et à la plante des pieds. Ces disques leur permettent d'adhérer aux surfaces les plus inclinées (chauves-souris à ventouses). L'espèce la plus répandue est « la chauve-souris des bananiers » *Thyroptera albigiventris*, qui fréquente les plantations de bananes du Pérou et de l'Équateur.

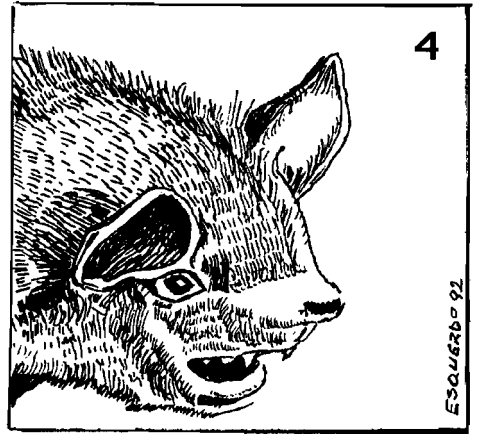
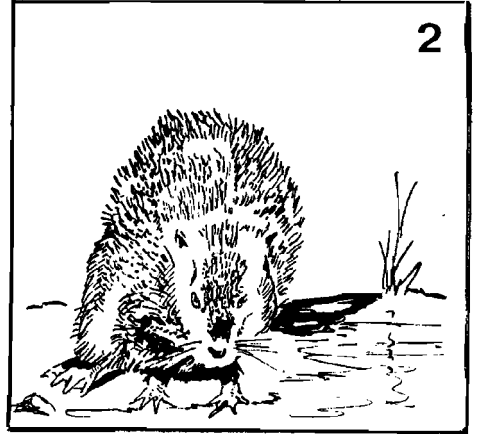
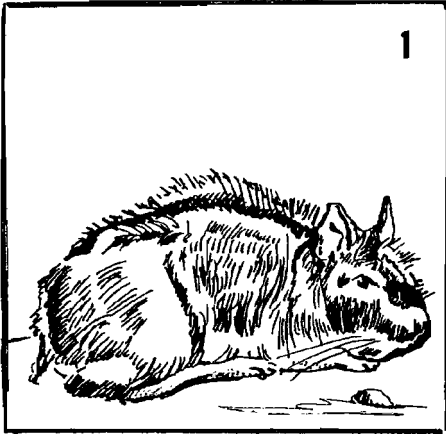


Figure 11 ■ Rongeurs et Chiroptères réservoirs de *T. cruzi* :

Echimyidés : 1.- *Lagostomus* sp. (Viscache), 2.- *Holocheilus* sp. (Rat d'eau),  
 Furiptéridés : 3.- *Furipterus* sp.,  
 Thyroptéridés : 4.- *Thyroptera*.

ESQUERRE 92

## 15.6. Ordre des Primates.

Il se divise en trois sous-ordres, dont seul l'infra-ordre des **Platyrrhini** du sous-ordre des Simiens nous intéresse, avec une seule famille, parmi les deux qui le composent, responsable de la transmission de la maladie de Chagas. Il s'agit des **Cébidés**. Cette famille comprend des singes sud-américains de taille moyenne, pourvus d'une queue longue et souvent préhensile. Le pouce est réduit et non-opposable, le gros orteil est bien développé, les ongles sont aplatis et ne présentent jamais de griffes. Plusieurs sous-familles participent à la transmission de la maladie de Chagas. En effet, la famille des **Cébidés** se divise en six sous-familles : **Cébinés**, **Pithécinés**, **Allouatinés**, **Aotinés**, **Callicébinés** et **Atélinés**. Trois d'entre elles retiendront notre attention (*figure 12*) :

15.6.1. **Sous-famille des Cébinés.** Elle comprend deux genres :

– Le genre *Cebus* comprend une trentaine d'espèces dont la plus connue est celles des Sajous, le Sajou capucin *Cebus capucinus* et le Sajou cornu *Cebus fctuellus*. Leur pelage jaune sale est plus clair sur le ventre pour le premier ; le second présente deux petites houppes de chaque côté de la tête.

– Le genre *Saimiri* (syn. *Chrysothrix* = poil d'or), regroupant les singes écureuils, est proche des Aotinés. Ils évoluent et se comportent comme des Rongeurs. Les yeux et les orbites sont très rapprochés, séparés par une mince lamelle osseuse. Le cerveau est énorme. Le plus typique est *Saimiri sciureus*, habitant le Guatemala et la Bolivie.

15.6.2. **Sous-famille des Alouatinés.** Elle comprend un seul genre : *Alouatta*. Les Allouatinés, appelés aussi Singes hurleurs, sont facilement reconnaissables à leurs sacs laryngiens très développés qui forment une caisse de résonance. Ils peuvent émettre des sons très puissants, profonds et bien modulés. Leur corps est trapu, leur bouche est très large, avec des canines en forme de crocs. Ce sont les singes les plus gros des Platyrrhiniens. Les Alouetta vivent en bandes dans les forêts du Guatemala, du Paraguay, de la Guyane française et du Brésil. On connaît une douzaine d'espèces de singes hurleurs, qui se distinguent par la couleur de leur pelage : *Alouatta nigra*, *A. seniculus* (rouge) et une espèce particulière au Panama *A. palliata aequatorialis*, qui vit presque en permanence sur les arbres.

15.6.3. **Sous-famille des Atélinés.** Ce sont des singes de taille à peine plus petite que les précédents. Ils ont la face arrondie, le crâne volumineux et allongé, les membres antérieurs bien plus longs que les postérieurs, les ongles pointus, la queue aussi longue que le corps. Cette sous-famille comprend trois genres : *Ateles*, *Brachyteles* et *Lagothrix*. Seul, deux d'entre eux nous intéressent par leurs rapports avec la maladie de Chagas.

Le genre *Ateles* (Coaitas ou singes araignées) est arboricole, à queue préhensile et corps allongé et mince. Il vit dans toutes les forêts, depuis le Mexique méridional jusqu'à l'Uruguay. L'espèce *Ateles geoffroyi*, qui réside au Panama, est très bien connue. Il s'agit de singes marchant à quatre pattes sur les arbres en gardant la queue enroulée sur le dos, descendant d'un arbre comme le ferait un homme.

Le genre *Lagothrix* comprend des singes appelés « Singes laineux ». Ils possèdent une queue préhensile comme les précédents. Leur corps est robuste, leur tête arrondie et leur chevelure rebrousée en arrière. Ils se caractérisent par leur aspect mélancolique ainsi que par la lenteur de leurs mouvements. De dimen-

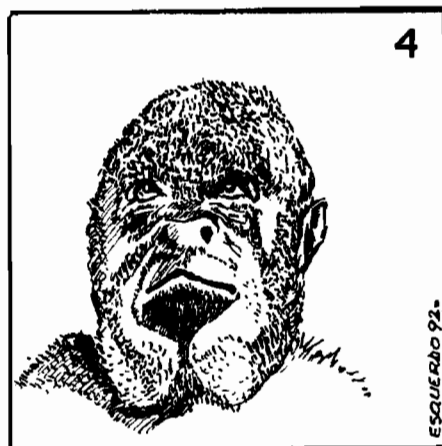
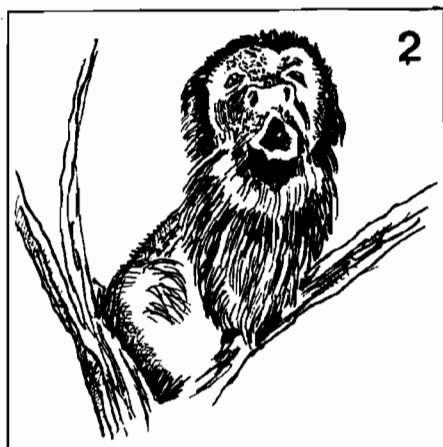


Figure 12 ■ Primates réservoirs de *T. cruzi* :  
 Cébides : 1.- *Cebus capucinus* (Sajou), 2.- *Alouatta* sp. (Singe hurleur),  
 : 3.- *Ateles* sp. (Singe araignée), 4.- *Lagothrix* sp. (Singe laineux).

sions moyennes, les mâles atteignent 50 cm de longueur, la queue étant aussi longue que le corps. Ils vivent groupés, se nourrissant de feuilles, de fruits et de petits animaux, dans les forêts de la vallée haute de l'Amazonie, dans le bassin de l'Orénoque sur le bord oriental des Andes, depuis la Guyane jusqu'à la Colombie et la Bolivie. L'espèce la plus représentative des singes laineux est *Lagothrix lagotrica*.

La liste actuelle des mammifères réservoirs de la trypanosomose particulière à l'Amérique latine n'est certainement pas exhaustive.

Dans la plupart des régions en cause, il n'y a guère de contact entre les animaux sauvages et l'homme. Néanmoins, dès lors qu'on construit des habitations offrant un habitat au triatome, les infestations sauvages peuvent rapidement revêtir un caractère domestique. On ne connaît pas grand chose des espèces vectrices s'attaquant aux hôtes sauvages, ni de l'invasion des habitations humaines par des espèces selvatiques de Reduvidés.

Il conviendrait d'élargir les études sur le terrain afin de délimiter, d'une façon précise, le rôle de chacune de ces 150 espèces de mammifères dans la transmission de la maladie de Chagas.

## 16. Autres modes de transmission

D'autres modes de transmission de la maladie de Chagas sont, en effet, possibles :

### 16.1. Maladie de Chagas accidentelle

C'est un fait relativement fréquent. Les milieux scientifiques en ont enregistré une cinquantaine de cas, survenus dans les laboratoires de recherche sur *T. cruzi* (animaux infestés, vecteurs) ou dans des salles d'opération, maternités ou cliniques. La prévention de tels cas est surtout individuelle, appuyée sur la formation professionnelle des sujets qui se dédient à ces travaux.

### 16.2. Maladie de Chagas congénitale

Elle apparaît chez 0 à 3 % des enfants nés de mères infestées en pays d'endémie. Ces cas sont en relation directe avec la région géographique et la parasitémie des mères. Les futurs nouveau-nés sont atteints de prématurité, ainsi que d'hépatosplénomégalie. Les enfants nés infestés devront être traités avec les produits pharmacologiques disponibles (tableau 4). Il serait souhaitable de pratiquer à titre préventif une sérologie spécifique et systématique chez les femmes enceintes ainsi que des examens parasitologiques (recherche directe du parasite, xénodiagnostic, hémoculture). Les enfants nés de mères infestées gardent une séropositivité, avec anticorps IgG, pendant quatre ou cinq mois après la naissance en cas de transfert passif d'anticorps. Si l'enfant est parasité, le titre sérologique reste élevé après ce délai. Et le parasite est présent dans le sang et les tissus récepteurs.

### 16.3. Maladie de Chagas transfusionnelle







Elle est devenue une forme de contamination très fréquente en Amérique latine<sup>51</sup>.

---

51. P. NICKERSON, P. ORR, M.I. SCHROEDER et J.B. JOHNSTON. Transfusion-associated *Trypanosoma cruzi* infection. *Ann. Intern. Med.* 1989. 111 : 851.



Tableau 4 ■ Traitement de la trypanosomiase américaine (maladie de Chagas)

1. – Traitements trypanocides	Doses et indications	Actions – Effets
NIFURTIMOX (dérivé du nitrofurane) 1	 10 mg / kg / j (*) 60 – 90 j	. contre Trypomastigotes Amastigotes  . négativisation du xénodagnostic
BENZONIDAZOLE (nitro-2-imidazole) 2	15 mg / kg / j 60 – 90 j 5-10 mg / kg / j	. « « de la sérologie . Actifs contre M. Chagas congénitale : 1 = 8-25 mg / kg / j × 30 j 2 = 5-10 mg / kg / j × 30-60 j
ALLOPURINOL 3	 600 mg / j / 30-60 j	. Efficacité à l'étude, pas d'effets indésirables
2.- Traitements symptomatiques	. voir (*)	1 – méningo-encéphalopathie (*)  . antireflux ou correction atraumatique ou chirurgicale 2 – méga-oesophage/mégacôlon  . surveillance H.T.A. – E.C.G. – ECHO (Détection de thrombus) 3 –  cardiomyopathie chagastique, avec insuffisance cardiaque. . Réduire activité physique, Na diurétiques – I.E.C. . Antiarythmiques : Amiodarone, Lidocaïne – mexilétine – propafénone, flécaïne (IV). . Insuffisance cardiaque . idem avec arythmie . idem si arythie ventriculaire

(\*) En cas de complication grave (méningo-encéphalite) augmenter la dose à 25 mg/kg/j.

Il faudrait faire une sélection minutieuse des donneurs de sang, avec des sérologies spécifiques de la trypanosomiase de Chagas.

Depuis 1951, on dispose d'une technique simple qui permet de « détrypanosomer » le sang par le violet de gentiane, à la concentration de 1/4 000 du volume du sang. Il faut un temps minimum de contact avec le sang, qui est malheureusement long (24 heures), et handicape son utilisation en situation d'urgence. Ce délai peut être raccourci par l'emploi d'ascorbates et l'exposition du sang aux rayons UV.

#### 16.4. Maladie de Chagas et transplantation d'organes

La situation la plus fréquente est celle de la transplantation rénale, lorsque le donneur est infesté et le receveur sensible. Dans les zones endémiques, il faudra procéder à la sérologie des deux sujets. Le donneur devra être traité pendant 10 jours avant l'acte chirurgical, le receveur 10 jours après l'intervention avec la même chimiothérapie spécifique.

#### 16.5. Transmission au cours de l'allaitement maternel

Dans le cas d'une mère infestée, il faudra toujours se poser la question de la transmission à l'enfant afin d'adopter une méthode adéquate de prévention et de traitement.

### 17. Méthodes de lutte

En premier lieu, il convient d'évaluer l'importance du problème pour établir un programme de lutte avec des objectifs précis. Ce programme consiste en une diminution de la densité vectorielle par une lutte insecticide, appuyée par un programme d'éducation sanitaire. Il faudra aussi améliorer l'état de l'habitat humain, péri-urbain et selvatique, et traiter les malades mais aussi les porteurs de trypanosomes, sains en apparence, qu'il faudra d'abord dépister.

#### 17.1. Évaluation de l'importance du problème

Elle commence par la reconnaissance géographique de la région à traiter, avec recensement des habitations et des habitants par maison visitée et détermination des triatomes de l'habitat (*figure 13*).

La phase d'attaque ou de mise en œuvre du programme devra être poursuivie tout au long de l'année.

La phase de surveillance épidémiologique sera instaurée lorsque le taux d'infestation de la population aura baissé de 5 %.

Ces trois phases doivent être mises en œuvre par un organisme dépendant de l'autorité publique, ce qui se fait depuis les années 50 en Argentine, en Uruguay et dans certains états du Brésil.

#### 17.2. Diminution de la densité des vecteurs

Un programme d'épandage d'insecticides actifs contre les Réduvidés<sup>52</sup>, choisi pour tenir compte de la bioécologie des vecteurs, pourra être appliqué. On utilisera des insecticides agissant par contact, rémanents et disponibles à un prix raisonnable.

Pour la lutte antivectorielle chimique, divers insecticides sont employés :

Le **DDT** (dichloro-diphényl-trichloroéthane) et le **HCH** (hexa-chloro-cyclohexane), employés dans les années 50 et 60, ont été aujourd'hui abandonnés, car ils sont peu efficaces. Leur pouvoir rémanent est long (30 à 180 jours). Ils ne sont pas biodégradables.

52. C.J. SCHOFIELD. Eradication of *Triatoma infestans* : a new regional programme for Southern Latin America. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1992. **72** : (suppl. I) : 69-70.


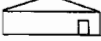

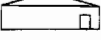








<b>Indice d'Infestation =</b>		Nbre logements infestés	—x 100
		Nbre logements examinés	
<b>Indice de Densité =</b>		Nbre de triatomés capturés	—x 100
		Nbre de logements examinés	
<b>Indice de Prolifération =</b>		Nbre de triatomés capturés	—x 100
		Nbre logements infestés	
<b>Indice de Dispersion =</b>		Nbre de localités infestées	—x 100
		Nbre de localités examinées	
<b>Indice de Colonisation =</b>		Nbre de logements avec nymphes	—x 100
		Nbre logements infestés	
<b>Indice d'Infestation Naturelle =</b>		Nbre de réduvidés parasites avec T.cruzi	—x 100
		Nbre de triatomés examinés	

Figure 13 ■ Indicateurs entomologiques utilisables dans la lutte contre la maladie de Chagas.

Les carbamates, comme le Propoxur<sup>®</sup>, donnent de bons résultats, mais ils sont trop onéreux pour être employés à grande échelle.

Les organophosphorés, Malathion<sup>®</sup> et Fenitrothion<sup>®</sup>, introduits en 1975, permettent d'espacer les épandages de 1 à 2 ans, ce qui a rendu leur coût opérationnel. L'inconvénient majeur est qu'ils dégagent une odeur forte et très désagréable, mal supportée par les villageois.

Les pyréthrinoïdes de synthèse sont utilisés avec succès depuis 1980. La Deltaméthrine<sup>®</sup> (groupe alpha-cyano-substitutif) est employée à la dose de 25-

50 mg/m<sup>2</sup> sous forme de poudre. Des analogues, la Cyperméthrine® et la Permethrine®, sont utilisés à la dose de 100-200 mg/m<sup>2</sup>, sous forme de liquide ou de poudre, avec une efficacité intradomiciliaire rémanente de 2 ans. L'action extradomiciliaire des pyréthrinoïdes est moindre, car ils se dégradent par l'action de la lumière et de l'humidité.

D'autres procédés modernes de lutte sont de plus en plus employés. Il s'agit des cartouches fumigènes et de peintures, faisant appel à toute une gamme de produits à libération lente. La cartouche, quand elle est activée, libère un gaz qui contient un insecticide, le Dichlorvos® ou le Fenitrothion®. Pour les peintures, on utilise la plus souvent comme insecticide le Malathion®, à libération lente, mélangé à de l'acétate de polyvinyle. Cette peinture reste toujours efficace 2 ans après son application. Et elle conserve un effet létal sur plus de 85 % de nymphes du premier stade. Certains cas de résistance des réduvidés aux insecticides ont été signalés : *Rhodnius prolixus* est résistant à la dieldrine au Venezuela.

### 17.3. Amélioration de l'habitat humain

Il s'agit là de résoudre des problèmes qui sont d'abord économiques, puis d'y adjoindre des campagnes éducatives dans le domaine hygiénosanitaire. En effet, on a pu démontrer que :

- *Triatoma infestans* préfère les cases construites avec des murs et des toits en boue séchée en Argentine, Paraguay, Uruguay, Brésil, Chili, Bolivie et Pérou ;
- *Rhodnius prolixus* se rencontre surtout dans les constructions avec des toits en feuilles de palmier au Venezuela, Colombie, Honduras et Mexique ;
- *Triatoma dimidiata* préfère les cases dont les sols sont en terre battue, les tas de bois près des maisons en Colombie, Costa Rica et Honduras ;
- *Panstrongylus megistus* aime les poulaillers de médiocre qualité et les piles de tuiles ou de briques qui se trouvent aux alentours des maisons, surtout au Brésil ;
- *Triatoma rubrovada* et *T. brasiliensis* préfèrent les clôtures et les tas de pierres autour des habitations, en Uruguay (*T.r.*) et au Brésil (*T.b.*).

### 17.4. Vaccination

Les recherches en vue de l'obtention d'un vaccin se poursuivent depuis 30 ans. Trois types de vaccins sont envisagés.

#### 17.4.1. Vaccins vivants

Ils sont produits à partir de souches non virulentes ou d'organismes non pathogènes. Dans le premier cas, on emploie des souches de *T. cruzi* atténuées à la suite de passages successifs dans des milieux de culture, ou des souches préalablement traitées par des produits pharmacologiques permettant de conserver le pouvoir antigénique (Actinomycine). Ces procédés donnent seulement des résultats sur des modèles expérimentaux. Ils peuvent être nocifs appliqués à l'homme. Lorsqu'on utilise des organismes possédant des antigènes communs avec ceux de *T. cruzi* (*Herpetomes pessoai*), les vaccins sont inoffensifs mais avec peu de pouvoir antigénique et protecteur.

### 17.4.2. Vaccins tués

Ils présentent plus de sécurité, mais ils ont un pouvoir antigénique négligeable. Ils sont préparés à partir de *T. cruzi* tués par des produits chimiques (formol) ou par des méthodes physiques (ultrasons).

### 17.4.3. Vaccins obtenus à partir de fragments du parasite par génie génétique ou par synthèse de peptides

Ce sont peut-être les vaccins de demain.

## 17.5. Chimiothérapie de la maladie de Chagas

Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement satisfaisant de la trypanosomose américaine dont la cure radicale n'est pas encore possible. Le médicament le plus utilisé est le nifurtimox Lampit® Bayer, prescrit à la dose de 10 mg/kg/jour, en trois prises orales journalières, en cure de 3 à 4 mois. Ce traitement est actif en phase aiguë mais presque sans effet sur les viscéropathies de la forme chronique (tableau 4).

Un benzimidazolé, le 2-nitro-imidazole Radanil® Roche semble donner quelques résultats dans les formes aiguës, à la dose de 8 mg/kg/j en prise orale en cure de 3 à 4 semaines, au moins sur certaines souches.

L'allopurinol Zyloric® Wellcome a aussi été essayé à la dose de 20 à 30 mg/kg/j, en 3 prises orales journalières, pendant 30 à 60 jours, comme traitement de substitution utilisé en alternance.

De nouveaux médicaments sont actuellement à l'étude. La DL- $\alpha$ -difluorométhylarginine bloque la multiplication intracellulaire de *T. cruzi* en inhibant l'arginine-décarboxylase. Et l'arginine-décarboxylase, qui joue un rôle important dans la multiplication intracellulaire du parasite, semble être une cible intéressante pour la chimiothérapie antiparasitaire<sup>53</sup>.

## 18. Méthodes de contrôle et de lutte

La lutte contre la maladie de Chagas reste confrontée à d'énormes difficultés liées à *T. cruzi* lui-même en raison de sa biologie et de sa variation génétique<sup>54</sup>, de la structure multiclonale complexe de ses populations naturelles<sup>55</sup>, de sa résistance aux médicaments, à mode d'action plus statique que trypanocide. La maladie est une zoonose aux réservoirs de parasites domestique et sauvage extrêmement vastes. Les vecteurs sont dispersés et peu accessibles.

Les méthodes de contrôle de l'affection chagassique consistent essentiellement :

- en l'éducation sanitaire des populations affectées ;
- en une mise sur pied de programmes cohérents de lutte sur le terrain ;
- en la formation d'un personnel adéquat, destiné à la réalisation et à la surveillance du programme en cours ;

53. M.-A. YAKUBU, B. BASSO et F. KIERSZENBAUM. DL- $\alpha$ -difluorométhylarginine inhibits intracellular *T. cruzi* multiplication. *J. Parasitology*. 1992. 78 : 414-419.

54. M. TIBAYRENC, M.-L. CARRIOU, M. SOLIGNAC, J.-P. DEDET, O. POCH et P. DESJEUX. New electrophoretic evidence of genetic variation and diploidy of *T. cruzi*. *Genetica*. 1985. 67 : 223-230.

55. M. TIBAYRENC, P. WARD, A. MOYA et F.-J. AYALA. Natural population of *T. cruzi* have a complex multiclonal structure. *Proc. Nat. Acad. Science (USA)*. 1986. 83 : 115-119.

- dans le dépistage et le contrôle des donneurs de sang et des victimes de la maladie, en vue d'instaurer un traitement efficace ;
- dans la surveillance de la cardiopathie chagasique et des autres manifestations chroniques de la maladie ;
- dans la lutte chimique antivectorielle.

En Argentine (*figure 14*), au Brésil, en Bolivie, au Chili, au Paraguay et en Uruguay où la maladie est essentiellement transmise par *Triatoma infestans* largement inféodé à l'habitation humaine, les traitements insecticides intradomiciliaires donnent des résultats spectaculaires<sup>56</sup>. Mais en Amérique centrale et dans le nord de l'Amérique du Sud où les Triatomines sont plus selvatiques que domestiques, la lutte antivectorielle limitée à l'habitat humain donne de moins bons résultats.

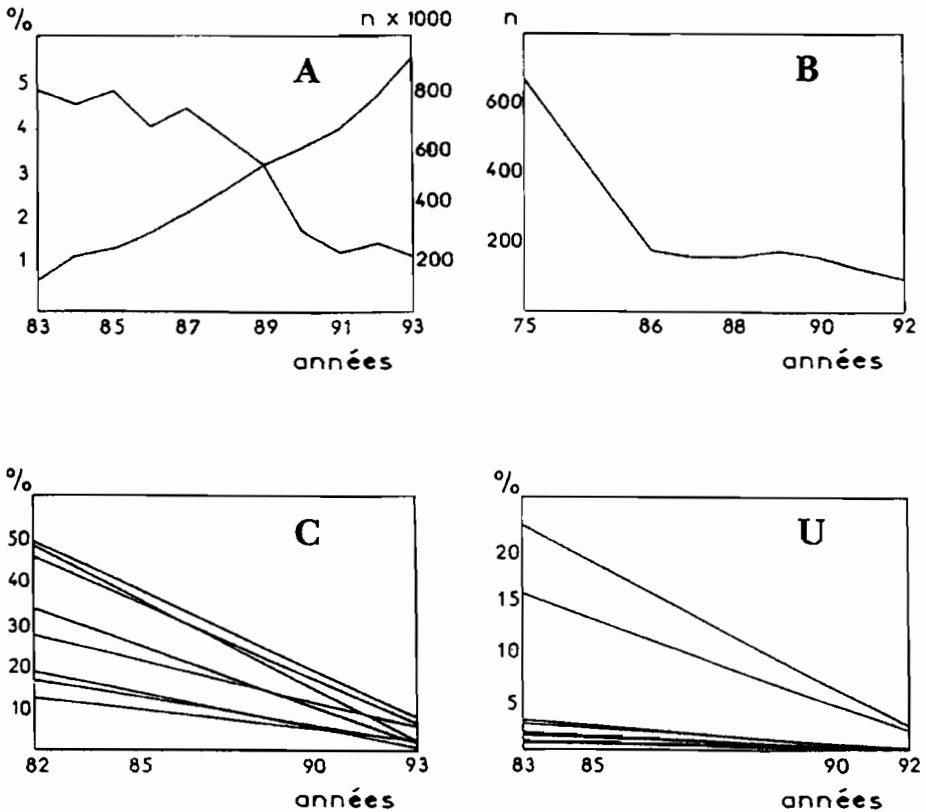


Figure 14 ■ Interruption de la transmission de la maladie de Chagas.

WHO/TDR *Twelfth Programme Report* (Geneva), 1995. 125-134.

- Argentine** : Evolution en fonction du temps de l'incidence (%) de la maladie de Chagas et du nombre de maisons traitées par les insecticides (n x 1 000) ; de 1983 à 1993.
- Brésil** : Evolution en fonction du temps, de 1975 à 1992, du nombre (n) de municipalités infestées par les triatomidées.
- Chili** : Evolution des pourcentages (%) de maisons infestées par les triatomidées en fonction du temps, de 1982 à 1993, dans huit régions endémiques du pays.
- Uruguay** : Evolution des pourcentages (%) de maisons infectées en fonction du temps, de 1983 à 1992, dans huit départements endémiques du pays.

56. WHO/TDR. Chagas disease. *Twelfth programme report* (Geneva). 1995 : 125-134.

## 19. Conclusion

La maladie de Chagas n'est plus exclusivement un problème du *sertao* « sauvage » et de ses populations rurales à très bas niveau de vie, exposées à l'attaque des Triatominsés. Elle touche désormais aussi les populations urbaines par l'intermédiaire des migrants, des services de transfusion sanguine et des hôpitaux. Un pourcentage significatif de travailleurs des grandes métropoles (Rio de Janeiro, São Paulo, Belo Horizonte) sont atteints par la trypanosomose américaine sous sa forme aiguë ou chronique<sup>57</sup>.

L'immunopathologie<sup>58</sup> de la maladie de Chagas est complexe et ses effets sur le système nerveux central importants<sup>59</sup>. Elle fait appel à des phénomènes tels que l'hypersensibilité retardée, l'autoimmunité, les réarrangements transxénogéniques permettant au DNA du parasite de s'insérer dans les chromosomes des macrophages parasités. La variabilité génétique<sup>60</sup> du parasite est considérable, notamment en ce qui concerne la virulence des souches, leur résistance aux drogues... Mais les problèmes soulevés par la lutte contre la maladie de Chagas trouveront au moins certains éléments de réponse dans l'étude des vecteurs, de la génétique de leurs populations<sup>61</sup> et des nouveaux traitements insecticides<sup>62</sup>.

57. I.-D. CHAGAS. La maladie de Chagas : aspects sociaux et humains. *C.R. Colloque Homme - Santé - Tropiques* (Poitiers), 15 juin 1990 : 115-120.

58. A.-R. TEIXEIRA. *The immunopathology of Chagas' disease*. C. R. Colloque homme-santé-tropiques (Poitiers), 15 Juin 1990 : 115-120.

59. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. *Chagas' Disease and the nervous system*. PAHO Publication Center, 1994. 362 p.

60. M. TIBAYRENC. Trypanosoma cruzi : le paradigme de la théorie clonale des protozoaires. *C. R. Colloque homme-santé-tropiques* (Poitiers), 15 juin 1990 : 127-129.

61. J.-P. DUJARDIN, J. PEREIRA, P. SOLANO et M. TIBAYRENC. *La réponse de la génétique des populations aux problèmes soulevés par la lutte contre les vecteurs de la maladie de Chagas*. *C. R. Colloque homme-santé-tropiques* (Poitiers), 15 juin 1990 : 121-125.

62. R. WALGATE. *Bad news for Chagas vector bugs*. *TDR News* (Geneva). 1994. 45 : 3-4.

Annexe I ■ Liste des Triatomines trouvés naturellement infestés par *Trypanosomac cruzi*.  
 Inspiré de *Lutte contre la maladie de Chagas*. Rapport d'un Comité OMS  
 d'experts. Série de Rapports Techniques n° 811, Genève, 1991. 105 p.

- . *Microtriatoma borbai* Lent et Wygodzinsky, 1979
- . *Parabelminius carioca* Lent, 1943
- . *Psammolestes arthuri* (Pinto), 1926
- . *Rhodnius domesticus* Neiva et Pinto, 1923
- . *Rhodnius ecuadoriensis* Lent et Leon, 1958 : 1 syn.
- . *Rhodnius paraensis* Sherlock, Guitton et Miles, 1977
- . *Rhodnius pictipes* Stal, 1972 : *Conorhinus limosus* Walker, 1873 – *Rhodnius amazonicus* Almeida, Santos et Sposina, 1973
- . *Rhodnius prolixus* Stal, 1859 : *Conorhinus limosus* Walker, 1873
- . *Rhodnius robustus* Larrousse, 1927
- . *Dipetalogaster maximus* Uhler, 1894
- . *Eratyrus mucronatus* Stal, 1859
- . *Panstrongylus geniculatus* Latreille, 1811 : 12 syn. *Conorhinus lutulentus* Erichson, 1848 – *Conorhinus corticalis* Walker, 1873 – *Triatoma tenuis* Neiva, 1914 – *Triatoma fluminensis* Neiva et Pinto, 1922
- . *Panstrongylus parageniculatus* Ortiz, 1971
- . *Panstrongylus guentheri* Berg, 1879 : 7 syn. *Triatoma larroussei* Pinto, 1925 – *Triatoma sea* Del Ponte, 1929
- . *Panstrongylus herreri* Wygodzinsky, 1948
- . *Panstrongylus howardi* Neiva, 1911 : 2 syn.
- . *Panstrongylus lignarius* Walker, 1873 : 7 syn.
- . *Panstrongylus lutzi* Neiva & Pinto, 1923 : 2 syn.
- . *Panstrongylus megistus* Burmeister, 1835 : 12 syn. *Conorhinus gigas* Burmeister, 1861 – *Conorhinus porrigens* Walker, 1873 – *Triatoma africana* Neiva, 1911 – *Triatoma wernickei* Del Ponte, 1923
- . *Panstrongylus rufotuberculatus* Champion, 1899 : 5 syn. – *Triatoma coxo-rufa* Campos, 1932
- . *Panstrongylus tupynambai* Lent, 1942
- . *Triatoma barberi* Usinger, 1939
- . *Triatoma brasiliensis* Neiva, 1911 : 3 syn. *T. brasiliensis melanica* et *T. b. macromelasoma*
- . *Triatoma carrioni* Larrousse, 1926
- . *Triatoma costalimai* Verano et Galvao, 1959
- . *Triatoma delpontei* Romana et Abalos, 1947
- . *Triatoma dimidiata* Latreille, 1811 : 10 syn.
- . *Triatoma dimidiata capitata* Usinger, 1944
- . *Triatoma dispar* Lent, 1950 : 3 syn.
- . *Triatoma eratyrusiformis* Del Ponte, 1929 : 4 syn.
- . *Triatoma flavida* Neira, 1911 : 10 syn.
- . *Triatoma gerstaeckeri* Stel, 1859 : 2 syn.
- . *Triatoma guasayana* Wygodzinsky et Abalos, 1949
- . *Triatoma hegneri* Mazzotti, 1940
- . *Triatoma infestans* Klug, 1834 : 15 syn.
- Brésil
- Brésil
- Colombie, Venezuela
- Brésil
- Équateur, Pérou
- Brésil
- Brésil, Belize, Bolivie, Colombie, Équateur, Guyane française, Pérou, Suriname, Trinité, Venezuela
- Brésil, Colombie, Costa Rica, El Salvador, Guyane française, Guyane française, Honduras, Mexique, Nicaragua, Surinam, Venezuela
- Bolivie, Brésil, Colombie, Équateur, Guyane française, Pérou, Venezuela
- Mexique
- Bolivie, Brésil, Colombie, Guyane française, Pérou, Suriname, Trinité, Venezuela
- Argentine, Bolivie, Brésil, Colombie, Costa Rica, Équateur, Guyane française, Pérou, Suriname, Trinité, Uruguay, Venezuela
- Argentine, Bolivie, Paraguay
- Pérou
- Équateur
- Brésil, Guyane française, Pérou, Suriname, Venezuela
- Brésil
- Argentine, Brésil, Paraguay
- Bolivie, Brésil, Colombie, Costa Rica, Équateur, Mexique, Panama, Pérou, Venezuela
- Brésil Uruguay
- États-Unis
- Brésil
- Équateur, Pérou
- Brésil
- Argentine, Paraguay, Uruguay
- Belize, Colombie, Costa Rica,
- El Salvador, Équateur, Guatemala, Honduras, Mexique, Nicaragua, Pérou, Venezuela
- Équateur, Panama
- Argentine (T.ninoi, Carcavallo 1964)
- Cuba
- États-Unis, Mexique
- Argentine, Bolivie, Paraguay
- Mexique
- Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Paraguay, Pérou, Uruguay



**Annexe II ■ Mammifères réservoirs selvatiques de *T. cruzi* et pays où ils ont été trouvés infestés.**  
 Inspiré de *Lutte contre la maladie de Chagas. Rapport d'un Comité OMS d'experts.*  
 Série de Rapports techniques n° 811, Genève, 1991. 105 p.

## ORDRE DES MARSUPIAUX

### Famille des Didelphidés

- . *Caluromys derbianus* – Costa Rica, Panama
- . *Caluromys lanatus* – Brésil (Minas Gerais) Venezuela
- . *Caluromys philander* – Guyane française, Venezuela
- . *Didelphis abiventris* – (D. paraguayensis, D. azarae)  
Argentine, Bolivie, Brésil (Ceara, Minas Gerais, São Paulo, Carina, Uruguay)
- . *Didelphis marsupialis* – Brésil, Colombie, Costa Rica, Équateur, États-Unis, Guatemala, Guyane française, Honduras, Mexique, Panama, Venezuela
- . *Lutreolina crassicaudata* – Argentine, Brésil (São Paulo)
- . *Marmosa agilis* – Brésil
- . *Marmosa alstoni* – Costa Rica
- . *Marmosa elegans* – Argentine, Brésil
- . *Marmosa microtarsus* – Brésil
- . *Marmosa murina* – Colombie
- . *Marmosa pusilia* – Argentine
- . *Marmosa robinsoni* – Venezuela
- . *Metachirus nudicaudatus* – Brésil
- . *Philander opossum* – Brésil, Colombie
- . *Monodelphis brevicaudata* – Venezuela
- . *Monodelphis domestica* – Brésil

## ORDRE DES ÉDENTÉS

### Famille des Myrmécophagidés

- . *Tamandua tetradactyla* – Brésil, Colombie, Panama, Venezuela

### Famille des Bradypodidés

- . *Bradypus infuscatus* – Colombie, Panama
- . *Choleopus hoffmani* – Panama

### Famille des Dasypodidés

- . *Cabassus tatouay* – Argentine
- . *Cabassus unicinctus* – Argentine, Brésil, Guyane française, Venezuela
- . *Chaetophractus vellerosus* – Argentine
- . *Chaetophractus villosus* – Argentine
- . *Dasypus kapleri* – Colombie, Venezuela
- . *Dasypus novemcinctus* – Argentine, Brésil, Colombie, Costa Rica, États-Unis, Guatemala, Guyane française, Mexique, Venezuela
- . *Euphractus sexcinctus* – Brésil, Venezuela
- . *Tolypeutes matacus* – Argentine
- . *Zaedyus pichyi* – Argentine

## ORDRE DES CHIROPTÈRES

### Famille des Emballonuridés

- . *Rhynchonycteris naso* – Colombie
- . *Peropteryx macrotis* – Colombie
- . *Sarcopteryx bilineata* – Colombie

### Famille des Noctilionidés

- . *Noctilio albigiventris* – Brésil, Colombie
- . *Noctilio leporinus* – Colombie

### Famille des Phyllostomatidés

- . *Arnoura caudifera* – Brésil
- . *Artibeus jamaicensis* – Brésil
- . *Artibeus lituratus* – Colombie, Guyane française, Venezuela
- . *Carollia castanea* – Colombie
- . *Carollia perspicillata* – Brésil, Colombie, Panama, Venezuela
- . *Carollia subrufa* – Colombie

- . *Glossophaga soricina* – Brésil, Colombie, Panama
- . *Mycronycteris brachyotis* – Colombie
- . *Mycronycteris minuta* – Colombie
- . *Mimon bennettii* – Colombie
- . *Mormoops megalophylla* – Colombie
- . *Phyllostomus discolor* – Colombie
- . *Phyllostomus elongatus* – Brésil, Venezuela
- . *Phyllostomus hastatus* – Argentine, Colombie, Guyane française, Panama, Venezuela
- . *Rhynophylla pumilio* – Colombie
- . *Sturnira tildae* – Colombie
- . *Sturnira lilium* – Colombie
- . *Trachops cirrhosus* – Brésil
- . *Uroderma bilobatum* – Colombie, Panama
- . *Vampyrops helleri* – Colombie
- . *Vampyrodes caracciolo* – Colombie
- . *Vampyrum spectrum* – Colombie
- . *Desmodus rotundus* – Brésil, Colombie, Panama, Venezuela
- . *Diaemus youngi* – Colombie

**Famille des Vespertilionidés**

- . *Myotis migricans* – Colombie
- . *Eptesicus furinalis* – Argentine
- . *Eptesicus brasiliensis* – Argentine, Brésil
- . *Histiotus montanus* – Argentine
- . *Lasiurus borealis* – Argentine
- . *Lasiurus cinereus* – Brésil
- . *Lasiurus ega* – Brésil

**Famille des Molossidés**

- . *Tadarida laticaudata* – Brésil
- . *Eomops auripendulus* – Brésil
- . *Eomops bonaerensis* – Argentine
- . *Eomops glaucinus* – Brésil
- . *Eomops perotis* – Brésil
- . *Eomops trumbuli* – Colombie
- . *Molossops temmincki* – Colombie
- . *Molossus bondae* – Colombie
- . *Molossus molossus* – Brésil, Colombie, Venezuela

**ORDRE DES CARNIVORES****Famille des Canidés**

- . *Cerdocyon thous* – Argentine, Brésil
- . *Dusicyon culpaeus* – Argentine, Chili
- . *Dusicyon griseus* – Argentine, Chili
- . *Dusicyon vetulis* – Brésil
- . *Urocyon cinereoargenteus* – États-Unis

**Famille des Procyonidés**

- . *Bassaricyon gabii* – Panama
- . *Nasua nasua* – Argentine, Brésil
- . *Nasua narica* – Belize, Costa Rica, Panama
- . *Potos flavus* – Panama
- . *Procyon cancrivorus* – Panama
- . *Procyon lotor* – Costa Rica, États-Unis, Guatemala

**Famille des Félidés**

- . *Felis yagouaroundi* – Argentine

**ORDRE DES LAGOMORPHES****Famille des Leporidés**

- . *Sylvilagus orinoci*
- . *Sylvilagus floridanus*

**ORDRE DES RONGEURS****Famille des Scuriidés**

- . *Citerus leucurus* – États-Unis

- . *Sciurus aestuans* – Brésil, Venezuela
- . *Sciurus ignitus* – Argentine
- . *Sciurus igniventris* – Colombie
- . *Sciurus granatensis* – Panama, Venezuela

**Famille des Hétéromyidés**

- . *Heteromys anomalus* – Brésil

**Famille des Cricétidés**

- . *Akodon arviculoides* – Brésil
- . *Akodon lasiotis* – Brésil
- . *Akodon nigrifus* – Brésil
- . *Calomys expulsus* – Brésil
- . *Calomys laucha* – Brésil
- . *Nectomys squamipe* – Brésil
- . *Calomys toner* – Brésil
- . *Neotoma albigula* – États-Unis
- . *Neotoma micropus* – États-Unis
- . *Oryzomys capito* – Brésil
- . *Oryzomys concolor* – Venezuela
- . *Oryzomys nigripes* – Brésil
- . *Oryzomys subflavus* – Brésil
- . *Oryzomys hispidus* – Brésil
- . *Peromyscus boylii* – États-Unis
- . *Peromyscus truei* – États-Unis
- . *Phyllotis griseoflavus* – Argentine
- . *Sigmodon hispidus* – Colombie, Salvador
- . *Thomasomys dorsalis* – Brésil
- . *Zygodontomys lasiurus* – Brésil
- . *Tylomys panamensis* – Panama

**Famille des Octodontidés**

- . *Octodon degus* – Chili

**Famille des Echimyidés**

- . *Cercomys cumiculatus* – Brésil
- . *Diplomys labilis* – Panama
- . *Echimyus semivillosus* – Venezuela
- . *Proechimys guyanensis* – Colombie
- . *Proechimys semispinosus* – Panama, Venezuela

**Famille des Caviidés**

- . *Cavia sp.* – Argentine
- . *Cavia aperea* – Brésil
- . *Galea spixii* – Brésil

**Famille des Dasyproctidés**

- . *Dasyprocta agouti* – Brésil, Venezuela
- . *Dasyprocta azarae* – Brésil
- . *Dasyprocta fuliginosa* – Équateur, Panama

**Famille des Cuniculidae**

- . *Cuniculus paca* – Venezuela

**Famille des Erethizontidés**

- . *Coendou insidiosus* – Brésil
- . *Coendou mexicanus* – Costa Rica
- . *Coendou prehensilis* – Venezuela
- . *Coendou rothschildi* – Colombie
- . *Coendou vestitus* – Venezuela

**ORDRE DES PRIMATES****Famille des Cebidés**

- . *Alouatta caraya* – Brésil
- . *Alouatta seniculus* – Colombie, Venezuela
- . *Alouatta trivirgatus* – Panama
- . *Ateles belzebuth* – Colombie
- . *Ateles fuscipes* – Panama
- . *Ateles geoffroyi* – Colombie
- . *Callicebus nigrifrons* – Brésil

- |                      |   |
|----------------------|---|
| . Callicebus ornatus | - Colombie                                      |
| . Cebus albifrons    | - Brésil  |
| . Cebus apella       | - Brésil, Colombie, Guyane française, Venezuela |
| . Cebus capucinus    | - Colombie, Panama, Venezuela                   |
| . Saimiri oerstedii  | - Panama  |
| . Saimiri sciureus   | - Brésil, Colombie, Panama, Perou               |

**Famille des Callicébinés (=Callithricidés)**

- |                          |            |
|--------------------------|------------|
| . Callithrix argentata   | - Brésil   |
| . Callithrix geoffroyi   | - Brésil   |
| . Callithrix jacchus     | - Brésil   |
| . Callithrix penicillata | - Brésil   |
| . Cebuella pygmaea       | - Colombie |
| . Saguinus geoffroyi     | - Panama   |
| . Saguinus nigricollis   | - Colombie |
| . Saguinus leucopus      | - Colombie |

**MAMMIFÈRES DOMESTIQUES ET PÉRIDOMESTIQUES**

- |                     |                         |
|---------------------|-------------------------|
| . Canis familiaris  | . Capra hircus          |
| . Cavia porcellus   | . Felis domesticus      |
| . Mus musculus      | . Oryctolagus cuniculus |
| . Rattus norvegicus | . Rattus rattus         |
| . Sus scrofa        |                         |



# V

## LEISHMANIOSES

C. Ripert, F.-X. Pajot  
et F. Esquerdo-Gómez

### 1. Définition

Les leishmanioses sont des protozooses provoquées par des flagellés appartenant au genre *Leishmania* Ross, 1903 qui désigne des Kinetoplastida parasites électifs du système réticulo-endothélial de mammifères.

