



**HAL**  
open science

# Épidémiologie des microsporidies

Christelle Petrossi

► **To cite this version:**

Christelle Petrossi. Épidémiologie des microsporidies. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-02169708

**HAL Id: dumas-02169708**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02169708>**

Submitted on 1 Jul 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U. F. R. DE PHARMACIE

-----  
Domaine de la Merci - La Tronche  
-----

ANNEE : 1993

N° D'ORDRE : 7060

TITRE DE LA THESE

EPIDEMIOLOGIE DES MICROSPORIDIIES

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I  
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE .

Par Mlle : PETROSSI Christelle

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le : MERCREDI 22 DECEMBRE 1993

Devant Mme le Professeur R. GRILLOT , Président du Jury

et M. J. ROCHAT , Professeur à l'U. F. R. de Pharmacie  
Mme C. PINEL , Maître de Conférences  
M. M. BENOIT , Pharmacien



Je remercie:

- **Madame le Professeur Renée GRILLOT**, Président du Jury, qui a accepté la responsabilité de cette thèse, et m'a conseillée au cours de son cheminement.

- **Madame Claudine PINEL**, Maître de Conférences, qui a participé à l'élaboration de ce travail.

- **Monsieur Jean ROCHAT**, Professeur à l'UFR de Pharmacie et **Monsieur Marc BENOIT**, Pharmacien, qui ont accepté de faire partie du Jury.



**A mes Parents ,**

en témoignage de ma reconnaissance.

**A mes sœurs**

**A ma famille**

**A mes amis**

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b>	p. 5
<b>I . LE PARASITE</b>	p. 7
<b>I . 1 . Caractéristiques morphologiques et biologiques</b>	p. 8
<b>I . 2 . Taxonomie</b>	p. 13
<b>I . 3 . Cycle</b>	p. 15
<b>II . LA MALADIE</b>	p. 18
<b>II . 1 . Principaux signes cliniques</b>	p. 19
<b>A . Microsporidiose intestinale</b>	p. 21
<b>B . Microsporidiose cérébrale ou disséminée</b>	p. 25

II . 2 . Sujets à risque	p. 32
A . Le SIDA	p. 33
B . Les immunodépressions	p. 35
II . 3 . Mode de contamination à partir des réservoirs connus	p. 43
A . Microsporidioses : parasitoses des animaux et de l'homme	p. 43
B . Infection latente humaine à microsporidies	p. 47
II . 4 . Pathogénèse	p. 51
II . 5 . Synthèse des données actuelles au plan diagnostique et thérapeutique	p. 57
CONCLUSION	p. 64
BIBLIOGRAPHIE	p. 67

# **INTRODUCTION**

Les microsporidioses sont des infections dues à de petits parasites protozoaires, intracellulaires obligatoires: les microsporidies.

Ces microsporidies, reconnues depuis des décennies chez les animaux, sont ubiquitaires. Elles infectent plus communément les arthropodes et les poissons mais peuvent aussi infecter d'autres invertébrés et vertébrés incluant les mammifères et l'homme.

Rarement décrites chez l'homme jusqu'à la décennie précédente, les microsporidioses étaient considérées surtout comme des parasitoses accidentelles, le plus souvent consécutives au déficit immunitaire transitoire ou irréversible du patient. Ceci explique pourquoi l'irruption et l'extension rapide du SIDA ont eu pour effet d'accroître le nombre de cas de microsporidioses observés.

Compte tenu des difficultés rencontrées dans le domaine du diagnostic pour identifier facilement et rapidement les microsporidies, et dans le domaine de la thérapeutique pour trouver un traitement efficace, notre travail se limitera à étudier l'aspect épidémiologique de ces parasitoses:

- qui sont les microsporidies ?
- qui infectent - elles ?
- comment se transmettent - elles ?
- et quels sont les mécanismes connus ou supposés de la pathogénèse du parasite chez l'homme ?

# I- LE PARASITE

## I.1. CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Les microsporidies sont des protozoaires très primitifs, eucaryotes, dont la forme végétative est obligatoirement intracellulaire. Leur petite taille (0,5 à 0,6  $\mu\text{m}$  en fonction du stade parasitaire) explique, en partie, la difficulté de mise en évidence (11) et la nécessité de recourir à la microscopie électronique pour confirmer l'espèce.

Leur développement se fait à l'intérieur du cytoplasme de la cellule hôte (au contact direct de ce cytoplasme, ou séparé de ce dernier par une membrane, selon les espèces). Ce sont des organismes qui ne contiennent pas de mitochondrie, ce qui en fait des parasites "vrais" puisqu'ils dépendent de l'appareil énergétique de la cellule hôte (11).

Les cellules cibles concernées sont:

- les cellules épithéliales
- les cellules musculaires
- les cellules nerveuses
- les cellules du système réticulo-histiocytaire (macrophages).

Lorsqu'une cellule est infectée, elle abrite alors tout le cycle de développement du parasite, qui aboutit à la formation des spores.

Les spores des microsporidies sont matures dès leur formation et très résistantes dans le milieu extérieur (elles survivent 3 à 4 mois en milieu sec, à température ambiante et 7 mois en milieu humide et froid). Elles sont sensibles à la lumière (ne survivent que quelques jours si elles sont exposées à la lumière du soleil), à la fermentation et à la putréfaction.



Ces spores sont OVOIDES, SPHERIQUES ou CYLINDRIQUES.  
Elles mesurent de 1,5 à 5  $\mu\text{m}$  de long (15) ( cf figure n°1).

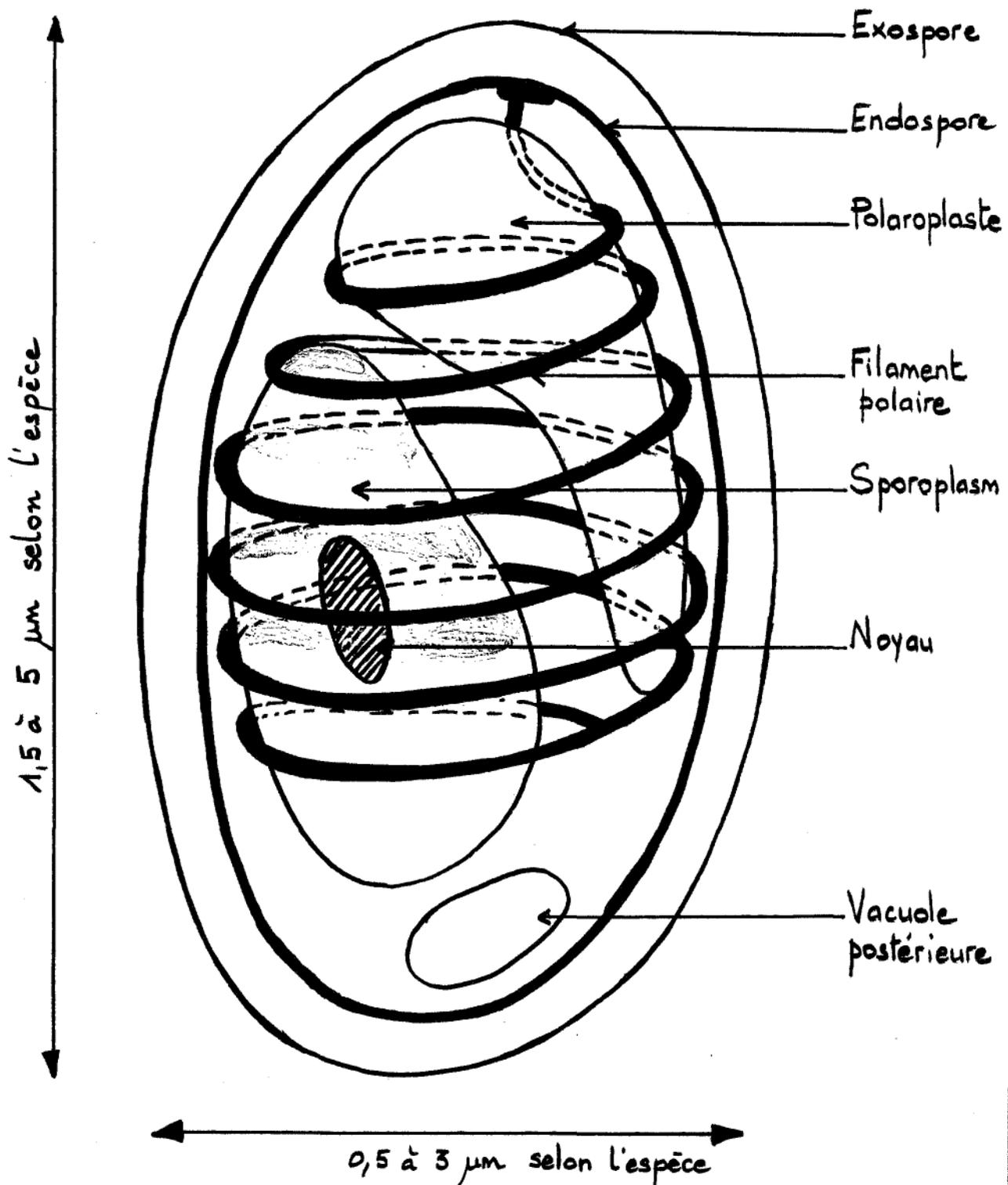
- Leur PAROI, gram +, a une structure trilamellaire; elle est constituée d'une EXOSPORE protéique (dense en microscopie électronique, et qui dérive de la surface couvrante du sporonte), et d'une ENDOSPORE protéique et chitineuse (claire en microscopie électronique), plus épaisse.

- A l'intérieur de la spore, se trouve le SPOROPLASME. Il est assez dense, uni ou binucléé; il renferme un appareil de Golgi, mais on note une absence de mitochondrie.

- Le FILAMENT POLAIRE, appareil d'extrusion, est enroulé autour du sporoplasme, dans la moitié supérieure de la spore et relié à un disque ancré à la partie antérieure par une section droite. Cette section est entourée par un ensemble de membranes (15):

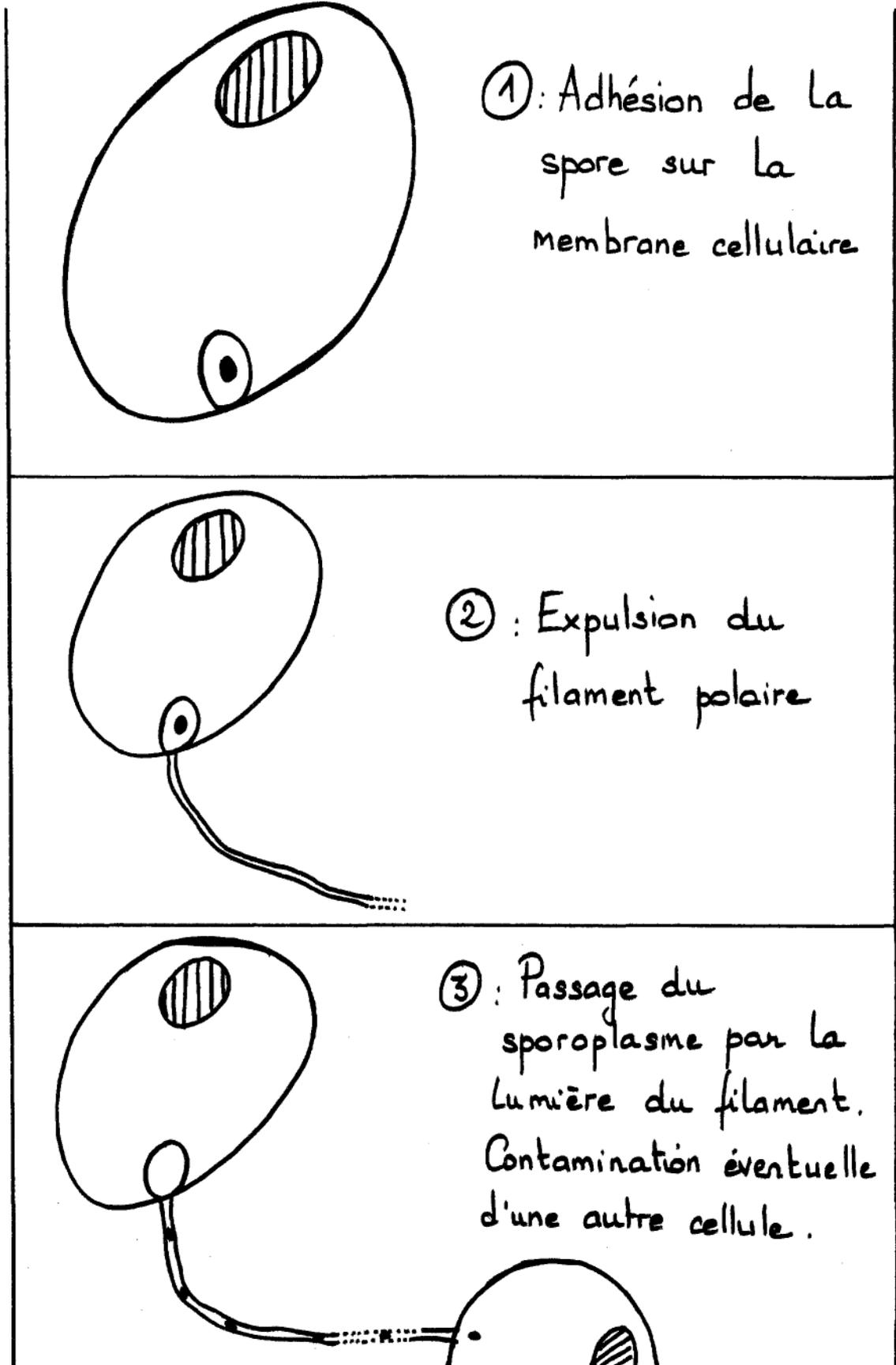
- Le POLAROPLASTE: vacuole antérieure lamellaire (en microscopie électronique), les lamelles prenant origine dans un réticulum endoplasmique. C'est le "gonflement" considérable de ces lamelles qui entraîne une hyperpression et l'ouverture de la spore, permettant ainsi l'évagination du filament se frayant un chemin à travers le disque d'ancrage et la paroi de la spore, à son point le plus mince. (Le sporoplasme passe alors à travers le tube et émerge à son extrémité. Si le tube perce une cellule hôte, le sporoplasme est inoculé dans la cellule pour initier l'infection. Cet unique mécanisme d'infection est remarquable, en considérant que le sporoplasme se glisse à travers un tube de moins de 0,1  $\mu\text{m}$  de diamètre sur 25  $\mu\text{m}$  ou plus de long (cf. figure n°2)).