Du point de vue épidémiologique, ce sont des zoonoses. Elles surviennent chez l'homme, selon les régions, sur le mode sporadique ou endémo-épidémique, avec des recrudescences saisonnières. Elles sont habituellement transmises par des phlébotomes.

D'après l'Organisation mondiale de la santé, 350 millions de personnes sont exposées au risque de contracter une leishmaniose et 12 millions de sujets sont infestés dans le monde<sup>1</sup>. Parmi eux, il y en a 3 millions qui souffrent de formes cliniques, le nombre annuel de nouveaux cas étant de l'ordre de 1,5 million, dont 500 000 sont des leishmanioses viscérales<sup>2</sup>.

### 2. Historique

Avant l'arrivée des espagnols sur les côtes du Nouveau Monde, il y avait déjà des affections cutanéomuqueuses très proches des leishmanioses connues aujourd'hui puisque une sculpture Inca de la civilisation « Mochica » représente une femme et sa maladie mutilante du nez et des lèvres, rappelant la leishmaniose cutanée latino-américaine décrite sous le nom d'*uta*. Et les premiers espagnols

1. P. DESJEU. Information sur l'épidémiologie des leishmanioses et la lutte contre ces maladies par pays ou territoire. *Doc. Org. Mond. Santé*, 1991, WHO/LEISH/91. 30 : 48 p.

2. Maladies Tropicales, Progrès de la Recherche (1991-1992). *Onzième rapport du Programme PNUD/Banque mondiale/OMS*. 1993. OMS Genève. p. 77.

observaient des éruptions et des ulcérations chez les indiens d'Amérique, surtout chez les habitants des hautes vallées andines, de l'Équateur au Pérou.

Naught, en 1882, fait la première description de la maladie et, en 1885, Cunningham découvre l'agent causal, la leishmanie, chez un patient atteint de « bouton d'Orient ».

En 1903, Marchand met en évidence des leishmanies dans la rate d'un sujet mort de Kala-azar. Le genre *Leishmania* est établi par Ross la même année.

En 1909, Lindenberg et Carini attribuent aux leishmanies toutes les lésions ulcéreuses observés chez les habitants du Brésil.

En 1910 Pedrosa et Da Silva réussissent à cultiver pour la première fois *L. braziliensis* sur le milieu de NNN.

Vianna, en 1911, observe et décrit chez l'homme une lésion ulcéroproliférative du visage, chez des habitants du Brésil. Cette forme de leishmaniose à *L. braziliensis*, porte le nom portugais du lieu de son observation, à moins que ce ne soit celui du docteur Victor Brazil, peu connu encore à cette époque.

En 1912, Laveran et Nattan appellent *L. tropica* l'agent du bouton d'Orient. Velez et Lopez, en 1913, parlent pour la première fois de *L. peruana* pour désigner le parasite de l'*uta*.

Baupere et Arago, en 1921, décrivent le rôle du phlébotome dans la transmission des leishmanioses forestières américaines.

Klieger, en 1925, et Noguchi en 1926 démontrent qu'il existe trois espèces différentes de *Leishmania*.

En 1941, Pesoa et Couthinho transmettent l'infestation par inoculation de leishmanies aux singes Rhésus via *Phlebotomus migonei*, *P. withmani* et *P. pessoai*, expériences réalisées dans la région de forte endémicité de São Paulo (Brésil).

En 1948, Hertzog et Fairchild, mettent en évidence deux vecteurs de leishmanioses au Pérou : *L. verrucanum* et *L. peruviansis*. Et Iriarte, au Venezuela, démontre le rôle dans la transmission des leishmanioses de *L. migonei*, *L. evansi*, *L. panamensis* et *L. suis* (actuellement *L. gomezi*).

L'OMS estimait, en 1979, que 400.000 nouveaux cas apparaissent chaque année dans la seule région des Amériques. Et les Indiens, depuis l'époque précolombienne, continuent à appeler les leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses par leurs noms vernaculaires *espundia*, *uta*, ulcère des *Chicleros*, *bejuco* et *buba*.

### 3. Complexité du problème

La question des leishmanioses est complexe du fait de la diversité des syndromes cliniques, qui comprennent une forme cutanée ou cutanéomuqueuse externe et une forme viscérale interne, mais aussi du fait de la vaste distribution géographique qui conditionne les différences portant sur le réservoir animal et sur les vecteurs<sup>3</sup>.

Les différentes espèces du genre *Leishmania* ne peuvent en outre être différenciées les unes des autres par leur morphologie, qui est extrêmement uniforme. Leur identification ne peut être obtenue que par des laboratoires spécialisés, faisant appel à des techniques d'étude du profil enzymatique (zymodème). Aucune analyse de foyer ne peut être engagée avant la détermination isoenzymatique du parasite.

3. J.J. FLOCH, J.-P. DEDET, J. EUZÉBY et J.A. RIOUX. Leishmaniose. *Médecine et Armées*. 1994. 22 numéro spécial. 108 p.

On entend par isoenzymes les isoformes des enzymes, qui n'ont donc pas tout à fait la même structure mais qui ont la même activité. Les techniques d'électrophorèse fines séparent ces isoformes, c'est-à-dire les différents isoenzymes d'une même enzyme. Chaque souche se caractérise par son profil isoenzymatique (liste de ses électromorphes), les souches présentant le même profil formant une population homogène ou zymodème.

#### 4. Classification

Sous-règne	Protozoa	Goldfuss, 1817
Phylum	Sarcomastigophora	Honigberg et Balamuth, 1963
Sous-phylum	Mastigophora	Diesing, 1865
Classe	Zoomastigophora	Calkins, 1909
Ordre	Protomastigida (Syn. Kinetoplastida)	Honigberg, 1963
Famille	Trypanosomatidae	Doflein, 1901
Genre	<i>Leishmania</i>	Ross, 1903

Le genre *Leishmania*<sup>4</sup> comprend deux sous-genres :

- le sous-genre *Leishmania* Ross, 1903 ;
- le sous-genre *Viannia* (Lainson et Shaw, 1987).

Dans le sous-genre *Leishmania*, la multiplication des promastigotes est limitée, chez l'insecte, à l'intestin moyen. Dans le sous-genre *Viannia*, cette multiplication concerne l'intestin moyen et l'intestin postérieur (*figure 1*).

Les espèces parasites pour l'homme sont actuellement classées de la façon suivante :

##### 4.1. Sous-genre *Leishmania*<sup>5</sup>

###### LEISHMANIA DE L'ANCIEN MONDE TRANSMIS PAR PHLEBOTOMUS

1. *L. donovani* : complexe de 13 zymodèmes.

*L. donovani* Laveran et Mesnil, 1903

Locus classicus..... Indes

Leishmaniose viscérale anthroponosique.

*L. archibaldi* Castellani et Chalmers, 1919

Locus classicus..... Soudan

n'est peut-être pas une espèce à part entière.

2. *L. infantum* : complexe de 18 zymodèmes.

*L. infantum* Nicolle, 1908

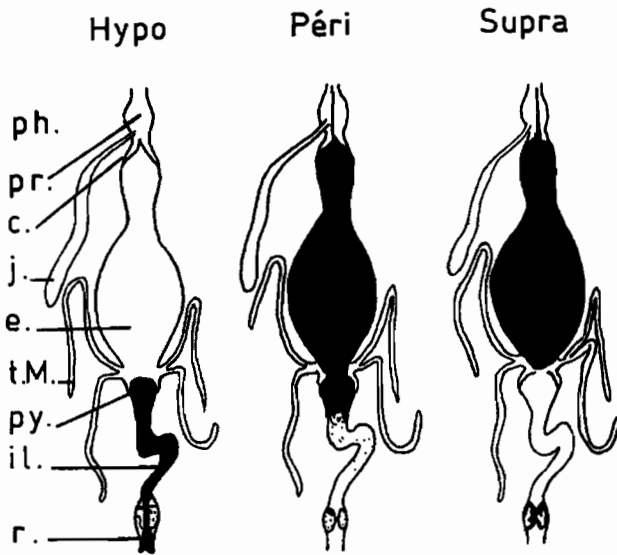
Loc. class..... Tunisie

Leishmaniose viscérale zoonosique.

4. J.- A. RIOUX. *Leishmania*. Taxonomie et phylogénèse. Applications éco-épidémiologiques. Colloque CNRS/INSERM/OMS. Montpellier 2-6 Juillet 1984.

5. J.- A. RIOUX, G. LANOTTE, E. SERRÉS, F. PRATLONG, P. BASTIEN et J. PERRIERES. Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Ann. Parasit. Hum. Comp.* 1990, 65 : 111-125.





C. : cardia, e. : estomac, il. : iléon, j. : jabot, ph. : pharynx, pr. : proventricule, py. : pylore, r. : rectum, t.M. : tube de Malpighi.

Figure 1 ■ Classification des *Leishmania*, d'après LAINSON et SHAW (1979), en fonction de leur développement chez les Psychodidae qui en sont les vecteurs (*Phlebotomus* et *Lutzomyia*). Les *Sauroleishmania* sont des parasites des lézards ;  
 - *hypopylaria* : *S. agami*, *S. ceramodactyle* (lézards) ;  
 - *peripylaria* : *S. adleri*, *S. tarentolae* (lézards), sous espèces de *L. braziliensis* (mammifères).  
 - *suprapylaria* : sous espèces de *L. mexicana*, *L. hertigi*, *L. donovani*, *L. major* (mammifères).

syn. *L. chagasi* Cunha et Chagas, 1937  
 Loc. class..... Amérique latine.

3. *L. tropica* : complexe de 28 zymodèmes.  
*L. tropica* (Wright, 1903) syn. *L. tropica minor*.  
 Loc. class..... ancienne URSS  
 Leishmaniose cutanée sèche anthroponosique.

*L. killicki* Rioux, Lamotte et Pratlong, 1986  
 Loc. class..... Tunisie  
 Leishmaniose cutanée sèche.

4. *L. major* : complexe de 12 zymodèmes.  
*L. major* Yakimoff et Schokhor, 1914  
 Loc. class..... Turkestan URSS  
 Leishmaniose cutanée humide zoonosique.

5. *L. aethiopica* : complexe de 3 zymodèmes.  
*L. aethiopica* Ashford et Bray, 1973  
 Loc. class..... Éthiopie  
 Leishmaniose tégumentaire diffuse.

LEISHMANIA DU NOUVEAU MONDE<sup>6</sup> TRANSMIS PAR *LUTZOMYIA*.

6. *L. mexicana* : complexe de 3 zymodèmes.

*L. mexicana* Biagi, 1953

Loc. class..... Mexico

Ulcère des *Chicleros*, forme cutanée peu extensive.

*L. amazonensis* Lainson et Shaw, 1972

syn. *L. garnhami*

Loc. class..... Brésil

Leishmaniose cutanée diffuse incurable (30 % des cas).

*L. venezuelensis* Bonfante-Garrido, 1980

Loc. class..... Venezuela

Espèce non encore classée

*L. venezuelensis* Bonfante-Garrido, 1980

Leishmaniose cutanée localisée

4.2. Sous-genre *Viannia* Lainson et Show, 1987.

7. *L. braziliensis* : complexe de 2 zymodèmes.

*L. braziliensis* Viannia, 1911

Loc. class..... Brésil

*Espundia*, forme cutanée muqueuse grave.

*L. peruviana* Velez, 1913

Loc. class..... Pérou

*Uta*, forme cutanée peu extensive.

8. *L. guyanensis* : complexe de 5 zymodèmes.

*L. guyanensis* Floch, 1954

Loc. class..... Guyane

Pian Bois, forme sèche ou humide.

*L. panamensis* Lainson et Shaw, 1972

Loc. class..... Panama.

*L. showi* Lainson *et al.*, 1989

Leishmaniose cutanée localisée

9. Complexe *L. lainsoni*

*L. lainsoni*<sup>7</sup>

6. E. CUPOLILLO, G. GRIMALDI et H. MOMEN. A general classification of New World *Leishmania* using numerical zymotaxonomy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994. **50** : 296-311.

7. S. ERESH, H.L. MAARTEN, J. de BRUIJN, J.A. MENDOZA-LEON et D.C. BAKER. *Leishmania (viannia) lainsoni* occupe a unique niche within the genus *Viannia*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. **89** : 231-236.

## Leishmaniose cutanée localisée

### 10. Complexe *L. naiffi*<sup>8</sup>

*L. naiffi* Lainson et Show, 1989

Leishmaniose cutanée localisée

### 11. Espèces non encore classées

*L. colombiensis* Krentzer *et al.*, 1991

Leishmaniose cutanée localisée

*L. equatorensis* Grimaldi *et al.*, 1992

Leishmaniose cutanée localisée

## Morphologie générale et formes particulières

Le parasite est polymorphique.

La forme amastigote (ou forme leishmania) est une cellule arrondie mesurant 2 à 6 µm, avec un gros noyau, un appareil flagellaire rudimentaire appelé rhizoplaste, attaché à un blépharoplaste et un corpuscule parabasal. C'est la forme intracellulaire rencontrée chez l'homme et les mammifères. Elle parasite les cellules du système des phagocytes mononucléés (*figure 2*).

La forme promastigote (ou forme leptomonas) est allongée et fusiforme, munie d'un long flagelle. C'est la forme libre et mobile, rencontrée chez le vecteur et en culture. D'autres formes<sup>9</sup> ont été décrites chez le vecteur, étudiées en microscopie optique et électronique<sup>10</sup> et appelées nectomonad, haptomonad et paramastigote.

## 5. Cycle évolutif des *Leishmania*

Le cycle vital est digénétique. Le genre *Leishmania* parasite les mammifères et le genre *Sauvoleishmania* les lézards. Ces parasites sont classés en fonction de leur développement chez les *Psychodidae* qui en sont les vecteurs (*Phlebotomus* et *Lutzomyia*).

Lorsque les parasites sont du sous-genre *Leishmania*, la multiplication des promastigotes est limitée à l'intestin moyen du vecteur, en amont du pylore (jonction de l'intestin moyen et de l'intestin postérieur) et le développement est dit suprapylorien. Dans le sous-genre *Viannia*, cette multiplication se poursuit dans l'intestin postérieur (développement péripylorien) (*figure 3*).

Étudié en microscopie optique et électronique, le développement<sup>11</sup> de *L. chagasi* (syn. *L. infantum*) chez *Lutzomyia longipalpis* montre que les macrophages sont ingérés intacts et qu'ils restent intacts au moins pendant 12 heures dans l'intestin moyen, avec les amastigotes qu'ils contiennent. Le développement des

8. R. LAINSON et J.J. SHAW. *Leishmania* (*Viannia*) *naiffi* sp.n., a parasite of the armadillo, *Dasyfus novem-novecinctus* (L.) in Amazonian Brazil. *Ann. Parasit. Hum. Comp.* 1989, **64** : 3-

9. R. KILLICK-KENDRICK, D.H. MOLYNEUX et R.W. ASHFORD. *Leishmania* in *Phlebotomid* sandflies. Modification of the flagellum associated with attachment to the midgut and oesophageal valve of the sandfly. *Proc. R. Soc. B.* 1974, **187** : 409-419.

10. R. KILLICK-KENDRICK. The life-cycle of *Leishmania* in the sandfly with special reference to the form infective to the vertebrate host. *Ann. Parasit. Hum. Comp.* 1990, **65** suppl. I, 37-42.

11. D.A. ELNAIEM, R.D. WARD et P.E. YONG. An ultrastructural study on the early development of *Leishmania chagasi* in its vector *Lutzomyia longipalpis*. *Ann. Parasit. hum. comp.* 1992, **67** : 3-8.

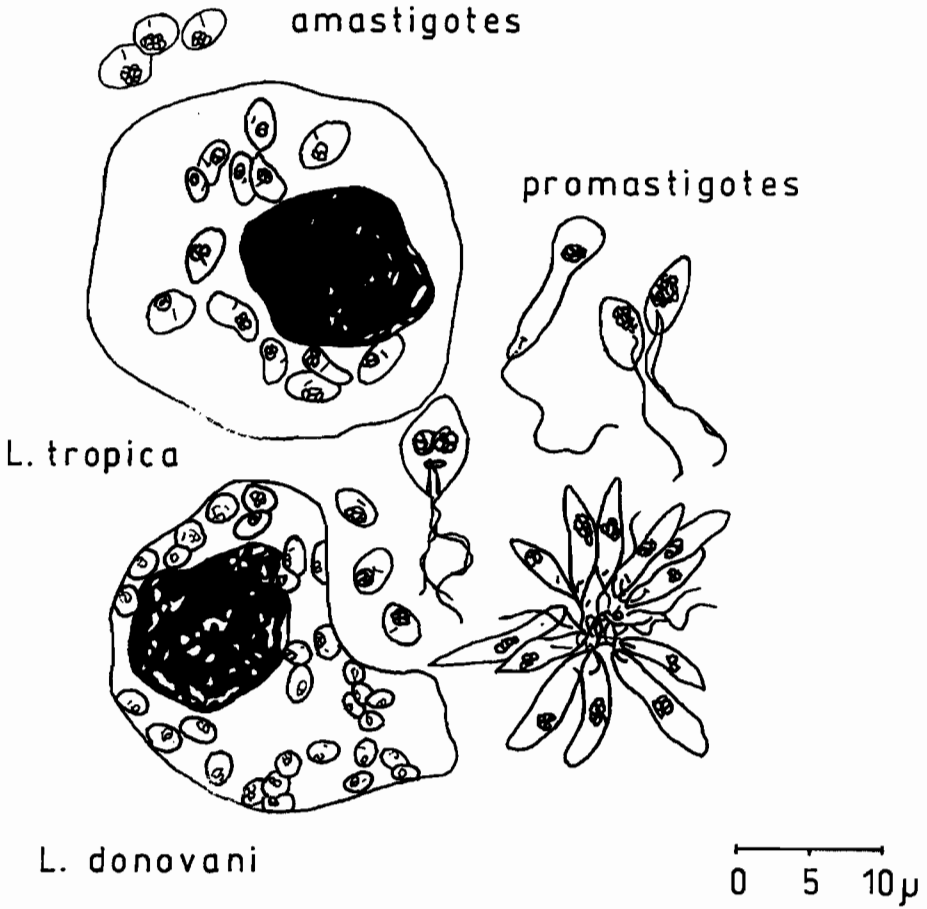


Figure 2 ■ Formes amastigotes et promastigotes de *Leishmania*

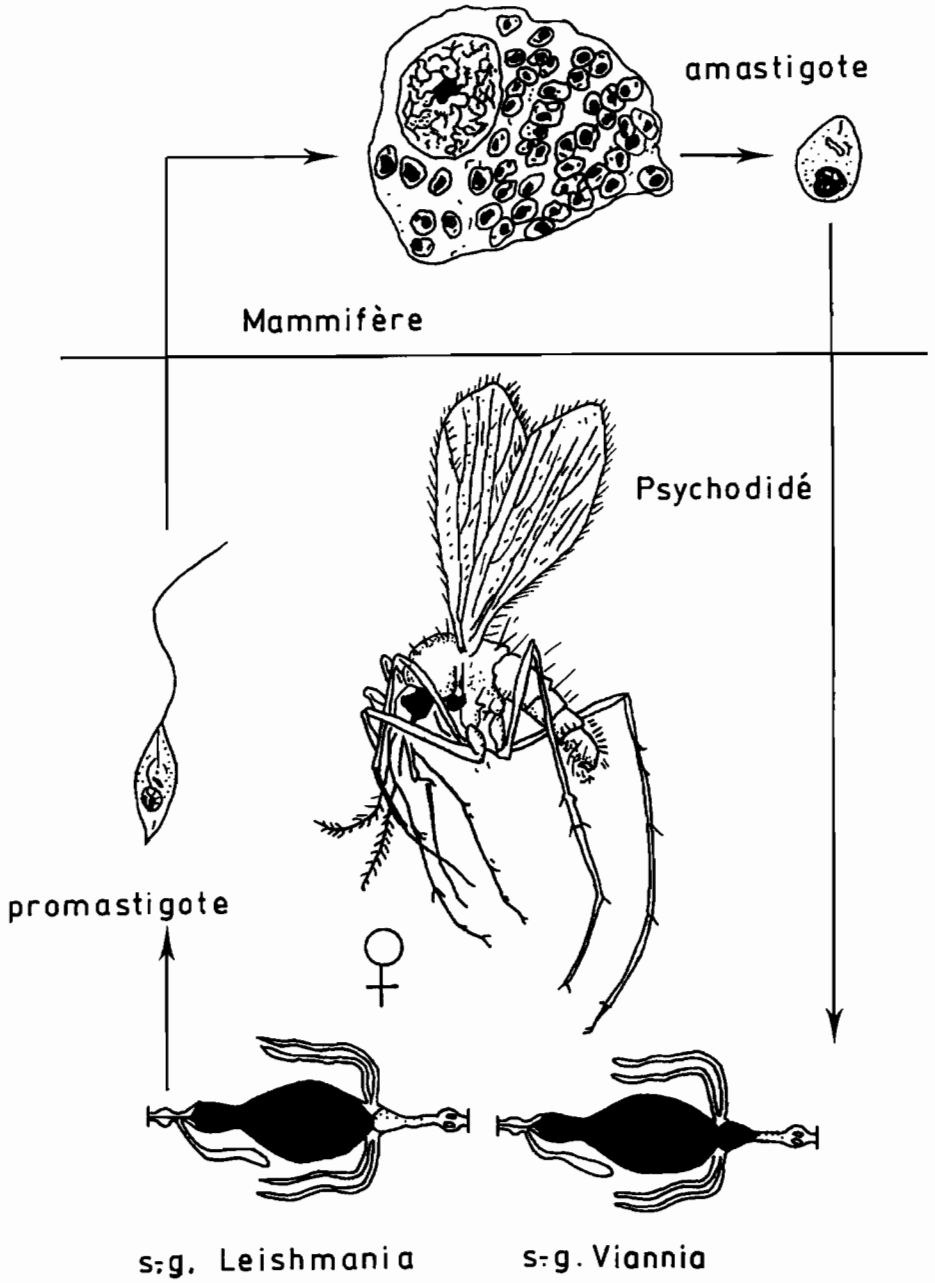


Figure 3 ■ Cycle évolutif des *Leishmania*

*Leishmania* chez le vecteur comporte ensuite la séparation des amastigotes en deux lignées fonctionnelles distinctes<sup>12</sup> avec évolution vers les formes promastigotes métacycliques infestantes et vers la fixation de certaines formes dites « altruistes » à la paroi intestinale du vecteur. Les formes altruistes, fixées à la paroi du proventricule et à la cuticule de l'intestin antérieur au niveau d'une plaque appelée hémidesmosome, ne sont pas infectieuses, mais ce sont elles qui bloquent l'intestin et facilitent la régurgitation des petites formes métacycliques, qui ne se divisent pas mais qui sont infectieuses (figure 4).

L'intestin antérieur de l'insecte est si plein de parasites qu'il est quelquefois complètement bloqué, ainsi que le proventricule et le pharynx. Les insectes parasités essaient par tous les moyens de prendre un nouveau repas sanguin et ils régurgitent à cette occasion en masse les formes promastigotes infestantes. S'ils ne peuvent prendre de repas, ils meurent<sup>13</sup>.

Injectés chez le mammifère à l'occasion d'une piqûre, les parasites colonisent alors les macrophages et se multiplient à l'intérieur de phagolysosomes en se différenciant en formes amastigotes. Ce cycle est complet quand l'insecte vecteur ingère des macrophages infectés à l'occasion d'un repas sanguin. Ces cellules sont dégradées dans le tube digestif et les formes amastigotes se transforment rapidement en formes flagellées.

## 6. Culture des *Leishmania*

L'isolement des souches de *Leishmania* en culture permet le typage des souches (zymodèmes) et la préparation d'antigènes utilisés pour le sérodiagnostic.

L'inoculum est constitué par de petits fragments de tissus, obtenus par biopsie de peau ou de muqueuse ou par de la pulpe cellulaire obtenue par aspiration de moelle osseuse de rate, de ganglions... Pour s'assurer de la stérilité bactériologique de l'inoculum, il est utile d'introduire 500 000 unités de pénicilline dans chaque tube au moment de l'inoculation.

Les milieux de culture et les techniques de cryoconservation des souches isolées sont décrits dans le rapport du comité d'experts de l'OMS (Genève). *Série. Rapp. Techn.* 1990, n 793, 176 p. 6 fig.

### 6.1. Milieu NNN (Novy, Mac Neal et Nicolle, 1904)

C'est la méthode classique de culture des *Leishmania*. Elle sert notamment à l'isolement des souches de *Leishmania* à partir des produits pathologiques.

**Préparation :** Agar 14 g, Na Cl 6 g, eau distillée 900 ml. Mélanger, faire bouillir, distribuer en tubes et stériliser à l'autoclave. Au moment de l'emploi, faire fondre, refroidir à 48 °C et ajouter à chaque tube le tiers de volume de sang de lapin stérile et défibriné. Refroidir dans la glace pour obtenir de l'eau de condensation car c'est là que se développent les micro-organismes. Inoculer et incubé à 28 °C. Les parasites se multiplient sous la forme flagellée promastigote en 2 ou 3 semaines, en petites colonies.

---

12. R. KILLICK-KENDRICK et J.-A. RIOUX. Intravectorial cycle of *Leishmania* in sandflies. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* 1991, **66** : Suppl. 1: 71-74.

13. Récemment on a identifié une chitinase, dans les cultures de promastigotes de *L. major*. Cette enzyme pourrait être responsable de la lyse de la membrane péritrophique de l'intestin moyen du phlébotome. C'est la première description de ce type d'enzymes chez des trypanosomidés. Y. SCHLEIN et al. *Proceeding of the Royal Society.* 1991. **B 245** : 121-126.

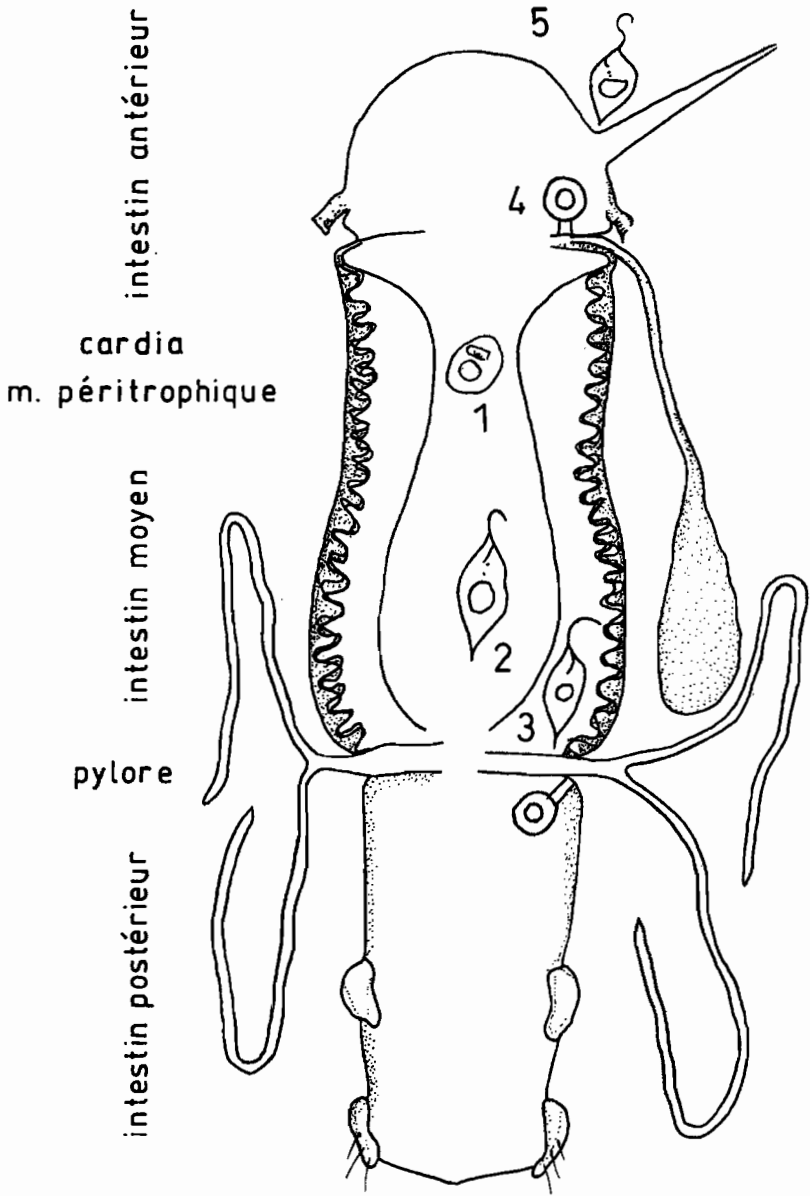


Figure 4 ■ Différentes formes revêtues par les *Leishmania* chez les *Psychodidae*  
 1.- amastigote ingéré avec le macrophage parasité, se transformant ensuite en nectomonad non flagellé,  
 2.- nectomonad développant un flagelle et se divisant, sécrétant une chitinase permettant le franchissement de la membrane péritrophique,  
 3.- haptomonad fixé à la microvillosité intestinale pour éviter l'expulsion,  
 4.- paramastigote attaché au pharynx et à l'œsophage,  
 5.- promastigote métacyclique dans la trompe.

## 6.2. Milieu extrait de bœuf – féculé de pomme de terre

Un autre milieu gélosé a été proposé pour la culture des promastigotes.

**Préparation** : Extrait de bœuf 3 g, NaCl 12 g, féculé de pomme de terre 8 g, agar Noble Difco 12 g, H<sub>2</sub>O 1 000 ml. Faire bouillir l'extrait de bœuf dans l'eau distillée, ajouter le chlorure de sodium et l'amidon de pomme de terre. Refroidir, ajuster à pH 7.8 et filtrer. Ajouter la gélose et faire bouillir. Répartir en tubes et stériliser 20 minutes à 120 °C. Laisser refroidir jusqu'à 50 °C. Ajouter 25 % de sang de lapin citraté stérile. Répartir en tubes inclinés. Boucher caoutchouc. Ensemencer et incuber à 28 °C. Les promastigotes donnent des colonies de 2 à 5 mm de diamètre en 2 à 3 semaines.

## 6.3. Milieu RPMI 1640 bicarbonaté

Lorsqu'une souche de *Leishmania* a été isolée, il est possible d'obtenir de grandes quantités de matériel parasitaire en cultivant les promastigotes en milieu synthétique liquide RPMI (*Rosewald Park Memorial Institute*) 1640, additionné d'un tampon bicarbonaté et de sérum de veau foetal<sup>14</sup>.

### Composition :

**Sels inorganiques** : Ca (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O : 100 mg/l, KCl : 400 mg/l, MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O : 100 mg/l, NaCl : 6 000 mg/l, NaHCO<sub>3</sub> : 2 000 mg/l, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (anhyd.) : 800 mg/l.

**Autres composants** : D-Glucose : 2 000 mg/l, Glutathion (réduit) : 1 mg/l, Rouge de Phénol : 5 mg/l.

**Acides aminés** : L-Arginine (base libre) : 200 mg/l, L-Asparagine (base libre) : 50 mg/l, Acide L-Aspartique : 20 mg/l, L-Cystine : 50 mg/l, Acide L-Glutamique : 20 mg/l, Glycine : 10 mg/l, L-Histidine (base libre) : 15 mg/l, L-Hydroxyproline : 20 mg/l, L-Isoleucine : 50 mg/l, L-Leucine : 50 mg/l, L-Lysine.HCl : 40 mg/l, L-Méthionine : 15 mg/l, L-Phénylalanine : 15 mg/l, L-Proline : 20 mg/l, L-Sérine : 30 mg/l, L-Thréonine : 20 mg/l, L-Tryptophane : 5 mg/l, L-Tyrosine : 20 mg/l, L-Valine : 20 mg/l.

**Vitamines** : D-Biotine : 0,20 mg/l, Pantothénate de Calcium D : 0,30 mg/l, Chlorure de Choline : 3 mg/l, Acide Folique : 1 mg/l, i-Inositol : 35 mg/l, Nicotinamide : 1 mg/l, Acide-Para-aminobenzoïque : 1 mg/l, Pyridoxal HCl : 1 mg/l, Riboflavine : 0,20 mg/l, Thiamine HCl : 1 mg/l, Vitamine B<sub>12</sub> : 0,005 mg/l.

Les tubes de culture, bouchés hermétiquement, sont incubés à 28 °C.

D'autres milieux permettent aussi la culture axénique des hémoflagellés<sup>15</sup>.

## 6.4. Milieu de culture cellulaire

Les macrophages, cultivés en lignée continue et incubés à 37 °C dans une étuve à gaz en atmosphère contenant 5 % de CO<sub>2</sub>, permettent le développement intracellulaire des *Leishmania* sous la forme amastigote.

14. G.E. MOORE, R.E. GERNER et H.A. FRANKLIN. Culture of normal human leucocytes. *J. Am. Med. Ass.* 1967. **199** : 519-524.

15. R.L. BERENS, R. BRUN et S.M. KRASSNER. A single monophasic medium for axenic cultivation of hemoflagellates. *J. Parasitology.* 1976. **62** : 360-365.



Ces macrophages, lignées continues macrophagiques murines telles que la souche J 774 ou macrophages péritonéaux de souris, sont cultivés en milieu MEN ou RPMI, enrichis avec 10 % de sérum de veau fœtal et de la L-glutamine 25 mg/l. Ils forment un tapis de cellules confluentes sur le fond des boîtes de culture (feeder layer). Le milieu de culture est changé tous les 3 jours. Lorsque des promastigotes de *Leishmania* sont introduits dans le milieu, ils pénètrent les cellules macrophagiques et s'y développent sous la forme amastigote dans le cytoplasme.

Des amastigotes ont également été obtenues dans des cultures sans cellules<sup>16</sup>.

## 7. Inoculation à l'animal

Le hamster est l'animal le plus réceptif. L'inoculation se fait au niveau du nez ou de la face dorsale des pattes arrières par voie intradermique (leishmanies dermatotropes) ou par voie intrapéritonéale (leishmaniose viscérale). Des souris de lignée pure (BALB/C) ont aussi été utilisées, ainsi que des animaux hôtes naturels des leishmanioses zoonosiques. Après leur isolement sur l'animal, les souches peuvent être mises en culture.

## 8. Immunité et hypersensibilité dans les leishmanioses

En pays d'endémie, les sujets ayant présenté une leishmaniose cutanée à *L. tropica* ou *L. mexicana* ne sont pas réinfestés et développent une immunité durable. Et il semble bien que les sujets guéris d'une leishmaniose viscérale ne se réinfestent pas.

Une réaction d'hypersensibilité cutanée de type retardé (réaction de Montenegro) pratiquée à l'aide d'une suspension de promastigotes tués et utilisés comme antigène, est positive dans nombre de leishmanioses. Elle persiste toute la vie mais ne traduit pas l'immunité.

Des anticorps circulants n'ont jamais pu être mis en évidence chez l'homme atteint de bouton d'Orient. L'immunité de réinfestation est donc bien à médiation cellulaire.

Au cours des leishmanioses viscérales, les anticorps sont présents et permettent le séro diagnostic (immunoblot détectant un antigène leishmanien de 94 kDa spécifique<sup>17</sup>). Et le diagnostic sérologique peut aussi être fait par mise en évidence d'un antigène circulant reconnu par un anticorps monoclonal : cf. § 12.3.3.

## 9. Agents thérapeutiques antileishmaniens

Les médicaments utilisés dans les leishmanioses sont les dérivés stibiés, les diamidines et l'amphotéricine B.

16. P.A. BATES. Complete developmental cycle of *L. mexicana* in axenic culture. *Parasitology*. 1994. **108** : 1-9.

17. L. ROLLAND-BURGER, X. ROLLAND, C.W. GRIEVE et L. MONJOUR. Immunoblot analysis of the humoral immune response in human visceral leishmaniasis. *J. Clin. Microbiol.* 1991. **29** : 1429-1435.

### 9.1. Deux dérivés stibiés (antimoniés pentovalents) sont couramment utilisés :

– l'**antimoniate de N-méthylglucamine** Glucantime® Specia R.P. : ampoules de 5 ml dosées à 1.5 g, utilisées en injections périlésionnelles ou en intramusculaires profondes à la dose de 60 mg/kg de poids pendant 15 jours ;

– le **glucomate sodique d'antimoine** Pentostam® Borroughs-Wellcome : utilisé à la dose de 600 mg/jour pendant 10 jours chez l'adulte et à dose plus faible chez l'enfant, en injections périlésionnelles ou intramusculaires.

L'intolérance, voire même l'intoxication à l'antimoine, sont possibles (diarrhées, vomissements, tachycardie, tares rénales...).

### 9.2. Deux diamidines sont disponibles :

– la **pentamidine** Lomidine® Specia R.P., présentée en ampoules dosées à 400 mg/ml, peut être utilisée en intramusculaires profondes à la dose de 1 ml pour 10 kg de poids : 5 injections un jour sur deux.

– L'**iséthionate de pentamidine** Pentacarinat® Roger Bellon, flacons dosés à 300 mg, utilisés à la dose de 3 à 4 mg/kg de poids. Effectuer les injections un jour sur deux avec un maximum de 8 à 12 injections.

Très douloureuses, les injections de pentamidines peuvent provoquer des syncopes.

### 9.3. L'amphotéricine B Fungizone® Squibb

Elle peut être utilisée, en cas d'échec thérapeutique. Il s'agit d'un antibiotique de la famille des polyènes utilisé par voie intraveineuse en perfusion lente à la dose de 1 mg/kg dans du sérum glucosé, un jour sur deux. Très toxique, le médicament n'est utilisé qu'en cas d'extrême nécessité (échec des autres thérapeutiques).

Compte tenu de l'apparition progressive de la résistance aux drogues antileishmaniennes<sup>18</sup>, il est impératif de développer la recherche en vue de la mise au point de nouveaux agents thérapeutiques<sup>19</sup>.

## 10. Vecteurs des leishmanioses

Les flagellés du genre *Leishmania* sont transmis par des insectes diptères de la famille des Psychodidae appartenant aux genres *Phlebotomus* (Ancien Monde) et *Lutzomyia* (Nouveau Monde). La famille des Psychodidae comprend au total 6 genres, 3 dans l'Ancien Monde et 3 dans le Nouveau Monde, mais 2 seulement sont vecteurs de *Leishmania* : *Phlebotomus* et *Lutzomyia*

Les genres *Phlebotomus* et *Lutzomyia* comptent environ 500 espèces<sup>20</sup>.

L'adulte mesure 2 à 3 mm de long. Il est d'aspect « bossu », à peine coloré. Le corps, les ailes et les pattes sont velues. Les yeux sont nettement visibles (figure 5).

18. M. OUELETTE et B. PAPADOPOULOU. Mechanisms of drug resistance in *Leishmania*. *Parasitology Today*. 1993, 9 : 150-155.

19. P.L. OLLIARO et A.D. BRYCESON. Practical progress and new drugs for changing patterns of leishmaniasis; *Parasitology Today*. 1993, 9 : 323-326.

20. Les principales espèces vectrices de *Leishmania* sont présentées dans le *Rapp. Techn. OMS* n° 793 (1990) 176 p. 6 fig. avec leur distribution géographique et leur rôle vecteur.

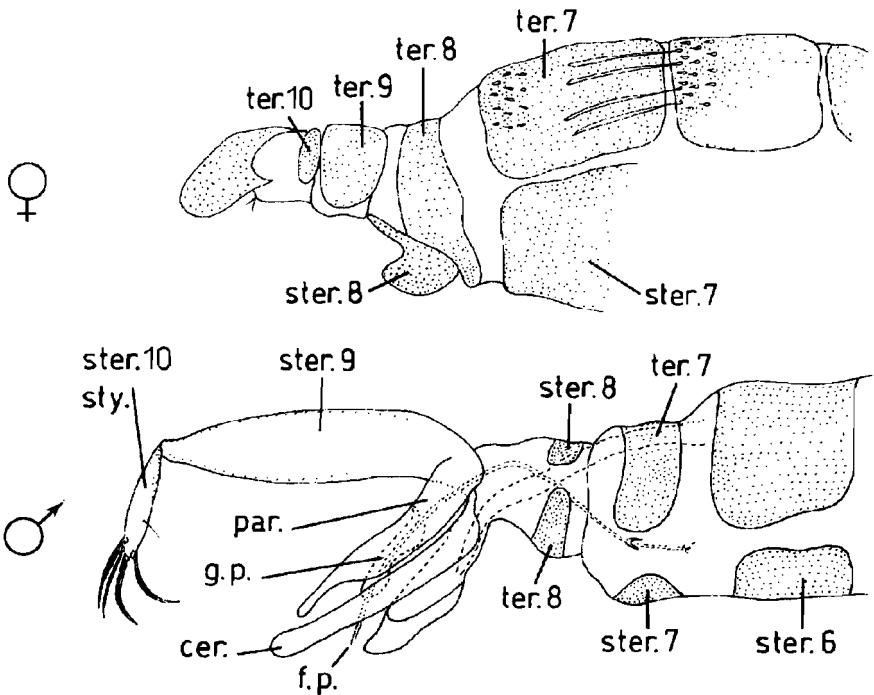
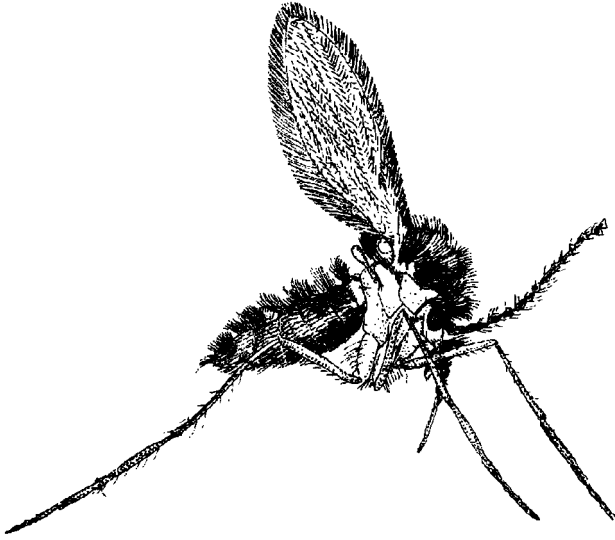


Figure 5 ■ Phlébotome adulte. Extrémités du mâle et de la femelle, d'après E. ABONNENC. Les phlébotomes de la région éthiopienne.

Publ. Orstom, Paris, 1972. 289 p. 123 fig. 20 cartes.

cer. : cerque, f.p. : filament pénien, g.p. : gaine du pénis, par. : paramère, ster. : sternite, ter. : tergite, sty : style, ster. 9 : sternite 9 ou coxite.

### 10.1. Description

Les antennes longues, formées de 16 articles, se distinguent des palpes maxillaires développés, comptant 5 articles, dépassant la trompe proprement dite constituée par une lèvre inférieure charnue, creusée en gouttière, le labium, où sont contenues les pièces piqueuses : labre-épipharynx, hypopharynx creusé d'un canal salivaire, mandibules et maxilles denticulés à leurs extrémités (figure 6).

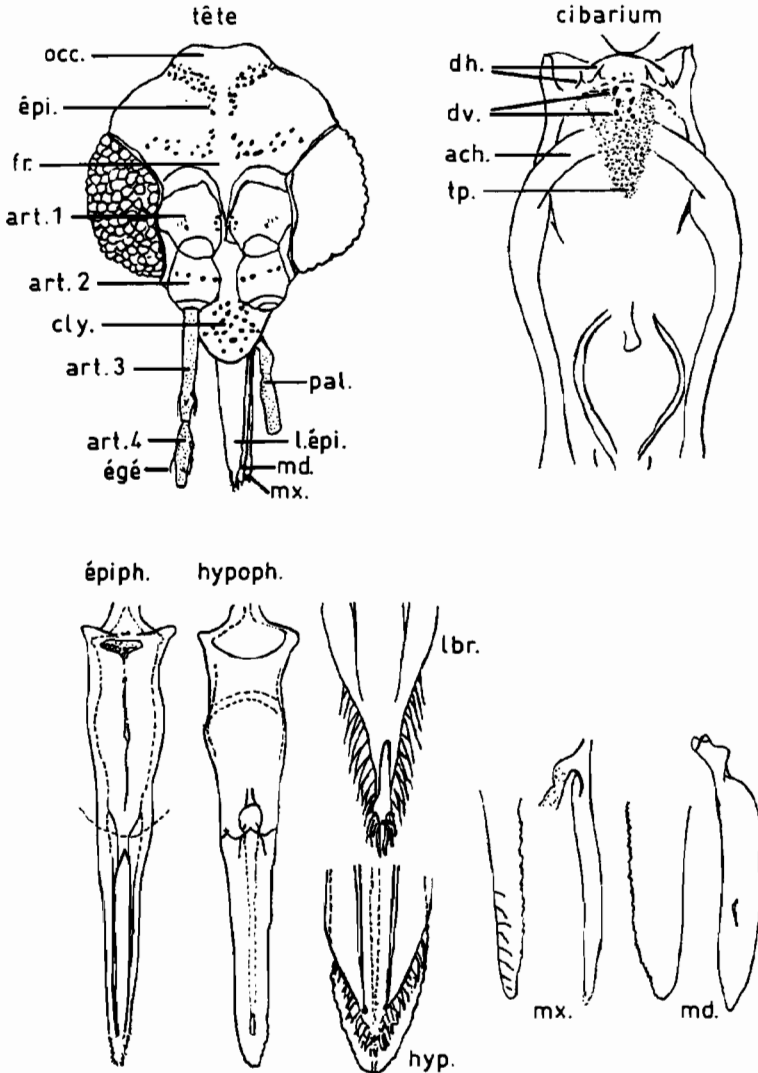


Figure 6 ■ Tête, pharynx et pièces buccales du phlébotome adulte, d'après E. ABONNENC. Les phlébotomes de la région éthiopienne. Publ. Orstom, Paris, 1972. 289 p. 123 fig. 20 cartes.

ach. : arc chitineux, art. : articles 1,2,3,4, cly. : clypeus, dh. : dents horizontales, dv. : dents verticales, égé. : épine géniculée, épi. : épiscrane, fr. : front, hyp. : hypopharynx, lbr. : labre, l.épi. : labre-épipharynx, md. : mandibule, mx. : maxille, occ. : occiput, pal. : palpe, tp. : tache pigmentaire.

La tête forme un angle de 45° avec l'axe du thorax.

Les ailes lancéolées portent des nervures disposées en lignes presque parallèles (*figure 7*). Relevées au repos, elles forment avec le corps un angle de 45°. Les pattes sont longues et grêles, les postérieures étant les plus longues.

L'abdomen, recouvert de soies, est terminé chez le mâle par un appareil copulateur extrêmement développé par rapport à la taille de ces insectes. Il est constitué par une paire d'appendices supérieurs (coxites) portant un bras articulé (style) muni de grandes épines, d'une paire d'appendices médians (paramères), d'une paire de prolongements ventraux (lobes latéraux) et de deux lamelles sous-médianes. Entre les paramères, on voit un appareil intromittant parfois compliqué. Chez les femelles, l'abdomen se termine par deux cerques.

La cavité buccale ou cibarium présente des dents ou des denticules d'aspect très variable dont le nombre et la forme sont utilisés pour la systématique. Sa partie postérieure ou pompe œsophagienne présente également le plus souvent une armature interne de denticules ou d'épines.

Chez les femelles existent deux spermathèques en communication avec le vagin, de formes variées, souvent caractéristiques des espèces (*figure 8*).

Les œufs sont fusiformes ou finement ornés.

Les larves vermiformes (4 stades successifs) possèdent un appareil buccal du type broyeur. Le corps, divisé en 12 segments (3 segments thoraciques et 9 segments abdominaux) est muni de nombreuses soies lisses, épineuses ou barbulées. Le dernier segment porte 2 lobes dorsaux prolongés chacun par des soies très pigmentées et longues (soies caudales) et par 2 soies épineuses.

La nymphe porte à son extrémité postérieure la dépouille du dernier stade larvaire qui sert de support à la nymphe après la mue.

## 10.2 Biologie

Les phlébotomes vivent dans les pays tempérés et tropicaux. On en connaît plusieurs espèces en France où l'on en rencontre jusqu'à la latitude de Paris.

La larve vit dans les décombres, la couche supérieure meuble du sol, le substrat des vieux murs, les terriers. Elle se nourrit de substances organiques constituées de déchets animaux ou végétaux. Elle vit un à plusieurs mois, mue 4 fois et c'est le dernier stade qui passe l'hiver dans nos régions avant de donner la nymphe.

Le développement d'une même ponte est asynchrone.

Les adultes ont le plus souvent une activité crépusculaire et nocturne. Dans la journée, ils se dissimulent dans les recoins obscurs et tous endroits où ils trouvent une humidité suffisante. Le soir, ils sont attirés par la lumière crépusculaire. Ils se déplacent en volant par petits bonds avec une grande agilité. Leur capture est difficile. Ils ne peuvent effectuer leurs déplacements que par temps calme, lorsqu'il n'y a pas de vent (ou très peu). Leur dispersion autour des gîtes larvaires peut atteindre 1,5 km mais elle est plus généralement de courte portée.

L'accouplement dure 2 à 4 mn et se produit généralement de nuit. Seules les femelles sont hémaphages. Après un repas sanguin suffisant, elles déposent des œufs isolément ou par petits groupes dans les gîtes où se développent les larves. Le nombre d'œufs pondus est assez variable et peut dépasser la centaine.

Les repas peuvent être pris sur des mammifères, oiseaux, reptiles ou amphibiens. Les préférences trophiques sont rarement strictes et les contacts écologiques avec les hôtes potentiels jouent certainement un rôle prédominant. La piqûre est douloureuse car ces insectes dilacèrent les téguments avec leurs pièces buccales pour aspirer le sang.

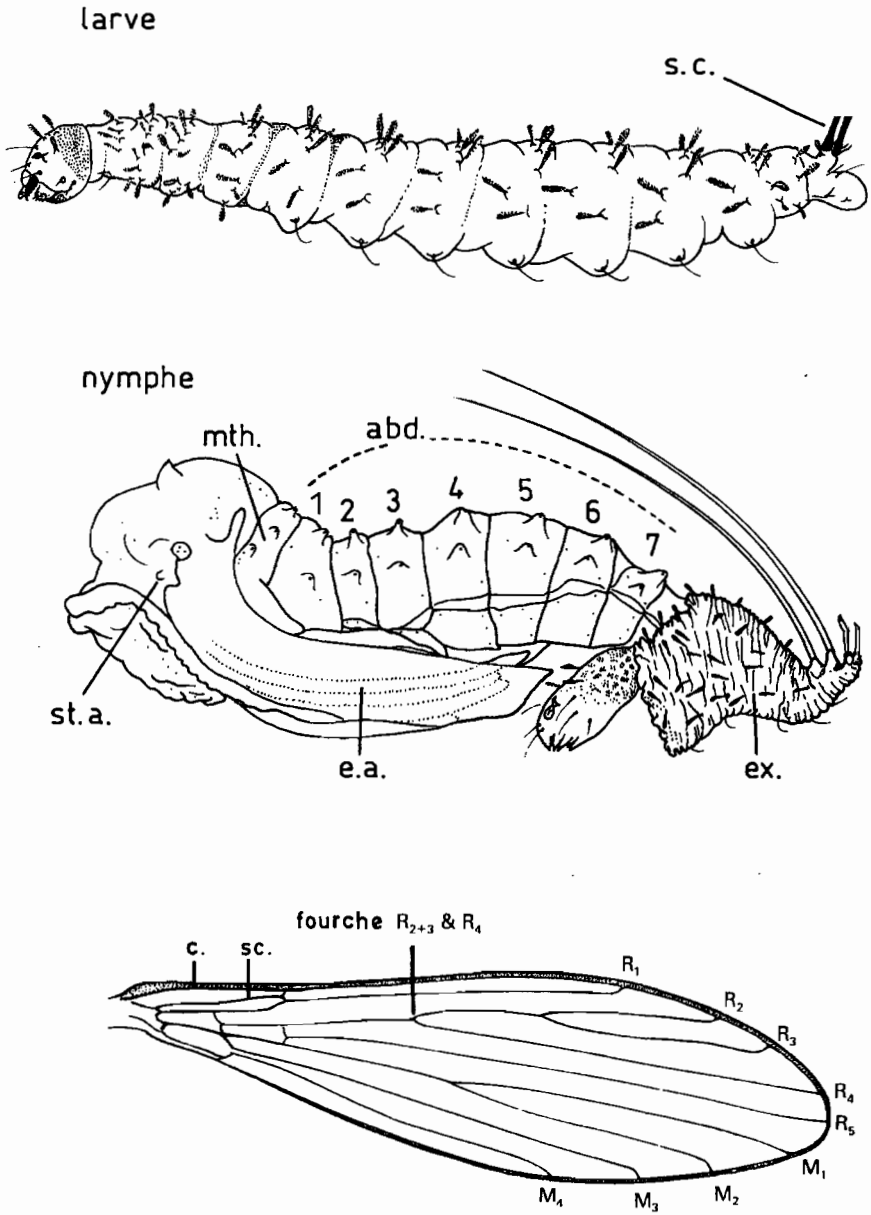


Figure 7 ■ Larve, nymph et aile de phlébotome, d'après E. ABONNENC.  
*Les phlébotomes de la région éthiopienne. Publ. Orstom, Paris, 1972. 289 p. 123 fig. 20 cartes.*  
 abd. : abdomen, c. : costale, e.a. : ébauche de l'aile, ex. : exuvie,  
 M. : médianes, mth. : métathorax, R. : radiales, s.c. : soies caudales,  
 sc. : sous-costale, st.a. : stigmate antérieur.

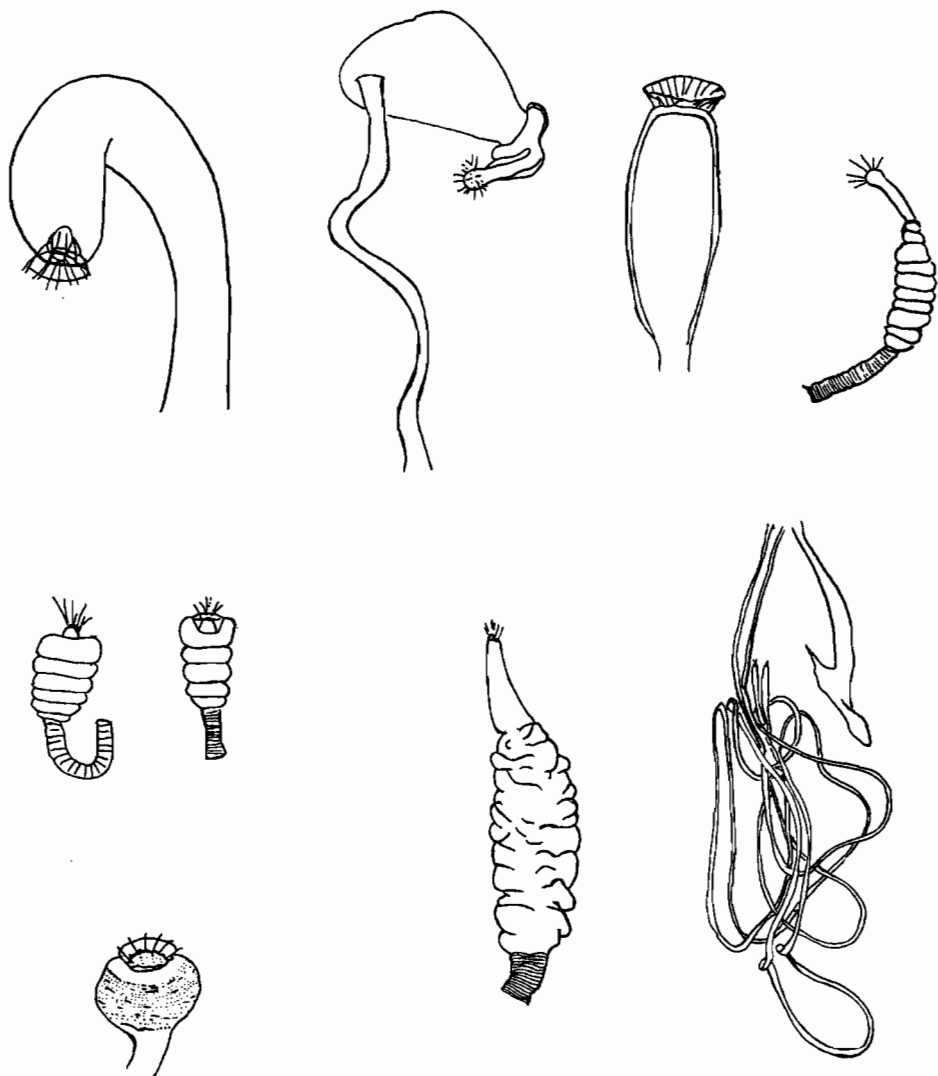


Figure 8 ■ Principaux types de spermathèques, d'après E. ABONNENC et D.-M. MINTER.  
 Tables d'identification bilingues des Phlébotomes de la région éthiopienne.  
 Cah. Orstom, sér. Ent. méd., 1965. 5 (3), 3-24.

Le vol est silencieux, d'où le nom de « pappataci » que leur donne les Italiens.

Dans les pays tempérés de l'hémisphère Nord, les phlébotomes sont actifs d'avril à septembre. Dans les pays tropicaux, de grandes variations saisonnières existent aussi. En zone équatoriale, ces insectes sont actifs toute l'année.

### 10.3 Captures et élevage des phlébotomes

Les phlébotomes adultes peuvent être capturés simplement en plaçant dans les anfractuosités des vieux murs, les pierrailles, les entrées de terriers de rongeurs, des carrés de papier filtre imbibé d'huile de ricin, sauf en forêt équatoriale. Les insectes, collés sur ces supports, sont délicatement récoltés au pinceau fin à aqua-relle et conservés dans l'alcool à 70 %.

Divers pièges lumineux tels que le piège CDC (*Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, États-Unis*) ont aussi été utilisés avec succès.

Dans les maisons, des captures par effet de choc peuvent être faites après pulvérisation de pyréthinoïdes à effet *knock-down* et la récolte s'effectue sur un drap posé au sol.

L'élevage des phlébotomes est délicat à bien mener. Il est possible à réaliser à partir des femelles gravides. Les œufs et les larves doivent être placés dans des chambres d'élevage à humidité très élevée. La nourriture sera constituée d'une poudre nutritive adéquate. La température doit être de l'ordre de 25 à 30 °C et l'obscurité presque complète. Certaines larves ont pu être nourries de papier filtre imbibé de liquides alimentaires.

### 10.4 Destruction des phlébotomes

Il est difficile de se protéger des phlébotomes par des moyens mécaniques : les phlébotomaires (moustiquaires) doivent avoir des mailles très fines ou alors être imprégnées de répulsif. Les phlébotomes les plus dangereux, c'est-à-dire anthrophiles et présentant un comportement endophile, sont détruits par les insecticides de contact (pulvérisations domiciliaires). La destruction au niveau des gîtes extérieurs a été entreprise au Pérou avec succès.

### 10.5 Classification des Psychodidés vecteurs de leishmanioses humaines

Dans l'ancien monde, un seul genre, le genre *Phlebotomus* est concerné et les principales espèces vectrices se répartissent en six sous-genres, les s.g. *Phlebotomus*, *Paraphlebotomus*, *Larroussius*, *Symphlebotomus*, *Adlerius* et *Euphlebotomus*. Dans le nouveau monde, un seul genre sur trois aussi est concerné, le genre *Lutzomyia* et les espèces vectrices se répartissent en nombreux sous genres, les s.g. *Lutzomyia*, *Nyssomyia* et *Psychodopygus* étant les plus importants.

## PRINCIPAUX VECTEURS DE LEISHMANIOSES HUMAINES

Une revue des Psychodidés vecteurs des leishmanioses est faite par R. Killick-Kendrick « Phlebotomine vectors of the leishmaniasis : a review ». *Med. Vet. Entomology*. 1990, 4, 1-24. Elle concerne 37 espèces ou sous-espèces de l'ancien monde et 44 espèces ou sous-espèces du nouveau monde :

+ = vecteurs prouvés.

? = vecteurs dont on n'a pas encore de preuves décisives pour leur rôle dans la transmission, mais qui seront probablement, dans l'avenir, confirmés comme vecteurs réels.



**Ancien Monde**<sup>21</sup>***L. donovani*** (leishmaniose viscérale anthroponosique)

<i>Ph. (Eu.) argentipes</i> +	Inde (Kala-Azar)
<i>Ph. (Pa.) alexandri</i> +	Xinjiang-Uygur Chine
<i>Ph. (S.) martini</i> +	Kenya

***L. infantum*** (leishmaniose viscérale zoonosique)

<i>Ph. (La.) aiasi</i> +	Cévennes (France) et bassin méditerranéen, Portugal, Espagne
<i>Ph. (La.) perniciosus</i> +	Portugal, Espagne, Italie
<i>Ph. (La.) perfluvii</i> +	France, Sardaigne, Malte, Tunisie
<i>Ph. (La.) neglectus</i> ?	Italie (Abruzzes), Tunisie, Chypre, Algérie
<i>Ph. (La.) langeroni</i> ?	Corfou (Grèce)
<i>Ph. (A.) chinensis</i> ?	El Afamy (Égypte)
	Chine

***L. archibaldi*** (leishmaniose viscérale est-africaine)

<i>Ph. (L.) orientalis</i> ?	Soudan
------------------------------	--------

***L. tropica*** (leishmaniose cutanée sèche anthroponosique)

<i>Ph. (Pa.) sergenti</i> ?	tous les foyers de LCA sauf Kenya
-----------------------------	-----------------------------------

***L. aethiopica*** (leishmaniose tégumentaire diffuse)

<i>Ph. (La.) pedifer</i> +	Kenya, Éthiopie
<i>Ph. (La.) longipes</i> +	Éthiopie

***L. major*** (leishmaniose cutanée humide zoonotique)

<i>Ph. (Ph.) papatasi</i> +	ex-URSS, Iran, Arabie Saoudite, sud Maroc, Tunisie centrale
<i>Ph. (Ph.) saheli</i> ?	Inde (Rajasthan)
<i>Ph. (Ph.) duboscqi</i> +	Sénégal, Kenya, Tchad, Togo, Soudan, Niger, Nigeria, Mali, Éthiopie

<i>Ph. (Pa.) alexandri</i> ?	Iran, Turkménie
------------------------------	-----------------

<i>Ph. (S.) ansarii</i> ?	Iran
---------------------------	------

***L. namibiensis*** (leishmaniose cutanée de Namibie)

<i>Ph. (S.) rossi</i> ?	Namibie
-------------------------	---------

**Nouveau Monde** : Cf. D.-G. YOUNG et J.-R. ARIAS – *Phlebotomine sandflies in the Americas*. Publ. PAHO, 1991. 32 p.

– Sous-genre *Leishmania*  
Complexe *L. infantum*

21. Geographical distribution of arthropod-borne diseases and their principal vectors. *Doc. Org. Mond. Santé*, 1989, WHO/VCB/967, 54 cartes, 134 p.

***L. infantum*** (leishmaniose viscérale zoonosique)  
*Lu. (Lu.) longipalpis* + Brésil, Bolivie, Colombie

Complexe *L. mexicana*

***L. mexicana*** (ulcère des gommiers, leishmaniose cutanée diffuse) « chicleros »  
*Lu. (Lu.) diabolica* ? Texas, Mexique  
*Lu. (N.) olmeca olmeca* + Belize, Mexico  
*Lu. (N.) ylephiletor* ? Guatemala

Complexe *L. amazonensis*

***L. amazonensis*** (leishmaniose cutanée diffuse anergique)  
*Lu. (N.) flaviscutellata* + Venezuela, Brésil (Para)  
*Lu. (N.) olmeca nociva* ? Brésil

***L. venezuelensis*** (espèce non encore classée) leishmaniose cutanée localisée  
 vecteur inconnu

– Sous-genre *Vianna*

Complexe *L. braziliensis*

***L. braziliensis*** (leishmaniose cutanéomuqueuse grave) « *Espundia* »  
*Lu. (Ps.) wellcomei* + Brésil  
*Lu. (Nys.) whitmani* ? Guyane française, Brésil, Argentine,  
 Paraguay  
*Lu. (Ver.) syinicrassa* ? Colombie  
*Lu. (Psy.) gucumensis* ?  
*Lu. (Psy.) llanosmartinsi* ?  
*Lu. (Psy.) carrerai carrerai* ? Colombie, Pérou, Brésil  
*Lu. (Ps.) c. carrerai* + Bolivie  
*Lu. (N.) intermedia* ? Brésil

***L. peruviana*** (leishmaniose cutanée des Andes péruviennes) « *Uta* »  
*Lu. (Ver.) verrucarum* ? Pérou  
*Lu. (H.) peruensis* + Pérou  
*Lu. (H.) ayacuchensis* ? Pérou, Andes équatoriennes

Complexe *L. guyanensis*

***L. guyanensis*** (Pian bois)  
*Lu. (N.) umbratilis* + Brésil (Para, Manaus), Guyane française,  
 Colombie  
*Lu. (N.) anduzei* ? Amazonie (Manaus)  
*Iu. Nys.) whitmani* ? Guyane française, Brésil, Argentine,  
 Paraguay

***L. panamensis***

*Lu. (N.) trapidoi* + Panama, Colombie  
*Lu. (Ps.) panamensis* ? Panama  
*Lu. gomezi* (série *Cruciata*) ? Panama, Équateur  
*Lu. (N.) ylephiletor* ? Panama

***L. showi*** (leishmaniose cutanée)

*Lu. (N.) whitmani* ?

Brésil, Guyane française, Argentine, Paraguay

Complexe *L. lainsoni*

***L. lainsoni*** (leishmaniose cutanée)

*Lu. (T.) ubiquitalis* +

Brésil

Complexe *L. naiffi*

***L. naiffi*** (leishmaniose cutanée ?)

*Lu. ayrozai* ?

Brésil

*Lu. paraensis* ?

Brésil

Espèces non encore classées

***L. colombiensis*** (leishmaniose cutanée localisée)

*Lu. (Hel.) hartmanni* ?

Panama, Colombie

***L. equatorensis*** (leishmaniose cutanée localisée)

## 11. Leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde

Cliniquement, dans l'Ancien Monde, les leishmanioses cutanées se présentent sous deux formes :

– une **forme sèche**, le bouton d'Orient, due à *Leishmania tropica*<sup>22</sup> (s'étendant de la Méditerranée orientale à l'Inde) et à *L. killicki*<sup>23</sup> (en Tunisie) ;

– une **forme humide**, ulcéreuse, avec des lésions plus étendues et quelquefois multiples, due à *Leishmania major*<sup>24</sup> (répandue au nord et au sud du Sahara, ainsi qu'à l'est de la Méditerranée). En Israël et dans les pays voisins, cette forme est actuellement plus répandue que ne l'est la forme sèche<sup>25</sup>.

Ces affections ne doivent pas être confondues avec les manifestations cutanées d'une leishmaniose à *Leishmania infantum* que l'on observe quelquefois dans le sud de la France, en Espagne, en Italie ou au Maghreb.

### 11.1 Forme sèche, urbaine, anthroponosique

C'est une forme en voie de disparition. Répandue à l'est de la Méditerranée, l'affection s'observe surtout en ville, sous formes de petites épidémies à recrudescence saisonnière, le réservoir de l'affection étant constitué par l'homme.

Le rôle des phlébotomes dans la transmission du « bouton d'Orient » a été mis en évidence en Algérie par Sergent, Parrot et Donatien, mais la transmission

22. F. PRATLONG, G. LANOTTE, R.- W. ASHFORD et J.- A. RIOUX. Le complexe *Leishmania tropica*. Coll. int. INSERM/CNRS, 1984, p. 129-137.

23. J.- A. RIOUX, G. LANOTTE et F. PRATLONG. Le complexe *Leishmania killicki*. Coll. int. INSERM/CNRS, 1984, p. 139-142.

24. R. MARZOUQ, F. PRATLONG, G. LANOTTE et J.- A. RIOUX. Le complexe *Leishmania major*. Coll. int. INSERM/CNRS, 1984, p. 119-128.

25. S. KLAUS, O. AXELROD, F. JONAS et S. FRANKENBURG. Changing patterns of cutaneous leishmaniasis in Israel. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1994. 88 : 649-650.

d'homme à homme est possible. Elle est même utilisée par les bédouins depuis les temps les plus anciens pour vacciner.

Les enfants sont le plus souvent atteints parce qu'ils sont plus exposés aux piqûres de phlébotomes et parce que les adultes acquièrent l'immunité par une première atteinte dans l'enfance.

### 11.1.1. Distribution géographique

Le « bouton d'Orient » sévit à l'est du bassin méditerranéen où il est connu sous les nombreux noms vernaculaires, de bouton d'Alep, de Bagdad, de Jericho. Vers l'est, sa zone de distribution s'étend jusqu'en Iran et en Iraq, en Arabie saoudite et au Sud Yémen, en Afghanistan et en Inde (*figure 9*).

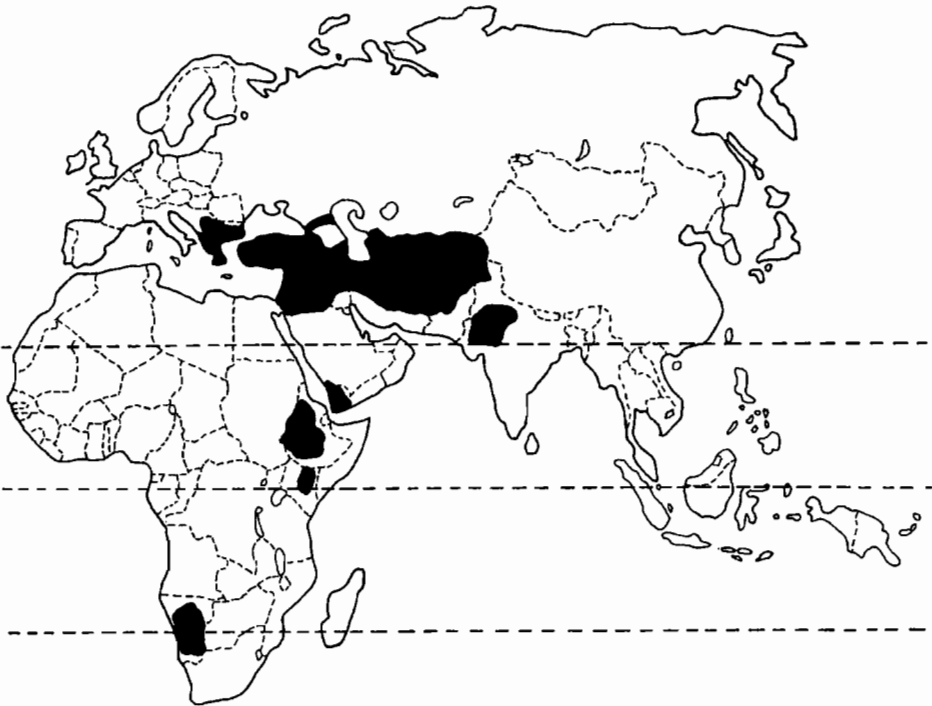


Figure 9 ■ Distribution géographique des leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde à *L. tropica* et *L. aethiopia*.

### 11.1.2. Modalités de la transmission

La maladie a un caractère saisonnier et correspond au moment où abondent les phlébotomes, dès que l'hiver est terminé. *Phlebotomus sergenti*, assez xérophile, est le principal vecteur de *L. tropica*.

### 11.1.3. Pouvoir pathogène de *L. tropica*

L'incubation d'une durée variant de quelques semaines à quelques mois, sépare la piqûre infestante de l'apparition de la lésion, qui se situe toujours sur les parties découvertes du corps, le visage ou les membres supérieurs le plus souvent.

Au début, apparaît une petite papule avec une réaction congestive périphérique et un acumen centrant le corps du bouton.

Le nodule évolue ensuite vers l'ulcération et présente une croûte épaisse, jaunâtre, enchâssée dans les bords de l'ulcère qui a 2 à 3 cm de diamètre. La croûte arrachée montre des prolongements en stalactites qui pénètrent dans le fond de l'ulcère. L'ensemble est infiltré mais la lésion est indolore et sans adénopathies satellites.

La cicatrisation se fait spontanément en six à huit mois, laissant une trace indélébile en l'absence de traitement. Les lésions sont le plus souvent uniques, plus rarement multiples, évoluant de façon synchrone.

### 11.1.4. Anatomie pathologique

Le granulome primordial sous-épidermique est constitué par un foyer d'éléments macrophagiques parasités, entourés de cellules lymphocytaires et plasmocytaires. Autour et en bordure de cette masse centrale, isolés et essaimés, se voient quelques îlots nodulaires formés d'une couronne lymphocytaire, sertissant un amas épithélioïde avec parfois des cellules géantes. Ce nodule est assez franchement tuberculoïde.

### 11.1.5. Diagnostique

Les leishmanies ne se trouvent pas dans les sérosités prélevées au centre ou au pourtour de la lésion. Elles se trouvent dans la pulpe cellulaire prélevée par grattage profond du bouton, sous la croûte, et uniquement lorsque la lésion est à la période floride. Lorsque la période précicatricielle est apparue, les corps de Leishman ne sont plus retrouvés dans le frottis de pulpe cellulaire coloré par le Giemsa.

### 11.1.6. Traitement

Antimoniote de N-méthylglucamine Glucantime®. Ampoules utilisées en injections périlésionnelles ou en injections intramusculaires profondes en cas de lésions multiples. Commencer par une demi-ampoule le premier jour pour évaluer le risque d'intolérance à l'antimoine. La pentamidine, Lomidine® ou Pentacarnat®, peuvent aussi être utilisés par voie intramusculaire.

## 11.2 Forme humide, rurale, zoonosique

Maladie des mammifères communicable à l'homme, l'affection est répartie en vastes foyers s'étendant de l'ex-URSS et de l'Asie moyenne jusqu'aux pays de l'Afrique du Sahel. Expérimentalement, les gerboises s'infectent très facilement lorsque le « virus » leishmanien provient d'une forme humide (*L. major*). Elles ne se montrent pas sensibles à l'affection lorsqu'elle provient d'un bouton sec (*L. tropica*).

### 11.2.1. Distribution géographique

Vastes régions rurales de l'ex-URSS, de la Méditerranée orientale (Jordanie, Iran), du Maghreb, du nord de la Libye et de l'Égypte, de nombreux pays d'Afrique noire au sud du Sahara tels que le Sénégal, le Mali, le nord du Nigeria, le Cameroun, le Soudan... Le parasite est inféodé à la zone aride, dans le monde arabe comme au sud du Sahara où la maladie est distribuée dans la zone de culture du mil. La maladie existe aussi dans l'hémisphère Sud, en Namibie et en Angola (*figure 10*).

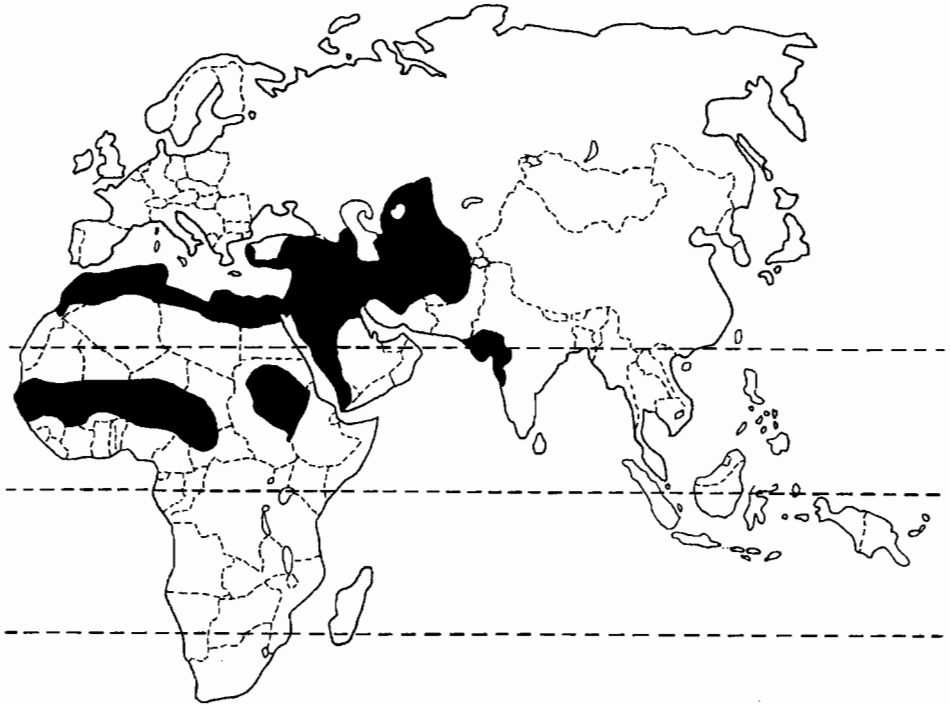


Figure 10 ■ Distribution géographique de leishmaniose cutanée zoonosique de l'Ancien Monde à *L. major*

### 11.2.2. Modalités de la transmission

La leishmaniose à *L. major* est enzootique chez les nombreux rongeurs sauvages qui en constituent le réservoir et elle n'apparaît chez l'homme que sous la forme de cas sporadiques qui, certaines années et à certaines saisons, apparaissent néanmoins particulièrement nombreux (*figure 11*).

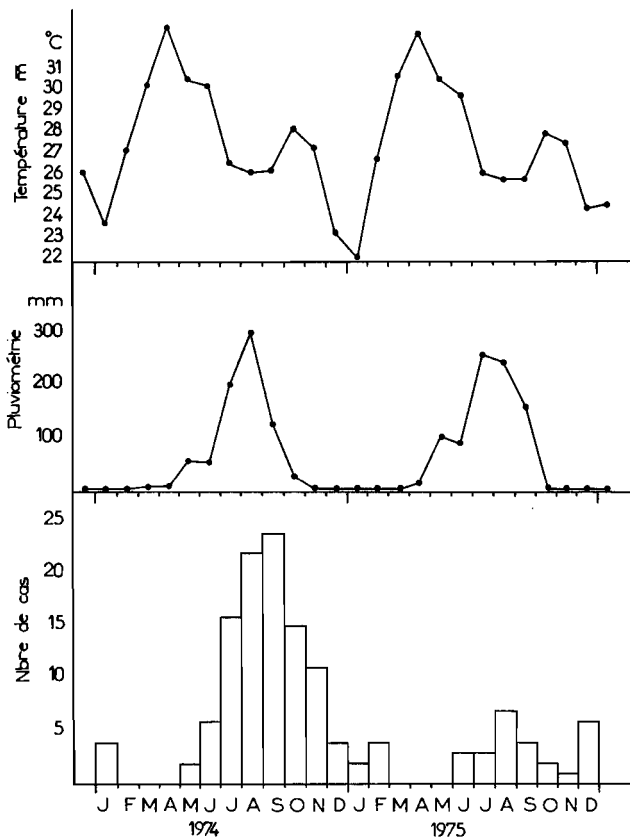


Figure 11 ■ Nombre de cas de leishmaniose diagnostiqués chaque mois à Mokolo, (Nord-Cameroun), pluviométrie et températures mensuelles moyennes. in : B. DJIBRILLA KAOU, C. RIPERT, P. RAVISSE, B. DURAND, J. CARRIE. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1979, 72 : 442-450.