- Une VACUOLE POSTERIEURE plus ou moins développée (parfois absente) autour de laquelle s'enroule le filament polaire. Elle se dilate également au moment de l'ouverture de la spore.



**SPORE DE MICROSPORA**

= Figure n° 1



## LIBÉRATION DU SPOROPLASME

= Figure n° 2

## I.2.TAXONOMIE (d'après Levine et coll.) ( cf. tableau n°1)

Les microsporidies appartiennent au phylum MICROSPORA qui se compose de 2 classes. Nous ne citerons que celle qui présente un intérêt médical: la classe MICROSPOREA dont la caractéristique est la présence du filament polaire enroulé. Cette classe est divisée en 2 ordres:

- l'ordre MINISPORIDIA (atrophie du polaroplaste et réduction du filament polaire)

- l'ordre MICROSPORIDIA subdivisé en 2 sous-ordres:

- \* sous-ordre PANSPOROBLASTINA (présence d'une membrane pansporoblastique

- genre PLEISTOPHORA

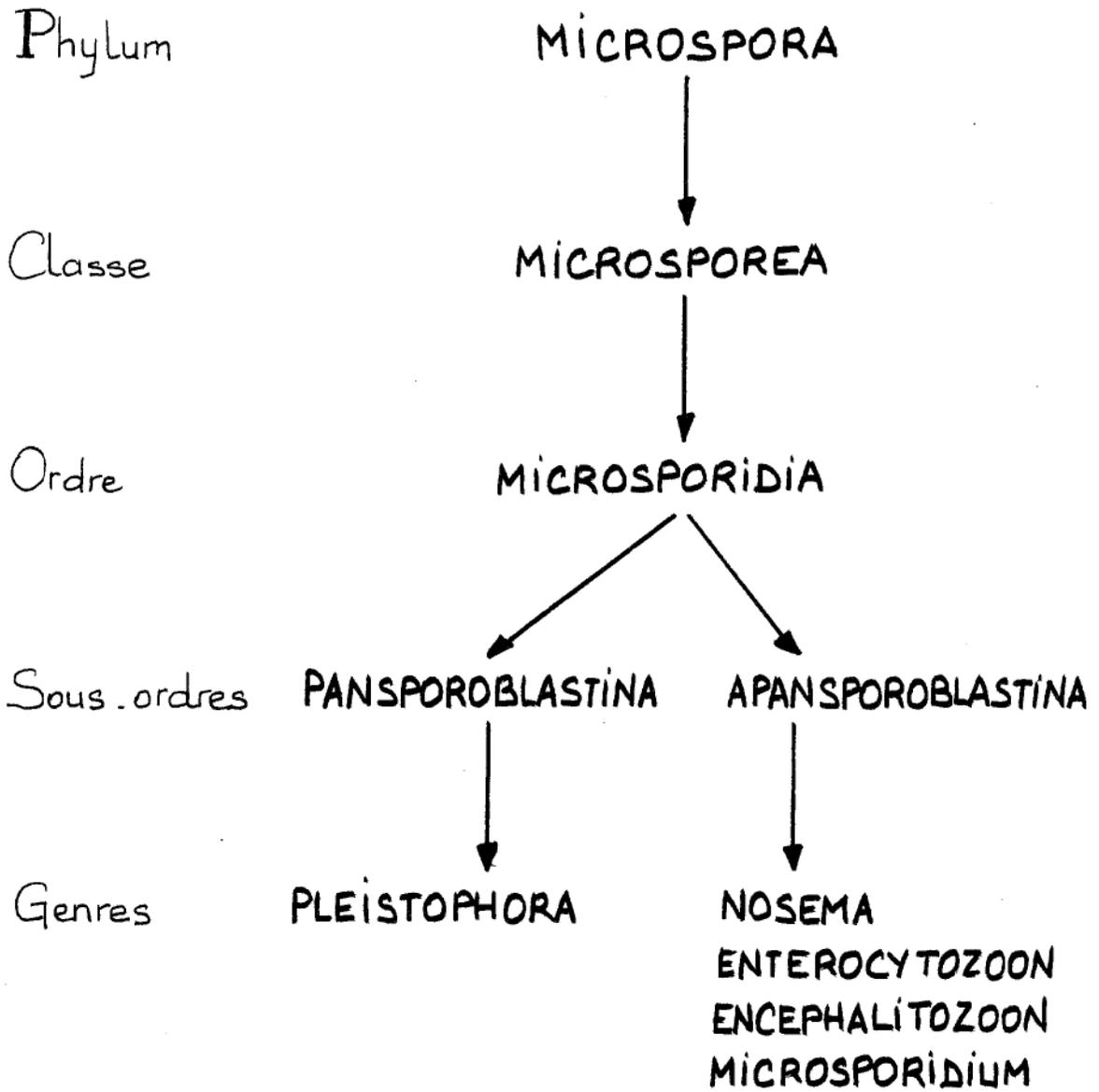
- \* sous-ordre APANSPOROBLASTINA (pas de membrane; 1 ou 2 spores dans les sporoblastes)

- genres NOSEMA, ENTEROCYTOZON,  
ENCEPHALITOOZON, MICROSPORIDIUM.

Les espèces intéressant l'infestation humaine se limitent principalement à *Enterocytozoon bienewisi*, *Encephalitozoon cuniculi*, mais aussi *Septata intestinalis*.

*Enterocytozoon bienewisi* et *Encephalitozoon cuniculi* appartiennent au sous-ordre "apansporoblastina".

La classification taxonomique exacte de *Septata intestinalis* est en étude. Une isolation réussie, une analyse protéique, et des études antigéniques et immunologiques permettront une meilleure connaissance de l'espèce (49).



## CLASSIFICATION des MICROSPORIDIES

(d'après Levine et coll.)

= TABLEAU n° I

### I.3. CYCLE (cf. figure n°3)

La contamination se fait à partir de l'ingestion des spores des microsporidies.

L'infestation d'une cellule est due au filament polaire qui, expulsé d'une spore, traverse la paroi d'une cellule avoisinante.

#### \* LIBERATION DU SPOROPLASME:

Il est projeté dans le filament polaire dont il parcourt la lumière.

#### \* PHASE MEROGONIQUE:

Le sporoplasme se trouve dans le cytoplasme cellulaire; il donne la forme TROPHOZOITE; après plusieurs divisions du noyau, on obtient les MERONTES (ou plasmodes de 1° génération), entourés par une couronne périphérique de mitochondries de la cellule hôte; on assiste ensuite à une condensation de cytoplasme autour des noyaux et à la formation de cellules filles, les MEROZOITES, libérées dans la cellule hôte; ces mérozoïtes donnent de nouveaux TROPHOZOITES qui se transforment en PLASMODES DE 2° GENERATION, moniformes ou arrondis selon les espèces; on voit alors apparaître les MEROZOITES DE 2° GENERATION, uni ou binucléés selon les espèces.

Cette phase de multiplication permet une dissémination de proche en proche dans les cellules et est suivie par:

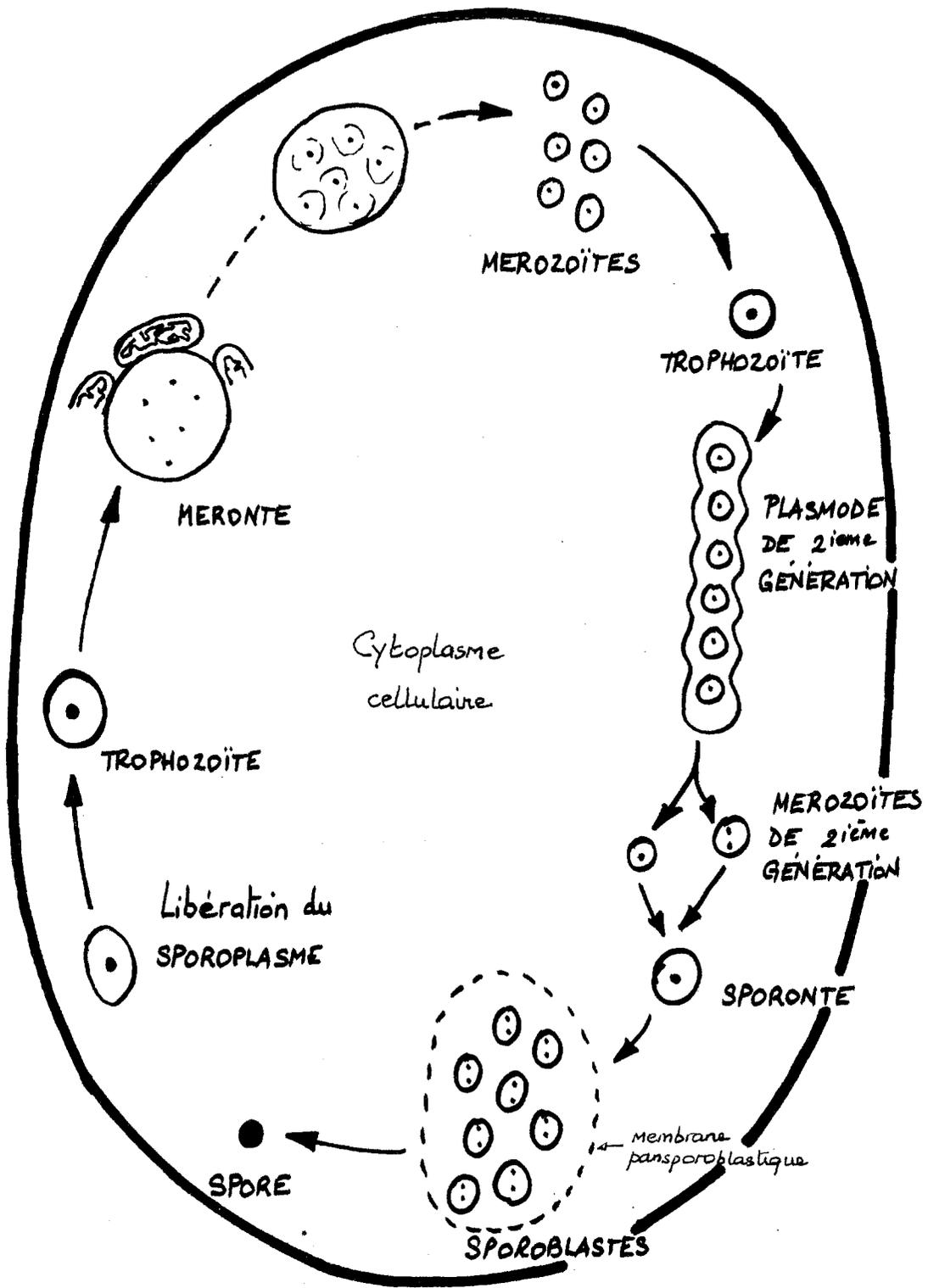
\* PHASE DE SPORULATION: SPOROGONIE

Les mérozoïtes de 2<sup>o</sup> génération donnent les SPORONTES, uninucléés quelle que soit l'espèce. Par fission binaire ou multiple, on obtient les SPOROBLASTES (2 à 16 noyaux fils groupés par paires, entourés ou non d'un halo clair et d'une membrane vacuolaire (= membrane pansporoblastique chez le genre *Pleistophora*)). Ces sporoblastes évoluent en 24 à 48 heures pour donner les SPORES.

Le développement du parasite peut se faire à des vitesses différentes et dans des cellules différentes selon le stade.

\* L'augmentation de taille de la (ou des) cellule(s) infectée(s) entraîne un XENOME (uni ou pluricellulaire).

Lorsque les spores sont libérées, il peut apparaître des mécanismes de défense de l'hôte (neutrophiles) conduisant à une FIBROSE. S'il n'y a pas de mécanisme de défense, on assiste à un foyer de NECROSE.