En Iran et en ex-URSS, le principal réservoir est la gerboise *Rhombomys opimus* mais d'autres rongeurs de terriers tels que *Meriones lybicus*, *Meriones meridianus*, *Spermophilopsis leptidactylus* jouent un rôle réservoir vicariant. En Israël et en Jordanie, le principal réservoir est représenté par *Psammomys obesus* et par des gerboises du genre *Meriones*. En Afrique subsaharienne, le réservoir a été identifié comme étant *Arvicanthis niloticus*<sup>26</sup>. Au Sénégal<sup>27</sup>, *Mastomys erythrocephalus* et *Tatera gambiana* sont réservoirs. Au Nigéria<sup>28</sup>, il s'agit de *Mastomys natalensis* et de *Tatera gambiana*.

26. P. RANQUE, M. QUILICI et P. CAMERLYNCK. *Arvicanthis niloticus*, réservoir de virus de la leishmaniose au Sénégal. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1974, 67 : 167-175.

27. J.- P. DEDET, F. DEROUIN, B. HUBERT, L.F. SCHNUR et M.- L. CHANCE. Isolation of *Leishmania major* from *Mastomys erythrocephalus* and *Tatera gambiana* in Senegal. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 1979, 73 : 433-437.

28. E.I. IKEH, J.A. AJAYI et E.J. NWANA. *Mastomys natalensis* and *Tatera gambiana* as probable reservoirs of human cutaneous leishmaniasis in Nigeria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. 89 : 25-26.

Onze espèces de phlébotomes ont été mises en cause dans la transmission de rongeur à rongeur et dans celle de rongeur à l'homme. *Ph. (Ph.) duboscqi* est vecteur de *L. major* au Sénégal et au Kenya, et il semble raisonnable de considérer cette espèce vectrice dans tout le Sahel, du Sénégal au Kenya. *Ph. (Ph.) papatasi* transmet dans l'ex-URSS, en Iran, en Arabie Saoudite, dans le sud Maroc et en Tunisie centrale. *Ph. (Ph.) saheli* est fort probablement le vecteur au Rajasthan, en Inde. *Ph. (S.) ansari* et *Ph. (Pa.) alexandri* transmettraient tous deux en Iran et, la seconde espèce, en Turkménie. Le rôle des 6 autres espèces : *Ph. (Ph.) bergeroti*, *Ph. (Pa.) andrejani*, *Ph. (Pa.) caucasicus*, *Ph. (Pa.) hazerani*, *Ph. (Pa.) mongolensis* et *Ph. (Pa.) sergenti* devrait être confirmé.

### 11.2.3. Pouvoir pathogène de *L. major*

Ce sont les jeunes, âgés de moins de 20 ans, qui sont les plus touchés par l'affection (figure 12). Il n'y a pas, en général, de différence significative entre les sexes.

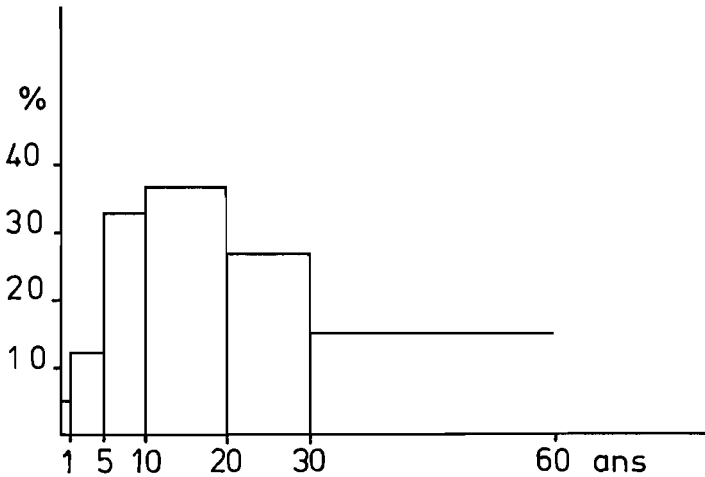


Figure 12 ■ Répartition des cas de leishmaniose en fonction de l'âge à Mokolo (Nord-Cameroun).  
in : *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1979, **72** : 442-450.

Les lésions sont uniques ou, plus souvent, multiples (figure 13). Elles apparaissent sous la forme de boutons, augmentant progressivement de taille, s'ulcérant en leur centre et se développant en surface de façon centrifuge. La plaie reste longtemps humide, d'aspect chancroïde, ulcérocroûteuse, souvent surinfectée, voire même purulente et d'odeur fétide. L'évolution naturelle montre une tendance générale à la guérison, mais avec persistance de cicatrices.

En pratique, les lésions sont souvent vues en cours d'évolution. Elles apparaissent alors sous un aspect polymorphe difficile à systématiser, quelquefois modifié par les traitements indigènes locaux.



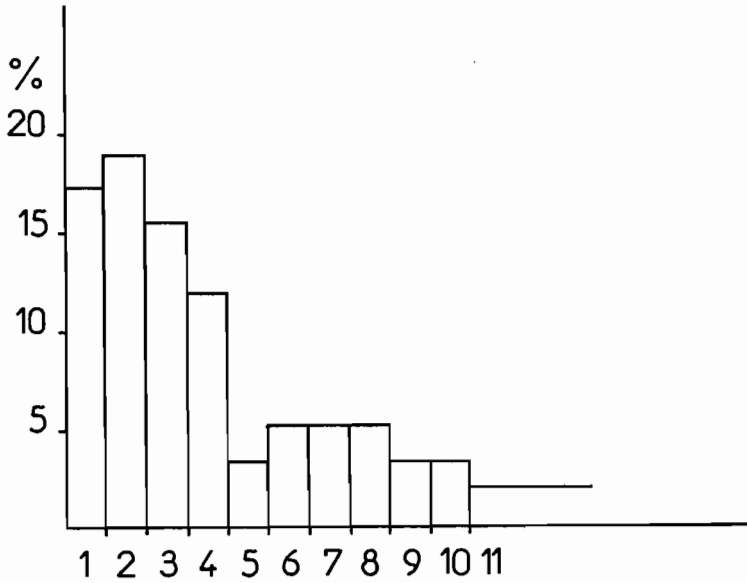


Figure 13 ■ Répartition des cas de leishmaniose selon le nombre de lésions leishmaniennes observées par malade à Mokolo (Nord-Cameroun). in : *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1979, **72** : 442-450.

Les localisations des lésions leishmaniennes sont indiquées sur le diagramme de la *figure 14*. Les régions découvertes du corps, face et membres, sont touchées de façon électorale puisqu'elles représentent 77,3 % du total des lésions. Le tronc et les fesses, souvent couverts par les vêtements, sont moins accessibles aux piqûres des vecteurs.

#### 11.2.4. Anatomie pathologique

L'examen histologique permet de retrouver les caractères classiques des lésions cutanées leishmaniennes avec, le plus souvent, ulcération épidermique entourée de zones d'hyperplasie, nécrose sous-jacente avec granulome dermique profond. Ce granulome est constitué d'une infiltration lympho-plasmo-histiocytaire et montre en profondeur des îlots épithélioïdes avec parfois constitution de follicules tuberculoïdes. Les parasites sont facilement mis en évidence dans le cytoplasme des histiocytes macrophagiques et des cellules géantes.

On est tenté, à l'exemple de ce qui se fait pour la lèpre, d'adopter une classification histo-immunologique en tenant compte de l'abondance d'histiocytes macrophagiques, d'histiocytes épithélioïdes, des follicules tuberculoïdes, des lymphocytes et des parasites. Les formes observées entreraient alors plutôt dans le cadre des formes borderline (granulome épithélioïde associé à des plages d'histiocytes riches en corps de Leishman-Donovan) et tuberculoïde (follicule tuberculoïde et faible nombre de parasites). Il n'est pas observé de vacuolisation des histiocytes avec margination des parasites comme dans les infections à *L. mexicana* ou dans les leishmanioses cutanées diffuses.

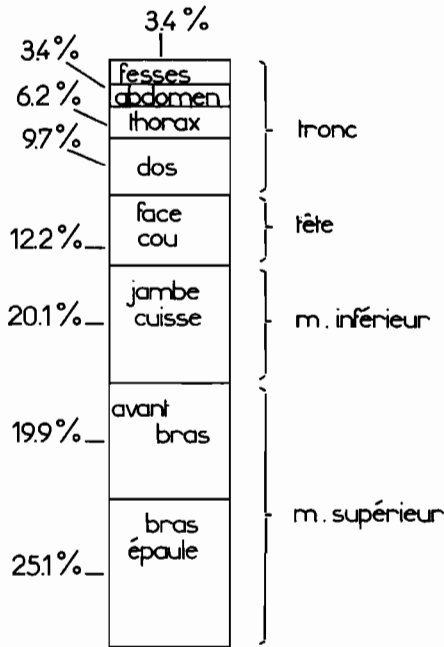


Figure 14 ■ Localisations des lésions leishmaniennes sur les différentes parties du corps dans le foyer de Mokolo (Nord-Cameroun). in : *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1979, 72 : 442-450.

### 11.2.5. Diagnostic

La maladie, avec ses recrudescences saisonnières, est souvent bien connue de la population. Au Nord Cameroun, elle est désignée sous le nom de « mbeloyave », littéralement la plaie de la goyave car les lésions apparaissent à la saison où ce fruit est mûr.

Le diagnostic clinique est confirmé par l'examen microscopique de la pulpe cellulaire, prélevée au vaccinostyle sur les bords de la lésion, après coloration par le Giemsa.

### 11.2.6. Traitement

Il fait appel à l'antimoniote de N-méthyl-glucamine Glucantime® ou à la pentamidine Lomidine®, utilisées plus souvent en intramusculaire profonde qu'en injections périlésionnelles car les lésions sont souvent étendues et multiples.

### 11.2.7. Organisation de la lutte

Le contrôle de la leishmaniose cutanée humide zoonotique est complexe et ne peut être limité, comme pour la forme sèche, au traitement des porteurs de lésions florides. Il consiste essentiellement dans la lutte contre les rongeurs réservoir de l'affection dont la biologie, les mœurs et la nourriture varient avec les espèces.

*Rhombomys optimus* (grande gerbille), réservoir primaire de *L. major* en Asie centrale, vit en colonies sur de vastes étendues repérables par photographies aériennes. Mais les leishmanies parasitant cette espèce, et notamment *L. gerbilli*, ne sont pas toutes pathogènes pour l'homme. Il est donc nécessaire de repérer les sites de transmission de *L. major* par des études au sol avant de programmer des activités de lutte fondées sur la destruction du réseau des terriers par labourage du sol ou sur l'empoisonnement des gerbilles au phosphore de zinc (12 %) mélangé à des graines de céréales et à de l'huile végétale.

*Psammomys obesus*, réservoir de *L. major* en Afrique du Nord et en Asie occidentale, se nourrit de plantes de la famille des Chénopodiacées, presque toutes halophytes de la zone aride, rencontrées dans les vallées des chotts et des oueds asséchés. Inféodé à ces biotopes particuliers, *P. obesus* peut être détruit, dans les zones voisines des habitations humaines, en empêchant la croissance des Chénopodiacées sauvages (*Salicornia*, *Suedia*, *Athrocnemum*) et cultivées (*Atriplex*, *Anabasis*). L'importance des populations peut être évaluée en comptant les terriers montrant des traces d'occupation (débris de Chénopodiacées) ou en observant les animaux (activité diurne).

*Meriones shawi*, dans les zones semi-arides du Maghreb, se nourrit de céréales, de légumes ou de déchets divers dans les oasis subsahariennes. Il s'agit d'une espèce péridomestique, qui peut être détruite par introduction de graines empoisonnées, à l'aide d'un applicateur, dans ses terriers.

La lutte antivectorielle est difficile à mener. Elle n'est en fait souvent qu'une retombée de la lutte antipaludique.

### 11.3 Forme diffuse

En Afrique de l'Est, une forme tégumentaire diffuse anergique de la leishmaniose a été décrite par Ashford et Bray (1973) qui séparèrent *Leishmania aethiopica* de *L. tropica* (Wright, 1903) dont elle est morphologiquement indistinguable, mais dont elle diffère en ce qui concerne le pouvoir pathogène et l'épidémiologie qui s'apparente à celle de *L. major*.

Les vecteurs de la leishmaniose tégumentaire diffuse sont *Phlebotomus longipes* (Éthiopie) et *P. pedifer* (Kenya). Le réservoir est *Heterohyrax brucei* (Daman de steppe), *Procavia habessinica* (Daman de rochers). La destruction des damans du voisinage des habitations est une méthode de lutte. Dans certains pays, ces animaux sont néanmoins protégés.

L'affection, faite de nodules apparaissant sur le corps entier, évoque une lèpre lépromateuse dont les lésions fourmillent de leishmanies. Insensible à la thérapeutique, elle évolue vers la mort comme certaines leishmanioses du nouveau monde.

## 12. Leishmanioses viscérales

La leishmaniose viscérale connaît une distribution géographique circumterrestre très large, allant de la Chine à l'Amérique du Sud. Elle affecte 47 pays sur quatre continents. Le nombre de cas annuels est estimé à environ 100 000 pour près de 200 millions de sujets exposés.

Trois taxons sont responsables de la leishmaniose viscérale :

- *Leishmania donovani* Laveran et Mesnil, 1903 dans le foyer indien et est-africain ;
- *Leishmania infantum* Nicolle, 1908 dans les foyers centre-asiatique, méditerranéen et américain (*L. chagasi*). En Chine coexistent *L. donovani* et *L. infantum* ;

– *Leishmania archibaldi* Castellani et Chalmers, 1919 en Afrique de l'Est où coexistent en outre, en sympatrie, *L. donovani* et *L. infantum*<sup>29</sup>.

Cliniquement, épidémiologiquement et d'après les résultats de l'analyse enzymatique, deux types de leishmanioses viscérales s'individualisent :

– le type **hindou**, avec le kala-azar indien, maladie noire due à *L. donovani* s.s.<sup>30</sup> et la leishmaniose viscérale d'Afrique de l'Est due à *L. archibaldi*, s'accompagnant de lésions cutanées ou muqueuses et sévissant sur un mode endémo-épidémique, interhumain le plus souvent, bien que ce ne soit pas toujours le cas pour *L. archibaldi*.

– le type **méditerranéen**, dû à *L. infantum*, avec ses deux extensions chinoises et américaines, dont le réservoir est constitué par les canidés.

Actuellement on estime, dans le sud de l'Europe, que 25 à 70 % des cas de leishmaniose viscérale de l'adulte sont liés à la présence du HIV et que 1,5 à 9 % des cas de sida déclaré présentent une leishmaniose viscérale symptomatique nouvellement acquise ou réactivée<sup>31</sup>. À cet égard, les mécanismes du contrôle immunologique de l'infection leishmanienne ont fait l'objet d'études récentes<sup>32</sup>.

## 12.1 Kala-azar indien

Le Kala-azar (maladie noire) est une leishmaniose viscérale anthroponosique due à *L. donovani* s.s. à laquelle est rattachée *L. archibaldi*, endémique du Soudan où elle n'est pas toujours anthroponosique.

### 12.1.1. Distribution géographique

L'aire de répartition de *L. donovani* s.s. intéresse le Pakistan, l'Inde, le Népal et la Chine et celle de *L. archibaldi* concerne l'Afrique de l'Est (*figure 15*).

### 12.1.2. Modalités de la transmission

Le kala-azar indien à *L. donovani* est transmis par *P. argentipes*. En Chine, la leishmaniose viscérale anthroponosique est transmise par *P. alexandri* et par *P. papatasi* en Irak.

En Afrique de l'Est, les vecteurs de *L. archibaldi* sont essentiellement représentés par *P. orientalis* et *P. martini*.

### 12.1.3. Pouvoir pathogène naturel

Il peut y avoir une lésion primaire d'inoculation, le **leishmanome**, qui ressemble à une lésion de leishmaniose cutanée, mais cette lésion peut être absente ou passer inaperçue et la période d'**incubation** est de durée variant entre 2 semaines et 2 mois ou plus. Typiquement, l'affection est assez insidieuse, avec un **début** marqué par de la fièvre et des céphalées, de la diarrhée et des vomissements.

29. J.-P. DEDET. Épidémiologie mondiale de la leishmaniose viscérale. *Méd. Mal. Infect.* 1994. 24 spécial. 562-565.

30. G. MORENO, J.-A. RIOUX, G. LANOTTE, F. PRATLONG et E. SERRES. Le complexe *Leishmania donovani* s.l. *Coll. int. CNRS/INSERM*, 1984, p. 105-117.

31. WHO/LEISH/95.35. Report on the consultative meeting of Leishmania/HIV co-infections co-sponsored by the Institute Superiore di Sanita and the World Health Organization. *Rome*. 6-7 sept. 1994. 14 p.

32. L. GRADONI et M. GRAMICCIA. *Leishmania infantum* tropism : strain genotype or host immune status ? *Parasitology Today*. 1994. 10 : 264-267.

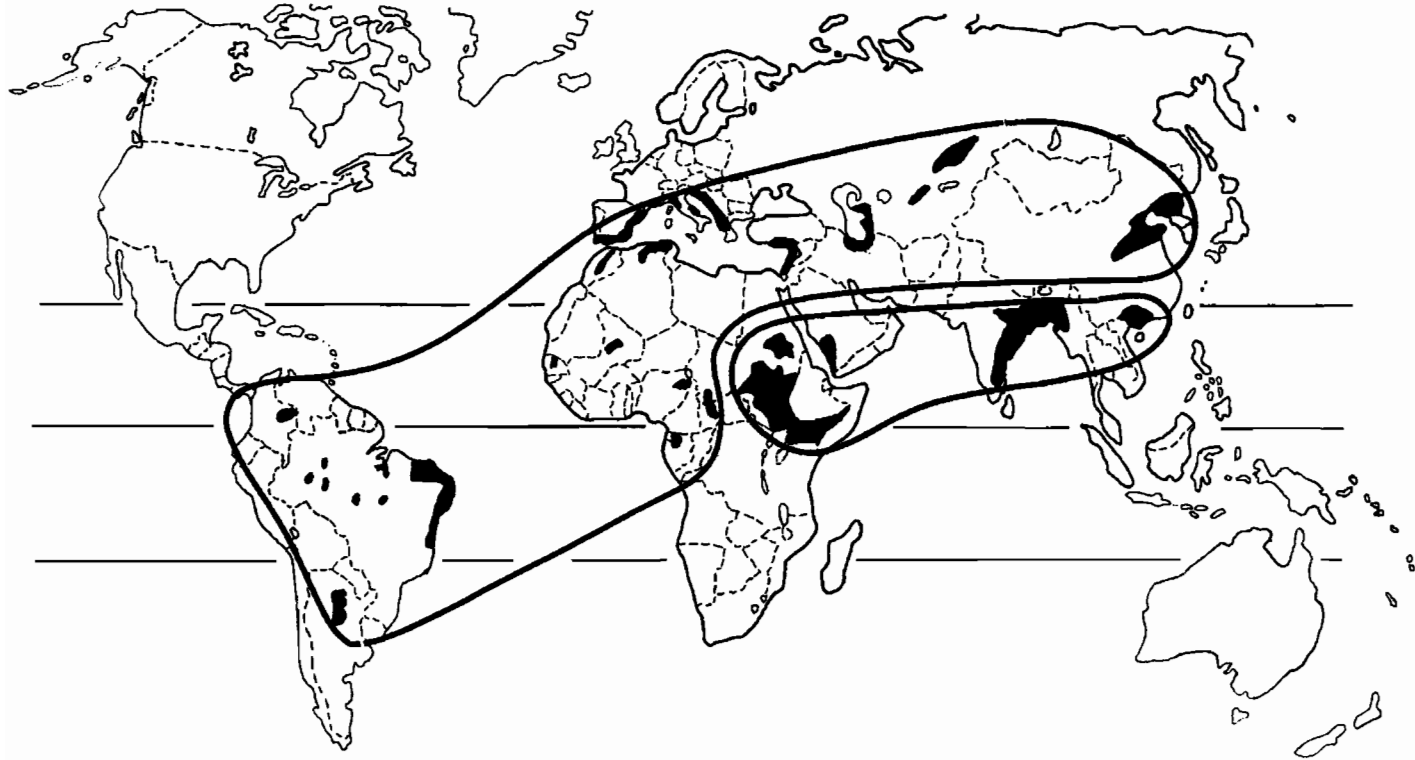


Figure 15 ■ Distribution géographique des leishmanioses viscérales et des zymodèmes correspondant aux complexes anthroponosique *L. donovani* et zoonosique *L. infantum*.

À la **période d'état**, la fièvre est irrégulière, l'état général est effondré et l'amai-grissement marqué. La splénomégalie, molle au début, se sclérose par la suite et s'associe à une hépatomégalie avec ascite contenant des parasites. Des ulcérations coliques contenant des leishmanies provoquent des troubles digestifs. Il y a des adénopathies.

Le kala-azar indien atteint souvent l'adulte jeune et se caractérise par l'intensité des signes cutanés :

- une **pigmentation diffuse** faite de taches brunâtres ou noires, plus marquées sur les parties découvertes du corps, avec peau sèche, rugueuse, dyschromatopsique ;
- des **nodules** qui, siégeant souvent au visage, rappellent le faciès léonin de la lèpre lépromateuse et fourmillent de leishmanies.

Ces lésions cutanées ne doivent pas être confondues avec les **leishmanides post kala-azar** qui sont des taches dépigmentées de la surface d'une lentille, siégeant à la face et au tronc et apparaissant chez les malades traités à l'antimoine.

Sur le **plan biologique**, l'affection est caractérisée par une anémie et une leucopénie avec tendance à l'agranulocytose. Le taux de sérum albumine est diminué et celui des albumines augmenté, avec inversion du rapport A/G.

Chez l'**enfant**, l'évolution de la maladie se fait sur un mode subaigu, avec une fièvre désordonnée sans périodes d'apyrexie, une splénomégalie considérable, une anémie intense et des œdèmes de la face et des membres inférieurs.

Sans traitement, l'**évolution** de la maladie se fait vers la mort en 7 à 15 mois.

## 12.2. Leishmaniose viscérale est-africaine<sup>33</sup>

Due à *L. donovani* var. *archibaldi* l'affection, qui survient surtout chez l'adulte, est d'évolution rapide et sévère, évoluant avec des **lésions viscérales** mais **aussi tégumentaires**. La réaction de Montenegro à la leishmanine est positive dans la leishmaniose viscérale est-africaine alors qu'elle est négative dans le kala-azar indien. En Éthiopie, la leishmaniose viscérale est souvent associée au virus HIV<sup>34</sup>.

## 12.3. Leishmaniose viscérale zoonosique

Comme le laisse entendre le nom de l'agent causal, *L. infantum*, l'affection survient surtout chez l'enfant. Répandue dans tout le bassin méditerranéen, elle s'étend vers l'est jusqu'au Pakistan, l'Himalaya<sup>35</sup> et la Chine. Mais il en existe quelques foyers en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale ainsi qu'en Amérique latine, où l'agent causal *L. chagasi* (syn. *L. infantum*)<sup>36</sup> a été probablement introduit par les conquistadores.

33. H. HOOGSTRAAL et D. HEINEMAN. Leishmaniasis in the Sudan Republic. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1969, **18** : 1091-1210.

34. N. BERTHE, A. HAILU, D. WOLDAY, Y. NEGESSE, P. CENINI et D. FROMMEL. Ethiopian visceral leishmaniasis patients co-infected with human immunodeficiency virus. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995, **89** : 205-207.

35. M. ABDUR RAB et D.A. EVANS. *Leishmania infantum* in the Himalaya. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995, **89** : 27-32.

36. S. CUNHA, M. FREIRE, C. EULALIO, J. CRITOSVAO, E. NETTO, W.D. JOHNSON, S.-G. REED et R. BADARO. Visceral leishmaniasis in a new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995, **89** : 155-158.

Les principaux vecteurs de l'affection sont *Phlebotomus ariasi* en France, en Italie et en Espagne, *P. perniciosus* en France, en Italie, en Espagne, en Algérie et à Malte, *P. major* et *P. neglectus* en Grèce, *P. perfiliewi* en Italie, *P. chinensis* et *P. alexandri* en Chine, *P. smirnovi* et *P. longiductus* en ex-URSS. En Iraq : probablement *P. alexandri* et en Égypte : probablement *P. langeroni*. Au Brésil, en Bolivie et en Colombie, *Lutzomyia longipalpis* transmet l'affection<sup>37</sup>.

Le réservoir de la leishmaniose viscérale méditerranéenne est principalement le chien, accessoirement le renard ou le chacal. En France, dans les Alpes-Maritimes, 10 % des chiens sont séropositifs pour la leishmaniose.

Les zones d'enzootie leishmanienne en France sont les départements bordant la Méditerranée (figure 16) :

- les Bouches du Rhône, avec l'important foyer de Marseille-Aubagne ;
- le Var, avec deux foyers, centrés sur Toulon et Draguignan ;
- les Alpes-Maritimes<sup>38</sup>, autour de Nice ;
- le Vaucluse, dans le Lubéron (foyer d'Apt) et au pied des monts du Vaucluse ;
- le Gard, avec un foyer à Uzès ;
- la Corse, dans la région de Bastia.

À l'ouest, se trouvent les foyers des Cévennes et des Pyrénées-Orientales. L'extension de la maladie se fait au nord vers l'Ardèche et la Drome.

Un foyer a été découvert en outre en Sologne<sup>39</sup>.

Il existe dans notre pays une recrudescence nette de l'enzootie canine depuis une quinzaine d'années, liée d'une part à l'augmentation considérable du nombre d'animaux de compagnie (1 pour 2 familles, soit environ 9 millions de chiens) et d'autre part au développement de l'habitat suburbain, les espaces verts favorisant la multiplication des gîtes de phlébotomes dans les zones à risques.

Les cas d'infestation humaine sont rares et se rencontrent dans les foyers canins. Habituellement stable, (10 à 15 cas par an), on note cependant une augmentation ces dernières années, liée au développement du sida. Dans le foyer de Marseille, l'incidence annuelle de la leishmaniose humaine est de 0,002 % et de 5 à 10 % pour la leishmaniose canine<sup>40</sup>.

Marty rapporte que 30 % des habitants de l'Abadie (banlieue de Nice) ont une réaction à la leishmanine positive<sup>41</sup>. Ce taux atteint 66 % lorsque les habitants résident dans ce lieu depuis plus de 20 ans, ce qui plaide en faveur du contagement humain.

En fait, les cas de leishmaniose observés en France s'élèvent à 159 pour les années 1986-87<sup>42</sup>. Parmi eux 111, soit 80 %, sont autochtones<sup>43</sup> et 94 % des maladies autochtones sont des leishmanioses viscérales : 50 % de ces leishmanioses viscé-

37. G.C. LANZARO, K. OSTROVSKA, M.V. HERRERO, P.G. LAWYER et A. WARBURG. *Lutzomyia longipalpis*, a species complex. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993, **48** : 839-847.

38. P. MARTY, I. LÉGER, Y. LE FICHOUX et R. MARIANI. La leishmaniose viscérale infantile dans les Alpes Maritimes. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1994, **87** : 105-109.

39. R. HOUIN, G. JOLIVET, C. COMBESCOT et M. DENIAU. Étude préliminaire d'un foyer de leishmaniose canine dans la région de Tours. *Colloques Internationaux CNRS.* 1977, **239** : 109-115.

40. S. DUNAN et CH. MARY. La leishmaniose viscérale humaine en France en 1989. *Feuillets de Biologie.* 1990, **31** : 49-55.

41. P. MARTY, Y. LE FICHOUX, D. GIORDANA et A. BRUGNETTI. Leishmanin in the human population of a high endemic focus of canine leishmaniasis in Alpes Maritimes, France. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1992, **86** : 249-250.

42. P. TUPPIN, D. JEANNEL, G. BRUCKER, M. DANIS et M. GENTILINI. Les leishmanioses importées et autochtones. *Bull. Epidémiol. Hebdo.* 1989, **22** : 90-91.

43. D. JEANNEL, P. TUPPIN, G. BRUCKER, M. DANIS et M. GENTILINI. La leishmaniose en France. *The Lancet* (Ed. Fr.) 1990, **1** : 51-52.

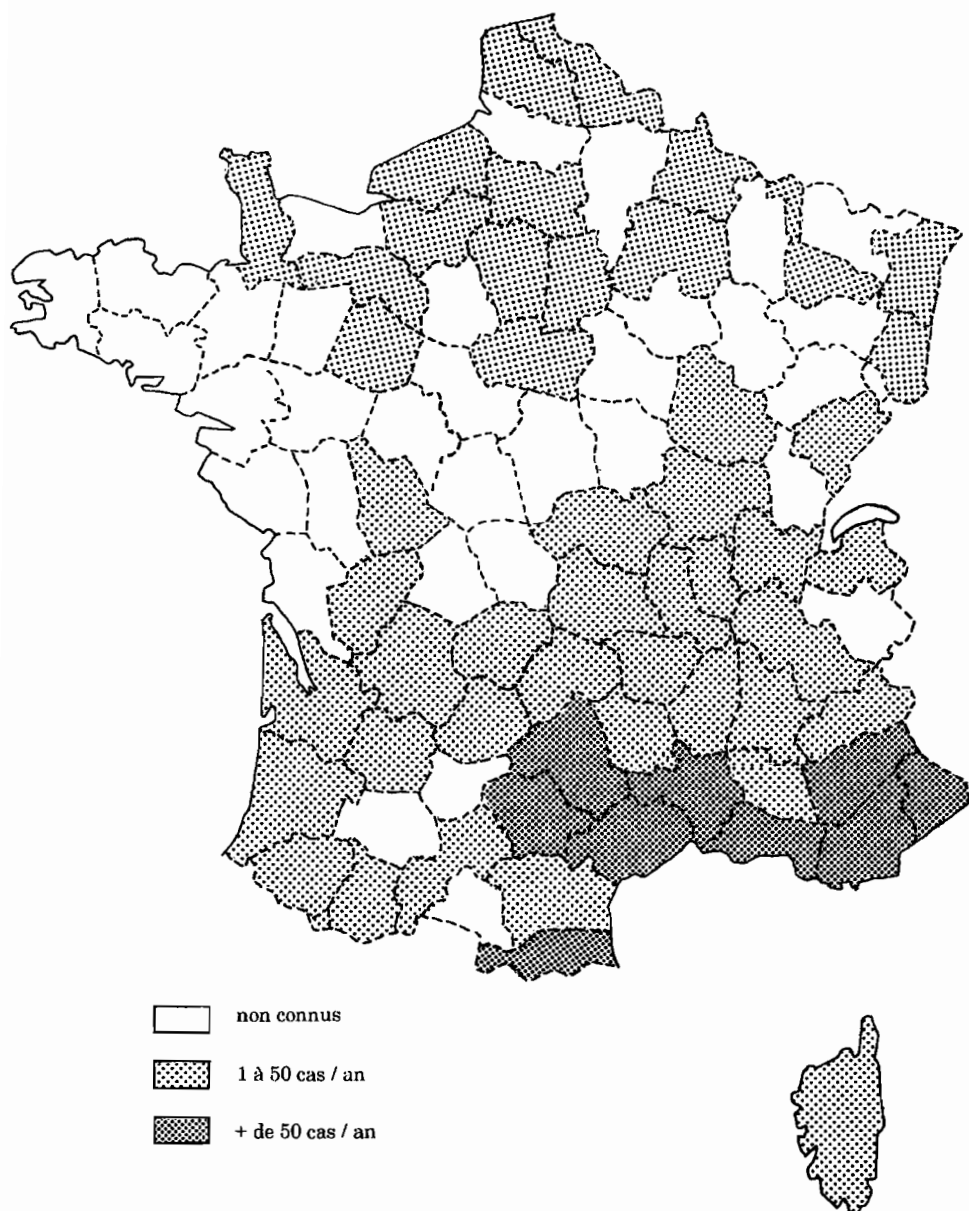


Figure 16 ■ Répartition des consultations vétérinaires pour leishmaniose canine  
P. MARTY et Y. LEFICHOUX. *Rev. Conf. Nation. Vét. Spécial. petits animaux.*  
1988, 23, suppl. 5 : 11-15.



rales atteignent des enfants de moins de huit ans. En ce qui concerne les adultes, la moitié d'entre eux sont positifs pour le HIV<sup>44</sup> en France, 70 % en Espagne<sup>45</sup>.

### 12.3.1. Pouvoir pathogène naturel de *L. infantum*

**Chez le chien**, l'incubation souvent longue peut atteindre plusieurs mois.

La maladie débute de façon insidieuse par une hyperthermie irrégulière, des manifestations d'adynamie, des troubles digestifs (entérite ou entérite hémorragique) ou des épitaxis, qui sont quelquefois la seule manifestation au stade initial.

Les signes cliniques classiques s'installent ensuite de façon progressive et évoluent vers une leishmaniose générale, qui comprend à la fois des manifestations cutanées et viscérales.

Les formes cutanées plus bénignes dont le diagnostic clinique est aisé se manifestent par des dépilations, des signes d'hyperkératose qui entraînent une dermite furfuracée et un allongement des ongles, une hypertrophie modérée des ganglions et des ulcérations cutanées souvent surinfectées.

Les formes viscérales ou atypiques dont le diagnostic clinique est difficile sont généralement plus graves. Les seuls signes en sont la splénomégalie, l'hypertrophie marquée des ganglions, l'existence d'hémorragies nasales ou digestives. Elles entraînent en général un amaigrissement important accompagné d'une amyotrophie des crotaphytes assez caractéristique.

La maladie est grave dans tous les cas qui comportent une atteinte viscérale et l'évolution se fait vers d'importantes lésions rénales, entraînant une urémie terminale si le traitement n'est pas mis en œuvre rapidement.

**Chez l'homme**, la leishmaniose viscérale méditerranéenne atteint surtout l'enfant de 2 à 3 ans. L'incubation est de 1 à 2 mois et on note parfois un chancre d'inoculation. Puis le début est insidieux, avec des troubles du caractère, une pâleur, un amaigrissement et une fièvre intermittente. La période d'état se traduit par une maladie générale avec fièvre, pâleur, amaigrissement et un important syndrome hépatosplénoanglionnaire. L'évolution est mortelle sans traitement.

Dans la région méditerranéenne, le plus grand nombre d'hospitalisations s'observe de janvier à juillet (*figure 17*).

La leishmaniose viscérale de l'adulte débute le plus souvent brutalement avec un grand accès fébrile pseudopallustre. A la période d'état, on note un syndrome splénohépatoadénomégalique accompagné souvent de signes cutanés. L'évolution est mortelle en quelques mois ou années sans traitement. À l'ère du sida la leishmaniose viscérale qui touche surtout l'adulte, s'est enrichie d'une symptomatologie liée à l'immunodéficience<sup>46</sup>.

### 12.3.2. Anatomie pathologique

Il s'agit d'une réticuloendothéliose avec présence de leishmanies dans les ganglions, la moelle osseuse, la rate, le foie et la paroi intestinale.

44. E. ROSENTHAL, P. MARTY, F. PRATLONG et P. DELLAMONICA. Visceral leishmaniasis and HIV-1 co-infection in southern France. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. **89** : 159-162.

45. M.I. JIMÉNEZ, F. LAGUNA, F. de la TORRÉ, F. SOLIS, F. PRATLONG et J. ALVAR. New *Leishmania infantum* zymodemes responsible for visceral leishmaniasis in patients co-infected with HIV in Spain. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. **89** : 33.

46. A. BOURGEADE, Y. NOSNY et S. BADIAGA. Aspects cliniques de la leishmaniose viscérale au cours du sida. *Méd. Mal. Infect.* 1994. **24 spécial**. 566-571.

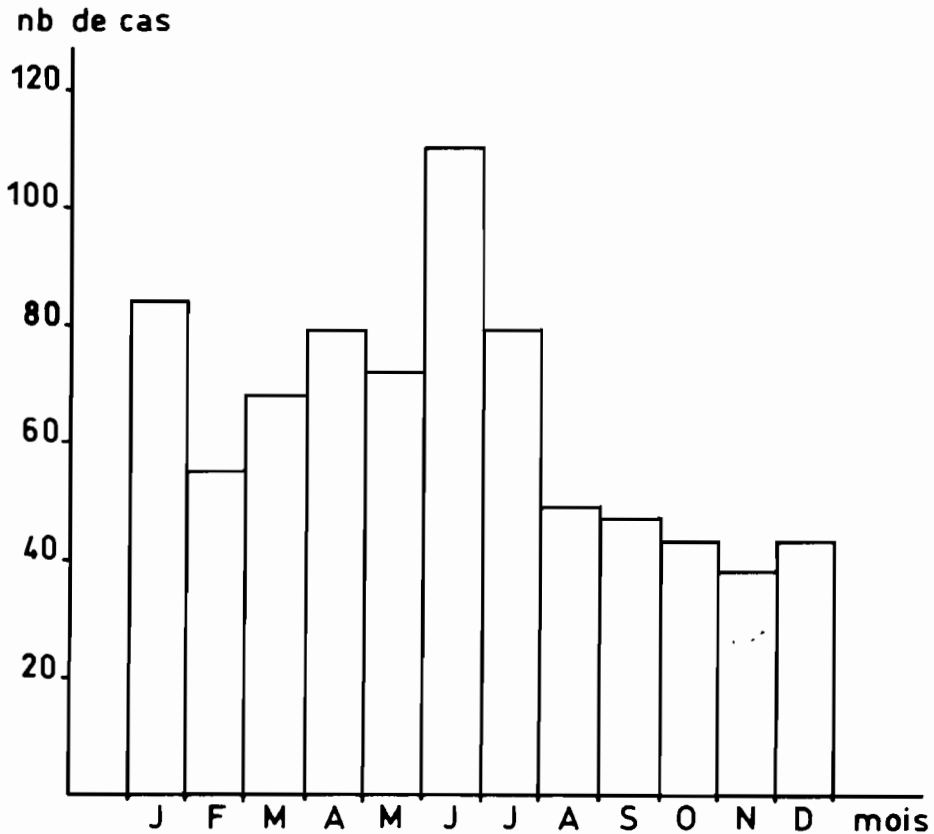


Figure 17 ■ Répartition saisonnière de 767 cas de leishmaniose à *L. infantum* étudiés en Algérie de 1985 à 1990. Le plus grand nombre d'hospitalisations se situe de janvier à juin, d'après Z. HARRAT, K. ADDADI, M. BELKAID, O. TABET-DERRAZ. *La leishmaniose viscérale en Algérie*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1992, 85 : 296-301.

Il y a envahissement par les parasites des cellules réticulaires fixes, des macrophages libres et des cellules endothéliales des vaisseaux de la pulpe rouge de la rate. Par endroits, les corpuscules de Malpighi sont infiltrés de parasites. Dans les cas avancés, il y a réaction fibreuse des trabécules des fibres musculaires et élastiques.

On observe une congestion hépatique avec cirrhose, dégénérescence graisseuse, envahissement des espaces portes par des cellules du système réticulo-endothélial fortement parasitées. Les immun-complexes jouent un rôle dans la pathogénie de la maladie, se fixant notamment au niveau du rein. Un antigène<sup>47</sup> de *L. infantum* circulant (protéine de PM : 50 kDa), détecté par un anticorps monoclonal, peut être mis en évidence dans le sérum des malades atteints de leishmaniose et présentant une néphrite, ainsi que dans les sérums de chiens leishmaniens.

47. C. MARY, G. ANGE, S. DUNAN, D. LAMOUREUX et M. QUILICI. Characterization of a circulating antigen involved in immune complexes in visceral leishmaniasis patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993. 49 : 492-501.

### 12.3.3. Diagnostic <sup>48</sup>

Le **diagnostic clinique** est fondé sur la recherche de la triade symptomatique, fièvre, splénomégalie et anémie.

La **recherche des leishmanies** sur les frottis après ponction de la pulpe cellulaire de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions ou du liquide d'ascite permet un diagnostic de certitude. Les parasites peuvent aussi être mis en évidence par leucocyto-concentration et hémoculture<sup>49</sup>.

L'**intradermoréaction à la leishmanine**, de type retardé, est positive dans la leishmaniose viscérale méditerranéenne.

La **culture** après inoculation à l'animal ou directement sur milieu diphasique (NNN) est délicate et exige plusieurs repiquages (le milieu NNN est une gélose au sang de lapin mise au point pour la culture des trypanosomes par Novy et Mac Neal et adaptée aux leishmanies par Nicolle cf. § 6.1).