**CYCLE DES MICROSPORA**

= Figure n°3

## II- LA MALADIE

## II.1. PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES (cf tableau n°II)

L'expression clinique des microsporidioses chez l'homme serait limitée à l'infection de sites immunoprivilégiés et de patients immunocompromis (15).

Jusqu'à maintenant, 6 genres de microsporidies ont été identifiés comme étant des agents responsables d'infections humaines. Les espèces concernées regroupent principalement: *Encephalitozoon cuniculi*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Pleistophora sp.*, *Microsporidium sp.*, *Nosema connori*, *Nosema corneum* et *Septata intestinalis*.

Ces parasites ont été décrits morphologiquement et cultivés mais sans beaucoup de succès.

La majorité des rapports publiés sur les microsporidioses humaines développe l'infection à *Enterocytozoon bieneusi* des entérocytes de l'intestin grêle; mais un nombre croissant de patients a été identifié avec une infection due aux deux espèces d'*Encephalitozoon* (*Encephalitozoon cuniculi* et *Encephalitozoon hellem*) observées dans la conjonctivite, la cornée et récemment dans les tissus sinonasaux (59).

TABLEAU n° II : (15)

## Microsporidian infections reported in man

Species	Clinical signs	Reference
<i>Encephalitozoon cuniculi</i> Levaditi, Nicolau & Schoen, 1923	Neurological disorder (male, 9 years)	Matsubayashi <i>et al.</i> , 1959
	Neurological disorder (2 cases, ages not given)	Bergquist <i>et al.</i> , 1983
	Neurological disorder (male, 2 years)	Bergquist <i>et al.</i> , 1984b
	Fatal hepatitis (AIDS patient, male, 35 years)	Terada <i>et al.</i> , 1987
	Peritonitis (AIDS patient, male, 45 years)	Zender, <i>et al.</i> , 1989
<i>Nosema connori</i> Sprague, 1974	Fatal, generalized (male, 2 months)	Margileth <i>et al.</i> , 1973
<i>Microsporidium</i> <i>ceylonensis</i> Canning and Lom, 1986	Corneal ulcer (male, 11 years)	Ashton and Wirasinha, 1973
<i>Microsporidium</i> <i>africanum</i> Canning and Lom, 1986	Corneal ulcer (female, 26 years)	Pinnolis <i>et al.</i> , 1981
<i>Plistophora</i> sp. of Ledford <i>et al.</i> , 1985	Myositis (immunocompromised male, 20 years)	Ledford <i>et al.</i> , 1985
<i>Enterocytozoon bieneusi</i> Desportes <i>et al.</i> , 1985	Diarrhoea (AIDS patients, all male)	Several reports, 1985-1989 (see Table 3)
<i>Nosema corneum</i> Shaddock <i>et al.</i> , 1990	Keratitis	Shaddock <i>et al.</i> , 1990

## A. MICROSPORIDIOSE INTESTINALE

### 1. *Enterocytozoon bieneusi*

Certains cas de microsporidioses sont dus à des espèces semblables à celles déjà connues chez l'animal alors que d'autres ont été l'occasion de découvrir une microsporidie tout à fait originale, en l'occurrence *Enterocytozoon bieneusi*. Ces parasites sont dispersés librement dans le cytoplasme cellulaire hôte. La sporogonie est unique puisqu'elle présente le développement précoce des organelles de la spore dans le sporonte non divisé (Canning E. U., Hollister W. S. 1992).

Cette espèce a été décrite, pour la première fois, en 1985 chez un patient Haïtien, infecté par le VIH et hospitalisé à Paris (23-44). Une diarrhée chronique, sans cause étiologique reconnue, a été à l'origine de la détection de ce parasite dont les divers stades de développement étaient localisés dans les cellules épithéliales (entérocytes) de l'intestin grêle.

Le développement d'*Enterocytozoon bieneusi* se fait dans le cytoplasme apical des entérocytes de l'intestin grêle, spécialement dans la région de l'appareil de Golgi, immédiatement au dessus du noyau. Les microsporidies peuvent ainsi "compter sur" les mitochondries de la cellule hôte, particulièrement abondantes dans cette région du cytoplasme. Il est intéressant de noter qu'*Enterocytozoon bieneusi* a une sérieuse préférence pour infecter les cellules jouant un rôle dans l'absorption. Il a été vu seulement rarement dans d'autres cellules.

TABLEAU n° III : (15)

*Enterocytozoon bienersi* cases reported, 1985-1989

Locality	Reference	Age <sup>a</sup>	No.
France	Modigliani <i>et al.</i> , 1985	29	1
	Desportes <i>et al.</i> , 1985		
Michigan, USA	Dobbins & Weinstein, 1985	42	1
California, USA	Owen, 1987	45	1
	Current & Owen, 1988		
Uganda & Zambia	Lucas & Wamukota, 1987	20-40	5
	Lucas <i>et al.</i> , 1989		
Amsterdam, The Netherlands	Rijpstra <i>et al.</i> , 1988	30,30,40	3
Manchester, UK	Curry <i>et al.</i> , 1988	34	1
London, UK	Canning <i>et al.</i> , 1988	35	1
Washington/ New York, USA	Orenstein <i>et al.</i> , 1989a, 1989b	-	20
Texas, USA	Gourley & Swedo, 1988	-	2
Michigan, USA	Dobbins (personal communication)	35	1
Amsterdam, The Netherlands	Diagnosed retrospectively 1988 (unpublished)	-	1
Amsterdam, The Netherlands	Current series 1988-1989 (unpublished)	-	5
			Total 42
<i>Summary:</i> France 1; USA 25; Uganda and Zambia 5; UK 2; The Netherlands 9			

<sup>a</sup>All patients were male homosexuals.

*Enterocytozoon bienewisi* est l'espèce la plus documentée ; depuis 1985, elle a été mise en évidence dans de nombreux rapports (cf. tableau n°III) et toujours dans des épisodes de diarrhée chronique chez des patients sidéens.

L'infection à *Enterocytozoon bienewisi* peut parfois être asymptomatique.

Dans le cas contraire, les principaux signes cliniques sont:

- une diarrhée chronique sévère, sans sang, ni glaire, pouvant entraîner une déshydratation.
- un amaigrissement dû, en partie, à une malabsorption.
- parfois des nausées et une anorexie ( contesté )
- des douleurs abdominales
- apyrexie

Pour illustrer ces faits, voici quelques exemples de patients qui ont été l'objet d'études ces dernières années:

- En 1991, travaux d'Eeftinck Schattenkerk et coll. sur un groupe de 15 patients sidéens ayant une microsporidiose; tous sauf un ( chez lequel la diarrhée s'était développée de façon aiguë) présentaient une diarrhée d'évolution progressive. La sévérité de la diarrhée était la suivante:

Le nombre de selles était inférieur à 1 par jour chez 6 patients et 3 à 6 par jour chez 7 patients; il y avait des augmentations variables de selles liquides qui contenaient de la nourriture non digérée, visible. Pour la plupart

des patients, les pertes de selles avaient lieu essentiellement le matin, sans autre défécation pendant le reste de la journée ou la nuit.

8 des 15 patients se plaignaient d'anorexie et de nausées.

Un spasme abdominal douloureux, précédant la défécation, fut rapportée par quelques patients.

Les diarrhées ne contenaient ni sang, ni glaire, chez aucun des malades.

La fièvre qui a été notée chez seulement 3 patients, serait due à d'autres infections ( 29).

- En 1992, Blanschard et coll. se penchaient sur le cas d'un homosexuel HIV<sup>+</sup> de 45 ans, d'origine italienne, qui présentait une diarrhée profuse depuis 9 semaines ( 5 à 15 selles liquides, non sanglantes, par jour), accompagnée d'une douleur abdominale, d'une urgence à la défécation et d'une perte de poids de 2 kg ( 8).

Ce cas est, par ailleurs, le premier qui décrive une double infection de l'intestin avec deux types différents de microsporidies. En effet, l'utilisation de la microscopie optique et électronique a permis de visualiser *Enterocytozoon bieneusi*, mais également un second parasite dont la distribution éparpillée dans les cellules a rendu impossible l'étude de ses traits ultrastructuraux et donc son identification en tant qu'espèce.

## 2. *Septata intestinalis*

C'est une nouvelle espèce de microsporidie, mise en évidence par des équipes américaines en 1991.

Elle se distingue d'*Enterocytozoon bieneusi* par plusieurs points. Ultrastructurellement, elle ressemble plus au genre *Encephalitozoon*: le développement des mérontes jusqu'aux spores matures se fait à l'intérieur

d'une vacuole qui héberge le parasite, mais celle-ci est cloisonnée (comparée à un nid d'abeilles) alors que la vacuole du genre *Encephalitozoon* est une "chambre" unique.

Bien que les plus hauts taux d'infection figurent au sommet des villosités, l'infection a également été vue à la base des cryptes et à l'intérieur des macrophages de la lamina propria (faits jamais observés avec *E. bienewisi*).

Les macrophages semblent être capables de supporter le développement du parasite mais aussi de le détruire dans des lysosomes secondaires.

*Septata intestinalis* a également été trouvée dans le côlon de patients infectés.

Tout comme *Enterocytozoon bienewisi*, elle se manifeste par une diarrhée chronique et une perte de poids (Orenstein, Tenner et coll. 1991).

La place croissante actuellement tenue par les microsporidioses intestinales en pathologie digestive est un fait marquant (24).

## **B. MICROSPORIDIOSE CEREBRALE ou DISSEMINÉE**

### **1. *Encephalitozoon cuniculi***

La microscopie électronique a montré que, contrairement à *Enterocytozoon bienewisi*, cette espèce se développe dans des vacuoles avec les mérontes apposés étroitement à la membrane vacuolaire et la sporogonie

sporoblastique apparaissant libre dans la lumière de la vacuole. Telles sont les caractéristiques du genre *Encephalitozoon*.

*E. cuniculi* a été rapporté dans des cas de désordres neurologiques, d'hépatite, de péritonite (Matsubayashi et coll. 1959; Berquist et coll. 1983-1984; Terada et coll. 1987; Zender et coll. 1989).

#### \* Désordres neurologiques:

La première infection humaine à *E. cuniculi* a été rapportée en 1959 par Matsubayashi et coll. .

Elle a été diagnostiquée dans les urines de deux enfants qui n'étaient ni infectés par le VIH, ni notablement immunocompromis; ces enfants présentaient des troubles du système nerveux central (73- 75- 59).

Deux cas d'encéphalite à *E. cuniculi* ont eu une issue favorable, chez un garçon japonais de 9 ans et un garçon colombien de 2 ans, tous deux immunologiquement non compromis.

#### \* Hépatite:

La première documentation morphologique d'Encephalitozoon chez un humain a été un cas d'hépatite, en 1987, chez un homme homosexuel de 35 ans.

Ce patient présentait une nécrose suppurative et des changements granulomateux au niveau du tractus portal.

Le rapport "Aspartate aminotransférase / alanine aminotransférase", élevé, suggérait une myosite mais il n'y avait pas de douleur musculaire.

L'extraordinaire taux de phosphatase alcaline reflétait le granulome du foie.

Le diagnostic d'encephalitozoonose a reposé largement sur la propre identification du protozoaire en microscopie électronique (66).

#### \* Péritonite:

La première description d'une péritonite humaine, secondaire à *E. cuniculi*, a été faite en 1989, chez un patient sidéen.

L'autopsie partielle n'a pas permis de découvrir la pathogénèse de cette péritonite, mais elle a révélé la présence de microsporidies (75).

#### \* Infection systémique:

En 1991, Wisher et coll. ont rapporté l'étude expérimentale réalisée sur des lapins infectés par voie intra-rectale, à partir de 3 doses croissantes d'*E. cuniculi*, avec ou sans lavage préalable du côlon.

Bien que l'administration de lavements semblait interférer, à certains degrés, avec la translocation intestinale du parasite, une infection systémique a été observée chez les deux groupes d'animaux (ceux ayant subi un lavement et ceux n'en ayant pas subi).

Les animaux répondaient avec des anticorps, des Ig A et des Ig G, reflétant la route de l'infection. Ils produisaient aussi des taux

significatifs de complexes immuns circulants composés d'Ig A et d'Ig G et d'antigène *E. cuniculi*.

Des lésions compatibles avec une encephalitozoonose furent décelées dans le foie, les reins, les poumons et le cerveau.

Dans tous les cas, les animaux n'ayant pas subi de lavement, avaient plus de lésions sévères que les autres, et ceci pour une même dose de parasite reçue.

Les taux d'anticorps sériques, de complexes immuns circulants et les changements histopathologiques étaient associés à la dose de l'infection.

Ces données suggèrent que la microsporidiose humaine pourrait aussi être transmise par voie rectale (73).

## 2. *Encephalitozoon hellem*

*E. hellem* se différencie d'*E. cuniculi* dans sa structure antigénique: bien que, ultrastructurellement similaire, le mode de disposition de la surface membranaire du sporonte tendrait à être un fait diagnostique pratique (Canning E. U. , Hollister W. S. , 1992).

### **\* Microsporidiose oculaire:**

*E. hellem* est une espèce de microsporidie apansporoblastique, décrite récemment, qui a été isolée à partir de scrapings conjonctivaux et de tissus cornéens de plusieurs hommes sidéens, homosexuels,

présentant une kératoconjonctivite (Friedberg et coll., 1990; Didier et coll., 1991).

Elle se développe à l'intérieur de vacuoles localisées dans les couches les plus superficielles des cellules épithéliales (49).

#### • **Microsporidiose disséminée:**

En 1992, Schwartz et coll. ont décrit le cas d'un patient sidéen, décédé avec une infection systémique à *Encephalitozoon*. La microsporidie en cause a été identifiée comme étant *E. hellem*, en utilisant des analyses antemortem, biochimiques et antigéniques. Une autopsie, la première à être rapportée chez un patient avec cette infection, a révélé des organismes dans les yeux et dans les tractus urinaire et respiratoire. Une observation surprenante était l'existence de nombreux organismes à l'intérieur du revêtement épithélial de presque toute l'étendue de l'arbre trachéobronchial, observation suggérant une acquisition respiratoire (59).

#### 3. *Enterocytozoon bienewisi*

*Enterocytozoon bienewisi* était supposé infecter seulement les entérocytes de l'intestin grêle, mais elle est maintenant connue pour infecter d'autres épithéliums comme celui du canal biliaire (Canning E. U. , Hollister W. S. , 1992).

Deux récentes études suspectent *Enterocytozoon bienewisi* d'être également responsable de cholangiopathies.

Plusieurs cholangiopathies avaient déjà été décrites chez des patients sidéens, souvent en association avec une infection à *Cryptosporidium* ou *Cytomégalovirus* ou les deux. Or, il s'est avéré le cas d'un patient HIV<sup>+</sup> avec diarrhée, qui a développé une cholangiopathie associée à une infection à microsporidies de l'épithélium du canal biliaire commun. Un rôle pathogénique d'*Enterocytozoon bienewisi* dans ce cas de cholangite peut être suspecté sur la base des changements histologiques dans la lamina propria, associés à l'invasion parasitaire de l'épithélium du canal biliaire ( 3).

Cette suspicion s'accorde également avec les tout récents travaux de Stanislas Pol et coll. : 8 patients HIV<sup>+</sup> diarrhéiques ( groupe IV ou groupe II avec  $CD4 < 10 / mm^3$ ), présentaient une cholangite sans agent causal trouvé par les méthodes standards. Ils ont subi une ultrasonographie abdominale et endoscopique ou une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique, ainsi qu'une collecte de bile dans le canal biliaire commun.

Les 8 patients présentaient des formes libres de microsporidies dans la bile (coloration au May Grünwald Giemsa). La présence d'*Enterocytozoon bienewisi* a été confirmée par microscopie électronique.

*Enterocytozoon bienewisi* a également été identifiée dans les cellules du canal biliaire, un échantillon du canal biliaire commun, et dans l'épithélium de la vésicule biliaire.

( 4 patients présentaient une cryptosporidiose associée, et 1 une infection à *cytomégalovirus* ) ( 52).

#### 4. *Septata intestinalis*

Cette microsporidie semble être capable d'infecter les macrophages de la lamina propria, macrophages qui ont la capacité de migrer vers différents sites du corps (49).

*Septata intestinalis* a été retrouvée dans les reins, la vésicule biliaire et l'épithélium bronchique de patients sidéens (Canning E. U., Hollister W. S., 1992).

#### 5. Divers

*Nosema connori* a été identifiée dans une infection systémique (Margileth et coll. 1973), à Washington, chez un nourrisson de 4 mois, immunodéficient, qui présentait une hypoplasie du thymus (75).

*Nosema corneum* a été retrouvée dans des cas de kératite (Shadduck et coll. 1990).

Le genre *Microsporidium* s'est vu incriminé dans des cas d'ulcères cornéens (Ashton et Wirasinha 1973; Pinnolis et coll. 1981) avec cécité unilatérale; le premier cas du à *M. ceylonensis* chez un garçon tamoul de 11 ans et le second du à *M. africanum* chez une femme Noire de 26 ans, à Botswana (75).

Quant à *Pleistophora sp.*, elle a été rapportée, associée à une myosite (Ledford et coll. 1985) chez un homme Noir de 20 ans reconnaissant avoir eu un rapport homosexuel (75).

## II. 2. SUJETS A RISQUE

Parmi les protozooses, la microsporidiose représente un groupe privilégié au sein des AFFECTIONS OPPORTUNISTES.

On tend de plus en plus à considérer, dans les affections opportunistes, la défaillance du système immunitaire comme l'élément capital.

Certains parasites ne jouent aucun rôle pathogène chez l'homme et correspondent à des parasites opportunistes au sens strict. D'autres, plus nombreux, ne provoquent qu'une affection normalement bénigne, qui devient beaucoup plus grave chez les immunodéprimés.

Il existe trois formes d'immunodéficit majeur dans le cadre des parasitoses opportunistes:

- le SIDA
- l'immaturation immunologique infantile
- la corticothérapie (51).

## A. LE SIDA

Les patients sidéens sont communément accablés par une ou plusieurs infections opportunistes (61) qui produisent une maladie sérieuse et pourraient être des contributeurs majeurs des syndromes cliniques associés au SIDA (41).

Chez les patients atteints par le VIH:

- Il existe une altération fonctionnelle des cellules de Langerhans, cellules impliquées au niveau de l'épiderme dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T4 (5).

- Le rapport CD4 / CD8 y est, en moyenne, de 0,40 pour une normale à 1,7, avec un nombre de lymphocytes CD4 de  $250/\text{mm}^3$  contre  $1000/\text{mm}^3$  chez les témoins sains (32-54).

- La production d'interleukine 2 est abaissée (55). Ceci explique que l'activité NK (natural killer) soit diminuée bien que le nombre de cellules NK soit normal (10).

- La production d'interféron gamma, qui induirait la production d'antigènes de surface Ia, est également abaissée (46).

- Par contre, la production d'interleukine 1 est augmentée, ce qui explique l'hypergammaglobulinémie observée chez ces malades (39).

Comme l'immunité cellulaire est altérée, une réactivation d'une infection latente due à un parasite intracellulaire obligatoire ou un parasite endogène pourrait apparaître et causer une infection active. De plus, d'autres protozoaires qui sont des organismes environnementaux et généralement non pathogéniques pour l'homme, peuvent se développer chez ces hôtes immunocompromis (9).

Une nouvelle évidence suggère que quelques parasites protozoaires, appartenant au phylum microspora, pourraient être des pathogènes importants chez des patients sidéens (20-17).

Plusieurs syndromes qui pourraient être dus aux parasites microsporidies ont été rapportés avec des fréquences variables chez les patients ayant le SIDA.

Le désordre le plus commun semble être la diarrhée associée à l'infection de l'intestin grêle par *Enterocytozoon bienewisi*. Depuis 1985, plusieurs cas de diarrhée chronique et syndromes de malabsorption dus aux microsporidies ont été identifiés chez des patients sidéens suite à des études morphologiques d'échantillons de biopsies de l'intestin grêle ou par la découverte de spores à partir des fèces et du liquide duodéal (9).

D'autres exemples de microsporidies chez des patients sidéens incluent l'infection de l'intestin grêle par une autre espèce, *Septata intestinalis*, des kératinoconjunctivites chez lesquelles *Encephalitozoon cuniculi* a parfois été identifiée, des hépatites et des péritonites associées également à *Encephalitozoon cuniculi* (29).

Dans un sens, le VIH doit toujours être considéré comme une coinfection dans n'importe quel organe, et ainsi, il pourrait altérer les fonctions de ces organes par l'intermédiaire des cytoleukines libérées par les lymphocytes et les macrophages infectés ou stimulés (49).

## B. LES IMMUNODEPRESSIONS

Elles sont multiples, avec des déficiences de mécanisme variable, favorisant différemment les organismes opportunistes.

### \* DEFICITS ACQUIS

- INFECTIONS: nombre d'entre elles provoquent un immunodéficit, particulièrement les viroses.

Les parasitoses, elles-mêmes, peuvent jouer ce rôle.

On observe un rapport CD4/CD8 abaissé.

C'est principalement chez les individus atteints du SIDA que les mycoses et les parasitoses opportunistes jouent un rôle majeur.

### - THERAPEUTIQUES IMMUNODEPRESSIVES:

° **Les glucocorticoïdes**: ils sont très utilisés; ce sont les premiers en cause. Ils agissent de manières multiples:

- chute des lymphocytes T Helper et augmentation des lymphocytes T Suppresseurs (70)

- réduction de la production d'interleukine 1 (64)
- inhibition de la synthèse du "T cell growth factor" (TCGF) (31-1) et de l'interféron gamma (1)
- les cellules de Langerhans présentent des altérations morphologiques et fonctionnelles (4).

° Les immunosuppresseurs chimiques sont utilisés chez les greffés : azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine. Ils sont souvent employés associés aux glucocorticoïdes et la part de chacun d'eux est difficile à définir (51).

° La splénectomie, souvent thérapeutique dans les maladies sanguines, entraîne un immunodéficit qui se caractérise par une diminution de la concentration sanguine des immunoglobulines Ig M et de la properdine, ainsi que par la diminution de la possibilité de phagocyter les microorganismes contenus dans le sang (51).

#### \*DEFICITS HEREDITAIRES

Ils concernent soit:

- L'IMMUNITE HUMORALE avec déficit en une, plusieurs ou toutes les immunoglobulines. C'est surtout le déficit en Ig A qui joue un rôle favorisant dans les parasitoses intestinales (51).

- L'IMMUNITE CELLULAIRE comme dans le syndrome de Di-Georges (51) (absence congénitale du thymus et des glandes parathyroïdes; absence de lymphocytes T).

- L'IMMUNITE CELLULAIRE et HUMORALE comme dans le type Swiss, l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Wiskott Aldrich (51) (carences immunitaires, dysgammaglobulinémie avec augmentation des Ig A et diminution des Ig M).

Dans un exemple passé, une microsporidiose a été la cause du décès d'un enfant congénitalement immunocompromis (Margileth et coll. 1973).

#### \* DEFICITS IMMUNITAIRES LIES A L'AGE

- LA SENESCENCE : Elle comporte une diminution des moyens immunitaires de l'organisme qui favorise probablement l'implantation de parasitoses chez le sujet âgé mais, jusqu'ici, elle a suscité peu d'intérêt (51).

- L'IMMATURITE IMMUNOLOGIQUE INFANTILE :

De très nombreuses protozooses sont plus fréquentes et souvent plus graves chez l'enfant que chez l'adulte.

Trois éléments interviennent dans ce fait (51):

\* **les conditions épidémiologiques** jouent rarement un rôle dans cette situation.

\* **l'absence d'immunité spécifique** acquise dans le jeune âge est un élément très important (lorsque l'enfant a perdu l'immunité sérologique transmise par la mère).

\* le 3° élément jouant également un rôle important et souvent méconnu dans la grande fréquence des parasitoses chez le jeune enfant est **l'immaturité immunologique infantile**.

#### COMMENTAIRES DU TABLEAU n° IV:

On note particulièrement que les Ig E sériques restent basses jusqu'à 3 ou 4 ans, et n'atteignent le taux de l'adulte qu'entre 10 et 16 ans (27).

Il en est de même pour les Ig A. West (72) a montré que les Ig A étaient très abaissées chez les enfants jusqu'à l'âge de 4 ans, et encore inférieures au taux de l'adulte à 9 ans. Par contre, les Ig M atteignent le taux de l'adulte plus rapidement que les Ig A, vers l'âge de 9 mois (72). Les Ig A, surtout les Ig A sécrétoires, jouent un rôle majeur dans la défense des muqueuses pulmonaires et intestinales. Cet élément intervient certainement dans la grande fréquence de certaines parasitoses

TABLEAU n°IV : (51)

Immaturité immunologique infantile

Immunoglobulines		Lymphocytes T		Lymphocytes NK
IgA [24, 25] absentes à la naissance	IgE [26]	CD4 <sup>+</sup> [27, 28] augmentés		DC8 <sup>+</sup> Diminués
50% de l'adulte à 5 ans	Taux faible jusqu'à 3-4 ans	CD4 <sup>+</sup> 4B4 <sup>+</sup> inducteurs diminués	CD4 <sup>+</sup> 2H4 <sup>+</sup> suppresseurs augmentés	1/3 de l'adulte [29-32] à la naissance
	10 – 16 ans	Taux de l'adulte atteint vers l'âge de 4 ans		15 ans

chez le jeune enfant, non seulement pour les helminthes mais aussi pour les protozoaires.

En ce qui concerne les lymphocytes, le sang du cordon contient une plus forte proportion de cellules CD4 que le sang des adultes, et une plus faible proportion de cellules CD8, un rapport voisin de l'adulte étant atteint vers l'âge de 3 à 5 ans (74). Les cellules auxiliaires inductrices sont fortement diminuées dans le sang des nouveau-nés, alors que les cellules suppressives inductrices sont augmentées: cela explique le déficit immunologique des cellules T du nouveau-né (38).

A la naissance, l'activité cytotoxique liée aux cellules NK est trois fois plus faible que chez les adultes (2). La proportion des cellules NK parmi les cellules mononucléées n'est que de  $5,1 \pm 3,5\%$  chez l'enfant de moins de 15 ans alors qu'elle est de  $22,2 \pm 9,6\%$  chez les adultes de plus de 30 ans (76).