La **séro-immunologie** est un argument indirect précieux. Parmi les différentes techniques utilisées, il faut citer l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur étalement de parasites, de réalisation simple, de bonne spécificité (réactions croisées limitées au paludisme et à la trypanosomiase), et de bonne sensibilité (échec parfois chez les immunodéprimés et chez les enfants) ou le test Elisa. Les antigènes de PM : 14 kDa et 16 kDa (*Western Blott*) sont les plus spécifiques de *L. infantum* pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale<sup>50</sup>. Ils ne doivent pas être confondus avec l'antigène de PM : 94 kDa<sup>51</sup> que l'on met en évidence aussi bien dans les cas cliniques de leishmaniose viscérale que dans les cas de leishmaniose cutanée due à *L. infantum*.

La **détection d'un antigène circulant** spécifique de la leishmaniose viscérale par « Dot-Elisa », à l'aide de l'anticorps monoclonal 1B1-C2-B3 identifié par Hu Xiao-Su *et al.*<sup>52</sup>, permet aussi le diagnostic :

Dot-Elisa (Bordier Affinity Products, bât. Biokema, Chatanerie 2, CH-1023 Crisier). Le sérum à analyser est dilué et adsorbé sur une bandelette de nitrocellulose. Après bloquage, la bandelette est incubée séquentiellement avec l'anticorps monoclonal puis avec un conjugué à la peroxidase et un substrat donnant un produit bleu insoluble. Des sérums de contrôle sont inclus sur chaque bandelette. La présence de sérum normal (négatif) n'est pas détectée par l'anticorps monoclonal tandis qu'un antigène contenu dans le sérum des patients sera révélé par une tache bleue sur la nitrocellulose.

La **réaction d'amplification génomique** (PCR : *Polymerase Chain Réaction*) faisant appel à des oligonucléotides de synthèse utilisés comme « primers », permet de détecter dans le sérum une quantité de DNA équivalent à un promastigote de

48. F. GAMBARELLI, R. PIARROUX, D. LAMOUREUX, C. MARY, S. DUNAN et H. DUMON. La leishmaniose viscérale au cours du SIDA. Les difficultés du diagnostic biologique; *Méd. Mal. Infect.* 1994. **24** spécial. 572-575.

49. M.-A. IZRI, M. DENIAU, M. ROBINEAU, J.-C. PETITHORY et J.-J. ROUSSET. Nouvelle méthode de diagnostic de la leishmaniose viscérale. *Bull. Soc. Franç. Parasitol.* 1994. **12** : 3-5.

50. C. MARY, D. LAMOUREUX, S. DUNAN et M. QUILICI. Western Blot analysis of antibodies to *Leishmania infantum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992. **47** : 764-771.

51. L. ROLLAND, M. BELKAID, A. SEYE, P. SCHNEIDER et M. GENTILINI. Detection of serum antibodies against *Leishmania*-antigen 94 kDa in leishmanosis due to *L. infantum*. *Parasite*. 1995. **2** : 13-21.

52. HU XIAO-SU, LIU QING, LIN FANG-QING et YI TAO-LIN. Kala-azar infected serum circulating antigens. *Chinese Med. J.* 1988. **101** : 1-6.

*L. infantum*<sup>53</sup> et d'effectuer le diagnostic de leishmaniose chez les immunodéprimés qui n'élaborent pas d'anticorps spécifiques.

#### 12.3.4. Contrôle des hôtes réservoirs

En Inde et dans l'est africain où la leishmaniose viscérale est anthroponosique, le contrôle de l'affection est essentiellement fondé sur la recherche et l'identification de *L. donovani* chez l'homme et sur le traitement des malades.

Dans la région méditerranéenne, en Chine et en Amérique latine, la leishmaniose à *L. infantum*, zoonosique, sera contrôlée en intervenant sur le réservoir domestique par le dépistage et le traitement des chiens familiaux, l'élimination des chiens errants, l'identification des animaux constituant le réservoir sauvage afin de proposer des mesures de lutte appropriées. Les canidés sauvages *Vulpes vulpes* (renard), *Canis aureus* (chacal), *Canis lupus* (loup), *Nyctereutes procyonoides* (chien viverrin) sont parasités par *L. infantum* dans l'ancien monde. Dans le nouveau monde, ce sont les renards *Lycalopex vetulus* et *Cerdocyon thous* qui sont parasités, ainsi que *Didelphis marsupialis* (*Opossum*)<sup>54</sup>.

#### 12.3.5. Traitement des leishmanioses viscérales<sup>55</sup>

Il fait appel aux antimoniés pentavalents (Sb<sup>5+</sup>) Glucantime® ou Pentostam®, injectés par voie intramusculaire profonde à la dose de 0,06 à 0,07 g/kg par jour en cure de 15 jours consécutifs. En cas de résistance aux sels d'antimoine (Inde), les sels de pentamidine sont alors utilisés, Lomidine® ou Pentacarinat®, à la dose de 4 mg/kg trois fois par semaine par voie intramusculaire pendant plusieurs mois consécutifs.

### 13. Leishmanioses tégumentaires du nouveau monde

Connues depuis fort longtemps en Amérique latine puisqu'on en trouve des représentations à l'époque précolombienne, ces affections peuvent être classées selon que les atteintes sont purement cutanées, avec des lésions localisées ou diffuses, ou des lésions cutanéomuqueuses<sup>56</sup>.

#### 13.1. Leishmanioses cutanées du nouveau monde

Elles portent localement les noms d'ulcère des *chicleros*, d'*Uta*, de *Buba* ou de « Pian Bois ». Sauf pour l'*Uta*, il s'agit de formes zoonosiques et selvatiques.

53. R. PIARROUX, R. AZAIEF, A.M. LOSSI, H. DUMON et M. QUILICI. Isolation and characterization of a repetitive DNA sequence from *Leishmania infantum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993, **49** : 364-369.

54. B.L. TRAVI, C. JARAMILLO, J. MONTOYA, I. SEGURA, A. ZEA, A. GONCALVES et I.D. VELEZ. *Didelphis marsupialis*, an important reservoir of *Leishmania chagasi* in Colombia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994, **50** : 557-565.

55. A. BOURGEADE et Y. NOSNY. Leishmaniose viscérale : actualités thérapeutiques. *Méd. Mal. Infect.* 1994, **24** : 614-621.

56. J.-P. DEDET. Leishmania et leishmanioses du Continent américain. *Ann. Inst. Pasteur/actualités.* 1993, **4** : 3-25.

### 13.1.1. Ulcère des gommiers « *chicleros* »

Il s'agit d'une forme cutanée peu extensive, due à *L. mexicana*, qui tire son nom du fait que l'affection était souvent une maladie professionnelle des ouvriers récoltant le latex (*Chicle*). Elle est encore aujourd'hui associée aux travaux agricoles et forestiers.

#### . Distribution géographique

Belize, Colombie, El Salvador, Équateur (première apparition), États-Unis (Texas), Guatemala, Honduras, Mexique, Panama.

Différents foyers présentant une diversité topographique et végétale remarquable hébergent ainsi cette affection : la forêt secondaire ombrophile du Brésil, la forêt moins humide de la péninsule du Yucatán, la savane arbustive sèche près de la frontière du Texas et du Mexique mais aussi une frange de forêt en République dominicaine (*figure 18*).

#### . Vecteurs

Psychodidés néotropicaux du genre *Lutzomyia* :

*Lu. olmeca olmeca* (le seul vecteur prouvé) Belize, Guatemala, Honduras, sud du Mexique

*Lu. ylephiletor* peut-être vecteur au Guatemala ?

*Lu. diabolica* ?, Mexique, Texas

*Lu. ayacuchensis*, Andes équatoriennes.

#### . Réservoirs animaux

Il s'agit principalement d'animaux sauvages.

Mexique, Belize : *Heteromys*, *Nyctomys*, *Ototylomys* et *Sigmodon*.

Au Guatemala : *Heteromys*, *Ototylomys*.

Au Mexique : *Heteromys*, *Nyctomys*, *Ototylomys* et *Sigmodon* (primate).

#### . Description de la lésion

Il s'agit en général d'une lésion unique, papulaire, nodulaire ou ulcérate, toujours cutanée et qui guérit spontanément. L'évolution de cette lésion est lente et bénigne, ne dépassant pas six mois. Dans la plupart des cas, la lésion siège sur la face ou sur les oreilles.

Les muqueuses sont rarement atteintes. Parfois, et dans une proportion non négligeable de cas, les lésions ulcérateuses de l'oreille provoquent une destruction importante du pavillon auriculaire.

### 13.1.2. Leishmaniose cutanée diffuse

Due elle aussi aux membres du complexe *Le. mexicana*, la leishmaniose cutanée diffuse du nouveau monde est assez semblable, cliniquement et anatomo-pathologiquement, à la leishmaniose à *Le. aethiopica*.

#### . Distribution géographique

Brésil, Venezuela, Équateur.

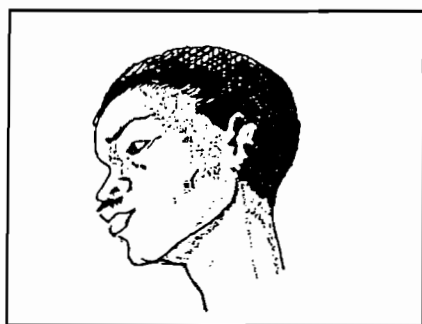
. Vecteur : *Lu. flaviscutellata*, *Lu. olmeca nociva*.

. Réservoirs : *Proechimys guyanensis*, *Oryzomys capito*, *Proechimys cuvieri*, *Potos flavus*, *Tamandua tetradactyla*, *Sciurus vulgaris*, *Didelphis marsupialis*, *Ghilander opossum*, *Metachirus nudicaudatus*, *Marmosa cinerea*, *Cerdocyon thous*.

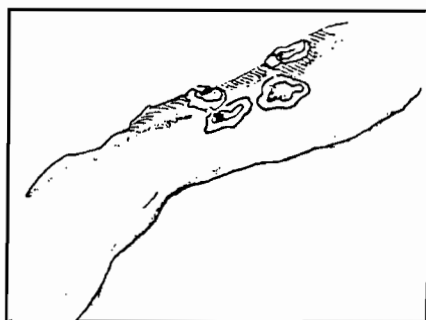
#### . Pouvoir pathogène pour l'homme

L'affection débute par des papules disséminées qui se transforment en plaques infiltrées ou en nodules multiples, desquamants, quelquefois bleuâtres rappelant le faciès léonin de la lèpre lépromateuse. La maladie épargne généralement les

## ULCERE DES CHICLEROS



Ulcère des chichleros



Leishmaniose diffuse

Figure 18 ■ Distribution géographique de l'ulcère des gommiers, dû à *L. mexicana* et aspect des lésions.

muqueuses. Elle ne revêt une forme diffuse que dans 30 % des cas. Et elle est assez réfractaire au traitement.

### 13.1.3. « Uta »

Due à *Le. peruviana* (sous-genre *Viannia*), l'affection se caractérise par une ou plusieurs lésions cutanées spontanément résolutive. Elle sévit en altitude dans les vallées sèches des Andes péruviennes. Le nom d'*Uta* est celui d'un saurien dont la peau ressemble aux lésions de l'*Uta*.

#### . Distribution géographique

En Équateur et au Pérou, l'« *Uta* » sévit dans les hautes vallées andines entre 1 200 et 3 000 mètres d'altitude et entre 2° et 13° de latitude sud. Elle existe sur les terres hautes du centre, dans les vallées intérieures et sur les versants occidentaux de la cordillère (figure 19).



Figure 19 ■ Distribution géographique de la leishmaniose cutanée du nouveau monde à *L. peruviana*.

#### . Description de la lésion

La leishmaniose cutanée des Andes se caractérise par une atteinte cutanée, unique ou multiple, évoluant naturellement vers la guérison sans donner de métastases. L'extension aux muqueuses peut se produire par contiguïté. Les victimes les plus atteintes sont les enfants et la maladie évolue spontanément vers la guérison.

**. Vecteurs<sup>57</sup>**

Il s'agit de *Lu. peruensis*, *Lu. verrucanum* et de *Lu. ayacuchensis*.

**. Réservoir animal**

Il est constitué de rongeurs sauvages (*Akodon*, *Phyllotis*, *Didelphis*), le chien et le rat *R. rattus* agissant comme réservoir périodestique.

**. Modalités de la transmission**

La transmission est saisonnière. Pendant la saison sèche, les vecteurs sont absents. Pendant la saison humide, dans les zones peuplées ou peu peuplées, les vecteurs sont toujours présents.

**13.1.4. « Buba » ou « Pian-bois »**

L'affection, due à *Le. guyanensis* (sous-genre *Viannia*), se manifeste sous forme d'ulcérations multiples périphériques, avec métastases par voie lymphatique.

**. Distribution géographique**

Pérou, Colombie, Brésil, Guyane française, Surinam, Équateur et Guyana (figure 20).



Figure 20 ■ Distribution géographique de la leishmaniose cutanée à *L. guyanensis*.

57. P. VILLASECA, A. LLANOS-CHENTAS, E. PEREZ et C.R. DAVIES. A comparative field study of the relative importance of *Lutzomyia pernensis* and *Lu. verrucanum* as vectors of cutaneous leishmaniasis « Uta » in the Peruvian Andes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993. **49** : 260-269.



### . Description des lésions

La piqûre infestante est peu ou pas douloureuse et la lésion se développe au point de piqûre, après 15 jours à un mois d'incubation silencieuse. La lésion débute par une papule érythémateuse, qui passe par le stade de vésicule ou s'ulcère directement. La base est indurée.

L'évolution se fait vers une augmentation de la taille et une dissémination de proche en proche ou par voie hématolymphatique. La forme classique du pian-bois correspond à une lésion centrale (maman-pian) ulcérée, entourée de plusieurs lésions secondaires, plus souvent nodulaires qu'ulcérées. La forme sporotrichoïde est une lymphangite parasitaire se présentant sous la forme d'un cordon lymphangitique induré, moniliforme et indolore.

### . Vecteurs<sup>58</sup>

Ils appartiennent au genre *Lutzomyia*<sup>59</sup> et sont :

Au Brésil	<i>Lu. umbratilis</i> , <i>Lu. anduzei</i> , <i>Lu. whitmani</i>
En Colombie	<i>Lu. umbratilis</i>
En Guyane française	<i>Lu. umbratilis</i>
En Guyana	<i>Lu. umbratilis</i> ?
Au Surinam	<i>Lu. umbratilis</i> ?

### . Réservoirs animaux

1. <i>Tamandua tetradactyla</i> (Fourmilier arboricole)	Brésil	2,2 % T. infestation
2. <i>Choloepus didactylus</i> (Paresseux à deux doigts)	Brésil	61,9 % T. «
3. <i>Didelphis marsupialis</i> (Opossum)	Guyane française	61,9 % T. « (11/31)
	Il s'agit d'un réservoir secondaire, mais en forêt équatoriale le T.I atteint 61,9 % (Amazonas-Brésil)	
4. <i>Proechimys guyanensis</i>	Il s'agit d'un hôte accidentel.	
« <i>cuvieri</i>	»	« «

### . Modalités de la transmission

Les personnes les plus exposées sont celles qui vivent en forêt (*figure 21*) ou qui y séjournent, surtout la nuit. En Guyane, 62 % des cas apparaissent entre les mois de janvier et d'avril (*figure 22*).

### . Diagnostic

La recherche des *Leishmania* fait appel à l'examen microscopique d'un frottis de pulpe cellulaire coloré par le Giemsa, à l'inoculation sur le dos des pattes du hamster, à la culture en milieu NNN avec typage des souches par l'étude du zymodème, couplée à celle de la densité du DNA nucléaire et kinétoplasmique.

La réaction de Montenegro faisant appel à une suspension antigénique de *L. amazonensis* est positive en 24 à 48 heures mais des anticorps circulants sont rarement décelés par les réactions séro-immunologiques classiques.

58. F.-X. PAJOT, F. LE PONT, B. GENTILE et R. BERSNARD. Epidemiology of leishmaniasis in French Guiana. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1982, 76 : 112-113.

59. F.-X. PAJOT, J.-P. CHIPPAUX, B. GÉOFFROY et J.-P. DEDET. La leishmaniose en Guyane française. Fluctuations saisonnières de la densité et du taux d'infection naturelle de *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *umbratilis* Waid et Fraiha, 1977 en forêt dégradée. *Cah. Orstom, Sér. Ent. Méd. Parasitol.* 1986, 24 : 191-198.

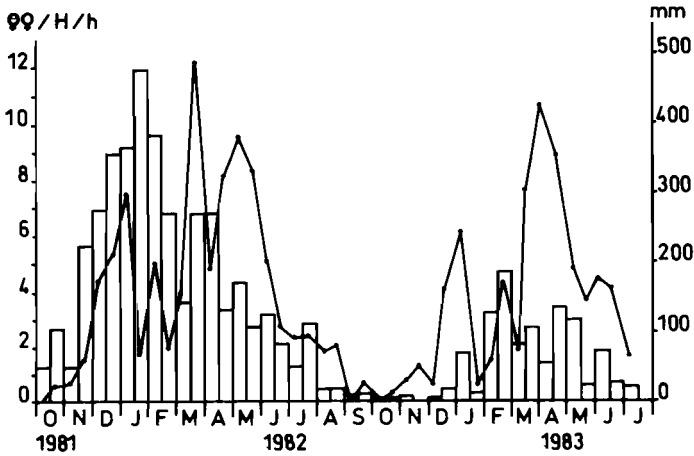


Figure 21 ■ Variation des populations agressives de *Lutzomyia umbratilis* (nombre de captures de femelles par Homme et par heure) au niveau du sol en forêt dégradée (histogramme) et fluctuations de la pluviométrie en mm (ligne continue) d'octobre 1981 à juillet 1983, d'après F.X. PAJOT, J.P. CHIPPAUX, B. GEOFFROY, J.P. DEDET. La leishmaniose en Guyane française. *Cah. Orstom, Sér. Ent. Méd. Parasitol.*, vol. XXIV, 1986, 24 : 191-198.

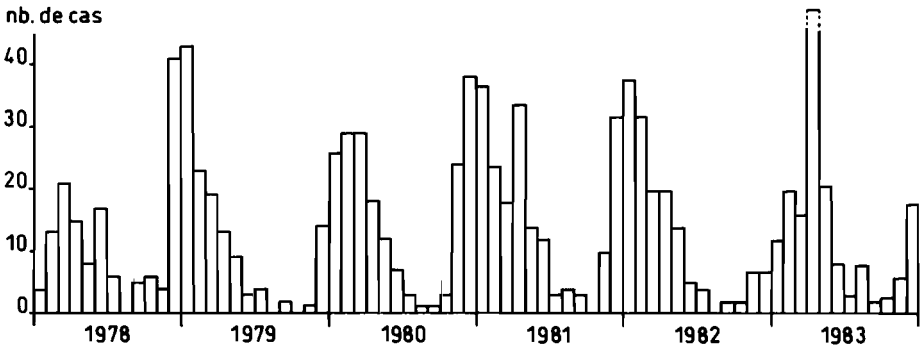


Figure 22 ■ Variations du nombre des cas de leishmaniose de type « pian-bois » observés chaque mois en Guyane Française de janvier 1978 à décembre 1983. Les cas les plus nombreux apparaissent pendant les 4 premiers mois de l'année. in : F.X. PAJOT et al. *Cah. Orstom, Sér. Ent. Méd. Parasitol.*, vol. XXIV, 1986, 24 : 191-198.

### . Traitement

Le Glucantime® et la Lomidine® utilisés par voie intramusculaire donnent de bons résultats<sup>60</sup>.

## 13.2. Leishmanioses cutanéomuqueuses

Ces affections portent les noms d'*Espundia*, d'ulcère de *Bejuco*. Elles débutent par une atteinte cutanée mais s'accompagnent souvent ensuite d'une atteinte muqueuse, mutilante et irréversible<sup>61</sup>. Les *Leishmania* qui les provoquent appartiennent au sous-genre *Viannia*.

### 13.2.1. L'*Espundia*

Due à *Le. braziliensis*, l'*Espundia* se caractérise par sa tendance à produire des métastases muqueuses par dissémination lymphatique ou sanguine, souvent à partir d'une cicatrice de lésion cutanée leishmanienne. Et l'incidence de ces cicatrices peut servir d'indice pour évaluer l'importance de la maladie dans la population.

#### . Distribution géographique

L'*Espundia* est très répandue en Amérique latine, où elle est rencontrée en Argentine, à Belize, en Bolivie, au Brésil, en Colombie, au Costa Rica, en Equateur, en Guyane française, au Honduras, au Mexique, au Panama, au Paraguay, au Pérou et au Vénézuéla<sup>62</sup>.

Au Brésil, de 1979 à 1986, 600 000 nouveaux cas ont été enregistrés (figure 23).

#### . Vecteurs et transmission

*Lu. wellcomei* est l'espèce dont le rôle vecteur est le mieux établi. D'autres espèces ont été trouvées naturellement infectées : *Lu. whitmani*, *Lu. spinicrassa*, *Lu. yucumensis*, *Lu. llanosmartinsi*, *Lu. carrerai carrerai*.

#### . Réservoirs

Les animaux réservoirs de *Le. braziliensis* sont les canidés, les équidés et les rongeurs domestiques (*Rattus*) et sauvages (*Akodon*, *Proechimys*).

#### . Pouvoir pathogène de *Le. braziliensis*

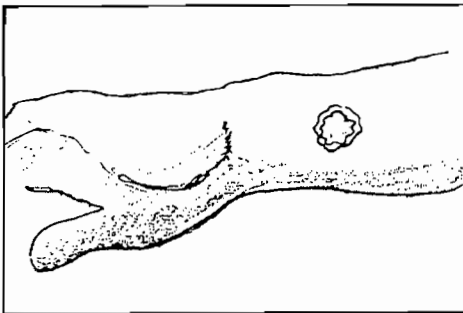
L'incubation de la maladie est comprise entre 1 et 3 mois. La lésion cutanée primaire peut se présenter sous trois aspects différents, nodulaire (non ulcérée, papillomaleuse), ulcéreuse (unique ou multiple, bourgeonnant et siégeant sur la face) et ulcérovégétant siégeant aux pieds.

60. R. PRADINAUD. Le traitement de la leishmaniose tégumentaire par la pentamidine en Guyane Française. *Méd. Trop.* 1994. **54** - **4bis**. 418-422.

61. L. DIMIER-DAVID, C. DAVID, M. MUNOZ, F. VARGAS, R. BUSTILLOS, L. VALDA et J.-P. DEDET. Particularité épidémiologiques, cliniques et biologiques de la leishmaniose cutanéomuqueuse en Bolivie. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993, **86** : 106-111.

62. J.-P. DEDET, J.-P. GUTHMANN, R. MELOGNO, J. CALMET, E. ROSALES, L. VALDA et M. CRUZ. Migration et leishmaniose cutanéomuqueuse en Bolivie et Pérou. *Bull. Soc. Patho. Exo. VI<sup>e</sup> Cong. Inter. Med. Trop Fort-de-France (Martinique).* 15-18 Nov. 1993. **86** : 424.

ESPUNDIA



Ulcère cutané



Espundia

Figure 23 ■ Distribution géographique des leishmanioses cutanéomuqueuses du complexe *L. brasiliensis* et aspect des lésions.

L'atteinte muqueuse, qui fait la gravité de la maladie, intéresse jusqu'à 5 % des sujets infestés. Les lésions nasales sont constantes, avec des granulomes placés à la partie antérieure du cartilage de la cloison et obstruction nasale, entraînant une hypertrophie (nez de tapir) puis un affaissement et un élargissement du nez. D'autres muqueuses peuvent aussi être atteintes (pharynx, palais, larynx et lèvre supérieure). Au stade final de la maladie, on observe des mutilations très importantes avec destruction du cartilage et des parties molles.

Les cas de leishmaniose à *L. braziliensis* rapportés en Guyane française se caractérisent par une atteinte limitée à la peau, sans invasion muqueuse<sup>63</sup>, semblable à celle que provoque *L. naiffi*, également présent en Guyane française<sup>64</sup>.

#### . Diagnostic

Les leishmanioses du Nouveau Monde dues au complexe *L. braziliensis* sont, de loin, les plus fréquentes et leur diagnostic est, le plus souvent, simplement clinique. Le diagnostic microscopique direct et les tests sérologiques sont utilisés, de même que la mise en culture de matériel provenant des biopsies. La PCR<sup>65</sup> (*Polymerase Chain Reaction*) et l'analyse immunohistochimique<sup>66</sup> sont les techniques les plus récentes.

#### . Traitement et prophylaxie

En dehors du traitement antileishmanien classique local et surtout général, qui permet d'éviter l'évolution vers une atteinte muqueuse, il convient de noter qu'il existe une prophylaxie possible des leishmanioses dues au complexe *Le. braziliensis*, faisant appel à une immunisation à l'aide d'une fraction antigénique glycoprotéique de 60 à 94 kDa extraite de leishmanies de culture<sup>67</sup>.

### 13.2.2. L'Ulcère de *Bejuco*

Provoquée par *Le. panamensis*, l'affection se caractérise par la présence de un ou plusieurs ulcères avec, fréquemment, des métastases le long des trajets lymphatiques. L'atteinte des muqueuses du rhinopharynx est signalée dans un petit nombre de cas (2 à 5 %). L'affection suscite l'apparition d'IgE et d'IgA spécifiques<sup>68</sup>.

#### . Distribution géographique

Les pays où est signalée l'affection sont l'Équateur<sup>69</sup>, la Colombie, le Costa Rica, l'Honduras, le Nicaragua, le Panama et le Venezuela (*figure 24*).

63. C.P. RACCURT, F. PRATLONG, B. MOREAU, R. PRADINAUD, J.P. DEDET. French Guyana must be recognized as an endemic area of *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. **89** : 3-72.

64. H. DARIE, M. DENIAU, F. PRATLONG, G. LANOTTE, A. TALARMIN, P. MILLET, R. HOUIN, J.P. DEDET. Cutaneous leishmaniasis of humans due to *L. (V) naiffi* outside Brazil. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995. **89** : 476-477.

65. M. LOPEZ, R. INGA, M. CAGALAYA et J. AREVALO. Diagnosis of *Leishmania* using the Polymerase Chain Reaction. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993. **49** : 348-35.

66. P. ESTERRE, S. GUERRET, P. RAVISSE, J.-P. DEDET et J.-A. GRIMAUD. Immunohistochemical analysis of the mucosal lesion in mucocutaneous leishmaniasis. *Parasite*. 1994. **1** : 305-309.

67. L. MONJOUR, O.A. SILVA, I. VOULDOUKIS, A.B. NEOGY, M.E.F. BRITO, S.P.B. SILHO et M.-L. JARDIN. Immunoprophylaxis in cutaneous leishmaniasis. *The lancet*. 1992, **340**, 1098-1099.

68. C.E. O'NEIL, M. LABRADA et N.G. SARAVIA. *Leishmania (Vianna) panamensis*-specific IgE and IgA antibodies in relation to expression of human tegumentary leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993. **49** : 181-188.

69. C. BARRERA, F. LE PONT, R. LEON, R.H. GUDERIAN, R. ECHEVERIA et J. MOUCHET. La leishmaniose tégumentaire en Equateur. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1994. **74** : 1-49.

## ULCERE DE BEJUCO



Figure 24 ■ Distribution géographique de la leishmaniose cutanéomuqueuse à *L. panamensis*.

#### . Vecteurs

La transmission est essentiellement associée aux travaux forestiers (forêt primaire) et les *Lutzomyia* vecteurs principaux sont *Lu. trapidoi* et, très probablement *Lu. ylephiletor*. *Lu. gomezi* et *Lu. panamensis* sont considérés comme des vecteurs possibles.

#### . Réservoirs (figure 25)

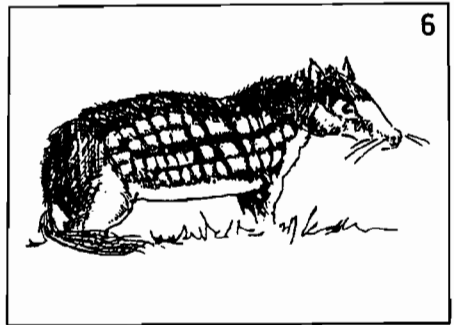
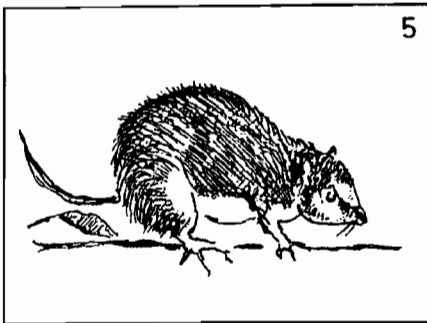
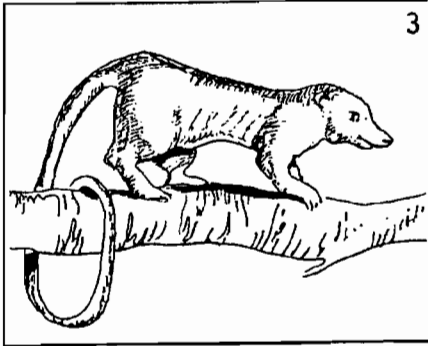
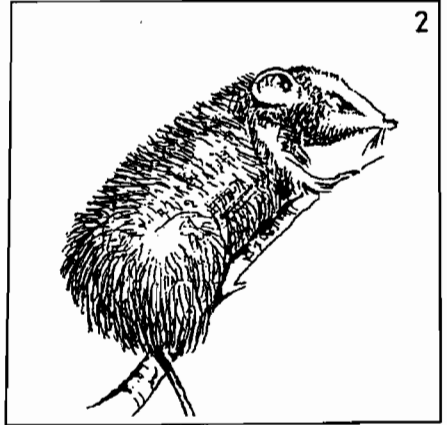
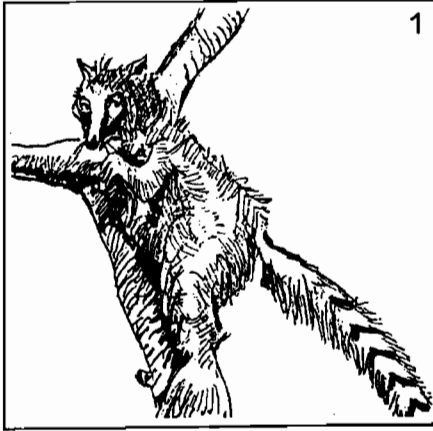
Le réservoir principal est *Choloepus hoffmanni*. Les animaux suivants sont sans doute des hôtes accidentels : *Bradypus variegatus* (Paresseux à trois doigts), *Akodon* sp. (rat épineux), *Rattus rattus*, *Proechimys semispinosus*, *Heteromys desmarestianus*, *Metachirus nudicaudatus*, *Didelphis marsupialis*, *Coendou* sp. et le chien *Canis familiaris*.

## 14. Perspectives thérapeutiques et de prévention

### 14. 1. Traitement avec interféron gamma<sup>70</sup>

Pour le traitement des leishmanioses, la chimiothérapie avec l'interféron gamma a été évoquée.

70. REBELA et E. FALCOFF (Institut Curie - Unité Inserm 196), R. BADARRO (Université de Bahia, Brésil) et MAUD BRANDELY (Roussel Uclaf). Résultats préliminaires interféron gamma. Institut Curie. Juin 1989. Paris. Conférence.



ESQUERDO, 91

Figure 25 ■ Quelques animaux réservoirs de leishmanioses Sud-américaines.

1. - *Nasua* (Coati) Procyonidé.
2. - *Didelphis* (Opossum) Marsupial.
3. - *Potos* (Kinkajou) Procyonidé.
4. - *Marmosa* (Sarigüe) Marsupial.
5. - *Proechimys* (Rongeur).
6. - *Dasyproctidé*.

## 14.2. Prévention, essais de vaccination<sup>71</sup>

Suite à des essais de vaccination expérimental chez les souris (grâce à l'analyse antigénique des leishmanies), deux molécules potentiellement utilisables comme vaccins ont été retenues : la glycoprotéine de surface des protomastigotes (gp63) et des lipophosphoglycane (LPG). La gp63 de *L. mexicana* a été la seule à entraîner une stimulation de lymphocytes des malades sensibilisés ou convalescents. L'analyse des épitopes T des gp63 a révélé plusieurs domaines immunodominants. Et les peptides synthétiques exacerbent ou induisent de façon variable la réponse immunoprotectrice<sup>72</sup>.

## 14.3. Oligonucléotides antisens et contrôle des *Leishmania*<sup>73</sup>

Certaines particularités de l'expression génique des *Leishmania* pourraient permettre de contrôler leur développement. Les leishmanies présentent en effet un mode d'expression particulier de leur gènes qui se traduit par la présence à l'extrémité 5' de tous les ARNm d'une séquence conservée, longue de 39 nucléotides, appelée mini-exon. Cette séquence peut être utilisée comme cible pour des oligonucléotides antisens : l'association du mini-exon avec la séquence complémentaire peut altérer le décodage de l'information génétique et, par conséquent, la synthèse des protéines du parasite. Il s'agit d'une approche d'inhibition sélective reposant sur l'interaction de deux séquences d'acides nucléiques complémentaires. Dans la mesure où la séquence mini-exon n'est pas présente dans le génome humain, les oligonucléotides antisens peuvent conduire à une nouvelle voie thérapeutique<sup>74</sup>.

---

71. Un vaccin pourrait être mis au point dans le futur. B. LAGARDIÈRE. Vaccins du futur. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1991. **84** : 931-932.

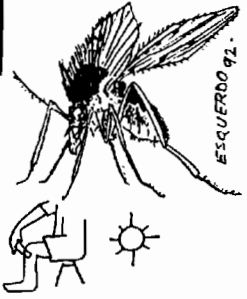
72. A. JARDIM et al. *J. Exp. Immunology.* 1991. **147** : 3538-3544.

73. C. RAMAZEILLÈS, R.K. MISHRA, S. MOREAU, E. PASCOLO et J.-J. TOULMÉ. Antisense phosphorothiolate oligonucleotides : selective killing of the intracellular parasite *Leishmania amazonensis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) Biochemistry.* 1994. **91** : 7859-7863.

74. J.-J. TOULMÉ. Expression génique chez *Leishmania* et particularités qui pourraient permettre de contrôler leur développement. *Médecine et Armées.* 1994. **24** : 85-88.



## LEISHMANIOSES DU NOUVEAU MONDE LUTTE CONTRE LES PHLÉBOTOMES



### EVALUATION ET MESURES

#### 1. Captures

- agents de terrain travaillant, deux à deux, choisis et recrutés dans la population locale, et ayant guéri d'une parasitose antérieure, à effectuer de jour
- phlébotomes exophiles



▶ résultats:  $\text{nbre. de Phle.} \times \text{personne} \times \text{heure}$

#### 2. recherche active dans les logements

- une fois par semaine, le même jour
- phlébotomes endophiles

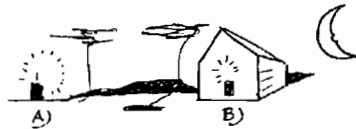


▶ résultats:  $\text{nbre de Phl} \times \text{jours}$

#### 3. pièges lumineux (CDC)

servent pour :

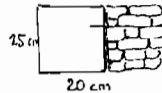
- A) exophiles
- B) endophiles



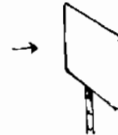
▶ résultats:  $\text{nbre. de Phl.} \times \text{piège et per nuit}$

#### 4. pièges adhésifs quantitatifs

- Avec des papiers ou cartons 25 cm x 30 cm
- On utilise le même nombre de morceaux de papier
- Laver les phlébotomes avec solution alcaline (avec une trace de détergent)



— imprégné d'huile de ricin ou d'huile de moteur



← Double exposition →

▶ résultats =  $\text{nbre. de Phl.} \times \text{m}^2 \text{ de papier et } \times \text{nuit}$

### LUTTE CHIMIQUE

#### INSECTICIDES

• DIAZINON: traitement des ordures. 40g/l. (4%)

• MALATHION: épandage plus fréquent 2g/m<sup>2</sup>/1-4 mois

(CDC) Communicable Disease Centers (USA)

Figure 26

# VI

## TOXOPLASMOSE

C. Ripert

### 1. Définition

La toxoplasmose (CIM 130) est une anthroponose cosmopolite due à une coccidie : *Toxoplasma gondii* Nicolle et Manceaux, 1909. La maladie humaine, décrite par Janku (1923) à Prague<sup>1</sup> et par Wolf et Cowen (1937) aux États-Unis<sup>2</sup> fut d'abord considérée comme une maladie congénitale rare. Ce n'est que plus tard, grâce au développement des techniques séro-immunologiques, que nos connaissances dans le domaine de cette parasitose se sont considérablement étendues.

Le cycle évolutif de *T. gondii* comporte une phase de reproduction sexuée qui s'effectue chez les carnivores (chat) et une reproduction asexuée, observée chez de nombreux mammifères mais aussi chez des oiseaux.

L'affection reste le plus souvent latente. Elle n'est patente que chez certains sujets non-immunisés, les nouveau-nés infestés *in utero* ou les immunodéprimés.

### 2. Historique

*Toxoplasma gondii* a été découvert en 1908 à l'Institut Pasteur de Tunis par Nicolle et Manceaux chez un rongeur sauvage, *Ctenodactylus gundi*, et retrouvé depuis chez un très grand nombre d'espèces animales. Piekarski a relevé dans la littérature mondiale 24 espèces considérées comme différentes et placées dans le genre *Toxoplasma*. Mais il semble que ces différentes espèces soient synonymes, identiques à l'espèce unique *T. gondii*.

Le premier cas humain de toxoplasmose a probablement été rapporté par Janku, en 1923, chez un enfant atteint de microphthalmie et de chorioretinite

---

1. J. JANKU. Die Pathogenese und pathologische Anatomie des sogenannten angeborenen Kolobos des gelben Fleckes im normalen Grossen sowie im mikrophthalmischen Auge mit Parasitenbefund in der Netzhaut. *Csl. Parasitologie*, 1959. 6 : 9-57. Réédition du travail publié in *Casopis Lékaru*, Ceskych, 1923.

2. A. WOLF et D. COWEN. Granulomatous encephalomyelitis due to an encephalitozoon: a new protozoan disease of man. *Bull. Neurol. Ins. N.Y.* 1937. 6 : 306.

mais ce n'est qu'en 1937 que Wolf et Cowen reconnaissent l'importance de la maladie. Ils considèrent la parasitose comme une maladie congénitale. Depuis, de nombreuses formes de la toxoplasmose ont été décrites. Le cycle évolutif ne fut découvert qu'en 1967 par Hutchinson. Frenkel, Work et Siim, en 1969, montrent que le parasite est un sporozoaire voisin des coccidies.

### 3. Répartition géographique

La toxoplasmose a été mise en évidence avec certitude, aussi bien parasitologiquement que séroépidémiologiquement, dans de nombreux pays d'Europe, d'Afrique, d'Amérique ou d'Australie. L'affection apparaît donc ubiquitaire lorsqu'on évalue sa séro-prévalence, dans les populations humaines ainsi que pour de nombreuses espèces animales (cf. § 9).

## 4. Classification, morphologie et biologie

*Toxoplasma gondii* est un protozoaire intracellulaire obligatoire appartenant au phylum des Apicomplexa, à l'ordre de Coccidiiidae et à la famille des Eimeriidae.

### 4.1. Formes évolutives

Les toxoplasmes parasitent les animaux à sang chaud et sont endocellulaires. Ils peuvent coloniser n'importe quel type de cellule mais on les rencontre de préférence au niveau du système réticulo-endothélial et du névraxe. Ils existent sous trois formes évolutives<sup>3</sup> :

– les **tachyzoïtes** en croissants, mononuclés, mesurant 5 à 7  $\mu\text{m}$  de long, parasitant avec prédilection diverses cellules du système réticulo-endothélial à l'intérieur desquelles ils se multiplient activement sur un mode asexué par endodyogénie (*figure 1*) ;

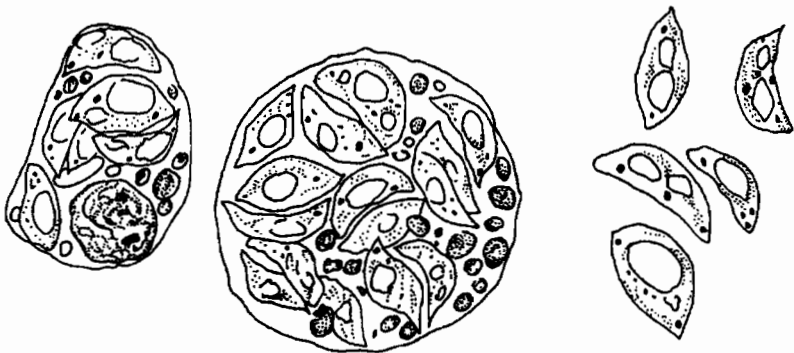


Figure 1 ■ Tachyzoïtes de *T. gondii* dans l'exudat péritonéal de souris

3. B. FORTIER et J.-F. DUBREMETZ. Structure et biologie de *Toxoplasma gondii*. *Méd. Mal. Infect.* 1993. 23 : n° spéc., 148-153.