Il reste à voir si ces parasites jouent un rôle pathogénique similaire chez les individus immunocompromis suite à la chimiothérapie ou une thérapie aux stéroïdes (49).

L'importance des microsporidies humaines chez les patients sidéens et chez d'autres patients immunocompromis sera plus facile à évaluer lorsque des isolats humains seront disponibles, et avec lesquels, des tests diagnostiques sensibles et spécifiques pourront être développés.

Dans le domaine des microsporidioses:

- Les cas les plus graves et les plus fréquents sont rencontrés chez les patients sidéens présentant une immunodéficience avancée.

- La maladie est peu grave et rarement recherchée chez les nourrissons et les malades sous corticothérapie ou autre.

- On peut rencontrer des cas accidentels d'infection. En effet, il faut être très prudent pour affirmer le diagnostic de microsporidiose car la découverte du parasite peut parfois être accidentelle. Tel était le cas en 1992, d'un patient HIV ⊕ de 48 ans qui souffrait de diarrhée, de nausée et d'anorexie depuis plusieurs mois.

Un échantillon de ses selles a été examiné en microscopie optique et a révélé de petits corps ovoïdes dont la morphologie et les propriétés de coloration ont suggéré leur identification en tant que microsporidies.

La microscopie électronique a permis de visualiser trois stades différents de développement de ces microsporidies (sporontes, sporoblastes, spores). Tous ces stades étaient localisés à l'intérieur de cellules de muscles striés; aucun stade n'apparaissait libre, en dehors de ces cellules musculaires (tissu musculaire qui n'avait pas été observé en microscopie optique).

Bien que les cellules musculaires étaient intactes, elles montraient une évidence de dégénération dans le fait

qu'elles étaient hautement vacuolées et qu'elles contenaient des brins fragmentés de myofibrilles avec des striations croisées proéminentes suggérant une partielle digestion dans le tractus intestinal.

L'origine de ces cellules était inconnue mais il était hautement improbable qu'elles provenaient des tissus du patient, même s'il avait une diarrhée chronique. Il était plus probable que ces cellules musculaires provenaient de tissus animaux ingérés en tant que nourriture et excrétés, seulement partiellement digérés, à cause d'un transit gastro-intestinal rapide.

Les caractéristiques morphologiques du parasite avaient permis l'identification du genre *Nosema*.

Ce rapport de microsporidies dans les selles d'un homme ne doit donc pas être considéré comme un cas supplémentaire d'infection humaine mais seulement comme une découverte accidentelle (43).

### II.3. MODE DE CONTAMINATION A PARTIR DES RESERVOIRS CONNUS

#### A. MICROSPORIDILOSES: PARASITOSE DES ANIMAUX ET DE L'HOMME

La microsporidiose serait-elle une zoonose ?

Une zoonose est une infection qui est naturellement transmise entre les animaux vertébrés et l'homme.

Beaucoup de zoonoses causées par des parasites continuent de représenter une importante menace pour la santé et le bien-être des hommes dans les pays industrialisés et en développement. A présent, nous sommes témoins d'une importance croissante de certaines zoonoses induites par le SIDA de l'homme. Par conséquent, les zoonoses parasitaires peuvent être subdivisées en "zoonoses parasitaires relatives au SIDA" et "les autres zoonoses parasitaires" bien qu'une stricte différenciation entre ces deux groupes soit difficile (28).

#### \* ZOONOSES PARASITAIRES " RELATIVES AU SIDA"

Certains parasites causant des infections latentes ou peu sévères chez des hôtes immunocompétents pourraient induire des maladies sévères et même létales chez des patients immunocompromis. Des données de toutes les parties du monde indiquent que la pneumocystose, la toxoplasmose, la cryptosporidiose et l'isosporese sont les infections opportunistes les plus fréquentes chez les patients sidéens. De plus, d'autres infections parasitaires

telles que la giardiose et les microsporidioses prendraient des chemins atypiques dans les cas d'immunodéficience soulignée.

Les protozoaires de l'ordre microsporidia sont représentés par environ 700 espèces parasitaires, dans des groupes d'hôtes de nombreux invertébrés et vertébrés (Canning et Lom, 1986). Ces protozoaires ont été reconnus comme des parasites opportunistes chez les patients sidéens.

En médecine vétérinaire, les microsporidies sont bien connues comme étant des agents responsables de certaines infections animales, telles que les nosemoses chez les abeilles, les encephalitozoonoses chez les lapins et dans de nombreuses maladies de poissons (Canning et Lom, 1986).

La contamination se fait par ingestion de spores. Ces spores évoluent dans l'hôte et sont libérées dans l'environnement par le tractus intestinal ou urinaire; elles peuvent alors être ingérées par un nouvel hôte.

\* *Encephalitozoon cuniculi* a une distribution universelle. C'est un parasite commun des lapins sauvages et domestiques, des rongeurs de laboratoire et d'un large spectre d'autres mammifères tels que les carnivores, les ruminants, les cochons, les singes, et l'homme (Wilson, 1979 ; Canning et Lom, 1986). Les parasites *Encephalitozoon* trouvés chez les oiseaux appartiendraient à d'autres espèces (Canning et Lom, 1986). *Encephalitozoon cuniculi*, répandu dans des colonies de lapins, jusqu'à 76% du stock (Wilson, 1979), cause, le plus souvent, des infections latentes et seulement rarement des maladies. L'encéphalite granulomateuse focale et la néphrite sont les principaux changements pathologiques (Wilson, 1979).

La transmission naturelle, chez les lapins, est possible par voie orale, trachéale et transplacentaire, mais l'infection orale semble être la voie la plus importante (Canning et Lom, 1986). Chez les lapins, les spores d'*Encephalitozoon cuniculi* sont excrétées dans les urines à des concentrations allant jusqu'à  $10^6$  spores / ml (Wilson, 1979). *Encephalitozoon cuniculi* se transmet donc horizontalement parmi les mammifères, par les excréments contaminés (53-18), et aussi par la consommation de lapins ou de souris (présentant une infection latente) par les carnivores. La transmission verticale (35) existe et est un facteur significatif dans les encephalitozoonoses chez les renards (45).

Les infections humaines à *Encephalitozoon cuniculi* renferment 2 cas d'encéphalite, avec évolution favorable, chez deux enfants immunocompétents (Canning et Lom, 1986). Chez un homme sidéen de 35 ans, l'infection à *Encephalitozoon cuniculi* a donné lieu à une hépatite granulomateuse (Terada et coll. 1987). Un autre cas a été décrit en Suisse, chez un patient sidéen de 45 ans: une péritonite inhabituelle avec une large masse granulomateuse, contenant des stades de développement d'*Encephalitozoon cuniculi* qui ont été découverts à l'autopsie (Zender et coll. 1989) (28).

La source de ces infections est inconnue. Il n'y a pas d'évidence directe pour que les lapins ou d'autres mammifères soient la source des infections humaines (Bywater JEC 1979), bien qu'il semble bien fondé de supposer qu'ils le sont.

On ne sait pas, non plus, si la transmission "homme/ homme" existe.

\* Le genre *Nosema* est rencontré chez les insectes, comme par exemple les abeilles et aussi chez les vers à soie (61).

Une infection systémique chez un enfant immunodéficient a été décrite.

Des chercheurs ont obtenu l'évidence d'une multiplication de *Nosema algerae* dans la peau de la queue de souris euthymiques (68), mais une autre espèce, *Nosema locustae*, ne s'est pas répliquée chez les mammifères malgré l'administration intrapéritonéale d'inoculum importants à des souris euthymiques et l'injection intracérébrale chez des lapins.

\* Le genre *Pleistophora* est trouvé principalement chez les insectes et les poissons, mais rarement chez les vertébrés.

Des cas de myosite chez des patients sidéens ou immunodéprimés ont été rapportés, maladies dues à *Pleistophora sp* (Ledford et coll., 1985).

\* Une autre espèce : *Enterocytozoon bienewisi* (28).

Elle a été décrite pour la première fois en France, chez un sidéen de 29 ans qui souffrait de violentes diarrhées. Les microsporidies furent trouvées dans les entérocytes du duodénum, du jéjunum et de l'iléon (Desportes et coll. 1985; Modigliani 1985).

Ce parasite ou des formes similaires ont été détectés ultérieurement chez d'autres patients sidéens aux USA, en Ouganda et aux Pays Bas (Dobbins et Weinstein, 1985; Owen, 1987; Rijpstra et coll. 1988).

L'origine de ce parasite est inconnue. Desportes et coll. (1985) ont attiré l'attention sur une infection similaire à *Enterocytozoon bieneusi* dans les entérocytes d'un singe "callicebus".

Les microsporidies sont donc réparties parmi les vertébrés, les insectes et autres invertébrés (65), mais la seule évidence que les humains soient infectés par de telles sources est le fait que certaines infections à microsporidies chez l'homme sont causées par des membres du même genre que celui qui infecte les insectes ou les poissons, ou les mammifères; et la découverte avec *Nosema algerae* mentionnée précédemment irait dans ce sens. Seulement, *Nosema algerae* pouvait se multiplier dans les cellules de mammifère (reins de cochon), *in vitro*, mais était incapable de se répliquer à une température supérieure à 28°C (67).

Les données actuelles sur les microsporidioses chez l'homme et les études des microsporidioses chez l'animal ne permettent, à l'heure actuelle, que des prédictions au sujet des infections humaines.

## **B. INFECTION LATENTE HUMAINE A MICROSPORIDIES**

Bien qu'il n'y ait pas d'isolement humain, l'évidence sérologique chez l'homme (utilisation d'un pathogène animal, *Encephalitozoon cuniculi*, comme antigène) suggère que, cliniquement, des infections silencieuses pourraient exister chez l'homme, comme elles existent chez les souris, les lapins, les chiens, les renards, les singes et les oiseaux.

Des expériences chez les souris suggèrent que les patients ayant les fonctions de leurs cellules T altérées seraient vulnérables à la maladie clinique causée par ces parasites (60).

Bien que les microsporidies (64) soient des pathogènes largement distribués parmi les invertébrés et les vertébrés, incluant les animaux de laboratoire et les primates (15), elles sont presque inconnues de la plupart des ~~physiciens~~ *cliniciens*.

Les microsporidies deviendraient de plus en plus importantes chez les patients sidéens (16). L'évidence sérologique suggère que des populations à haut risque pour le SIDA ont des microsporidioses latentes (33-6-62), même si seulement quelques patients ont été étudiés. Un système immunitaire ayant ses cellules médiatrices détériorées est connu pour rendre les animaux vulnérables aux maladies causées par ces parasites (30-58), et même les animaux immunologiquement "normaux" sont fréquemment incapables de se "débarrasser" des microsporidioses latentes (57). La transmission horizontale des microsporidies parmi les animaux est bien documentée (16), et les spores, hautement résistantes, facilitent sans doute le processus (60).

On dénombre actuellement environ 30 % de formes latentes.

Bien que les sources d'infection humaine soient inconnues, le fait que les humains soient sensibles à au moins 4 genres différents de microsporidies (20), le fait qu'au moins 3 d'entre elles soient largement distribuées dans la nature (65), suggèrent que l'opportunité pour les

microsporidioses latentes et la sensibilité à ces microsporidioses latentes seraient toutes deux communes à l'homme.

Des surveillances sérologiques ont été faites dans des populations humaines sélectionnées en utilisant des antigènes obtenus à partir de microsporidies de poissons ou autre animal; elles suggèrent que des anticorps, réagissant avec *Encephalitozoon cuniculi*, sont relativement communs chez les patients. Singh et coll.(63) ont trouvé (par immunofluorescence indirecte) des anticorps chez 33 ghanais sur 92 (36%) présentant la malaria, chez 38 nigériens sur 89 (43%) avec la tuberculose, et 13 malaisiens sur 70 (19%) avec une filariose. Ces investigateurs ont également examiné des sérums de patients avec la fièvre typhoïde, la lèpre, la toxoplasmose ainsi que des sérums de personnes "saines" incluant des dresseurs d'animaux. Sur 293 sérums examinés, 11 (4,6%) avaient des anticorps, au test immunofluorescent, avec l'utilisation d'*Encephalitozoon cuniculi* comme antigène.

Berquist et coll.(6) ont examiné les sérums de 30 homosexuels suédois, par immunofluorescence indirecte, et ont trouvé 10 cas positifs (33%) présentant des anticorps à *Encephalitozoon cuniculi*. Ces 10 patients avaient voyagé dans les pays tropicaux. Une observation en rapport avec les découvertes précédentes: 14 suédois sur 105 (12%) en bonne santé et revenant des tropiques présentaient des anticorps à *Encephalitozoon cuniculi*. Dans la même étude, 38 sérums sur 100 (38%) patients atteints de malaria étaient positifs, 2 cas positifs sur 23 (8,7%) patients avec une filariose, et 8 cas positifs sur 54 (15%) patients atteints de la maladie de Chagas.

Hollister et Canning (34) ont rapporté des résultats similaires: 21 cas positifs sur 175 (13%) patients avec shistosomose, 34 cas positifs sur 451 (7,3%)

patients avec malaria, 10 cas positifs sur 159 (6,3%) patients avec maladies neurologiques, et aucun positif sur 116 patients "sains".

Ces auteurs, aussi bien qu'Irby et coll. (36), ont trouvé une minime évidence de réaction croisée avec quelques microsporidies provenant d'insectes.

Ces observations (61) doivent être tempérées par les faits suivants:

- Ces réactions croisées ont été rapportées avec des microsporidies de mammifères et d'insectes auxquels la plupart des gens sont régulièrement exposés par la nourriture.

- Il n'est pas possible de cultiver les espèces infestant l'homme. Toutes les études rapportées ici utilisent le pathogène animal *Encephalitozoon cuniculi* comme test antigène (mais la plupart des cas humains rapportés ne développe pas d'infection avec l'espèce *Encephalitozoon cuniculi*).

- Les anticorps titrés sont faibles.

- Les patients avec d'autres maladies associées (comme la malaria) ont un titre élevé pour d'autres organismes. Les réponses immunes sont aberrantes.

Il semble donc véritable que les patients séropositifs pourraient être infectés de manière latente ou active; et les patients infectés élimineraient les spores des parasites, par intermittence, dans les fèces, et peut-être dans les urines (en ce qui concerne *Encephalitozoon cuniculi*).

Ces spores survivraient quelques jours à quelques semaines dans les excréments et pourraient alors être responsables d'une nouvelle contamination.

La plupart des évidences sérologiques des infections humaines resteront suspectes jusqu'à ce qu'il soit montré directement (par exemple par immunoblots) que les immunoglobulines humaines se lient avidement à la majorité des antigènes de microsporidies et que la séropositivité est associée à des infections précédentes ou actuelles.

#### II. 4. PATHOGENESE

Plusieurs syndromes, pouvant être dus aux parasites microsporidies, ont été rapportés avec des fréquences variables, chez des patients sidéens. Le désordre le plus commun semble être la diarrhée associée à l'infection de l'intestin grêle par *Enterocytozoon bienewisi*. Nous allons donc nous occuper essentiellement de cette espèce. La présence d'*Enterocytozoon bienewisi* dans les biopsies de l'intestin grêle de ces patients avec diarrhée chronique et l'association avec le préjudice de la muqueuse intestinale laissent supposer que les microsporidies sont une cause de diarrhée chez les sidéens (29).

La survenue de diarrhée au cours de l'infection par le VIH est un événement fréquent puisqu'elle est notée dans 40 à 90% des cas (56). Chez les patients au stade SIDA, il s'agit, le plus souvent, de diarrhée d'évolution chronique dont la fréquence varie de 30 à 50% des patients (22). Lorsqu'elles sont reconnues, les étiologies appartiennent essentiellement au registre

infectieux avec notamment les infections à cryptosporidies et à *cytomégalo*virus . Néanmoins, chez près d'un patient sur deux, la diarrhée n'est attribuable à aucune cause infectieuse ou lésionnelle identifiable (56).

Ce domaine des diarrhées "idiopathiques", parfois également appelées "entéropathies à VIH", laisse le champ libre aux hypothèses diagnostiques sur l'existence d'agents pathogènes non identifiés ou sur le rôle du VIH lui-même.

Depuis 1985 (23-26-44), le voile est partiellement levé sur la première hypothèse avec la mise en évidence de la très probable responsabilité des microsporidies dans 10 à 30% (47) de ces diarrhées d'étiologie inconnue.

Pour évaluer l'importance des microsporidies de l'intestin grêle dans la pathogénèse des diarrhées chroniques, chez les individus HIV 1, des échantillons de biopsies duodénales provenant de trois groupes de patients ont été évalués:

- Groupe A: 55 patients HIV ⊕ avec diarrhée inexplicée depuis au moins 3 semaines.
- Groupe B: 38 patients HIV ⊕ sans diarrhée.
- Groupe C: 7 patients sans facteur de risque connu pour le VIH mais avec une diarrhée chronique inexplicée.

Dans les groupes A et B, la plupart des sujets avait eu précédemment des infections opportunistes et le nombre de lymphocytes CD4 du sang périphérique était inférieur à  $0,1 \cdot 10^9 / l$ .

Des microsporidies furent détectées comme de simples pathogènes chez 15 patients du groupe A, et 1 du groupe B (chez lequel la diarrhée s'était développée postérieurement) et chez aucun patient du groupe C.

Le nombre de lymphocytes CD4 du sang périphérique était significativement plus faible chez les patients avec des microsporidies détectables, par rapport à ceux sans microsporidies ( $0,03 \cdot 10^9 / l$  contre  $0,06 \cdot 10^9 / l$   $p=0,03$ ).

D'autres protozoaires qui n'avaient pas été précédemment détectés dans les fèces ont été trouvés chez 4 patients du groupe A: 2 cas de *Giardia intestinalis* et 2 cas de *Cryptosporidium*, mais aucun dans les groupes B et C.

L'examen histologique et les cultures de tissus se montrèrent négatifs pour les virus et les mycobactéries chez tous les patients.

L'étude rapportée ici (29) stipule, de toute évidence, la relation causale entre ce parasite et les diarrhées chroniques inexplicables chez les individus HIV 1.

Crowe et coll. (19) ont montré que le fait que des infections opportunistes se développent chez les individus HIV 1 est associé aux différents degrés de déficience immunitaire induite par le VIH.

La découverte que la déficience immunitaire, jugée par le nombre de CD4 du sang périphérique, est significativement

plus sévère chez les patients avec microsporidies, confirme les résultats de Crowe et coll. .

Depuis août 1991, 73 cas de microsporidiose intestinale dus à *Enterocytozoon bieneusi* ont été rapportés chez des patients présentant le VIH et avec diarrhées chroniques (49). (*Enterocytozoon bieneusi* n'a jamais été diagnostiqué chez des patients VIH qui n'avaient pas de diarrhée! (50)

Ces diarrhées sont généralement sporadiques (4 à 8 par jour); elles sont liquides, de volume variable, aggravées par la consommation de nourriture, non sanglantes, non glaireuses (47). Elles peuvent contenir de la nourriture non digérée. Il n'y a pas d'urgence comme c'est le cas dans les colites (49).

Ces diarrhées, non fébriles, sont tout à fait comparables à celles observées dans la cryptosporidiose et l'isosporose. Elles entraînent un amaigrissement progressif avec parfois déshydratation et troubles électrolytiques (hypokaliémie et hypomagnésémie)(11).

Ces diarrhées sont donc à classer parmi les diarrhées dites "sécrétoires" qui sont provoquées par des pertes excessives d'eau et d'électrolytes secondaires à la stimulation et/ou à l'inhibition de l'absorption au niveau du grêle ou du côlon (comme c'est le cas ici) par des toxines ou des hormones (Pr. J. Frexinos-1990).

En ce qui concerne les diarrhées dues aux microsporidies, aucune recherche n'a encore permis, jusqu'alors, d'identifier une quelconque toxine (toxine : mécanisme infectieux rencontré dans les diarrhées du choléra).

Cliniquement, ce genre de diarrhée ne disparaît pas avec le jeûne.

La perte de poids atteint usuellement 1 à 2 livres par semaine (1 livre = 453,6 g) (47). Elle est due à une consommation diminuée (car la prise de nourriture aggrave les symptômes) et à la malabsorption (49).

Sur le plan fonctionnel, cette malabsorption, qui résulte des lésions histologiques, est confirmée par une diminution de l'absorption du D-xylose.

Une altération du métabolisme lipidique a également été évoquée (44). Ces anomalies fonctionnelles contribuent évidemment aux troubles nutritionnels observés chez ces patients (11).

*Enterocytozoon bienersi* envahit les entérocytes des sommets des villosités mais pas ceux de la base des villosités ni ceux des cryptes.

Les dommages ultrastructuraux associés à *Enterocytozoon bienersi* varient généralement avec le degré de l'infection; par exemple, on note:

- des altérations dans la configuration cellulaire (les cellules peuvent devenir cuboïdales )
- une atrophie villositaire
- une hyperplasie des cryptes
- un gonflement des mitochondries, de l'appareil de Golgi, du réticulum endoplasmique
- l'accumulation de lysosomes secondaires et de vacuoles lipidiques (49).

La lyse ou le "déchirement" d'entérocytes isolés, ou de rangées entières d'entérocytes, voire même de portions des sommets des villosités sont des faits communs de l'infection à *Enterocytozoon bieneusi*.

Les villosités peuvent apparaître époinçonnées, ou avoir une forme bulbeuse. Les cellules des zones infectées ont des contours irréguliers, des noyaux hyperchromatiques et des cytoplasmes progressivement plus vacuolés (47).

Occasionnellement, des spores ou des plasmodies sont vus dans une surface de muqueuse rompue, soit libres, soit dans des macrophages de la lamina propria (généralement dans un lysosome secondaire).

Les entérocytes contenant des spores matures semblent être activement éliminés de la muqueuse. Ce processus ne ressemble pas au remplacement cellulaire classique; les cellules adjacentes non infectées sont normales en apparence (50).

Endoscopiquement, on peut visualiser des lésions massives et des ulcérations (47).

Les examens de microscopie optique et électronique suggèrent que le mécanisme pathogénique d'*Enterocytozoon bieneusi* implique le "déchirement" des entérocytes infectés contenant un large nombre de spores (50).

L'infection humaine à microsporidies était rare jusqu'à l'arrivée du SIDA. Cependant, les microsporidies sont maintenant trouvées en association avec une diarrhée dans une proportion significative de patients sévèrement immunodéprimés.

Il y a des doutes quant à savoir si la microsporidiose, elle-même, produit les diarrhées ou si c'est une découverte accidentelle, bien que les changements pathologiques associés à l'infection, particulièrement la perturbation des villosités et la destruction des entérocytes infectés, suggèrent qu'elle a un rôle important.

De plus, la microsporidiose est plus communément trouvée chez des patients sans autre cause pour la diarrhée; elle n'a pas été trouvée chez des patients sidéens asymptomatiques ou chez des séries de patients sidéens avec perte de poids mais sans diarrhée.

## II. 5. SYNTHÈSE DES DONNÉES ACTUELLES AU PLAN DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

La méthode de référence pour LE DIAGNOSTIC de certitude des microsporidies reste encore l'étude des caractéristiques ultrastructurales des formes parasitaires en microscopie électronique (11). Cependant, depuis l'intérêt croissant que suscite la parasitose intestinale du sidéen, plusieurs techniques permettant de faire un diagnostic plus simplement ont été testées ou sont en cours de validation. Elles se heurtent toutes à la très petite taille du parasite, dans sa forme intracellulaire et surtout dans sa forme libre d'excrétion (spore) qui rend très difficile son identification.

Elles font appel à la microscopie optique sur des coupes semi-fines de biopsies duodénales avec diverses colorations telles que le Giemsa, l'Hemalun Eosine Safran, ou le Brown-Bren (47-61).

Le moyen diagnostique le plus séduisant, car le moins invasif, serait cependant la mise en évidence des spores directement dans les selles. Plusieurs méthodes sont en cours de validation et font appel à une lecture en microscopie optique des prélèvements après concentration ou non des selles (69-48-71).

L'un des buts du séminaire, tenu à Paris les 15 et 16 décembre 1992, était la présentation de telles méthodes plus accessibles, relatives à la détection des spores dans les selles. Des résultats satisfaisants sont obtenus par la coloration différentielle au trichrome à base de chromotrope 2R, mise au point par Weber (71); la couleur rose des spores permet de les distinguer des bactéries fécales de même taille qui apparaissent verdâtres. Cette méthode, relativement spécifique, peut être difficile à interpréter pour un examinateur non expérimenté, surtout lorsque les spores sont peu abondantes. T. Van Gool (Academic Medical Center, Amsterdam) propose l'utilisation d'un fluorochrome, l'Uvitex 2B, spécifique de la chitine présente dans la paroi des spores microsporidiennes; cette méthode, spectaculaire lorsqu'elle est appliquée à des échantillons de spores isolées, s'avère moins spécifique avec les frottis obtenus à partir des selles qui peuvent contenir d'autres éléments riches en chitine (24).

Actuellement, c'est la technique au trichrome modifié (71) qui semble donner les résultats les plus fiables.

En 1992, Bocket et coll. ont montré qu'une culture cellulaire conventionnée pourrait être utilisée pour réaliser le diagnostic de microsporidioses chez des patients immunocompromis.

Ils ont démontré, dans leur rapport, que la réplique d'une microsporidie, issue des urines ou des selles d'un patient infecté, pouvait s'effectuer, *in vitro*, dans des cellules fibroblastiques humaines (MCR-5).

La patiente concernée ici était une jeune sidéenne de 23 ans qui présentait depuis 3 mois, une diarrhée sanglante, une perte de poids de 20 kg, de la fièvre, une douleur abdominale, une leucopénie ( $300/\text{mm}^3$ ), une thrombopénie ( $1300/\text{mm}^3$ ) et un syndrome hémorragique.

Toutes les investigations réalisées pour essayer d'identifier un agent infectieux dans le sang, le liquide bronchoalvéolaire, les aspirations duodéno-jéjunales et les selles étaient restées vaines.

Quelques jours avant sa mort, un échantillon d'urine de la patiente a été envoyé au laboratoire de virologie pour rechercher une infection virale; et c'est à partir de cet échantillon qu'ont été inoculés des fibroblastes humains (MCR-5 Biomérieux).