– les **bradyzoïtes**, semblables aux précédents mais plus petits, présentant un métabolisme très ralenti à l'intérieur des kystes (*figure 2*) ;

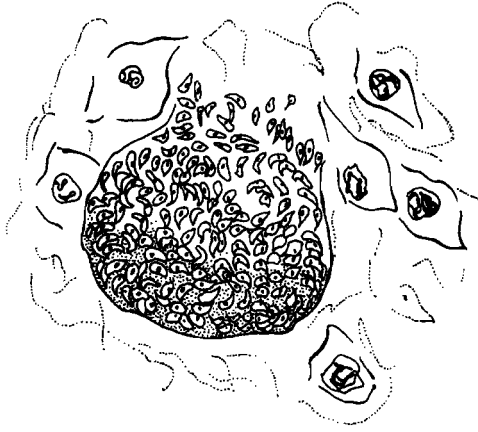


Figure 2 ■ Bradyzoïtes de *T. gondii* à l'intérieur d'un kyste (cerveau d'un enfant mort de toxoplasmose)

– les **sporozoïtes**, situés à l'intérieur des oocystes, issus de la reproduction sexuée du parasite qui s'effectue uniquement chez l'hôte définitif (*figure 3*). Le seul hôte définitif actuellement connu est le chat. Mais, dans de nombreuses régions du monde où il n'y a pas de chats, la toxoplasmose existe néanmoins. Divers carnivores en sont probablement le réservoir.

Les tachyzoïtes (*figure 4*) sont fragiles et détruits par les anticorps circulants. Les kystes (*figure 5*) apparaissent dès l'instauration de l'immunité humorale et sont, par contre, très résistants. Les oocystes, éliminés non sporulés avec les excréments de l'hôte définitif, mûrissent dans le sol et représentent la forme de résistance dans le milieu extérieur.

#### 4.2. Cycle évolutif

Les oocystes sont éliminés avec les selles du chat infesté par ingestion de trophozoïtes ou de kystes de ce parasite. Quand les souris porteuses de kystes dans le cerveau sont ingérées par des jeunes chats, trois à cinq jours plus tard apparaissent des schizontes, des macro- et des microgamétocytes dans les cellules épithéliales de l'intestin, surtout au niveau de l'iléon. Des oocystes peuvent être décelés dans les selles. Si le chat absorbe des trophozoïtes, la période de latence est de 8 à 10 jours, de 21 à 24 jours si l'on fait absorber des oocystes provenant des selles. La formation de kystes dans le cerveau et les muscles chez les carnivores constitue un moyen supplémentaire de transmission de la toxoplasmose, mais ce serait le chat (ou d'autres carnivores) qui assurerait le cycle complet<sup>4</sup>.

4. J.K. FRENKEL, J.P. DUBEY et N.L. MILLER. *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science*, 1970. **167** : 893-896.

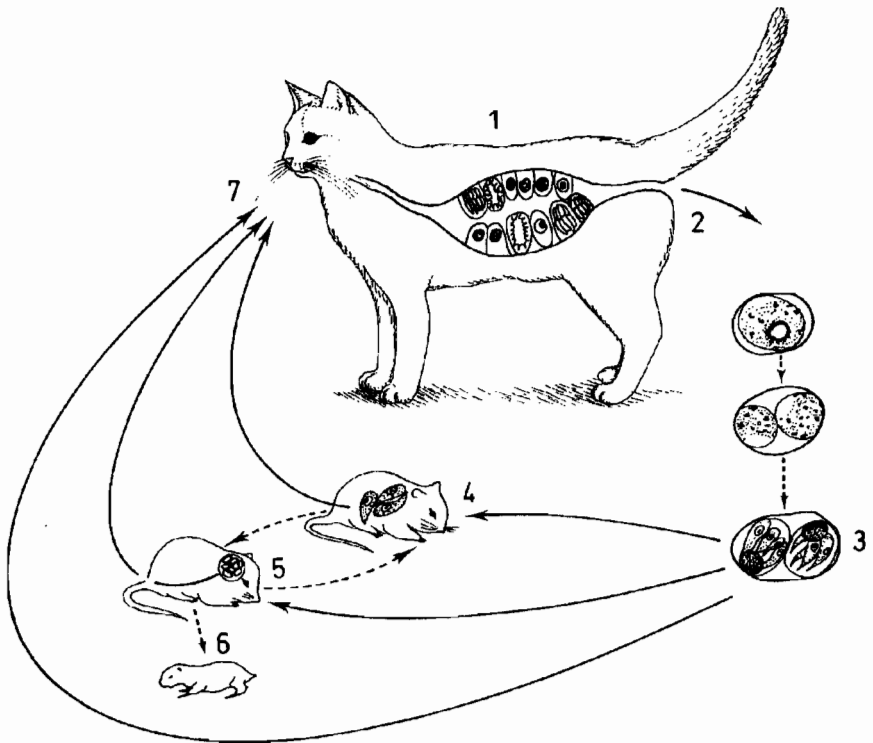


Figure 3 ■ Cycle évolutif de *T. gondii* (d'après FRENKEL, 1970) :

- 1 : schizontes, macro- et microgamétocytes dans les cellules épithéliales de l'intestin du chat.
- 2 : sporogonie dans les matières fécales du chat (3 à 4 jours).
- 3 : oocyste (2 sporoblastes contenant 4 sporozoïtes).
- 4 : infection aiguë de la souris par ingestion d'oocystes.
- 5 : infection chronique de la souris (kystes intracérébraux), cannibalisme des souris.
- 6 : infection congénitale.

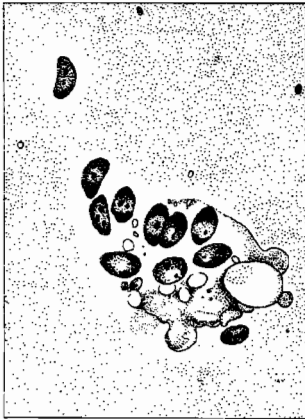


Figure 4 ■ Cellule de l'exudat péritonéal de souris libérant des tachyzoïtes



Figure 5 ■ Coupe d'un pseudokyste à toxoplasme dans le cerveau d'un rat

### 4.3. Virulence des souches

Une soixantaine de souches de *Toxoplasma gondii* isolées dans les laboratoires par passage sur l'animal ou en culture de cellules, puis stockées par cryo-conservation, sont actuellement répertoriées. Parmi elles, 35 isolats<sup>5</sup> ont fait l'objet d'études comparées, isoenzymatiques et biologiques. Ils se répartissent en deux groupes selon leur virulence pour la souris, animal qui sert de référence.

Les souches virulentes telles que la souche La (*Westphal Z. Tropenmed. Parasit.* 1958. **9**: 217-224) ou la souche KB (Sabin. *Exp. Parasitol.* 1976. **39**: 365-376) sont caractérisées par le fait qu'elles tuent la souris en moins de 10 jours (4 à 5 jours en moyenne) après inoculation par voie intrapéritonéale, avec production d'une ascite contenant de nombreuses cellules libérant des tachyzoïtes. Les souches sont ainsi entretenues par inoculation intrapéritonéale de liquide d'ascite provenant d'une souris infestée. Ces souches virulentes peuvent aussi être conservées par inoculation intra-péritonéale de tachyzoïtes d'ascite de souris au rat, qui développe alors des kystes cérébraux, et qui assure une survie prolongée de l'animal et une conservation de la souche. Elle peut être récupérée sous sa forme virulente par injection intrapéritonéale de broyat de cerveau du rat à la souris.

Les souches chroniques sont kystogènes et elles permettent, telle la souche Prugniald (Martron *et al. Limousin Médical*, 1965. **53**: 3-7), une survie prolongée de la souris en l'absence de toute symptomatologie. Certains auteurs distinguent encore une troisième catégorie d'isolats regroupés dans une catégorie de souches dites subaiguës, tuant la souris en quelques semaines ou quelques mois<sup>6</sup>.

### 4.4. Cultures cellulaires

Différents milieux cellulaires ont été utilisés afin de définir le type de cellules le plus adapté à la culture des toxoplasmes.

#### 4.4.1. Lignées cellulaires utilisables

Cook et Jacobs<sup>7</sup> ont montré que les toxoplasmes de la souche RH pouvaient détruire la majorité des types cellulaires en 5 à 8 jours : cellules He-La (*figure 6*) cellules KB ; cellules issues d'embryon de poulet, de souris et de rat ; cellules issues de rein de chat, de rate de singe ; cellules macrophagiques...

Le temps nécessaire au parasite pour sa pénétration à l'intérieur des cellules (tachyzoïtes de la souche RH) semble très court. Après un contact de 30 minutes, un nombre important de tachyzoïtes aurait déjà pénétré dans les cellules en nombre suffisant pour causer leur lyse en 6 à 8 jours. Ceci est constaté pour la majorité des cellules utilisées. Après un contact de 5 heures, quelques toxoplasmes demeurent dans le milieu surnageant mais ils ont perdu leur caractère infestant.

5. M.-L. DARDÉ, B. BOUTEILLE, M. PESTRE-ALEXANDRE. Isoenzyme analysis of 35 *Toxoplasma gondii* isolates. *J. Parasitol.* 1992. **78**: 786-794.

6. M.-L. DARDÉ, B. BOUTEILLE, M. PESTRE-ALEXANDRE. Study of genetic polymorphism of *Toxoplasma gondii* through isoenzyme analysis, in *Toxoplasmosis* (Springer Verlag-Berlin). *NATO ASI Series*, 1993. **78**: 9-17.

7. K. COOK, L. JACOBS. Cultivation of *Toxoplasma gondii* in tissue cultures. *J. Parasit.* 1958. **44**: 172-182.

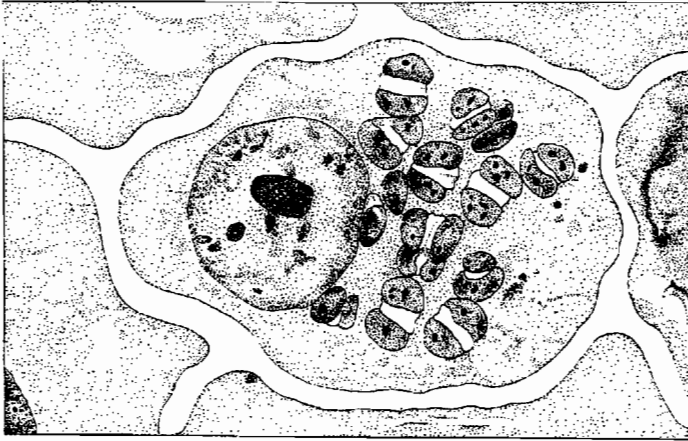


Figure 6 ■ Toxoplasmes en culture dans une cellule He-La, in : C. RIPERT : *Étude des tests séroimmunologiques de la toxoplasmose*. Thèse médecine, (Bordeaux), 1961. n° 26. 111 p. 6 fig.

Cette pénétration rapide des tachyzoïtes à l'intérieur de toutes les cellules autorise des changements de milieu après un temps de contact bref.

Hugues *et al.*<sup>8</sup> comparent le développement de la souche RH sur différentes lignées cellulaires :

- cellules Vero : lignée continue obtenue par transformation de cellules de rein de singe ;
- cellules MRC<sub>5</sub> : lignée diploïde humaine (poumon embryonnaire) ;
- cellules HEP-2 ;
- cellules AGMPK (*African Green Monkey Primary Kidney*) : cellules de primo explantation.

Les cellules Vero et MRC<sub>5</sub> permettent une bonne multiplication des tachyzoïtes : 100 % sont viables après 4 jours. Lors de cultures sur MRC<sub>5</sub>, les cellules contaminantes, représentées par les cellules hôtes détachées du tapis, sont moins nombreuses dans le surnageant. Ceci permet d'obtenir une source de toxoplasmes plus pure.

En France, les cellules généralement utilisées par les différentes équipes sont des cellules de la lignée MRC<sub>5</sub>, cellules fibroblastiques embryonnaires humaines (Biomérieux).

#### 4.4.2. Modalités et températures de culture

Les cultures doivent être maintenues en milieu humide et en atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub> (5 à 6 %). La température joue un rôle dans la multiplication de *Toxoplasma gondii*. Elle est optimale pour la croissance de 35 à 37 °C.

À 22 °C, la croissance du protozoaire est ralentie puisque le tapis cellulaire n'est détruit qu'au bout de 28 jours (6 à 8 jours à 37 °C). Cette température pourrait permettre le maintien de souches *in vitro* en évitant les repiquages successifs

8. H. P. HUGUES, L. HUDSON, D. G. FLECK. *In vitro* culture of *Toxoplasma gondii* in primary and established cell lines. *Int. J. Parasit.* 1986. 16 : 317-322.

et les changements de milieu. À 4 °C, il n'existe aucune activité de multiplication des toxoplasmes après 30 jours de culture. De plus, les cultures ne sont plus infectantes pour la souris.

#### 4.4.3. Milieux de culture

Il existe de nombreux milieux de culture définis. Tous comportent les acides aminés essentiels, des facteurs vitaminiques, des sels minéraux indispensables ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{PO}_4\text{H}^{2-}$ ,  $\text{CO}_3\text{H}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), un élément énergétique (glucose) et un indicateur de pH (rouge de phénol). Selon les exigences, les milieux de base sont enrichis.

Les milieux les plus fréquemment utilisés sont le milieu de Hanks (solution saline équilibrée), le milieu RPMI (*Roswell Park Memorial Institute*) 1640, le milieu BEM (*Basal Eagle Medium*) et le milieu MEM (*Minimum Essential Medium*), qui donne d'excellents résultats pour la culture des cellules MRC 5.

#### 4.4.4. Composition du milieu MEM<sup>9</sup> (*Minimum Essential Medium*), synthétique, comprenant :

- **Sels minéraux** :  $\text{CaCl}_2$ ,  $2\text{H}_2\text{O}$  : 265 mg/l,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  : 200 mg/l, KLI : 400 mg/l,  $\text{NaHCO}_3$  : 2 200 mg/l, NaCl : 6 800 mg/l,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  : 158 mg/l.
- **Acides aminés** : L Arginine HCl : 126 mg/l, L Cystine  $2\text{HCl}$  : 31,2 mg/l, L Glutamine : 292 mg/l, L Histidine : 31 mg/l, L Isoleucine : 52,5 mg/l, L Leucine : 52,5 mg/l, L Lycine HCl : 73 mg/l, L Méthionine : 15 mg/l, L Phénylalanine : 33 mg/l, L Thréonine : 48 mg/l, L Tryptophane : 10 mg/l, L Tyrosine : 36 mg/l, L Valine : 47 mg/l.
- **Vitamines** : D Biotine 1 mg/l, D Pantothénate de Ca : 1 mg/l, Choline (HCl) : 1 mg/l, Acide folique : 1 mg/l, I Inositol : 2 mg/l, Nicotinamide : 1 mg/l, Pyridoxal HCl : 1 mg/l, Riboflavine : 01 mg/l, Thiamine HCl : 1 mg/l.
- **Autres constituants** : Glucose : 1 000 mg/l, Rouge de phénol : 10 mg/l.

Il est nécessaire d'ajouter des facteurs de croissance par le biais de sérums animaux (sérum de veau fœtal, la plupart du temps, à concentration de 5 à 20 %). Le sérum de veau doit être décomplémenté, soit classiquement 30 minutes à 56 °C, soit 60 minutes à 60 °C afin d'éliminer des substances qui peuvent lyser les toxoplasmes de façon non spécifique et qui persistent après 30 minutes à 56 °C<sup>10</sup>. Le sérum de veau fœtal (SVF) peut être remplacé par des substituts de sérum<sup>11</sup>.

Des antibiotiques peuvent être ajoutés au milieu. Les plus couramment utilisés sont la pénicilline, la streptomycine et la kanamycine. Ils ne semblent pas modifier le développement des cultures.

9. Milieu Biomérieux pour cultures cellulaires Réf. 82202 - Rajouter  $\text{NaHCO}_3$  ( 2 200 mg/ml) au dernier moment.

10. R.L. HOFF, J.P. DUBEY, A.-M. BEHBEHANI, J.K. FRENE-FRENKEL. *Toxoplasma gondii* cysts in cell culture. *J. Parasit.* 1977. **63** : 1121-1124.

11. M.-H. BESSIÈRES, C. ROQUES, A. BERREBI, C. LLAURO, J.-P. SEGUELA. Isolement de *Toxoplasma gondii* par culture cellulaire du sang fœtal. *Bull. Soc. Franç. Parasitol.* 1987. **5** : 25-32.



#### 4.4.5. Résultats des cultures

La culture cellulaire sur cellules fibroblastiques<sup>12</sup> (MRC 5) apparaît comme une méthode sensible de diagnostic parasitologique. La souche RH, de forte virulence chez l'animal, est caractérisée par une pénétration rapide à l'intérieur des cellules hôtes, une multiplication aboutissant dans la majorité des cas à une lyse cellulaire en moins de 8 jours et par l'absence de kystes sur la majorité des cellules et dans des conditions normales de culture.

Les souches kystogènes, de moindre virulence, ont *in vitro* une croissance plus lente. La majorité des études concluent à la formation *in vitro* de kystes identiques à ceux formés dans le cerveau de souris infestées. La présence de kystes serait liée à un développement moins rapide des parasites. Il n'existe pas de différence, en culture cellulaire, entre les souches kystogènes<sup>13</sup> de *T. gondii*.

#### 4.5. Structure moléculaire

*T. gondii* est une véritable mosaïque antigénique composée de plus d'un millier de molécules dont quelques unes sont connues. On distingue les antigènes somatiques (membranaires et cytoplasmiques) et les antigènes métaboliques. Leur analyse fait appel à la technique du *western blot*<sup>14</sup> :

La technique de *western blotting* (immunotransfert) de Towbin *et al.* 1979 associe la combinaison du pouvoir de séparation de l'électrophorèse à la grande spécificité de l'immunodétection. Elle permet de séparer les constituants antigéniques et de connaître leur poids moléculaire, par analogie en faisant migrer en même temps sur la même bande des protéines de référence de poids moléculaires bien déterminés (myosine : 205 kDa, albumine bovine : 85 kDa, ovalbumine : 47 kDa, lysozyme : 20 kDa...). L'extrait protéique est séparé par électrophorèse sur gel d'acrylamide et les empreintes des protéines ainsi séparées sont transférées (par simple diffusion de contact ou électrophorétiquement) sur une membrane de nitrocellulose, puis révélées (puisque ce sont des fractions antigéniques) par des anticorps monoclonaux conjugués à une enzyme ou radiomarqués. Le *western blot* est l'une des techniques les plus précises d'identification des antigènes. Elle peut aussi servir à l'identification des anticorps (sérodiagnostic).

Les principales molécules de surface du parasite sont 4 protéines ; P43, P35, P30 et P22. La protéine P30, protéine majeure membranaire (de poids moléculaire 30 kD) est la plus abondante, représentant 5 % des protéines totales de *T. gondii*. Elle est spécifique du stade tachyzoïte et induit une réponse immunitaire rapide et constante au cours de la primo-infestation toxoplasmique et de la

12. M.-L. DARDÉ, B. BOUTEILLE, M.-J. LEBOUTET, A. LOUBET, M. PESTRE-ALEXANDRE. *Toxoplasma gondii* : étude des formations kystiques observées en culture de fibroblastes humains. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* 1989. **64** : 403-411.

13. A.-G. CHARTOIS LÉAUTÉ. *Culture cellulaire de Toxoplasma gondii. Application du diagnostic anténatal de toxoplasmose congénitale*. Thèse médecine (Bordeaux II), 1990. n 8086. 81 p. 1 fig.

14. J. HAFID, H. RABERIN, Z.-Y. AKONO, R. TRAN MANH SUNG. Antigènes circulants de *Toxoplasma gondii*. *Bull. Soc. Franç. Parasitologie*. 1994. **12** : 143-148.

toxoplasmose congénitale (sécrétion d'anticorps de classe M, A, E, G anti-P30<sup>15, 16, 17</sup>. Elle stimule les clones lymphocytaires CD4 et CD8 et l'activité macrophagique<sup>18</sup>. La protéine P30 pourrait aussi susciter une certaine protection chez la souris. Il s'agirait d'une protéine servant de ligand vis-à-vis d'un récepteur membranaire de la cellule hôte<sup>19</sup>. L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-P30 bloque la pénétration du tachyzoïte dans la cellule. La P30 est utilisée dans de nombreuses méthodes de sérodiagnostic.

Les antigènes métaboliques ou *Excreted-Secreted Antigen* (ESA) sont sécrétés puis excrétés par le parasite et constituent la majorité des antigènes circulants (90 %) <sup>20</sup>. Parmi ces molécules, le *Penetration Enhancing Factor* (PEF) est une hyaluronidase qui participe à la pénétration du tachyzoïte dans la cellule hôte. D'autres protéines P23 et P28 jouent un rôle dans l'immunité antitoxoplasmique (stimulation des lymphocytes T). Les ESA sécrétés par les bradyzoïtes sont le facteur essentiel d'entretien de l'immunité au cours de la toxoplasmose chronique. Les tachyzoïtes et les bradyzoïtes sécrètent des ESA ayant des profils électrophorétiques différents mais possédant néanmoins quelques épitopes communs.

De nombreuses molécules sont exprimées aux différents stades évolutifs du parasite, notamment à sa surface. C'est ainsi que sont actuellement connues des protéines spécifiques du stade tachyzoïte (P22 - P30 - P35) et du stade bradyzoïte (P18 - P21 - P34 - P36).

Des variations moléculaires entre souches de *T. gondii* ont été décrites mais elles ne semblent pas concerner les molécules utilisées pour le sérodiagnostic (P30). Ces modifications pourraient avoir un lien avec les différences de virulence observées entre les nombreuses souches du parasite.

## 5. Immunité anti-*Toxoplasma gondii*

Les mécanismes immunitaires impliqués dans la toxoplasmose, tant humaine qu'expérimentale, reposent sur des facteurs humoraux et cellulaires.

### 5.1. Immunité humorale

Les anticorps circulants sont des marqueurs de l'infection toxoplasmique et permettent ainsi le diagnostic de cette maladie. Ils représentent aussi un moyen de défense de l'organisme contre le parasite (lyse en présence de complément

15. P. PARTANEN, H.J. TURUNEN, R.T.A. PAASIVUO, P.O. LEINIKKI. Immunoblot analysis of *Toxoplasma gondii* antigens by human immunoglobulins G, M and A antibodies at different stages of infection. *J. Clin. Microbiol.* 1984. **20** : 133-135.

16. J. HUSKINSON, P. THULLIEZ, J.S. REMINGTON. *Toxoplasma* antigens recognized by human immunoglobulin A antibodies. *J. Clin. Microbiol.* 1990. **28** : 2632-2636.

17. I. GODARD, F. DARCY, D. DESLEE, J.-P. DESSAINT, A. CAPRON. Isotypic profiles of antibody responses to *Toxoplasma gondii* infection in rats and mice : kinetic study and characterization of target antigens of immunoglobulin A antibodies. *Infect. Immun.* 1990. **58** : 2446-2451.

18. L.H. KASPER, I.A. KHAN. Role of P30 in host immunity and pathogenesis of *Toxoplasma gondii* infection. *Res. Immunol.* 1993. **144** : 45-48.

19. J. GRIMWOOD, J.E. SMITH. *Toxoplasma gondii* : the role of a 30 kDA surface protein in host cell invasion. *Exp. Parasitol.* 1992. **74** : 106-111.

20. M.-F. CESBRON-DELAWARE, A. CAPRON. Excreted/secreted antigens of *Toxoplasma gondii*. Their origin and role in the host-parasite interaction. *Res. Immunol.* 1993. **144** : 41-44.

des tachyzoïtes extracellulaires – phénomène d'opsonisation). Le transfert passif de sérum anti-*T. gondii* confère, chez la souris, une protection uniquement vis-à-vis des souches de faible virulence. Une forte réponse anticorps semble favoriser la formation de kystes intracérébraux<sup>21</sup>.

## 5.2. Immunité cellulaire

Elle est le facteur majeur de résistance dans la lutte contre le toxoplasme et fait intervenir les lymphocytes T, les macrophages et les cellules *Natural Killer* (NK)<sup>22</sup>.

### 5.2.1. Les lymphocytes T

La proportion de lymphocytes T auxiliaires de phénotype CD4 et cytotoxiques de phénotype CD8 varie au cours de la toxoplasmose. Les CD8 prédominent en phase aiguë alors que les CD4 sont plus nombreux à la phase chronique de la maladie<sup>23</sup>.

Les CD4 activés par certains antigènes parasitaires (P30 et ESA essentiellement) interviennent par 3 mécanismes :

- coopération avec les lymphocytes B, pour favoriser la production d'anticorps ;
- production d'interleukine 2 (IL2), qui permet la prolifération des cellules cytotoxiques ;
- sécrétion d'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ) agissant sur les macrophages.

Les CD8 agissent principalement dans la réponse immunitaire protectrice anti-toxoplasmique :

- par lyse directe des cellules infectées ;
- par sécrétion d'IFN  $\gamma$  (mécanisme le plus important).

### 5.2.2. Les macrophages

Ils constituent la cible privilégiée de la multiplication des toxoplasmes. Leur stimulation par l'IFN  $\gamma$  leur permet de détruire les tachyzoïtes intracellulaires ou de limiter leur multiplication grâce à des mécanismes, oxygénodépendants ou non.

L'immunité cellulaire au cours de la toxoplasmose peut se résumer ainsi<sup>24</sup> :

- l'activation des CD4 par les antigènes parasitaires induit la prolifération des CD8 par l'intermédiaire de l'IL2 ;
- les CD8 activés produisent de l'IFN  $\gamma$  qui va stimuler l'activité parasitologique des macrophages.

L'IFN  $\gamma$  est la principale cytokine impliquée, aussi bien dans la résistance contre une nouvelle infestation que dans le contrôle de l'infection chronique. Le lymphocyte CD8 représente la principale cellule effectrice.

21. F.-S. RIZVI, J. AUTHEMAN, M.-J. FRACHETTE, C. CAILLET. Mécanismes de l'immunité dans la toxoplasmose humaine et expérimentale. *Méd. Mal. Infect.* 1993. **23** : n spéc. 154-161.

22. C.S. PAVIA. Protection against experimental toxoplasmosis by adoptive immunotherapy. *J. Immunol.* 1986. **137** : 2985-2990.

23. P. HERION, R. SAAVEDRA. Human T-cells clones as tools for the characterization of the cell-mediated immune response to *Toxoplasma gondii*. *Res. Immunol.* 1993. **144** : 71-72.

24. E.Y. DENKERS, A. SHER, R.T. GAZZINELLI. CD8 + T-cell interactions with *Toxoplasma gondii* : implications for processing of antigen for class - I - restricted recognition. *Res. Immunol.* 1993. **144** : 51-57.

Une réactivation toxoplasmique expérimentale peut être induite chez la souris par injection d'anticorps anti-IFN  $\gamma$  ou anti-CD8 alors que la déplétion en CD4 ne permet pas de lever l'immunité préexistante. Au cours de l'infection par le VIH, la rechute d'infection toxoplasmique chronique serait davantage liée à une défécation des CD8 qu'à une déficience des CD4.

Dans la toxoplasmose chronique, le système immunitaire est stimulé, de façon permanente, par les ESA synthétisés par les bradyzoïtes. D'autres facteurs pourraient intervenir dans l'entretien de cette immunité. La P30 est exprimée uniquement à la surface des tachyzoïtes et les anticorps dirigés contre cette protéine membranaire persistent à la phase chronique de la maladie. Ceci pourrait s'expliquer par la circulation, à faible taux, des tachyzoïtes issus de la transformation des bradyzoïtes. Ces parasites, chez un sujet immunocompétent, entretiendraient la stimulation du système immunitaire et seraient éliminés. Ils seraient également à l'origine de la formation de nouveaux kystes asymptomatiques.

À l'opposé, l'altération du système immunitaire liée notamment à l'infection par le VIH ne permettrait plus le contrôle de ces différents phénomènes, laissant l'organisme en proie à une multiplication intense de tachyzoïtes (parasitémie alors détectable) et à une reprise évolutive d'une toxoplasmose chronique.

## 6. Pouvoir pathogène de *T. gondii*

Chez le sujet immunocompétent, la toxoplasmose reste généralement latente, asymptomatique, simplement perçue par une séroconversion. Lorsque la maladie apparaît, elle se présente le plus souvent sous une forme bénigne. Mais il n'en est pas de même lorsque l'affection est congénitale ou que le sujet est immunodéprimé.

### 6.1. Pathogénie

L'homme peut développer l'affection par contamination directe ou réactivation endogène.

#### 6.1.1. Contamination directe

Elle est essentiellement réalisée par ingestion de viande parasitée (contenant des kystes) consommée crue ou peu cuite. Elle peut aussi être due à la transmission de tachyzoïtes (notamment par voie transplacentaire) et plus accessoirement à l'absorption d'oocystes sporulés de *Toxoplasma gondii* (fruits ou légumes souillés par des déjections de carnivores (chats), mains souillées de terre, géophagie...).

#### 6.1.2. Réactivation endogène au cours d'une immunodépression

Le déficit en lymphocytes T permet la reviviscence des kystes intratissulaires quiescents par transformation des bradyzoïtes en tachyzoïtes qui se multiplient localement et circulent à nouveau dans le sang.

### 6.2. Toxoplasmose acquise

L'affection se présente sous diverses formes cliniques suivant la virulence de la souche parasitaire, l'âge du sujet parasité (la maladie est d'autant plus grave et

aiguë que l'enfant est plus jeune) et la voie d'introduction du micro-organisme, l'inoculation directe (contamination de laboratoire) provoquant des formes septicémiques gravissimes alors que l'ingestion de parasites enkystés engendre des formes plus localisées.

### 6.2.1. La forme lymphadénitique

D'évolution bénigne, elle est rencontrée chez les enfants, adolescents et adultes jeunes. Elle est caractérisée par de la température à 38,5-39 °C pendant 4 à 5 jours, une asthénie, une angine rouge avec coryza séreux ou purulent et stomatite, des signes pulmonaires avec adénopathies hilaires, infiltrat avec épanchement pleural, des signes digestifs, anorexie, diarrhée, nausées, ictère ou subictère, des arthralgies avec exanthémie maculopapulaire ou maculovésiculaire.

Des adénopathies de la nuque, occipitales, sous maxillaires ou de tous les territoires ganglionnaires, apparaissent le 6<sup>e</sup> ou le 8<sup>e</sup> jour. Les ganglions sont fermes, mobiles, peu douloureux, de la grosseur d'un pois à celle d'une amande.

Du point de vue anatomopathologique, il s'agit d'une hyperplasie réticulaire, avec architecture du ganglion conservée, présence de macrophages contenant quelquefois des formations ressemblant à des toxoplasmes (pseudo-kystes ou trophozoïtes en croissants).

### 6.2.2. La forme septicémique ou exanthématique

Il s'agit d'une forme heureusement assez rare car elle est d'un pronostic très grave, souvent mortelle. Les premiers symptômes apparaissent 10 à 15 jours après l'infestation, avec des signes généraux (température à 40 °C, frissons, asthénie) des sueurs, des algies diverses avec céphalées, coryza, toux, angine, conjonctivite, éruption maculopapulaire rouge-brun, ne s'effaçant pas à la pression, couvrant tout le corps sauf la face, la paume des mains et la plante des pieds. L'éruption évolue vers l'aspect maculovésiculaire, puis desquamé, rappelant l'éruption du typhus exanthématique.

Les adénopathies, surtout cervicales, sont accompagnées d'une splénomégalie inconstante et d'une anémie légère avec leucocytose modérée, mononucléose ou éosinophilie. L'évolution se fait vers la mort ou, au contraire, vers l'amélioration.

Sous l'angle anatomopathologique le parasite, qui se trouve dans presque tous les tissus, est environné par un granulome inflammatoire.

### 6.2.3. Les formes nerveuses se présentent sous deux aspects : la forme méningée et la forme myélitique ou encéphalomyélitique

La méningite toxoplasmique se rencontre chez l'enfant ou l'adolescent avec céphalées, vomissements, température, raideur méningée, coma, délire. Le liquide céphalo rachidien présente une réaction de type lymphocytaire (2 200 éléments/mm<sup>3</sup>), avec albuminorachie élevée, taux de sucre et chlorures peu modifié et présence de toxoplasmes fréquente.

La myélite, plus rare, peut ressembler à une poliomyélite.

### 6.2.4. Les formes oculaires

Elles apparaissent au cours d'une toxoplasmose déclarée ou bien dominant la scène.

L'atteinte inflammatoire du tractus uvéal représente l'aspect habituel de la toxoplasmose acquise, avec iritis, choroïdite et chorioretinite. L'affection évolue par poussées suivies d'améliorations, puis de récives.

### 6.2.5. Toxoplasmose inapparente

Encore appelée latente, asymptomatique ou sérologique, c'est la forme la plus fréquente de la maladie. Elle sera étudiée avec l'aspect immunologique de la toxoplasmose.

### 6.3. Toxoplasmose congénitale

Selon la date de l'infection fœtale par rapport à l'âge de la grossesse, cette infection peut provoquer :

- la **mort du fœtus *in utero*** et l'avortement ;
- la **prématuration** avec nouveau-né fortement atteint ;
- la naissance à terme, avec un **enfant apparemment sain** dont l'atteinte toxoplasmique se révélera dans les semaines à venir.

La toxoplasmose peut être cause de dystocies avec hydrocéphalie intra-utérine. On distingue trois formes de toxoplasmose congénitale :

- la **forme latente** ;
- la **forme aiguë**, encéphalomyélite avec tendance à l'hydrocéphalie progressive et fatale ;
- la **forme subaiguë**, avec évolution dans le sens de l'aggravation ou vers la chronicité, se traduisant par les signes de la tétrade classique que sont l'**hydrocéphalie**, la **microphthalmie**, les **calcifications intracérébrales** et le **retard du développement psychomoteur**.

La toxoplasmose congénitale est la conséquence du passage du parasite de la mère au fœtus à travers le placenta. Dans l'espèce humaine, la date approximative de ce passage peut être déterminée en faisant appel à un ensemble de techniques immunologiques.

Deux modes d'infestation *in utero* sont proposés pour expliquer le passage de la mère à l'enfant :

**6.3.1. Le passage peut avoir lieu lors de la phase initiale**, parasitémique et évolutive, d'une affection survenant au début de la gestation. Ce mode de transmission a été vérifié expérimentalement à plusieurs reprises chez les rongeurs de laboratoire. Dans l'espèce humaine, la toxoplasmose congénitale représente en effet un accident unique. La mère est ensuite immunisée et le pronostic est bon pour les grossesses ultérieures. Par la surveillance des femmes à sérologie négative, on peut éviter la venue d'une infection en cours de grossesse et prévenir ainsi la toxoplasmose congénitale.

**6.3.2. Mais il peut aussi y avoir enkystement** des parasites au niveau de la muqueuse utérine en cas de toxoplasmose latente. Des pseudokystes ont d'ailleurs été vus effectivement par des auteurs tels que Jacobs. Et lorsqu'un tel utérus deviendrait gravide, il y aurait une réactivation locale suivie de migration des parasites chez le fœtus où ils provoqueraient des lésions.

## 6.4. Toxoplasmose et sida

La réactivation de l'affection toxoplasmique se produit fréquemment en cas d'immuno-dépression.

### 6.4.1. Fréquence chez les sidéens

La toxoplasmose représente une infection opportuniste majeure au cours du sida. En France, la séroprévalence toxoplasmique chez les sujets VIH + est comparable à celle qui est observée dans la population générale, 50 à 80 % suivant les études<sup>25, 26</sup>. Aux États-Unis, le taux est plus faible<sup>27</sup> de l'ordre de 30 %, mais similaire aussi à celui de la population américaine.

Globalement, on estime que près de la moitié des sujets infectés par le VIH feront une toxoplasmose<sup>28</sup>. Elle représente la manifestation inaugurale du sida dans environ 20 % des cas mais peut être aussi une complication évolutive<sup>29</sup>. La fréquence de la toxoplasmose chez ces malades atteint 37 % si l'on tient compte des résultats des études autopsiques. Et la toxoplasmose cérébrale (TC), localisation la plus fréquente de la maladie, est la première cause de lésion intracérébrale au cours du sida.

Dans la classification du *Center of Disease Control* (CDC) d'Atlanta des malades atteints par le syndrome d'immunodéficience acquise (sida), la toxoplasmose fait partie des critères d'inclusion du groupe IV, sous groupe C1.

### 6.4.2. Physiopathologie de la toxoplasmose chez les sidéens

La toxoplasmose, chez le sujet VIH +, résulte presque toujours de la reviviscence d'une infection chronique à *Toxoplasma gondii*. La réactivation des kystes se fait tant au niveau cérébral que musculaire ou pulmonaire. Elle est suivie d'une parasitémie responsable des localisations cérébrales ou multiviscérales. Pour Derouin<sup>30</sup>, au cours du sida il n'existerait pas de facteur déclenchant la résurgence de cette parasitose. Pomeroy *et al.*<sup>31</sup> induisent néanmoins (modèle murin) expérimentalement la reprise évolutive d'une toxoplasmose pulmonaire par co-infection avec un cytomégalovirus (CMV).

Luft et Remington<sup>32</sup> émettent aussi des hypothèses sur le développement d'une toxoplasmose chez le sujet VIH + présentant une sérologie toxoplasmique positive : des facteurs dus à l'hôte comme une prédisposition génétique ou des fac-

25. F. DEROUIN, P. THUILLIEZ, Y.-J. GARIN. Intérêt et limites de la sérologie de la toxoplasmose chez les sujets VIH +. *Patho. Biol.* 1991. **39** : 255-259.

26. E. CANDOLFI, M.-L. PARTISANI, E. DE MAUTORT, S. BETHENCOURT, M. FRANTZ, T. KIEN, J.-M. LANG. Séroprévalence de la toxoplasmose chez 346 sujets infectés par le VIH dans l'Est de la France. *Presse Médicale.* 1992. **21** : 394-395.

27. B.J. LUFT, J.S. REMINGTON. Toxoplasmic encephalitis. *J. Infect. Dis.* 1988. **157** : 1-7.

28. F. MORLAT, J.-M. RAGNAUD, H. GIN, D. LACOSTE, J. BEYLOT, J. AUBERTIN. La toxoplasmose cérébrale au cours du sida. *Méd. Mal. Infect.* 1993. **23** : n spéc. 183-189.

29. F. ROUSSEAU, C. LEPORTE, J.L. VILDE. Prévention de la toxoplasmose chez les immunodéprimés. *Méd. Mal. Infect.* 1993. **23** : n spéc. 201-210.

30. F. DEROUIN. Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de la toxoplasmose chez les immunodéprimés. *Rev. Franç. Lab.* 1988. **178** : 71-80.

31. C. POMEROY, G.A. FILICE, J.-A. HITT, M.C. JORDAN. Cytomegalovirus-induced reactivation of *T. gondii* - pneumonia in mice. *J. Infect. Dis.* 1992. **166** : 677-681.

32. B.J. LUFT, J.S. REMINGTON. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 1992. **15** : 211-222.

teurs liés au toxoplasme tels que la virulence des différentes souches peuvent jouer un rôle dans la réactivation d'une infection latente à *T. gondii*. La sévérité de l'immunodépression semble être un facteur de risque majeur ; en effet, l'infection se manifeste habituellement lorsque les lymphocytes CD4 sont à un taux inférieur à 100 par mm<sup>3</sup> de sang.

La primo-infection à *T. gondii* a également été décrite au cours du sida. Généralement, elle semble peu ou asymptomatique. La toxoplasmose cérébrale peut être contemporaine d'une primo-infestation par le toxoplasme. Et en cas de déficit immunitaire très important, il faut envisager le risque d'une primo-infection maligne. Il faut donc conseiller aux sujets dépourvus d'anticorps spécifiques des mesures d'hygiène alimentaires analogues à celles données aux femmes enceintes non immunisées contre ce parasite.

### 6.4.3. Aspects cliniques

De nombreux organes peuvent être le siège d'une toxoplasmose chez le sujet immunodéprimé.

#### 1. TOXOPLASMOSE CÉRÉBRALE OU ENCÉPHALITE TOXOPLASMIQUE

Les abcès cérébraux représentent le tableau clinique le plus classique avec signes neurologiques focaux survenant dans un contexte fébrile, associé à des troubles de la conscience. Certaines formes cliniquement asymptomatiques sont révélées par la radiologie. Les images scanographiques associent, au sein d'une hypodensité, une prise de contraste annulaire ou nodulaire. Les lésions sont le plus souvent multiples et disséminées dans le parenchyme cérébral.

L'encéphalite diffuse est plus rare que les abcès cérébraux et son diagnostic est plus difficile. Les manifestations focalisées sont moindres mais le syndrome méningé est plus fréquent. Il n'y a pas de traduction tomodynamométrique. Et sa fréquence est probablement sous estimée en raison d'un diagnostic le plus souvent autopsique<sup>33</sup>.

#### 2. RÉTINITE TOXOPLASMIQUE

Deuxième localisation viscérale après la TC, parfois inaugurale du sida, elle survient le plus souvent au cours de l'évolution quand le déficit immunitaire est très sévère. Elle se traduit par une baisse de l'acuité visuelle et accompagne dans 50 % des cas une toxoplasmose cérébrale<sup>34</sup>. Son diagnostic repose principalement sur l'examen du fond d'œil.

#### 3. TOXOPLASMOSE PULMONAIRE

Moins fréquemment rencontrée (2 à 3 %), elle ressemble cliniquement à la pneumocystose et présente un tableau de pneumopathie interstitielle diffuse fébrile avec signes extrapulmonaires associés. Le diagnostic est fait par la mise en évidence de trophozoïtes de toxoplasmes dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). Sa fréquence est sous-estimée.