En 10 jours, sont apparues des inclusions cytoplasmiques qui se sont multipliées rapidement. Leurs aspects morphologiques, en microscopie optique, avec les colorants Giemsa ou Hemalun, étaient évocatifs et ne pouvaient pas porter à confusion.

L'examen de ces cellules MCR-5, en microscopie électronique, était également formel pour conclure à la présence de microsporidies, compte tenu des faits caractéristiques suivant: petits corps ronds ( $2 \mu\text{m}$ ) sans mitochondrie, avec un filament polaire spécifique enroulé, un disque d'ancrage et différents stades de sporogénèse (sporontes uni et multinucléés, sporoblastes et spores uninucléés) (9).

Les auteurs n'ont cependant pas identifié l'espèce de microsporidie en cause.

Jusqu'à ce jour, il n'y avait pas eu d'évidence d'une multiplication limitée de ces parasites dans des cellules de mammifères, *in vitro*, à l'exception de *Nosema algerae* dans des cellules de reins de cochons.

Ce rapport est original et d'un intérêt scientifique dans le diagnostic des microsporidies.

Aucun test immunohistochimique n'est disponible.

La mise au point d'immunodiagnostic et de tests de détection, utilisant la PCR (polymerase chain réaction), est actuellement tentée par plusieurs équipes européennes et américaines (24).

En ce qui concerne les connaissances sur les **POSSIBILITES THERAPEUTIQUES**, elles sont actuellement très limitées et pas encore confirmées.

En dehors du contrôle de la diarrhée par l'octréotide observé chez un patient (62), seuls le métronidazole (FLAGYL®) et l'albendazole (ZENTEL®) ont fait la preuve d'une certaine efficacité sur *Enterocytozoon bienewisi*.

Le métronidazole, à la dose de 1500 mg/j, a permis une amélioration franche ou une disparition de la diarrhée chez 10 patients sur 13 pendant une durée variable allant de 1 mois à plus de 6 mois (29).

Les auteurs ne croient pas que l'effet du métronidazole résulte d'une action directe sur l'infection microsporidale, à cause de la présence persistante des parasites dans les biopsies duodénales répétées, et de l'excrétion continue de spores dans les selles pendant le traitement.

Les mesures des quantités de parasites dans les biopsies prélevées au hasard, et le comptage des spores dans les selles, sont difficiles à interpréter car les variations, par biopsie et par échantillon de selles, même chez le même patient, sont importantes.

Le fait qu'aucun de leurs patients, répondant cliniquement, n'ait eu un gain de poids important, coïncide avec la persistance de la malabsorption.

Les auteurs postulent donc que le métronidazole, par son action sur la flore intestinale, réduirait la digestion intraluminaire des nutriments malabsorbés, et entraînerait ainsi une réduction de la production de selles, conduisant à une amélioration symptomatique.

Plus récemment, l'albendazole (ZENDEL\*, produit antihelminthique) a été testé chez 6 patients à la dose de 800 mg/j pendant 4 semaines; la diarrhée a été contrôlée initialement chez tous les patients avec une rechute à la troisième semaine dans 4 cas qui a cependant répondu à un nouveau traitement (11).

Les essais de traitement entrepris en Angleterre (B. Gazzard-Westminter Hospital, Londres) et aux Etats-Unis (J.M. Oreinstein, George Washington et D.T. Dieterich, New-York

University Medical Center) montrent donc l'efficacité relative de l'albendazole sur les diarrhées dues à *Enterocytozoon bieneusi*. En effet, ce traitement ne permet pas l'éradication du parasite dans les biopsies digestives bien que des altérations cytologiques aient été constatées en microscopie électronique (24) (apparente inhibition de la réplication et une probable dégénération des organismes). L'albendazole bloque la division cellulaire en interférant avec la formation des microtubules par l'intermédiaire de son action sur la tubuline (49).

Ce traitement qui semble endommager le parasite, contrôle aussi les diarrhées. La corrélation des résultats symptomatiques et morphologiques renforce, de toute évidence, la relation de cause à effet entre la diarrhée et l'infection à *Enterocytozoon bieneusi* (49).

Il y a eu rechute de certains patients à l'arrêt du traitement; un fait similaire est observé en thérapeutique, pour de nombreux agents infectieux, chez des patients immunocompromis, chez lesquels l'éradication de l'organisme ne peut seulement être accomplie par un système immunitaire intact (7). Or les patients concernés par *Enterocytozoon bieneusi* présentent tous le VIH et ont une déficience prononcée de leurs cellules immunitaires (50-29).

Par contre, une rémission complète, histologiquement confirmée, est obtenue chez des patients contaminés par l'autre espèce: *Septata intestinalis* (24).

Selon une étude menée en Australie, l'azithromycine a amélioré l'état clinique d'un pourcentage significatif ( $\geq 60\%$ ) des malades traités sans réduire pour autant le nombre de spores dans les selles (Résultats présentés par A. Field, Hôpital St Vincent, Sydney).

# CONCLUSION

L'épidémiologie des microsporidioses est encore mal connue car si la transmission féco-orale apparaît très probable, on ignore encore beaucoup sur l'origine du parasite, la possibilité d'un portage sain chez l'homme (qui semble cependant très probable), ainsi que sur l'existence d'un éventuel réservoir animal (11). On sait cependant que de nombreux animaux, vertébrés ou non, sont susceptibles d'être infectés (17).

L'infection intestinale, la plus documentée, semble être cosmopolite puisqu'elle a été décrite aussi bien en Europe (21-23-69) qu'aux Etats-Unis (12-37-47-48) et en Afrique (40). Les différences de prévalence observées allant de 5% (Afrique) à 30% (USA), en ce qui concerne les diarrhées sans étiologie, doivent d'abord faire évoquer des différences d'ordre technique liées aux difficultés diagnostiques avant d'envisager des variations dans la répartition géographique. (Il est bon aussi de rappeler que les spores de microsporidies ne survivent que quelques jours lorsqu'elles sont exposées à la lumière du soleil).

Plusieurs espèces de microsporidies, identifiables par leurs caractéristiques ultrastructurales, ont été reconnues responsables chez l'homme le plus souvent immunodéprimé, d'atteintes oculaires, neurologiques, hépatiques, péritonéales, musculaires (33-13-25-66) et intestinales (42-66-15).

L'extension d'*Enterocytozoon bienewisi* à d'autres localisations dans l'organisme est également un fait nouveau. D'abord considéré comme un parasite du duodénum et du jéjunum avec atteinte des voies biliaires (S. Pol, Hôpital Laennec, F.P. Châtelet, Hôpital Rothschild, Paris), il a été récemment mis en évidence dans la muqueuse nasale de patients souffrant de rhinites et de sinusites chroniques. Celles-ci peuvent être également causées par la

seconde microsporidie intestinale *Septata intestinalis* (observations présentées par E. Schattenkerk, Academic Médical Center, Amsterdam).

Tous les cas de microsporidioses précités sont relatés chez des patients infectés par le VIH.

La présence de spores microsporidiennes dans les selles de jeunes enfants de Niamey, non suspectés d'être infectés par ce virus, a cependant été rapportée par S. Bretagne et ses collaborateurs (Hôpital Henri Mondor, Créteil). Cette observation intéressante ne remet pas en question le caractère opportuniste de ces parasitoses .

Le séminaire, tenu à Paris les 15 et 16 décembre 1992, a permis d'apprécier l'évolution rapide des connaissances et de la méthodologie relatives aux microsporidioses associées au SIDA. Pour l'instant, les pays les plus engagés dans cette recherche sont l'Angleterre, l'Australie, la France, les Pays-Bas ainsi que les USA.

La possibilité de recourir à des méthodes de diagnostic plus efficaces va donc faciliter les enquêtes relatives à ces parasitoses et multiplier, de ce fait, les sources d'information.

Parmi les problèmes à résoudre se posent celui de la découverte de traitements efficaces, et celui de l'origine d'*Enterocytozoon bienewisi* dont le réservoir naturel n'est pas identifié.

# **BIBLIOGRAPHIE**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- (1): ARYA S. K. , WONG-STAAAL F. , GALLO R. C.  
Dexamethasone-mediated inhibition of human T cell growth factor and Interferon messenger RNA.  
J. Immunol. , 1984, 133: 273-276
- (2): BALEY J. E. , SCHACTER B. Z.  
Mechanisms of diminished natural killer cell activity in pregnant women and neonates.  
J. Immunol. , 1985, 134: 3042-3048
- (3): BEAUGERIE L. , TEILHAC M-F. , DELJOL A-M. , FRITSCH J., GIRARD P-M., ROZENBAUM W., LE QUINTREC Y. et CHATELET F-P.  
Cholangiopathy associated with *Microsporidia* infection of the common bile duct mucosa in a patient with HIV infection.  
Ann. Intern. Med. , 1992, 117: 401-402
- (4): BELSITO D.V. , FLOTTE T. J. , LIM H. W. , BAER R.L. , THORBECKE J., GIGLI I.  
Effect of glucocorticosteroids on epidermal Langerhans cells.  
J. Exp. Med. , 1982, 155: 291-301
- (5): BELSITO D. V. , SANCHEZ M. R. , BAER R. L. , VALENTINE F., THORBECKE J.  
Reduced Langerhans cell Ia antigen and ATPase activity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.  
N. Engl. J. Med. , 1984, 310: 1279-1282
- (6): BERQUIST R. , MORFELD T. , MANSSON L. , PEHRSON PO. , PETRINI B. , WASSERMAN J.  
Antibody against *Encephalitozoon cuniculi* in Swedish homosexual men.  
Scand. J. Infect. Dis. , 1984, 16: 389-391
- (7): BLANSHARD C., ELLIS D. S., TOVEY G. , DOWELL S., GAZZARD BG.  
Treatment of intestinal microsporidiosis with albendazole in patients with AIDS.  
AIDS . 1992, 6: 311-313

- (8): BLANSHARD C. , HOLLISTER W. S. , PEACOCK C. S. et coll.  
Simultaneous infection with two types of intestinal microsporidia in a patient with AIDS.  
*Gut*, 1992, 33: 418-420
- (9): BOCKET L. , MARQUETTE C. H. , DEWILDE A. , HOBER D. et WATTRE P.  
Isolation and replication in human fibroblast cells (MCR-5) of a microsporidian from an AIDS patient.  
*Microb. Pathol.* , 1992, 12: 187-191
- (10): BONAVIDA B. , KATZ J. , GOTTLIEB M.  
Mechanism of defective NK cell activity in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS related complex. I.  
Defective trigger on NK cells for NKOF production by target cells, and partial restoration by IL2.  
*J. Immunol.* , 1986, 137: 1157-1163
- (11): BOUCHAUD O. , MATHERON S.  
La microsporidiose intestinale dans la diarrhée du SIDA.  
*La lettre de l'infectiologue*, 1993, 8: 383-385
- (12): CALI A. , OWEN R. L.  
Intracellular development of *Enterocytozoon*, an unique microsporidian found in the intestine of AIDS patients.  
*J. Protozool.* , 1990, 37: 145-155
- (13): CALI A. , MEISLER D. M. , RUTHERFORD I. et coll.  
Corneal microsporidiosis in a patient with AIDS.  
*Am. J. Trop. Med. Hyg.* , 1991, 44: 463-468
- (14): CALI A. , ORENSTEIN J. M. , KOTLER D. , OWEN R. A.  
A comparaison of two microsporidian parasites in enterocytes of AIDS patients with chronic diarrhea.  
*J. Protozool.* , 1991, 38: 96S-98S
- (15): CANNING E. U. et HOLLISTER W. S.  
*Enterocytozoon bienewisi* (microspora) : prevalence and pathogenicity in AIDS patients.  
*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* , 1990, 84: 181-186
- (16): CANNING E. U. , LOM J.  
The microsporidia of vertebrates.  
San Diego: Academic Press, 1986

- (17): CANNING E. U. , HOLLISTER W. S.  
Microsporidia of mammals-- wide-spread pathogens or opportunistic curiosities?  
Parasitology Today, 1987, 3: 267-273
- (18): COX J. C. , GALLICCHIO H.A. , PYE D. , WALDEN N. B.  
Application of immunofluorescence to the establishment of an *Encephalitozoon cuniculi* -free rabbit colony.  
Lab. Anim. Sci. , 1977, 27: 204-209
- (19): CROWE S. , STEWART K. , CARLIN J. , HOY J. F.  
Relationship between opportunistic infections (OI) and malignancy (OM) in HIV patients and CD4 lymphocyte number.  
Abstracts of the Sixth International Conference on AIDS , San Fransisco, June 1990. Abstract S. B. 526; vol 3: 217
- (20): CURRENT W. L. , OWEN R. L.  
Cryptosporidiosis and microsporidiosis.  
In: Farthing MJG, Keusch GT, eds .  
Enteric infection: mechanisms, manifestations and management  
London: Chapman and Hall, 1988 (in press)
- (21): CURRY A. , Mc WILLIAM L. J. , HABOUBI NY. , MANDAL B. K.  
Microsporidiosis in a British patient with AIDS.  
Clin. Pathol., 1988, 41: 477-478
- (22): DE TRUCHIS P. , BOUCHAUD O..  
Manifestations digestives In "*Le praticien face au SIDA*"  
Medecine-Sciences . Flammarion. Paris 1992, p.94-104
- (23): DESPORTES I. , LE CHARPENTIER Y. , GALLIAN A. et coll.  
Occurence of a new microsporidian: *Enterocytozoon bienewisi* n.g. n.sp.  
in the enterocytes of a patient with AIDS.  
J. Protozool. , 1985, 32: 250-254
- (24): DESPORTES-LIVAGE I. , CHALLIER S. , HILMARSDDOTTIR I.  
Les microsporidioses intestinales du sujet infecté par le VIH:le point en 1993.  
Technique et Biologie , 1993, 3: 77-81

- (25): DIDIER E. S. , DIDIER P. J. , SHADDUCK J. A.  
Isolation of a new human microsporidian parasite , *Enterocytozoon hominis* (n. sp.) from three AIDS patients with keratoconjunctivitis.  
Abstract n° 1116 of the 1990 ICAAC. Atlanta.
- (26): DOBBINS W. O. , WEINSTEIN N. M.  
Electron microscopy of the intestine and rectum in acquired immunodeficiency syndrome.  
Gastroenterol. , 1985, 88: 738-749
- (27): DUTAU C. , ENJAUME C. , ROCHICCIOLI P.  
Valeurs normales des IgE sériques totales chez l'enfant de la naissance à 16 ans.  
Arch. fr. Pediatr. , 1979, 36: 795-800
- (28): ECKERT J.  
New aspects of parasitic zoonoses.  
Vet. Parasitol. , 1989, 32: 37-55
- (29): EEFTINCK SCHATTENKERK J.K.M., VAN GOOL T., VAN KETEL R. J.,  
BARTELSMAN J. F. W. , KUIKEN C. L. , TERPSTRA W. J. , REISS P.  
Clinical significance of small - intestinal microsporidiosis in HIV -1 infected individuals.  
Lancet 1991, 337: 895-898
- (30): GANNON J.  
The course of infection of *Encephalitozoon cuniculi* in immunodeficient and immunocompetent mice.  
Lab. Anim. , 1980, 14: 189-192
- (31): GILLIS S. , CRABTREE G. R. , SMITH K. A.  
Glucocorticoid-induced inhibition of T cell growth factor production.  
II. The effect on the in vitro generation of cytolytic T cell.  
J. Immunol. , 1979, 123: 1632-1638
- (32): GOTTLIER M. S. , GROOPMAN K. E. , WEINSTEIN W. M. et coll.  
The acquired immunodeficiency syndrome.  
Ann. Intern. Med. , 1983, 99: 208-220
- (33): HENNEQUIN C. , PIALOUX G. , BOUREE P. , DUPONT B.  
Microsporidioses et syndrome d'immunodépression acquise.  
Med. Mal. Infect. 1992, 22: 487-492

- (34): HOLLISTER W. S. , CANNING E. U.  
An enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of antibodies to *Encephalitozoon cuniculi* and its use in determination of infectious in man.  
Parasitology, 1987, 94: 209-219
- (35): HUNT R. D. , KING N. M. , FOSTER H. L.  
Encephalitozoonosis: evidence for vertical transmission.  
J. Infect. Dis. , 1972, 126: 212-214
- (36): IRBY W. S. , HUANG Y. S. , KAWANISHI C. Y. , BROOKS W. M.  
Immunoblot analysis of exospore polypeptides from some entomophilic microsporidia.  
J. Protozool. , 1986, 33: 14-20
- (37): KOTLER D. P. , FRANCISCO A. , CLAYTON F. et coll  
Small intestinal injury and parasitic diseases in AIDS.  
Ann. Intern. Med. , 1990, 113: 444-449
- (38): LANDERBERG R. , FALLON M. , INSEL R.  
Alterations in helper-induced and suppressor-induced T-cell subsets in human neonatal blood.  
Immunol. , 1988, 65: 323-325
- (39): LEPE-ZUNIGA J. L. , MANSELL P. W. A. , HERSH E. M.  
Idiopathic production of interleukin-1 in acquired immune deficiency syndrome.  
J. Clin. Microbiol. , 1987, 25: 1695-1700
- (40): LUCAS S. B. , PAPADAKI L. , CONLON C. et coll.  
Diagnosis of intestinal microsporidiosis in patients with AIDS.  
J. Clin. Pathol. , 1989, 42: 885-887
- (41): MA P.  
Protozoa and acquired immune deficiency syndrome (AIDS).  
ATCC Quarterly, 1987, 7: 1, 2, 7
- (42): MARGILETH A. M. , STRANO A. J. , CHANDRA R. et coll.  
Disseminated nosenmatosis in a immunological compromised infant.  
Arch. Pathol. , 1974, 95: 145-150

- (43): Mc DOUGALL R. J. , TANDY M. W. et coll.  
Incidental finding of a microsporidian parasite from an AIDS patient.  
J. Clin. Microbiol. , 1993, 31: 436-439
- (44): MODIGLIANI R. , BORIES C. , LE CHAPENTIER Y. et coll.  
Diarrhea and malabsorption in acquired immune deficiency syndrome:  
a study of four cases with special emphasis on opportunistic protozoan  
infestations.  
Gut , 1985, 26: 179-187
- (45): MOHN S. F. , NORDSTOGA K. , MOLLER O. M.  
Experimental encephalitozoonosis in the blue fox.  
Transplacental transmission of the parasite.  
Acta Vet. Scand. , 1982, 23: 211-220
- (46): MURRAY H. W. , RUBIN B. Y. , MASUR H. , ROBERTS R. B.  
Impaired production of lymphokines and immune (gamma) interferon  
in the acquired immunodeficiency syndrome.  
N. Engl. J. Med. , 1984, 310: 383-389
- (47): ORENSTEIN J. M. , CHIANG J. , STEINBERG W. et coll.  
Intestinal microsporidiosis as a cause of diarrhea in human  
immunodeficiency virus-infected patients: a report of 20 cases.  
Hum. Pathol. , 1990, 21: 475-481
- (48): ORENSTEIN J. M. M. , ZIERDT Ch. , KOTLER D.  
Identification of spores of *Enterocytozoon bieneusi* in stool and  
duodenal fluid from AIDS patients.  
Lancet 1990, 366: 1127-1128
- (49): ORENSTEIN J. M.  
Microsporidiosis in the acquired immunodeficiency syndrome.  
J. Parasitol. , 1991, 77: 843-864
- (50): PEACOCK C. S. , BLANSHARD C. , TOVEY D. G. , ELLIS D. S. ,  
GAZZARD B. G.  
Histological diagnosis of intestinal microsporidiosis in patients with  
AIDS.  
J. Clin. Pathol. , 1991, 44: 558-563
- (51): PETITHORY J. C. , MILGRAM M. , SIODLAK F.  
Aspects opportunistes des parasitoses.  
Ann. Biol. Clin. , 1989, 47: 438-450

- (52): POL S. , ROMANA C. A. , RICHARD S. , AMOUYAL P. , DESPORTES-LIVAGE I. , CARNOT F. , PAYS J-F. et BERTHELOT P.  
Microsporidia infection in patients with the human immunodeficiency virus and unexplained cholangitis.  
N. Engl. J. Med. 1993, 328: 95-99
- (53): PYE D. , COX J. C.  
Isolation of *Encephalitozoon cuniculi* from urine samples.  
Lab. Anim. , 1987, 11: 233-234
- (54): QUINN T. C. , PIOT P. , Mc CORMICK J. B. , FEINSOD F. M. , TAELEMAN H. , KAPITA B. , STEVENS W. , FAUCI A. S.  
Serologic and immunologic studies in patients with AIDS in North America and Africa . The potential role of infectious agents as cofactors in Human Immunodeficiency Virus Infection.  
JAMA , 1987, 257: 2617-2621
- (55): QUINNAN G. U. , SIEGEL J. P. , EPSTEIN J. S. , MANISCHEWITZ F. , BARNES S. , WELLS M. A.  
Mechanisms of T cell- functional deficiency in the Acquired Immunodeficiency Syndrome.  
Ann. Intern. Med. , 1985, 103: 710-714
- (56): RENE E. , SOBHANI S. , VERDON R. , BOUCHAUD O.  
La diarrhée au cours du SIDA.  
Rev. Prat. , 1992, 42: 189-193
- (57): SCHMIDT EC. , SHADDUCK J. A.  
Murine encephalitozoonosis : a model for studying the host parasite relationship of a chronic infection.  
Infect. Immun. , 1983, 40: 936-942
- (58): SCHMIDT EC. , SHADDUCK J. A.  
Mechanisms of resistance to the intracellular protozoan *Encephalitozoon cuniculi* in mice.  
J. Immunol. , 1984, 133: 2712-2719
- (59): SCHWARTZ D. A. , BRIAN R. T. , HEWAN - LOWE K. O. , VISVESVARA G. S. , WEBER R. , CALI A. , ANGRITT P.  
Disseminated microsporidiosis ( *Encephalitozoon hellem* ) and Acquired Immunodeficiency Syndrome.  
Arch. Pathol. Lab. Med. , 1992, 116: 660-668

- (60): SHADDUCK J. A. , POLLEY M. B.  
Some factors influencing the *in vitro* infectivity and replication of *Encephalitozoon cuniculi*.  
J. Protozool. , 1978, 25: 491-496
- (61): SHADDUCK J. A.  
Human microsporidiosis and AIDS.  
Rev. Infect. Dis. , 1989, 11: 203-207
- (62): SIMON D. , WEISS L. M. , TANOWITZ HB. et coll.  
Light microscopic diagnosis of human microsporidiosis and variable response to octreotide.  
Gastroenterol. , 1991, 100: 271-273
- (63): SINGH M., KANE G.J., MACKINNAY L., QUAKI I., YAP E. H., HO B. C. ,  
HO L. C. , KIM L. C.  
Detection of antibodies to *Nosema cuniculi* (protozoa: microsporidia) in human and animal sera by the indirect fluorescent antibody technique.  
Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health 1982, 13: 110-113
- (64): SNYDER D. S. , UNANUE E. R.  
Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin 1 production.  
J. Immunol. , 1982, 129: 1803-1805
- (65): SPRAGUE V.  
Comparative pathobiology.  
In: Bulla L. A., Cheng TC, eds. Systematics of the microsporidia.  
Vol 2. New York: Plenum Press, 1977: 331-334
- (66): TERADA S. , REDDY KR. , JEFFERS L. J. et coll.  
Microsporidian hepatitis in the acquired immunodeficiency syndrome.  
Ann. Intern. Med. , 1987, 107: 61-62
- (67): UNDEEN A. H.  
Growth of *Nosema algerae* in pig kidney cell cultures.  
J. Protozool. , 1975, 22: 107-110
- (68): UNDEEN A. H. , ALGER NE.  
Infection of the white mouse by a mosquito parasite.  
Exp. Parasitol. , 1976, 40: 86-88

- (69): VAN GOOL T. , HOLLISTER W. S. , EEFTINCK SCHATTENKERK J. et coll  
 Diagnostis of *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in AIDS patients by recovery of spores from faeces.  
 Lancet 1990, 366: 697-698
- (70): WALZER P. D. , LABINE M. , REDINGTON T. J. , CUSHION M. T.  
 Lymphocyte changes during chronic administration of and withdrawal from corticosteroids: relation to *Pneumocystis carinii* pneumonia.  
 J. Immunol. , 1984, 133: 2502-2508
- (71): WEBER R. , BRYAN R. T. , OWEN R. L. et coll.  
 Improved light-microscopical detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates.  
 N. Engl. J. Med. , 1992, 326: 161-166
- (72): WEST C. C. , HONG R. , HOLLAND N. H.  
 Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states.  
 J. Clin. Invest. , 1962, 41: 2054-2064
- (73): WICHER V. , BAUGHIN R. E. et coll.  
 Enteric infection with an obligate intracellular parasite , *Encephalitozoon cuniculi* , in an experimental model.  
 Infection and Immunity, 1991, 59: 2225-2231
- (74): YACHIE A. , MIYAWAKI T. , NAGACKI T. , YOKOI T. , MUKAI M. , UWADANA N. , TANIGUCHI N.  
 Regulation of B cell differenciation by T cell subsets defined with monoclonal OK T4 and OK T8 antibodies in human cord.  
 J. Immunol. , 1981, 127: 1314-1317
- (75): ZENDER H. O. , EVIANO ARRIGONI M. D. et coll.  
 A case of *Encephalitozoon cuniculi* peritonitis in a patient with AIDS.  
 Am. J. Clin. Pathol., 1989, 92: 352-356
- (76): Postnatal expansion of the natural killer and killer cell population in humans identified by the monoclonal HNK-1 antibody.  
 J. Exp. Med. , 1982, 155: 321-326

AUTORISATION D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est : **EPIDEMIOLOGIE DES MICROSPORIDIÉS**

CANDIDAT : Mlle PETROSSI Christelle

Pr. Renée GRILLOT  
U.F.R. Pharmacie

Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, le

2/12/93.

VU

GRENOBLE, le

3 décembre 1993

p/Le Président de l'Université  
Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences . Technologie . Médecine

Le Directeur de l'UFR de Pharmacie

J. ROCHAT