33. C. LEPOR, J.S. REMINGTON. Toxoplasmose au cours du sida. *Presse Médicale*. 1992. 21 : 1165-1171.

34. P. KESTELYN, P. van de PEERE, D. ROUVROY. A prospective study of the ophthalmic findings in the acquired immune deficiency syndrome in Africa. *Am. J. Ophthalmol.* 1985. 100 : 230-238.



#### 4. TOXOPLASMOSE DISSÉMINÉE

Elle survient chez des malades présentant un déficit immunitaire très profond (taux de CD4  $50/\text{mm}^3$ ). Le parasite peut être isolé dans le sang, la moelle, les ganglions, le liquide péricardique...

#### 5. AUTRES LOCALISATIONS

Elles sont exceptionnelles et de découverte autopsique. Des localisations gastrique, testiculaire, surrenalienne, hépatique, médullaire, ganglionnaire, myocardique, cutanée... ont été décrites<sup>35</sup>.

#### 6. PATHOLOGIE ASSOCIÉES

La toxoplasmose peut être associée à des pathologies telles que le lymphome cérébral primitif, l'encéphalite à CMV, la cryptococcose neuroméningée ou l'encéphalite à VIH. Elle peut également aggraver une pneumocystose.

### 6.5. Toxoplasmose et greffe d'organe

Le risque de toxoplasmose généralisée mortelle après greffe d'organe est connu depuis les travaux de Rifkind *et al.*<sup>36</sup> (1964). Les greffes cardiaque, rénale, médullaire ou hépatique sont mises en cause. Et ce sont les malades recevant une greffe cardiaque qui payent le plus lourd tribut à l'infection<sup>37</sup>. Le rôle de l'organe transplanté dans la transmission du toxoplasme a été établi et le receveur est presque toujours infecté par l'organe reçu d'un donneur séropositif. Si le receveur est lui-même séropositif, il peut présenter une réactivation sérologique asymptomatique. Et s'il est séronégatif, il développe une infection toxoplasmique primaire grave. Il est donc impératif de connaître l'état sérologique du donneur et du receveur et d'effectuer des contrôles itératifs après la greffe.

La cyclosporine utilisée chez les greffés associe à ses propriétés immuno-suppressives une fonction immunomodulatrice et antiparasitaire<sup>38</sup>. Elle déprime la production des éosinophiles et la production d'interféron gamma<sup>39</sup>, mais cette activité est heureusement insuffisante pour entraver l'activation des macrophages. L'azathioprine et les corticoïdes semblent être, par contre, des médicaments dangereux.

35. E. OKSENHENDLER, S. MATHERON. Toxoplasmose : nouveaux aspects, diagnostic et traitement. *Rev. Prat.* 1992. **42** : 155-159.

36. D. RIFKIND, T.L. MARCHIORO, W.-R. WADDEL. Infections diseases associated with renal homotransplantation. *J. Am. Med. Ass.* 1964. **189** : 394-407.

37. J. COUVREUR, G. TOURNIER, A. SARDET-FRISMAND, B. FAUROUX. Transplantation cardiaque ou cardio-pulmonaire et toxoplasmose. *Presse Méd.* 1992. **21** : 1569-1574.

38. R.E. Mc CABÉ, B.J. LUFT, J.S. REMINGTON. The effects of cyclosporine on *Toxoplasma gondii* in vivo and in vitro. *Transplantation.* 1986. **41** : 611-615.

39. Y. SUZUKI, M.A. ORELLA, R.D. SCHREIBER, J.S. REMINGTON. Interferon  $\gamma$  the major mediator of resistance against *T. gondii*. *Science.* 1988. **240** : 516-518.

## 7. Techniques de diagnostic biologique de la toxoplasmose

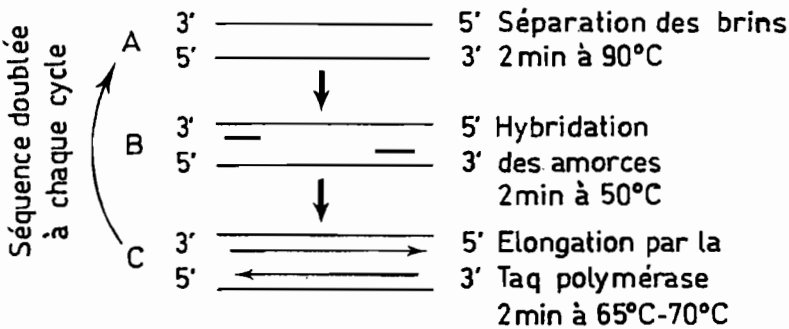
Le diagnostic de l'affection peut être direct, fondé sur la mise en évidence du parasite, ou indirect, en faisant appel à des techniques immunologiques. Des anomalies sanguines ou du liquide céphalorachidien peuvent être observées.

### 7.1. Diagnostic direct

Le toxoplasme peut être mis en évidence sur des préparations colorées par le Giemsa, dans le suc ganglionnaire, dans le culot de centrifugation du liquide céphalorachidien ou du liquide amniotique, dans le sang du cordon mais la détection directe du parasite dans les liquides biologiques est aléatoire.

Des pseudokystes peuvent être observés dans les tissus, en particulier dans le cerveau à l'examen anatomopathologique mais il s'agit surtout de découvertes d'autopsie. L'inoculation à la souris par vois intrapéritonéale peut permettre d'isoler la souche et il en est de même de la culture cellulaire. Mais c'est la technique d'amplification génomique de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) qui est la plus sensible.

La PCR, technique imaginée par Mullis et développée par Erlich *et al.*<sup>40</sup> (1985) est un procédé d'extension d'amorce qui permet d'amplifier spécifiquement *in vitro* une séquence d'ADN connue. Elle consiste à utiliser deux amorces oligonucléotidiques de synthèse reproduisant une séquence de 20 à 25 nucléotides situés de part et d'autre en 3' de la séquence à amplifier (*figure 7*).



**Figure 7** ■ Technique d'amplification (PCR) : le DNA contenant la séquence à amplifier (A) est chauffé à 90 °C afin de séparer les deux brins, qui après refroidissement à 50 °C (cette température est en fait fonction de la séquence des amorces utilisées) s'hybrident avec les amorces (B) constituées d'oligonucléotides de 20 à 25 bases s'hybridant parfaitement avec les extrémités 3' de la portion de séquence à amplifier. La Taq polymérase (DNA polymérase thermostable) synthétise le brin complémentaire à partir de ces amorces (C). Le nombre de copies de la séquence a été doublé en 6 min. Le même cycle est répété autant de fois que nécessaire. Dans la pratique le nombre de cycles est d'environ 30.

40. R.K. SAIKI, S. SCHARF, F. FALOONA, K.B. MULLIS, G.T. HORN, A. ERLICH, N. ARNHEIM. Enzymatic amplification of genomic sequences and restriction sites analysis diagnosis. *Science*. 1985. 230 : 1350-1354.

Les deux amorces, lorsqu'elles sont mélangées avec de l'ADN génomique dans des conditions d'hybridation, se positionnent en face de leurs séquences complémentaires respectives. Puis en faisant agir la Taq DNA polymérase (enzyme thermostable), chaque amorce est allongée dans le sens 5'-3' d'une séquence strictement complémentaire du brin recopié. Il en résulte un doublement de la séquence considérée, puisque chaque brin est recopié.

L'opération est ensuite recommencée, avec pour chaque cycle :

- un temps de dénaturation de l'ADN à 90 °C ;
- un temps d'hybridation avec les amorces à 50 °C ;
- un temps d'élongation des amorces à 70 °C.

Chaque cycle produit un doublement de la séquence comprise entre les deux amorces. L'amplification est donc exponentielle : au bout de  $n$  cycles on obtient théoriquement  $2^n$  copies du segment d'ADN dont les extrémités sont définies par les extrémités 5' des amorces utilisées (20 cycles = amplification de  $10^6$ ).

Après réalisation de  $n$  cycles d'amplification (dans un thermocycleur), le produit de la PCR obtenu, l'ADN de la séquence choisie, est identifié (électrophorèse) et analysé (enzymes de restriction).

La technique d'amplification génomique (PCR) pour la mise en évidence du gène B1 du toxoplasme pratiquée sur le matériel biologique testé qui peut être du liquide céphalorachidien (LCR), du liquide de ponction de la chambre antérieure (PCA) de l'œil, du sang (après séparation de la couche leucocytaire), du matériel de biopsie, comporte 4 étapes :

**1. Extraction de l'ADN à partir du matériel biologique**

Digestion à la protéinase K pour dégrader les protéines.

Centrifugation, récupération du surnageant contenant l'ADN soluble avec, pour LCR et PCA amplification directe sur le surnageant, pour sang total et biopsies, extraction de l'ADN au phénol/chloroforme.

**2. Réactions de PCR à partir de l'ADN**

Les réactions de PCR choisies mettent en évidence le gène B1 du toxoplasme, et les amorces ont été sélectionnées en fonction des données bibliographiques. Deux réactions de PCR sont effectuées. La première réaction appelée 1-4 donne un produit d'amplification de 194 pb et la seconde B22-B23 donne un produit de 115 pb. À chaque PCR correspond un couple d'amorces spécifiques.

**3. Révélation** par migration électrophorétique des produits d'amplification sur gel d'acrylamide en présence (*figure 8*) d'un marqueur de taille, d'un témoin positif et d'un témoin négatif.

**4. Hybridation** avec une sonde interne marquée à la digoxygénine (sonde froide). Révélation par un anticorps anti-digoxygénine couplé à la phosphatase alcaline, donnant une coloration brune en présence d'un substrat (nitrobleu tétrazolium).

La PCR<sup>41</sup> peut aussi cibler un fragment de gène d'ADN ribosomal, déjà naturellement amplifié puisque se trouvant en copie multiple dans le génome. La détection est réalisée par fluorescence, utilisant le bromure d'éthidium après électrophorèse en gel d'acrylamide. L'identité du fragment amplifié est vérifiée par coupure de restriction et révélation par sonde marquée<sup>42</sup>.

La sensibilité de la réaction permet d'obtenir un signal à partir d'un seul parasite. Elle est applicable aux liquides biologiques.

41. J. CASNAVE, M.-H. BESSIÈRES, D. SOURRUE, A. CHEYROU, J. BEGUERET. Détection de toxoplasmes par amplification génomique. *Rev. Franç. Laboratoires*. 1990. 209 : 118-126.

42. P. AMBROISE-THOMAS, N. CHRISTINA. Résultats et perspectives apportées par les souches moléculaires et par l'amplification génique *in vitro* (PCR) dans la toxoplasmose. *Bull. Acad. Natl. Méd.* 1991. 175 : 39-49.

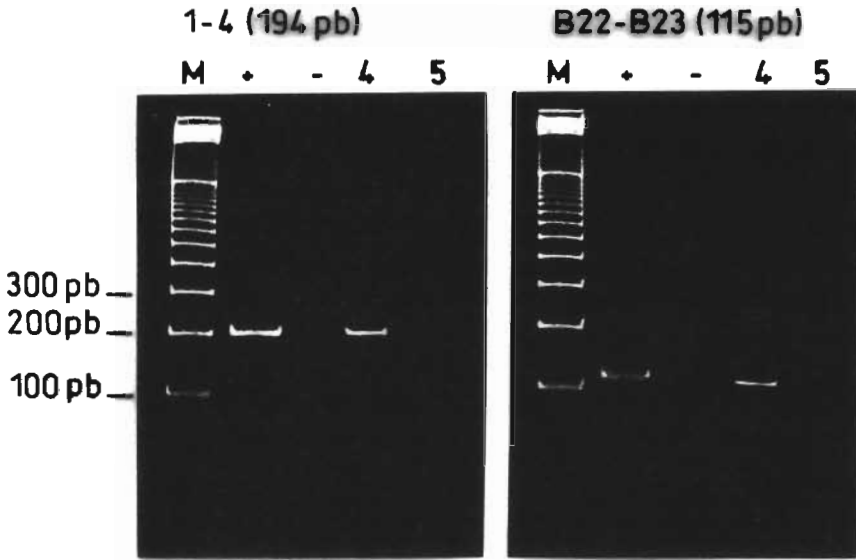


Figure 8 ■ Migration électrophorétique des produits d'amplification sur gel d'acrylamide.

Les séquences des amorces (primers) ont été choisies selon J.-L. BURG, C.-M. GROVER, P. POULETTY, J.-C. BOOTHROYD. Direct and sensitive detection of *Toxoplasma gondii* by PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 1989. 27 : 1787-1792.

M : marqueurs de taille (toutes les 100 pb)

+ : témoins positifs (194 pb et 115 pb) correspondant à l'ADN de 50 toxoplasmes

- : témoins négatifs

4 : échantillons biologiques positifs

5 : échantillons biologiques négatifs

Clichés Laboratoire de biologie moléculaire et d'immunologie parasitaire. Université de Bordeaux II.

## 7.2. Réaction d'hypersensibilité cutanée

L'intradermoréaction de Frenkel à la toxoplasmine (extrait antigénique soluble de tachyzoïtes) est un test d'allergie cutanée qui consiste à injecter dans le derme du sujet 0,1 ml d'un extrait aqueux de toxoplasmes. La lecture se fait 1 h, 24 h et 48 h plus tard. On se fonde surtout pour l'interprétation sur la réaction d'hypersensibilité de type retardé. L'IDR a été beaucoup utilisée en épidémiologie dans les pays de l'Est<sup>43</sup>.

## 7.3. Diagnostic séro-immunologique

Mis à part le test de lyse des toxoplasmes (réaction de Sabin et Feldman) particulièrement spécifique du diagnostic de la toxoplasmose, l'étude séro-immunologique de cette affection fait appel aux diverses techniques classiques de détection des anticorps.

43. O. JIROVEC. Recherches sur la toxoplasmose en Tchécoslovaquie. *Bordeaux Méd.* 1968. 2 : 229-244.

### 7.3.1. Antigènes mis en jeu

Les techniques immunologiques utilisées font appel à des antigènes solubles : extraits de toxoplasmes provenant de l'ascite de souris ou de cultures de cellules, ou à des antigènes figurés constitués par une suspension de toxoplasmes. Ces antigènes dérivent tous de suspensions de formes tachyzoïtes de *T. gondii* obtenues à partir de l'ascite de souris parasitée par une souche très virulente telle que la souche RH. Ils sont classés en 3 types selon qu'ils sont :

- **des antigènes globaux** : des toxoplasmes vivants (tachyzoïtes) sont utilisés pour la réaction de Sabin et Feldman, test de lyse détectant l'ensemble des anticorps, avec toutefois une prédominance pour les IgG correspondant à la fraction antigénique de la membrane des toxoplasmes ;
- **des antigènes membranaires** : intervenant dans les réactions d'agglutination directe (Fulton, Toxo Screen) ou d'immunofluorescence indirecte (IFI) ;
- **des antigènes cytoplasmiques** : mis en jeu dans les réactions faisant appel à un extrait antigénique soluble de toxoplasme (fixation du complément, hémagglutination passive, Elisa...) ;
- **des antigéniques métaboliques** : non utilisés pour le sérodiagnostic.

### 7.3.2. Anticorps décelés

Le test de lyse reste le test de référence en raison de sa spécificité. D'autres tests tels que la réaction de fixation du complément ou l'hémagglutination passive, faisant appel à des extraits de tachyzoïtes solubles comme antigènes (antigènes cytoplasmiques), ne sont plus utilisés. Et il est souhaitable de faire appel à des techniques décelant les anticorps selon leur classe pour pouvoir préciser la date de la primo-infection.

Les anticorps de classe IgG décelées dans les sérums sont exprimées en unités internationales (UI/ml) par rapport à un sérum étalon OMS déposé au *Statens Serum Institut* de Copenhague et titrant, par définition, 1 000 UI/ml.

En pratique, on utilise dans les laboratoires des sérums de référence commerciaux tels que celui de Merck-Biotrol qui titre aussi 1 000 UI/ml. On recherche avec la technique mise en œuvre au laboratoire la dilution limite obtenue avec le sérum étalon et on la compare avec la dilution limite obtenue avec le sérum à tester pour obtenir le titre de ce sérum en UI/ml.

Parmi les différentes classes d'anticorps, les IgG dominant et le dosage des immunoglobulines spécifiques totales est souvent seul utilisé en pratique pour titrer les IgG. Mais le traitement préalable de l'échantillon sérique au 2 mercapto-éthanol permet la mise en évidence des IgG spécifiques seules.

#### 1. TEST DE LYSE DES TOXOPLASMES (TLT)

La réaction de Sabin et Feldman<sup>44</sup> ou *dye test* est un test de lyse qui reste la technique de référence des centres spécialisés.

Des toxoplasmes vivants, mis en présence d'un sérum frais riche en anticorps subsistent, après un certain temps de contact, une altération spécifique de leur cytologie telle qu'ils perdent leur aptitude à se colorer par le bleu de méthylène. Cette altération est nettement visible en contraste de phase. Si le sérum immun est préalablement inactivé par chauffage, il ne modifiera la cytologie du parasite que si l'on

44. A.B. SABIN, H.A. FELDMAN. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). *Science*. 1948. **108** : 660-663.

prend la précaution d'ajouter certains facteurs activateurs présents dans les sérums humains frais et normaux. Ces facteurs sont constitués par les fractions C'2, C'3 et C'4 du complément, ainsi que par la properdine. Ce sont eux qui, se fixant sur le complexe antigène-anticorps, provoquent l'altération spécifique de la cytologie. Le titre du sérum est la dilution de ce sérum pour laquelle 50 % des parasites sont altérés. Les résultats sont exprimés en unités internationales par millilitre (UI/ml), par rapport à un sérum étalon dosé à 1 000 UI/ml.

Les mécanismes de la lyse des toxoplasmes en fonction de la concentration des réactifs mis en jeu dans la réaction sont décrits sur les figures 9, 10 et 11. Le seuil de spécificité de la réaction est de 5 UI/ml et les anticorps détectés (IgG) apparaissent de façon très précoce, 8 à 20 jours après la primo-infection.

## 2. RÉACTION D'AGGLUTINATION DIRECTE

La réaction d'agglutination de Fulton<sup>45</sup> utilise comme antigène une suspension de toxoplasmes formolés.

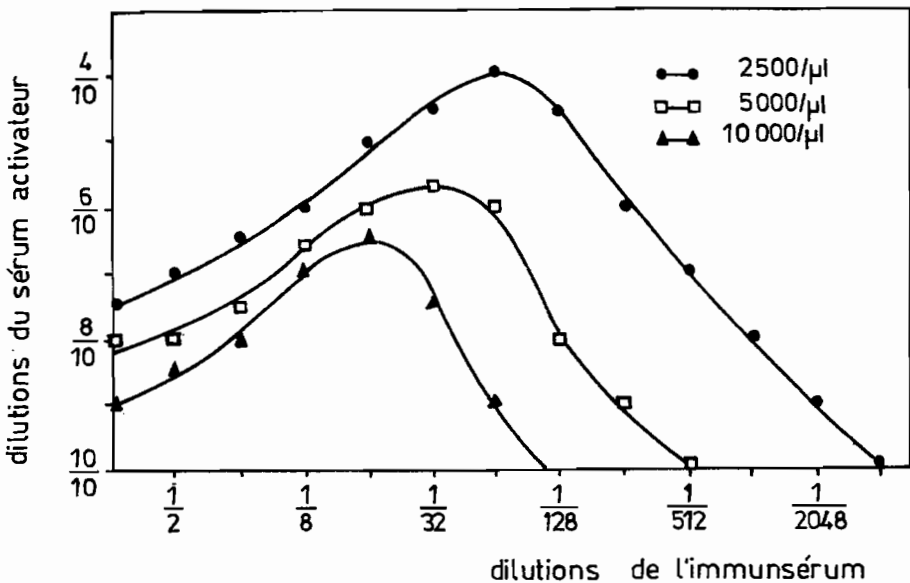


Figure 9 ■ **Test de lyse** : influence de la concentration du milieu en réactif antigénique (suspension de tachyzoïtes vivants provenant d'un oocyste de souris).

Trois séries d'expériences sont effectuées simultanément en présence de dilutions croissantes d'un même immun-sérum et d'un même sérum activateur à l'aide de trois réactifs antigéniques contenant respectivement 2 500, 5 000 et 10 000 éléments parasites par  $\mu$ l, in : C. PAUTRIZEL, C. RIPERT, J. TRIBOULEY-DURET : Mécanismes de la réaction de Sabin-Feldman. *Pathol. - Biol.*, 1965. 13 : 589-594.

45. J.D. FULTON, J.L. TURK. Direct agglutination test for *Toxoplasma gondii*. *Lancet*. 1959. 11 : 1068-1069.

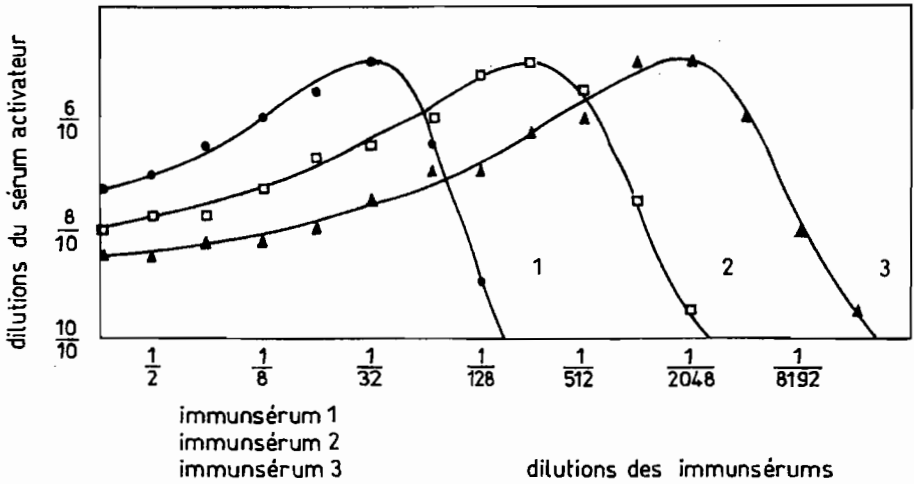


Figure 10 ■ Test de lyse : influence de la concentration du milieu en anticorps spécifiques. Titrages simultanés de trois immunsérums, effectués en présence d'un même réactif antigénique et de dilutions progressives d'un même immunsérum, in : R. PAUTRIZEL, C. RIPERT, J. TRIBOULEY-DURET : Mécanismes de la réaction de Sabin-Feldman. *Pathol. - Biol.* 195. 13 : 589-594.

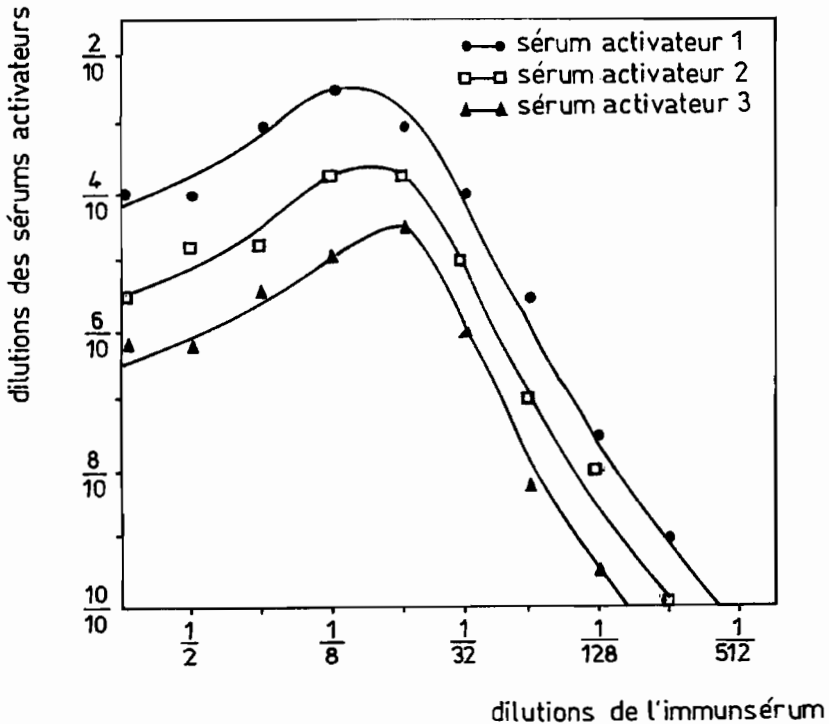


Figure 11 ■ Test de lyse : influence de la concentration du milieu en facteurs activateurs. Titrages simultanés de trois sérums activateurs, effectués en présence d'un même réactif antigénique et de dilutions progressives d'un même immunsérum, in : R. PAUTRIZEL, C. RIPERT, J. TRIBOULEY-DURET : Mécanismes de la réaction de Sabin-Feldman. *Pathol. - Biol.*, 1965. 13 : 589-594.

La spécificité et la sensibilité du test actuel ont été augmentées en soumettant l'antigène à un traitement enzymatique<sup>46</sup>. Le *toxoscreen* Biomérieux fait appel à un antigène constitué de toxoplasmes trypsinisés. Pour le test, en présence de dilutions du sérum à tester, il se forme un voile au fond des puits de la plaque à godets lorsque des anticorps sont présents. Les sérums sont traités par le 2 mercapto-éthanol pour que les IgM (naturelles ou spécifiques) n'interfèrent pas dans la détection des IgG spécifiques. Ces IgG sont dirigées contre des antigènes de membrane et détectées avec un seuil de spécificité de 4 UI/ml.

### 3. RÉACTION D'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE (IFI)

Les antigènes sont des toxoplasmes entiers, fixés ou non-fixés<sup>47</sup>. La réaction met en jeu l'antigène membranaire et du sérum selon une gamme de dilutions.

La révélation de la réaction fait appel à des sérums antigammaglobulines humaines totales<sup>48</sup>, anti-IgG et anti-IgM marqués à l'isothiocyanate de fluorescéine. La lecture se fait au microscope, en lumière ultraviolette. Les résultats sont exprimés en UI/ml par rapport à un sérum étalon pour les IgG. Avec l'antiglobuline fluorescente anti-IgM (19 S), on détecte les anticorps spécifiques appartenant à cette fraction des immunoglobulines. C'est le test de Remington<sup>49</sup>. La mise en évidence d'IgM spécifiques est en faveur d'une toxoplasmose récente.

### 4. ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)<sup>50</sup>

La technique immunoenzymatique Elisa<sup>51</sup> (immunoadsorbant lié à une enzyme) fait appel à un extrait antigénique soluble (cytoplasmique) de toxoplasmes fixé à un support solide (plaque à godets en matière plastique), incubé avec l'échantillon sérique. Les anticorps spécifiques se fixent sur le support sensibilisé par l'antigène. Il sont ensuite mis en évidence par des anti-IgG ou anti-IgM marquées par une enzyme (peroxydase).

La visualisation des résultats de la réaction se fait par activation de la peroxydase liée aux anticorps anti-IgG ou anti-IgM. L'addition d'un substrat ( $H_2O_2$ ) spécifique de la peroxydase ( $H_2O_2 \rightarrow H_2O + \frac{1}{2} O_2$ ) et d'un chromogène (orthophénylène diamine) provoque l'oxydation de celui-ci qui passe de l'état réduit (incolore) à l'état oxydé (jaune). L'intensité de la coloration ou densité optique (DO) est quantifiable au spectrophotomètre.

La technique Elisa est étalonnée pour le titrage des IgG et utilisée pour la recherche des IgM. Elle peut être automatisée.

46. G. DESMONTS, J.S. REMINGTON. Direct agglutination test for diagnosis of *Toxoplasma* infection. Method for increasing sensitivity and specificity. *J. Clin. Microbiol.* 1980. **11** : 562-568.

47. M. GOLDMAN. Staining *Toxoplasma gondii* with fluorescein labelled antibody. *J. Exp. Med.* 1957. **105** : 549-573.

48. J.-P. GARIN, P. AMBROISE-THOMAS. Le diagnostic sérologique de la toxoplasmose par la méthode des anticorps fluorescents. *Presse Méd.* 1963. **71** : 2485-2488.

49. J.-S. REMINGTON. The present status of IgM fluorescent antibody technique in the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J. Pediatr.* 1969. **75** : 1116-1124.

50. A. VOLLER, D.E. BIDWELL, A. BARLET, D.S. FLECK, M. PERKINS, B. OLADEHIN. A microplate enzyme-immunoassay for *Toxoplasma* antibody. *J. Clin. Pathology.* 1976. **29** : 150-153.

51. J.-P. SÉGUÉLA, M.-H. BESSIÈRES, M.-D. LINAS, P. RECCO, J. REGNARD, M. JAUBERT. Toxoplasmose : sérodiagnostic par immunoenzymologie (Elisa). *Méd. Mal. Infectieuses.* 1982. **12** : 459-465.



L'Elisa-reverse est une technique d'immunocapture avec sensibilisation des cupules par l'anti-IgM humaines. On ajoute le sérum à tester qui, s'il contient des IgM, se fixe à son tour sur le support. L'antigène toxoplasmique lié à l'enzyme<sup>52</sup> (peroxydase) introduit ensuite se fixe si les IgM du sérum sont spécifiques du toxoplasme. La coloration révélant la présence d'IgM spécifiques du toxoplasme se développe en présence du substrat (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et du chromogène (orthophénylène diamine) sous l'action de la peroxydase.

#### 5. IMMUNOSORBENT AGGLUTINATION ASSAY (ISAGA)<sup>53</sup>

Le test ISAGA (agglutination d'une suspension de toxoplasmes formolés avec immuno-adsorbant)<sup>54</sup> est aussi une technique de détection des IgM spécifiques par immunocapture.

Un anticorps monoclonal anti-IgM humaines est fixé sur des cupules. On y ajoute le sérum à tester. Les IgM du sérum sont fixées par l'anticorps monoclonal. La suspension antigénique de toxoplasmes est ajoutée. Une agglutination en voile se produit, les toxoplasmes étant retenus sur les parois de la cupule lorsque le sérum à tester contient des IgM spécifiques antitoxoplasme et l'importance du voile est liée au titre en IgM (indice ISAGA compris entre 0 et 12). Cette technique d'immunocapture élimine les interférences classiques de la détermination des IgM : facteur rhumatoïde, compétition IgG/IgM, anticorps antinucléaires.

#### 6. ENZYME LINKED FLUORESCENT ASSAY (ELFA)

VIDAS Toxo-IgG et IgM sont des tests automatisés sur le système VIDAS (Biomérieux) permettant la mesure quantitative de IgG antitoxoplasmiques et la détection des IgM spécifiques dans le sérum humain. Le principe associe la méthode immunoenzymatique à une détection finale en fluorescence (ELFA).

L'antigène est un lysat de toxoplasmes riche en protéine P30. Le conjugué est pour le dosage des anticorps d'isotype IgG, un anticorps monoclonal de souris anti IgG humaine lié à la phosphatase alcaline. Le substrat utilisé pour révéler l'activité enzymatique est le 4-méthylumbelliferyl phosphate qui donne naissance à la 4-méthylumbelliférone. Excitée à la longueur d'onde 370 nm, elle émet un rayonnement de 450 nm.

Les résultats du dosage des IgG spécifiques sont donnés directement par la machine (par rapport à un sérum humain contenant des IgG antitoxoplasmiques et calibré en fonction de l'étalon OMS). La détection des IgM fait appel à l'immunocapture.

D'autres laboratoires proposent aussi des automates faisant appel aux techniques immuno-enzymatiques. Actuellement dans le commerce, ils fonctionnent en immuno-enzymologie avec un substrat chromogène ou fluorescent.

52. Enzygnost Toxoplasmose IgM (Immunocapture) Behring Diagnostic, prépare un antigène de *T. gondii* (souche RH) conjugué à la peroxydase.

53. G. DESMONTS, Y. NAOT, J.S. REMINGTON. Immunoglobulin M immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases : diagnosis of acute congenital and acquired *Toxoplasma* infection. *J. Clin. Microbiol.* 1981, 14 : 486-491.

54. Toxo-ISAGA Biomérieux fournit des barettes sensibilisées par un anticorps monoclonal anti-IgM humaines (anti = origine souris), l'antigène (suspension de toxoplasmes formolés provenant de l'ascite de souris) et le sérum témoin positif dosé à l'indice ISAGA = 12.

## 7. DÉTECTION DES IgE ET DES IgA SPÉCIFIQUES

La recherche des IgE et des IgA spécifiques anti-*Toxoplasma* est réalisée en utilisant une technique ISAGA mettant en jeu un anticorps monoclonal anti-IgE et anti-IgA humaines<sup>55</sup>.

Les IgE spécifiques sont détectées au cours de la toxoplasmose humaine dès les premiers mois suivant l'infestation, le plus souvent quelques jours après les IgM<sup>56</sup>. La disparition précoce des IgA antitoxoplasmiques permet une meilleure évaluation de la date de la séroconversion toxoplasmique<sup>57</sup>.

## 8. CALCUL DE LA CHARGE IMMUNITAIRE (Desmonts)

La charge immunitaire (CI)<sup>58</sup> ou charge en anticorps des IgG (CAC) est le rapport du titre sérologique en UI/ml au nombre de g d'IgG/l. Il s'exprime en unités par gramme d'immunoglobines G. Le dosage des IgG s'effectue généralement par immunodiffusion :

$$CI \text{ (ou CAC)} = \frac{\text{titre en Ac UI/ml} \times 1000}{\text{nbre de g d'IgG/ml}}$$

Le titre en anticorps peut être mesuré dans le sérum, le liquide céphalo-rachidien, l'humeur aqueuse.

$$\text{Exemple sérum : } \frac{80 \times 1\,000}{18,2} = 4\,396 \text{ U/gIgG}$$

Le concept de charge immunitaire permet de suivre de près l'évolution sérologique du nouveau-né car le titre sérologique peut rester stable et, comme le taux d'IgG s'abaisse régulièrement (catabolisme protéique), la charge immunitaire s'élève chez le nouveau-né et permet de mieux détecter une toxoplasmose congénitale.

Il est possible aussi de déceler une sécrétion locale d'anticorps, dans le liquide céphalo-rachidien<sup>59</sup> par exemple, en calculant (atteinte nerveuse) le rapport des charges immunitaires dans les deux compartiments méningé et sanguin :  $C = CI \text{ (LCR)} / CI \text{ (sérum)}$ .

Exemple : le LCR, positif à 8 UI/ml contient 0,23 g/l d'IgG et le sérum, positif à 160 UI/ml contient 18,2 g/l d'IgG :

$$CI \text{ (LCR)} = \frac{8 \times 1\,000}{0,23} = 34\,782 \text{ U/gIgG ;}$$

$$CI \text{ (sérum)} = \frac{160 \times 1\,000}{18,2} = 8\,790 \text{ U/gIgG}$$

$$C = 34\,782 / 8\,790 = 4$$

55. M. FABE-DUPUY. *Intérêt des IgE et des IgA anti-Toxoplasma gondii dans le diagnostic sérologique de la toxoplasmose*. Thèse médecine (Bordeaux II), 1993. n 3036. 89 p. 2 fig.

56. J.-M. PINON, D. TOUBAS, C. MARX, G. MOUGÉOT, A. BONNIN, A. BONHOMME, E. VILLAUME, F. FOU DRINIER, H. LEPAN. Detection of specific immunoglobulin E in patients with toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 1990. 28 : 1739-1743.

57. Y. LE FICHOUX, P. MARTY, M. CHAN. Les IgA spécifiques dans le diagnostic de la toxoplasmose acquise et congénitale. *Ann. Pédiatrie.* 1987. 34 : 375-379.

58. G. DESMONTS. Toxoplasmose acquise de la femme enceinte. Estimation du risque de transmission du parasite et de toxoplasmose congénitale. *Lyon Médical.* 1982. 248 : n° hors série, 115-123.

59. G. DESMONTS, J. COUVREUR, G. TOURNIER, F. COLLIN. La production locale accrue d'immunoglobulines spécifiques G dans le liquide céphalo-rachidien au cours de la toxoplasmose congénitale. *Ann. Pédiatr.* 1984. 31 : 829-835.

Lorsque le rapport est supérieur à 4, on peut admettre qu'il existe une sécrétion d'anticorps dans le liquide céphalorachidien, traduisant l'existence d'une méningo-encéphalite toxoplasmique (quelquefois latente).

Ce coefficient C peut aussi être calculé pour l'humeur aqueuse par rapport au sérum (toxoplasmose oculaire)<sup>60</sup>.

#### 9. RECHERCHE DE NÉO-ANTICORPS (ANTICORPS NÉONATALS) PAR PIC-ELIFA (PINON)

Les profils immunologiques comparés<sup>61</sup> (PIC) sont étudiés chez la mère et chez l'enfant en *Enzyme Linked Immuno-Filtration Assay*. Il s'agit d'une électrophorèse avec étude des arcs par révélation enzymatique colorée. L'enfant est atteint lorsqu'il présente plus d'arcs que sa mère dans son sérum. La méthode permet de comparer sur un même support les arcs de précipitation du sérum de la mère et celui du nouveau-né (cordon J<sub>0</sub> et J<sub>5</sub>) pour les IgG, IgM, IgA, IgE.

Ces différents tests utilisés pour la détection des anticorps anti-*Toxoplasma*, les techniques récentes d'amplification génomique (PCR) et d'isolement des toxoplasmes par culture, associés à la ponction de sang fœtal et à l'amniosynthèse, permettent le diagnostic de la toxoplasmose et la surveillance de la femme enceinte et du nouveau-né<sup>62</sup>.

### 8. Interprétation des tests biologiques mis en jeu pour le diagnostic de la toxoplasmose

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose peut être direct (mise en évidence du parasite) ou indirect (exploration de l'immunité).

La découverte de *T. gondii* par examen de produits biologiques, de coupes ou d'appositions sur lames de tissus est un élément irréfutable de diagnostic mais elle est limitée par la rareté du toxoplasme, même dans la phase aiguë de la maladie.

Dans des laboratoires spécialisés, il est possible d'isoler le parasite par culture sur cellules ou par inoculation intrapéritonéale à la souris de liquide amniotique, de sang fœtal, de placenta, de sang de nouveau-né, de LCR, de biopsies... Actuellement, la recherche s'oriente vers la détection du protozoaire par amplification génomique.

Une immunité spécifique à médiation cellulaire apparaît 3 mois environ après l'infestation. Elle peut être explorée par le test de transformation lymphoblastique.

Le test de transformation lymphoblastique permet d'évaluer la capacité de différenciation et de prolifération des lymphocytes T provenant d'un sujet sensibilisé ou parasité en réponse à un stimulus antigénique (hypersensibilité retardée de type IV). En culture, en présence de l'antigène, certains lymphocytes provenant d'un sujet sensibilisé se transforment en lymphoblastes qui peuvent incorporer un précurseur radiomarqué de l'ADN (thymidine tritiée). Quelques heures avant la fin de la période de culture, le précurseur ajouté sera absorbé par les éléments en voie

60. J. COUVREUR. Actualité de la toxoplasmose. *Concours Médical*. 1978, **100** : 4721-4728.

61. J.-M. PINON, J. POIRREZ, B. LEROUX, D. DUPOUY, C. QUEREUX, J.-P. GARIN. Diagnostic précoce et surveillance de la toxoplasmose congénitale. Méthode des profils immunologiques comparés. *Presse Méd.* 1987. **16** : n 10. 471-474.

62. J.-P. GARIN. Toxoplasmose : aspects nouveaux dans la surveillance de la femme enceinte et du nouveau-né. *Feuilles Biologie*. 1988. **29** : 21-30.

de mitose pour être incorporé à l'ADN en formation. La mesure de la radioactivité intracellulaire indique l'intensité de la prolifération induite (degré d'hypersensibilité). Un témoin positif faisant appel à un mitogène connu sert à vérifier que l'ensemble réactionnel est fonctionnel. Les mitogènes les plus couramment utilisés sont des lectines extraites de végétaux : la phytohématagglutinine (PHA) qui induit la prolifération de tous les lymphocytes et la concanavaline A (Con A) qui accentue la prolifération des cellules T suppressives. Le Pokeweed mitogen (PWM) stimule de façon plus importante les lymphocytes B. En présence de l'antigène parasitaire, une transformation lymphoblastique signe un contact préalable des lymphocytes du sujet avec cet antigène.

Le test de transformation lymphoblastique ou l'intradermoréaction sont peu utilisés à l'heure actuelle du fait de leur retard par rapport à l'apparition de l'immunité humorale. C'est à l'exploration de l'immunité humorale qu'est dévolue, pour le diagnostic, la principale mission.

### 8.1. Toxoplasmose acquise

Au cours d'une toxoplasmose acquise, il existe une période de « latence sérologique » de 5 à 7 jours pendant laquelle la stimulation antigénique croît<sup>63</sup>. Elle va ensuite se stabiliser puis régresser avec l'immunisation de l'hôte. L'immunité est entretenue par la persistance du parasite au stade chronique (forme kystique).

Parmi les antigènes du toxoplasme, certains sont ubiquitaires et reconnus par des anticorps présents même chez le sujet non infecté : ce sont les « anticorps naturels » ; d'autres lui sont propres et vont susciter l'apparition d'anticorps spécifiques appartenant aux différentes classes d'immunoglobulines.

L'organisme élabore d'abord des immunoglobulines spécifiques dirigées contre la membrane, puis contre les constituants cytoplasmiques du parasite.

Les anticorps IgM<sup>64</sup> anti-toxoplasmes apparaissent très précocement (3 à 4 jours après l'infestation). Ils sont à leur maximum dans les premières semaines de la maladie puis régressent. Il existe d'importantes variations individuelles et la grande sensibilité des techniques récentes d'immunocapture permet de détecter des IgM spécifiques parfois plusieurs années après la contamination (*figure 12*).

Les anticorps IgG antitoxoplasmes de spécificité membranaire apparaissent environ 1 semaine après l'infestation. Ils atteignent leur titre maximum en 2 mois, restent en plateau quelques mois puis régressent sans jamais disparaître, signant l'immunité anti-*T. gondii*.

Lorsqu'on utilise des antigènes cytoplasmiques du parasite, les IgG spécifiques sont détectées moins précocement avec un décalage de 15 jours à 1 mois. Il se produit ensuite une ascension de leur titre qui atteint un plateau 5 à 7 mois après la contamination.

Le diagnostic du stade évolutif d'une infection toxoplasmique est possible en utilisant plusieurs critères (*figure 13*) :

- l'absence ou la présence d'IgM spécifiques, voire celle de nouveaux marqueurs IgA et IgE spécifiques ;

63. G. DESMONTS, G. NIEL, M. GENTILINI, J. COUVREUR. Standardisation du séro diagnostic de la toxoplasmose. *Nouv. Presse Méd.* 1973. 2 : 1601-1603.

64. J.S. REMINGTON, M.J. MILLER, I. BROWNLIE. IgM-antibodies in acute toxoplasmosis. Prevalence and significance in acquired cases. *J. Lab. Clin. Med.* 1968. 71 : 855-866.

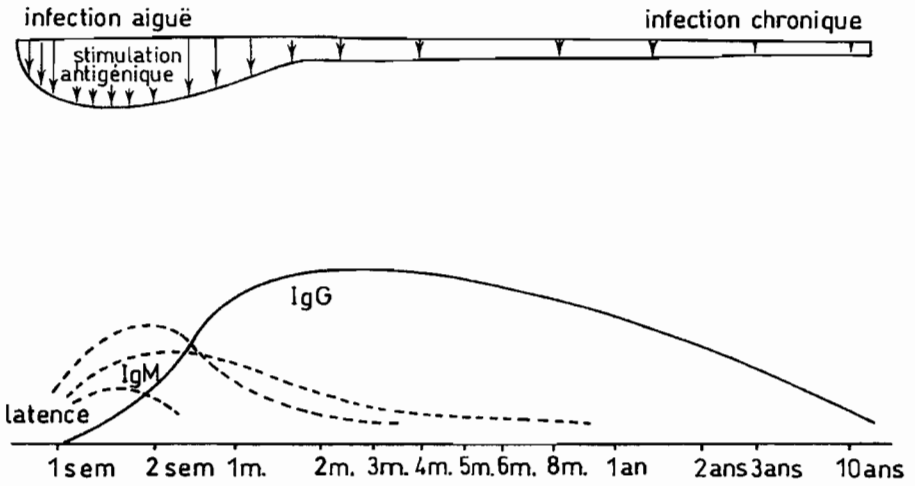


Figure 12 ■ Évolution des taux d'IgM et d'IgG spécifiques en fonction du temps au cours de l'infection toxoplasmique, in : G. DESMONTS, J. COUVREUR, J. COLIN, J. PEUPION. Vers un diagnostic précoce de la toxoplasmose aiguë. *Nouv. Presse Méd.* 1972. 1: 339-342.

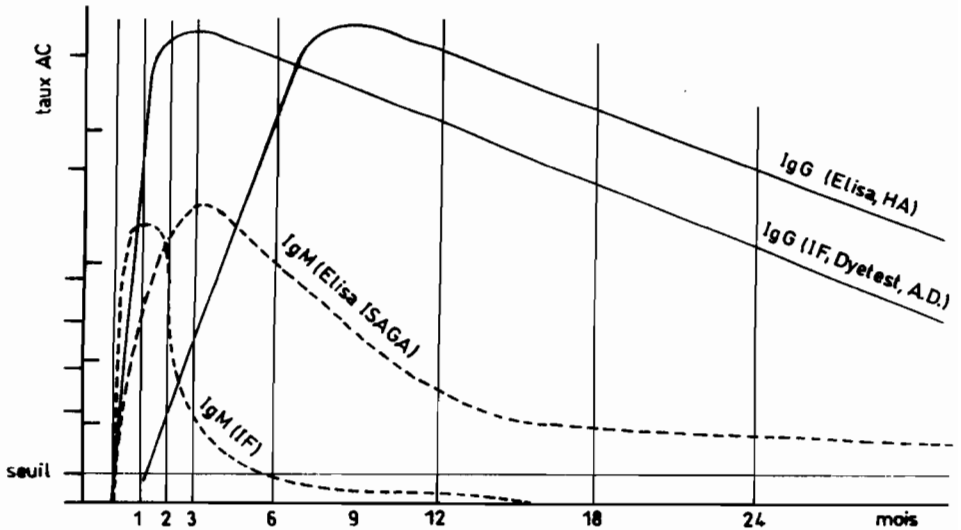


Figure 13 ■ Cinétique des anticorps dans une toxoplasmose acquise, selon les systèmes antigéniques utilisées, in : M.-H. BESSIÈRES : Règles d'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose acquise. *Rev. Franç. Lab.* 1988. 178 : 65-69.

- la comparaison du titre des IgG anti-*T. gondii* en utilisant 2 systèmes antigéniques différents (membranaire et cytoplasmique) ;
- la variation éventuelle du titre des IgG spécifiques entre 2 prélèvements pratiqués à 3 semaines d'intervalle.

## 8.2. Toxoplasmose congénitale<sup>65</sup>

### 8.2.1. Diagnostic prénatal

La preuve indirecte spécifique de l'atteinte fœtale est la présence d'IgM, d'IgA ou d'IgE spécifiques dans le sang fœtal. Toutefois, en raison de l'immaturation immunitaire fœtale, leur recherche est assez souvent en défaut. Positive, elle n'est certaine que dans les limites d'une ponction techniquement parfaite (sans contamination par du sang maternel).

### 8.2.2. Diagnostic postnatal

Chez le nouveau-né, la détection d'IgM<sup>66</sup> spécifiques (qui ne traversent pas la barrière placentaire) signe le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Cependant, on peut trouver dans le sang du cordon d'enfants non infectés des IgM spécifiques, d'origine maternelle, qui ont franchi un placenta lésé. La présence d'IgM spécifiques dans un sang de cordon devra donc toujours être confirmée ou infirmée dans le sang de l'enfant 10 jours environ après la naissance.

Des laboratoires spécialisés recherchent les IgA et les IgE spécifiques et étudient les profils immunologiques comparés mère-enfant par Pic ELIFA ou *western blot*. Néanmoins classiquement, c'est essentiellement sur l'étude des anticorps IgG spécifiques que repose la surveillance de l'enfant suspect de toxoplasmose congénitale (*figure 14*) :

- chez l'enfant sain, les anticorps maternels transmis régressent de moitié environ chaque mois et disparaissent en 4 à 10 mois, entraînant une négativation sérologique (*figure 15*);

- chez l'enfant infecté, les anticorps synthétisés compensent partiellement la régression des anticorps maternels transmis. Leur synthèse est variable en fonction des individus et peut se trouver freinée par les anticorps maternels transmis et par la thérapeutique (masquage antigénique), *figure 16*.

Au cours des premiers mois de vie de l'enfant, le dosage des IgG totaux et le calcul de leur charge immunitaire (nombre d'UI d'IgG spécifiques par gramme d'IgG) peut, dans certains cas, permettre d'apprécier plus facilement une synthèse d'anticorps masquée par les immunoglobulines maternelles transmises.

65. M.-H. BESSIÈRES, A. BERREBI, C. ROQUES, M. ROLLAND, C. DECOCQ, J.-P. SÉGUÉLA. Diagnostic des toxoplasmoses congénitales. *Eurobiologiste*. 1989. **23** : 205-212.

66. J.S. REMINGTON, M.J. MILLER, I. BROWNLEE. IgM-antibodies in acute toxoplasmosis. Diagnostic significance in congenital cases. *Pediatrics*. 1968. **41** : 1082-1091.

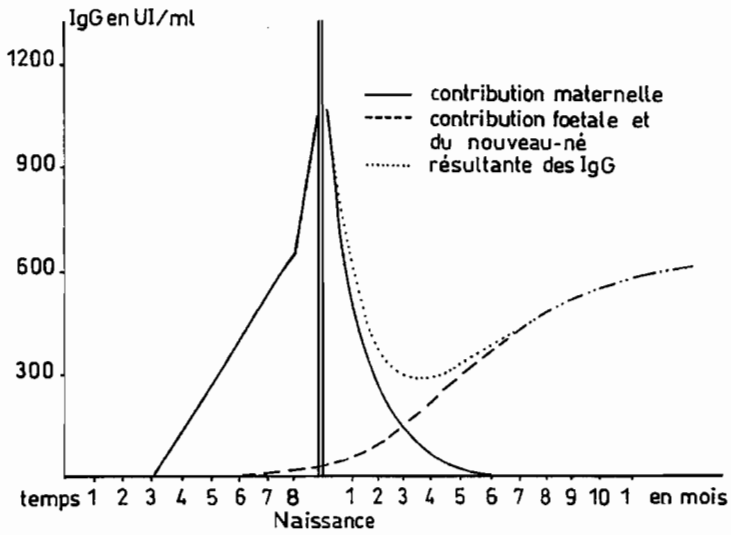


Figure 14 ■ Production d'IgG spécifiques chez le fœtus et le nouveau-né, in : G. DESMONTS, J. COUVREUR : Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies *New England J. Med.*, 1974. 291 : 1110-1116.

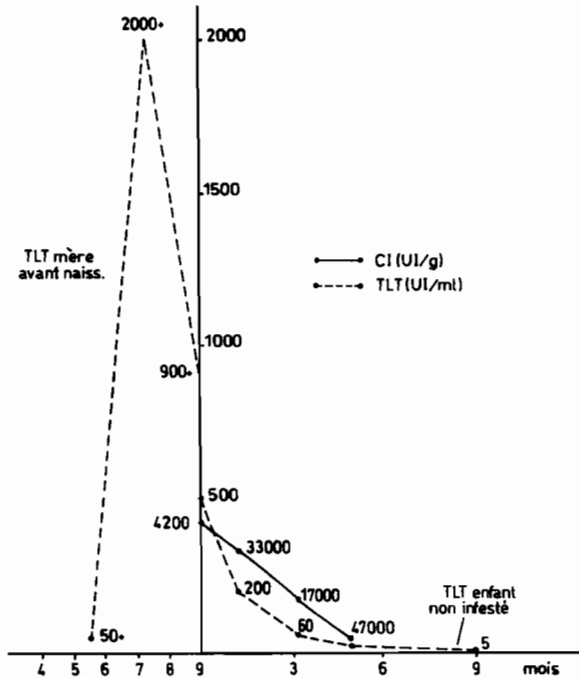


Figure 15 ■ Test de lyse des toxoplasmes (TLT) en unités internationales par ml chez la mère et chez l'enfant en fonction du temps et évolution de la charge immunitaire (CI) en unités internationales par g d'IgG chez l'enfant non infesté, d'après B. COUPRIE : *Couple mère-enfant*. Laboratoire de la Toxoplasmosse. Hôpital Saint-André, Bordeaux.

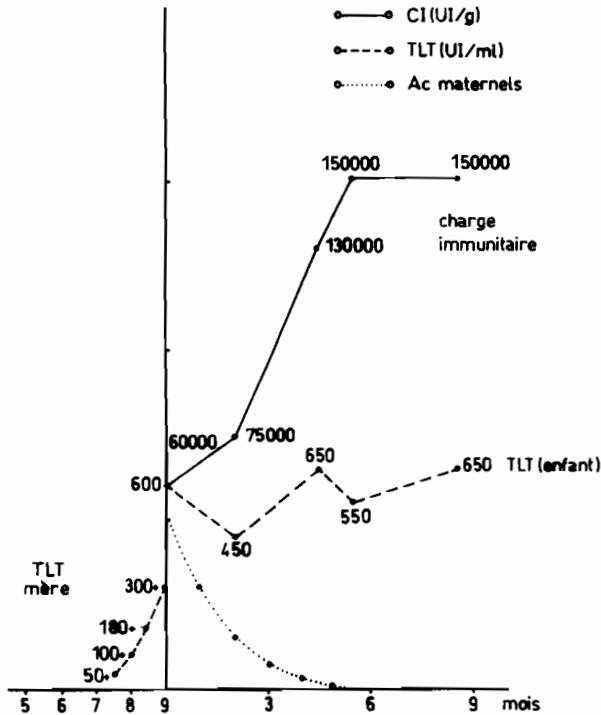


Figure 16 ■ Test de lyse des toxoplasmes (TLT) en unités internationales par ml chez la mère et chez l'enfant en fonction du temps et évolution de la charge immunitaire (CI) en unités internationales par g d'IgG chez l'enfant infecté chez lequel les taux d'anticorps augmentent en l'absence de traitement spécifique (en pointillés : courbe théorique d'élimination des anticorps maternels, d'après B. COUPRIE : *Couple mère-enfant*. Laboratoire de la Toxoplasmose. Hôpital Saint-André, Bordeaux.

## 9. Réservoirs de toxoplasmes. Animaux sensibles

*Toxoplasma gondii* est un parasite pantrope. Le réservoir de parasites<sup>67</sup> est le monde animal. Presque tous les mammifères domestiques et bien d'autres sauvages ont été trouvés spontanément porteurs de toxoplasmes. Et la parasitose existe aussi chez les oiseaux<sup>68</sup>.

Dans l'entourage immédiat de l'homme, le **chien**, le **chat**, la **souris**, les **rats** des maisons représentent un premier réservoir de toxoplasmes. L'infection animale est aiguë ou torpide : elle provoque la mort de la souris blanche en 3 à 10 jours suivant la dose inoculée. Le lapin résiste de 15 jours à 1 mois, le rat développe une infection latente avec apparition de granulomes à toxoplasmes dans le cerveau.

67. C.A. HOARE. Réservoir hosts and natural foci of human protozoal infections. *Acta tropica*. 1962. 19 : 281-317.

68. K. BLAZEK. *Encephalitis toxoplasmica* chez la poule. *Sborn. C.S. Akad. Tem. néd. Vet. Med.* (Prague). 1956. 29 : 953-956.



Les animaux de consommation courante (bovidés, moutons, volailles, lapins...) sont spontanément porteurs d'infections latentes. On peut déceler des formes enkystées des parasites dans divers tissus : cerveau, abats, muscles. Le sang et le lait d'animaux contaminés peuvent contenir des toxoplasmes.

En Tchécoslovaquie<sup>69</sup>, la séroprévalence de la toxoplasmose (test de lyse) chez les micromammifères sauvages est de 0,8 % pour *Apodemus sylvaticus*, 0,7 % pour *Microtus arvalis*, 15 % pour *Microtus agrestis*, 8 % pour *Clethrionomys glareolus*, 71 % pour *Erinaceus europeus roumanicus*, 35 % pour *Mustelle nivalis*, 3,3 % pour *Mus musculus* et 9,4 % pour *Rattus rattus* et/ou *R. norvegicus*.

Chez les animaux domestiques<sup>70</sup>, la séroprévalence de la toxoplasmose est de 81 % chez les chats, 54 % chez les chiens, 10 % chez les chevaux, 85 % chez les chèvres, 73 % chez les moutons, 31 % chez les porcs, 80 à 100 % chez les lapins domestiques.

Chez l'animal, le pouvoir pathogène des toxoplasmes apparaît donc très variable. Il dépend de l'espèce animale parasitée. La maladie évolue aussi :

- de façon aiguë avec mort chez la souris blanche et le cotton-rat ;
- de façon subaiguë chez le cobaye et le hamster ;
- de façon chronique ou latente chez le rat ;
- de façon différente chez le lapin où elle peut évoluer suivant le type aigu ou le type chronique (inapparent).

Le mode d'évolution dépend aussi de la virulence de la souche, notamment pour la souris où le phénomène a été bien étudié (cf. § 4.3).

Chez l'homme, le mode d'évolution est lié aussi à la résistance de l'hôte (avec les différentes formes cliniques revêtues par la maladie) et dépend de son âge, de la voie d'introduction du micro-organisme dans l'organisme, de la massivité de l'infection.

L'infestation est possible à travers les muqueuses, *per os*, par l'intermédiaire des selles et de l'urine d'animaux parasités, par ingestion et même inhalation de pseudo-kystes (viandes de boucherie). Les toxoplasmes passent dans le lait et à travers le placenta, se trouvent dans la salive.

L'homme se contamine à partir du réservoir de virus animal où le chat joue un rôle considérable, prédateur de rongeurs sauvages et domestiques et animal de compagnie. La toxoplasmose infection apparaît ainsi très répandue<sup>71</sup> dans la nature dans presque tous les pays du monde.

## 10. Séroprévalence régionale de la toxoplasmose dans les populations

Dès 1960, Desmonts<sup>72</sup> se préoccupait de connaître la fréquence des réactions séropositives (test de lyse) dans la population française. Il mettait en évidence que le taux de séroprévalence augmentait avec l'âge, conséquence de l'effet cumulatif des IgG spécifiques qui restent présentes toute la vie chez leurs porteurs.

69. O. HAVLIK, M. ZASTERA. La toxoplasmose, infection des foyers naturels. *Csl. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* (Prague). 1954. 3 : 214-218.

70. J. POKORNY, J. HUBNER, M. ZASTERA. Isolement de souches toxoplasmiques de quelques animaux libres et domestiques. *Csl. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* (Prague). 1961. 10 : 323-329.

71. J.-A. NICOLAS, M. PESTRE-ALEXANDRE. Toxoplasmose : une zoonose transmissible à l'homme. *Méd. Mal. Infect.* 1993. 23 : 129-138.

72. G. DESMONTS. Diagnostic sérologique de la toxoplasmose. *Pathol. Biol.* 1960. 8 : 109-125.

Ces taux de séroprévalence sont assimilés aux taux d'immunisation des populations. Et ces taux de séroprévalence ou d'immunisation varient considérablement d'une région à une autre. Dans les pays du Nord où le degré d'hygiène individuelle et collective est réputé élevé, la toxoplasmose infection (taux d'immunisation) se présente avec une fréquence basse et les cas de toxoplasmose maladie sont nombreux. Dans les pays moins développés, fortement immunisés, ce serait l'inverse. En fait, les taux de séroprévalence dans les populations humaines dépendent surtout du régime alimentaire, végétarien ou carné et des modes culinaires selon que la viande est consommée crue, boucanée ou fumée, très cuite ou au contraire peu cuite (viande rouge). Dans certains pays, la consommation de viandes de chasse (petits mammifères) joue un rôle particulier. En France, la viande de mouton est souvent consommée saignante. Elle est tenue responsable de la plupart des cas de toxoplasmose maladie, acquise ou congénitale.

### 10.1. En Europe

Les taux de séroprévalence ont été mesurés par de nombreux auteurs et par des techniques diverses mettant en évidence les IgG et les IgM spécifiques. Mais ces taux sont difficilement comparables car la standardisation des techniques ayant permis de les obtenir n'est pas parfaite. En Belgique<sup>73</sup>, la prévalence de la toxoplasmose dans la population est de 72 %. Elle est de 70,5 % chez les femmes et de 74,1 % chez les hommes, les garçons contractant l'infection par *Toxoplasma* plus tôt que les filles, la prévalence dans les deux sexes augmentant avec l'âge. Des résultats du même ordre ont été observés en France<sup>74</sup>. En fait, ces taux de prévalence ont actuellement tendance à évoluer à la baisse en raison de la consommation, de plus en plus fréquente, de viandes congelées.

### 10.2. En Afrique

Les premières enquêtes sur la séroprévalence de la toxoplasmose dans les populations humaines sont déjà anciennes<sup>75</sup>, <sup>76</sup>. L'allure générale des courbes obtenues selon l'âge (*figure 17*) est analogue à celle des enquêtes effectuées en Europe. Les taux d'IgG augmentent avec l'âge (*figure 18*) alors que ceux des IgM sont surtout élevés chez les jeunes. Mais la séro-prévalence toxoplasmique varie considérablement d'une ethnie à l'autre<sup>77</sup> et d'un pays à l'autre, en raison de différences dans les habitudes alimentaires. Il est donc difficile d'évaluer le risque de toxoplasmose congénitale avec ces différentes données bien qu'une tentative dans ce sens ait été faite au Cameroun<sup>78</sup> et au Gabon<sup>79</sup>. En fait, les taux de séro-

73. S.N. MURGA, T.-D. NGUYEN, P.-S. ATCHADE, B. BIGAIGNON. Séroépidémiologie de la toxoplasmose dans la population belge. *Bull. Soc. Franç. Parasitologie*. 1993. 11 : 181-188.

74. P. AMBROISE-THOMAS, H. PELLOUX. La toxoplasmose et sa pathologie. *Méd. Mal. Infect.* 1993. 23 : 121-128.

75. J.-P. NOZAIS, J. DOUCET, L. TIACOH, M. GUEUNIER. Toxoplasmose en Côte-d'Ivoire. *Méd. Trop.* 1975. 35 : 413-417.

76. J. LAPIERRE, V.-M. VOVOR, C. TOURTE-SCHAEFER, K. AGBO. Première enquête séro-épidémiologique sur la toxoplasmose au Togo. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1976. 69 : 466-470.

77. Y. DECROIX, Ph. LAPORTE. Approche de la prévalence toxoplasmique dans une zone sahélienne. *Méd. Trop.* 1989. 49 : 158-162.

78. M. DENIAU, R. LEKE, P. MARTY. Toxoplasmose et femmes enceintes au Cameroun. *Méd. Afr. Noire*. 1987. 34 : 643-648.

79. X. BILLIAULT, M. COLLET, A. DUPONT, S. LEFÈVRE. Toxoplasmose chez la femme enceinte dans la province du Haut-Ogoué (Gabon). *Bull. Soc. Path. Exot.* 1987. 80 : 74-83.

prévalence (IgG) peuvent être extrêmement élevés dans certains pays d'Afrique noire, atteignant 73 % pour l'ensemble de la population dans la ville de Guadelupe à Saô Tomé (figure 19) alors que les anticorps anti-IgM ne sont mis en évidence que dans 2,5 % des sérums. Au vu du faible accroissement de la prévalence chez la femme adulte, on peut donc penser que le risque de toxoplasmose congénitale est faible pour l'enfant. Mais il n'en va pas de même si l'on évalue le risque d'encéphalite toxoplasmique lié au sida<sup>80</sup>, au Congo par exemple où la population VIH-séropositive<sup>81</sup> peut être évaluée à 10 %, ou dans d'autres pays d'Afrique centrale ou de l'est comme le Zaïre, la République Centrafricaine ou le Rwanda<sup>82</sup> où 40 % de cette population est exposée au risque d'encéphalite nécrosante toxoplasmique, à l'instar de ce qui est observé au Togo<sup>83</sup>. À Madagascar<sup>84</sup>, la séroprévalence de la toxoplasmose atteint 83,5 % chez les femmes enceintes.

En Afrique du Nord (Tunisie<sup>85</sup>), les taux de séroprévalence sont de l'ordre de 45 %, analogues à ceux que l'on rencontre dans nombre de pays d'Afrique noire.

### 10.3. En Asie

Des enquêtes séro-épidémiologiques ou par intradermoréaction ont été effectuées au Viêt-Nam<sup>86</sup> ou à Hong Kong<sup>87</sup>. Le risque de toxoplasmose congénitale est mal défini. Il semble qu'il sera aussi rapidement supplanté, dans des pays comme la Thaïlande notamment, par le risque d'encéphalite toxoplasmique en raison de la croissance rapide de l'infection par le VIH dans cette partie du monde.

### 10.4. En Amérique

Aux États Unis<sup>88</sup>, seulement 20 % à 30 % des adultes ont été en contact avec le toxoplasme et 85 % des femmes en âge de procréer sont donc considérées comme susceptibles de faire une primo-infestation toxoplasmique en cours de

80. E. CANDOLFI, M. BERG, T. KIEN. Approche de la prévalence de la toxoplasmose à Pointe-Noire (Congo). *Bull. Soc. Path. Exot.* 1993. **86** : 358-362.

81. B. CARME, M'PELE, A. MBITSI. Parasitoses opportunistes au cours du sida à Brazzaville. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1988. **81** : 311-346.

82. P. PIOT, M. LAGA, R. RYDER, J. CURRAN. The global epidemiology of HIV-infection. *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.* 1990. **3** : 403-412.

83. E.K. GRUNITZKY, A.-K. BALOGOU, YA. VIMEGNON, K. AGBO, A. SADKO, M. PRINCE-DAVID. Toxoplasmose cérébrale en milieu hospitalier à Lomé (Togo). *Bull. Soc. path. Exot.* 1995. **88** : 22-23.

84. B. LELONG, B. RAHELIMINO, E. CANDOLFI, B.J. RAVELOJAONA, O. VILLARD, A.-J. RASAMINDRAKOTROKA, T. KIEN. Prévalence de la toxoplasmose dans une population de femmes enceintes à Tananarive (Madagascar). *Bull. Soc. path. Exot.* 1995. **88** : 46-49.

85. M.F. KENNOU. Épidémiologie de la toxoplasmose chez les femmes enceintes tunisiennes. *Arch. Inst. Pasteur (Tunis)*. 1982. **59** : 205-211.

86. V. SERÝ, J. SAUER, PHAM VAN NONG, O. JIROVEC. Study on toxoplasmosis in Viet-Nam. *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immunol. (Prague)*. 1959. **3** : 444-449.

87. R. KO, W. WONG, D. TODD, K. LAM. Prévalence of *T. gondii* antibodies in the Chinese population of Hong Kong. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1980. **74** : 351-358.

88. J. KAHN. Screening for toxoplasmosis. *Clin. Lab. News.* 1994. **20** : 1-2.

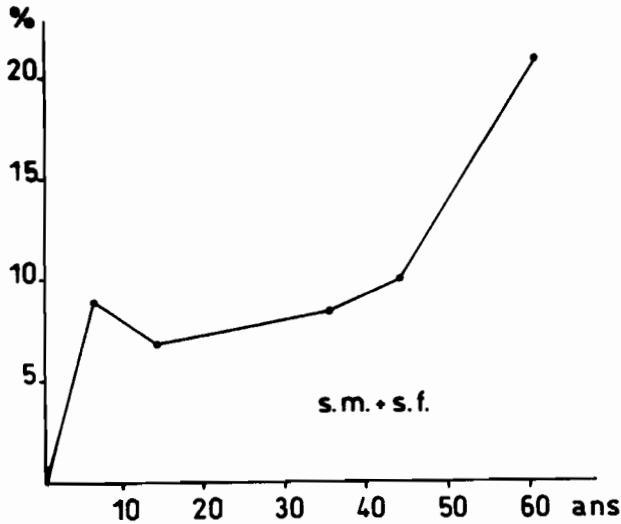


Figure 17 ■ Taux de séropositivité des habitants de la région de Bamendjin (Cameroun) en fonction de l'âge (toxoplasme), in : S. ATANGANA, J. FOUMBI, M. CHARLOIS, P. AMBROISE-THOMAS, Ch. RIPERT : Étude épidémiologique de l'onchocercose, du paludisme et des autres maladies parasitaires dans la région du lac de retenue de Bamendjin (Cameroun). *Méd. Trop.* 1979. 39 : 537-543.

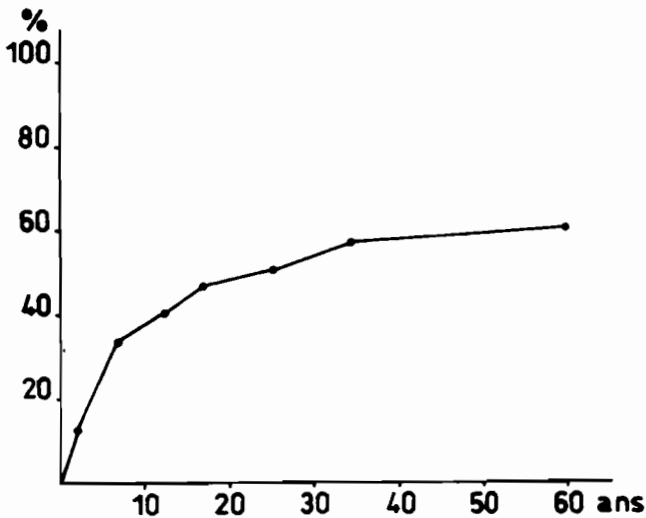


Figure 18 ■ Taux de séropositivité des habitants d'un quartier de la ville de N'Gaoundéré (Cameroun) selon l'âge (Ag. : *T. gondii*), in : Ch. RIPERT, G. HAUMONT, M. GUY, M. APPRIOU, J. TRIBOULEY-DURET : Étude épidémiologique des maladies parasitaires à N'Gaoundéré (Adamaoua) Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1995. 88 : sous presse.

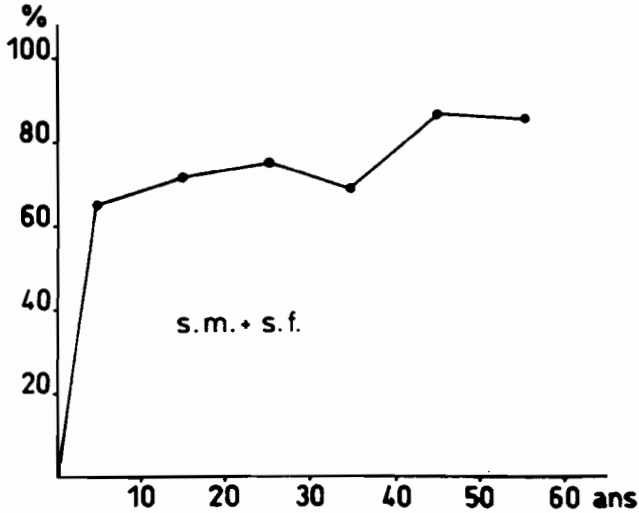


Figure 19 ■ Évolution des taux d'anticorps IgG selon l'âge d'après les résultats de la réaction d'immunofluorescence indirecte (Ag tachyzoïtes de *T. gondii*) dans la ville de Guadeloupe (Rép. de Saô Tomé et Príncipe), in Ch. RIPERT, I. NEVES, B. TROUVÉ, M. APPRIOU, J. TRIBOULEY, G. HAUMONT, M. GUY : Épidémiologie de la bilharziose à *S. intercalatum* et des autres endémies parasitaires dans la ville de Guadeloupe (Rép. de Saô Tomé et Príncipe). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1995. **88** : sous presse.

grossesse. C'est la raison pour laquelle il convient d'effectuer un suivi sérologique de tous les enfants après la naissance aux États-Unis puisque le diagnostic prénatal n'y est pas obligatoire.

En Amérique centrale (Panama<sup>89</sup>), en Amérique du Sud (Chili<sup>90</sup>) et dans les Caraïbes, en Martinique<sup>91</sup> et en Guadeloupe<sup>92</sup>, les taux d'immunisation ont aussi été mesurés, avec quelques données sur le risque toxoplasmique. Bien que la consommation de viande insuffisamment cuite soit le plus souvent invoquée, ce mode d'infestation ne semble pas avoir été incriminé aux Antilles françaises où la population se nourrit traditionnellement de poisson et de viande très cuite. Par ailleurs dans ces îles, la grande variabilité des taux d'infestation observés dans les différentes localités conduit à envisager l'intervention de facteurs climatiques favorisant la survie dans le milieu extérieur des oocystes issus de la multiplication

89. O. SOUSA, R.E. SAENZ, J.K. FRENKEL. Toxoplasmosis in Panama. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1988. **38** : 315-322.

90. N. STUTZIN, M. CONTRERAS, H. SCHENONE. Epidemiologia de la toxoplasmosis en Chile. *Bol. Chil. Parasitol.* 1989. **44** : 37-40.

91. J. TRIBOULEY, J. TRIBOULEY-DURET, M. APPRIOU, D. BALTZ, R. PAUTRIZEL. Étude épidémiologique de la toxoplasmose à la Martinique et à la Guadeloupe. *Ann. Parasitologie (Paris)*. 1978. **53** : 21-31.

92. D. BARBIER, T. ANCELLE, G. MARTIN-BOUYER. Sero-epidemiological survey of toxoplasmosis in Guadeloupe. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1983. **32** : 935-942.

sexuée du parasite. Dans la république d'Haïti en particulier, le risque toxoplasmique est considérable en raison de l'importance énorme qu'a prise récemment l'infection à VIH dans ce pays.

### 10.5. Dans l'océan Indien

Des enquêtes séroépidémiologiques ont été effectuées à Madagascar<sup>93</sup>, à la Réunion<sup>94</sup> et à Mayotte<sup>95</sup> où des taux de séroprévalence élevés ont été rapportés.

## 11. Prévention de la toxoplasmose

L'infection par *T. gondii* peut avoir des conséquences graves chez la femme enceinte et chez les sujets immunodéprimés. Pour les fermiers, les éleveurs de brebis notamment, la toxoplasmose peut être à l'origine de pertes économiques dues à la mortalité néonatale.

La prévention de la transmission de l'affection consiste à éviter la consommation de viande insuffisamment cuite (le mouton en particulier) pour ne pas ingérer de kystes (bradyzoïtes de toxoplasmes) qui sont les principaux responsables de l'infestation toxoplasmique humaine. Les viandes congelées ne sont pas dangereuses à la condition toutefois que la température de congélation ait été de 20C pendant au moins 48 heures. Mais il est tout aussi important d'éviter l'ingestion d'oocystes provenant de la souillure des mains ou des fruits ou légumes contaminés par des déjections de chats. Et, si l'on possède un chat, il est alors recommandé de le nourrir à partir de viandes ou d'abats stérilisés par la chaleur, du type de ceux qui sont vendus dans le commerce en boîtes de conserves autoclavées. Les bacs destinés à recevoir les déjections des chats doivent aussi être désinfectés à l'eau de Javel, diluée au 1/3.

Dans les laboratoires, le personnel féminin en âge de procréer ne devra manipuler les toxoplasmes que s'il s'agit de sujets naturellement immunisés (sérologie toxoplasmique positive).

En médecine vétérinaire, un vaccin antitoxoplasme<sup>96</sup> est actuellement mis au point, destiné à être utilisé chez les ovins, les caprins et les porcins pour prévenir les avortements et réduire la mortalité néonatale résultant d'une primo-infestation survenant pendant la gestation. Mais ce vaccin n'est malheureusement pas utilisable chez l'homme chez qui la prophylaxie de la toxoplasmose reste médicalemente.

---

93. R. BORDAHANDY. Contribution à l'étude de l'épidémiologie de la toxoplasmose à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*. 1972. 41 : 95-107.

94. J. BIGUET, G. GERARD, BOUTHEMY. La toxoplasmose à la Réunion. *Bourbon Méd.* 1974. 38 : 3-15.

95. J. JULVEZ, J.-F. MAGNAVAL, M.-T. BAIXENCH, I. MARON. Séroépidémiologie de la toxoplasmose à Mayotte. *Méd. Trop.* 1994. 54 : 343-344.

96. D. BUXTON. Toxoplasmosis : the first commercial vaccine. *Parasitology Today*. 1993. 9 : 335-339.

## 12. Traitement

Quelque peu incertain et décevant, le traitement de la toxoplasmose fait appel à des médicaments qui, la spiramycine mise à part, peuvent se révéler assez toxiques. D'où la nécessité de nouvelles recherches pharmacologiques<sup>97</sup>.

### 12.1. Spiramycine Rovamycine® Specia-Rhône Poulenc

Antibiotique de la famille des macrolides, isolé de *Streptomyces ambofaciens*.

Comprimés dosés à 0,25 g, soit 1,5 million UI.

Peu toxique, le médicament peut être prescrit pendant des mois, notamment chez la femme enceinte, mais il existe des mutants de *T. gondii* qui sont résistants à la spiramycine<sup>98</sup>.

### 12.2. Sulfadiazine Adiazine® Doms-Adrian

Comprimés dosés à 0,50 g.

Ce sulfamidé à large spectre d'action est généralement contre-indiqué en cas de déficit en G6PD, d'allergie aux sulfamides, chez les nouveau-nés et les prématurés et en fin de grossesse, sauf en cas de toxoplasmose.

### 12.3. Pyriméthamine Malocide® Specia-Rhône Poulenc

Diamino-2-4 (chloro-4-phényl) 5-éthyl -6- pyrimidine, antiparasitaire de synthèse à action antifolinique.

Comprimés dosés à 0,05 g.

Contrôler l'hémogramme et adjoindre un traitement par le folinate de sodium Lederfoline® Lederle. Le médicament est généralement utilisé en association avec un antibiotique (clindamycine<sup>99</sup>) ou un sulfamide (sulfadoxine).

### 12.4. Sulfadoxine - Pyriméthamine Fansidar® Roche

Association d'un sulfamide, la sulfadoxine (0,5 g) et de la pyriméthamine dosée (0,025 g) pour un comprimé.

Contre-indications : insuffisance rénale, sensibilisation aux sulfamides.

Le traitement de la toxoplasmose acquise de l'adulte fait classiquement appel à la pyriméthamine à la dose de 25 mg/24 h pendant 10 jours consécutifs, combiné à la sulfadiazine à la dose de 5 g/j pendant 10 jours.

En cas de toxoplasmose oculaire et chez les sidéens, on peut utiliser, pour plus de facilité, l'association sulfadoxine-pyriméthamine Fansidar®, à la dose de 1 comprimé pour 20 kg de poids tous les 10 jours, ou l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole Bactrim®, à la dose de 1 comprimé par jour chez l'adulte pour 20 kg de poids.

97. F. DEROUIN, C. LACROIX, M.H. SUMYUEN, S. ROMAND et Y.J. GARIN. Modèles expérimentaux de toxoplasmose. Applications pharmacologiques. *Parasite*. 1995, **2** : 243-256.

98. E.R. PFEFFERKORN, S.E. BOROTZ. Comparison of mutants of *T. gondii* selected for resistance to azithromycin, spiramycin or clindamycin. *Antimicrobiol. Agents Chemother.* 1994, **38** : 31-37.

99. J. BLAIS, C. TARDIF, S. CHAMBERLAND. Effect of clindamycin on intracellular replication, protein synthesis and infectivity of *T. gondii*. *Antimicrobiol. Agents Chemother.* 1993, **37** : 2571-2577.

Chez la femme enceinte présentant subitement un virage sérologique (ascension des titres en anticorps anti IgG) avec présence d'IgM spécifiques du toxoplasme, la prescription de spiramycine Rovamycine® s'impose à la dose de 9 M UI/jour pendant toute la durée de la grossesse pour prévenir la transmission au fœtus par voie transplacentaire.

À la naissance et en fonction des résultats du suivi sérologique, le traitement est poursuivi chez la mère à la dose de 9 M d'UI/jour et chez l'enfant à la dose de 300 000 UI/kg/j pendant au moins 2 mois (cas de la figure 13). Mais si le taux des anticorps et la charge immunitaire augmentent (cas de la figure 14), la sulfadiazine Adiazine® est alors prescrite aux doses de 5 g/j chez la mère et de 150 mg/kg/j chez l'enfant, en association avec de la pyriméthamine Malocide® à la dose de 50 mg/j chez l'adulte et de 1 mg/kg/j chez l'enfant, pendant 21 jours consécutifs, avec une fenêtre thérapeutique de 21 jours pendant laquelle la spiramycine continue à être seule prescrite. La pyriméthamine est donnée en association avec de l'acide folique Lederfoline®, proposée à la dose de 50 mg/j chez l'adulte et de 5 mg/kg/j chez le nouveau-né pour prévenir le risque d'agranulocytose.

### **12.5. Atovaquone (Hydroxynaphtoquinone) Wellvone® Welcome**

Comprimés dosés à 250 mg.

Chez les sujets atteints d'immunodéficiences, le médicament est utilisé à la dose de 9 comprimés par jour pendant 21 jours consécutifs.







Ce premier tome d'**Épidémiologie des maladies parasitaires**, consacré aux protozooses, décrit les techniques d'enquête épidémiologique directement utilisables sur le terrain. Il en présente les résultats sous forme d'exemples concrets, appliqués aux populations des diverses zones d'endémie, mais aussi aux vecteurs et aux hôtes intermédiaires des parasites concernés.

Pour chaque type de protozooses étudié (protozooses intestinales, paludisme, trypanosomoses humaines africaines, maladie de Chagas, leishmanioses, toxoplasmose) sont successivement passés en revue : la morphologie, la biologie et la distribution géographique du parasite incriminé, ainsi que la physiopathologie, l'anatomopathologie, le diagnostic, la thérapeutique et la prophylaxie des affections occasionnées.

Les méthodes diagnostiques décrites, les indices de prévalence ou de charge parasitaire, les graphiques de morbidité ou de mortalité, les traitements de masse et les résultats de la lutte antivectorielle reposent pour une large part sur l'expérience personnelle et les travaux originaux des auteurs.

Référence indispensable aux parasitologues, tropicalistes, biologistes médicaux, médecins de santé publique et étudiants, cet ouvrage constitue également un outil de travail quotidien pour les cliniciens exerçant en milieu tropical.

Christian Ripert est docteur en biologie animale et professeur de parasitologie médicale à la faculté de médecine de l'université de Bordeaux II. Il dirige également le laboratoire de biologie de l'hôpital Saint-André de Bordeaux.

