

Modifications anatomiques, physiologiques et comportementales de l'hôte induites par les parasites au cours de leur développement : cas de la trichinose

Margot Dubois

▶ **To cite this version:**

Margot Dubois. Modifications anatomiques, physiologiques et comportementales de l'hôte induites par les parasites au cours de leur développement : cas de la trichinose. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03439475

HAL Id: dumas-03439475

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03439475

Submitted on 22 Nov 2021

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.

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Modifications anatomiques, physiologiques et comportementales de l'hôte induites par les parasites au cours de leur développement. Cas de la trichinose.

Présentée par

Margot DUBOIS

Soutenue publiquement le 29/01/2021
devant le jury composé de

Monsieur Philippe ELDIN de PECOULAS	Docteur / Enseignant-chercheur / Maître de conférence, HDR / Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse ; Département de Biodiversité-Santé, Microbiologie, Biotechnologie (BSMB) - UFR Santé-Université de Caen Normandie	Président du jury
Monsieur Jean-Philippe RIOULT	Docteur / Enseignant-chercheur / Maître de conférence / Département de Biodiversité-Santé, Microbiologie et Biotechnologies, Faculté des Sciences Pharmaceutiques - UFR Santé-Université de Caen Normandie	Examinateur
Madame Sophie LE ROY	Docteur / Pharmacien d'officine titulaire / Pharmacie du Perche	Examinateur

Thèse dirigée par Philippe ELDIN de PECOULAS

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel ..... Physiologie, Pharmacologie

BUREAU Ronan ..... Biophysique, Chémoinformatique

COLLOT Valérie ..... Pharmacognosie

DALLEMAGNE Patrick ..... Chimie médicinale

DAUPHIN François ..... Physiologie, Pharmacologie

DELEPEE Raphaël ..... Chimie analytique

FABIS Frédéric ..... Chimie organique

FRERET Thomas ..... Physiologie, Pharmacologie

GARON David ..... Botanique, Mycologie, Biotechnologies

GIARD Jean-Christophe ..... Bactériologie, Virologie

MALZERT-FREON Aurélie ..... Pharmacie galénique

ROCHAIS Christophe ..... Chimie organique

SCHUMANN-BARD Pascale ..... Physiologie, Pharmacologie

SICHEL François ..... Toxicologie

SOPKOVA Jana ..... Biophysique, Drug design

VOISIN-CHIRET Anne-Sophie ..... Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR ..... Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine – HDR ..... Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas – HDR ..... Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe – HDR ..... Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne ..... Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR ..... Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire ..... Pharmacie galénique

KIEFFER Charline ..... Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) **– HDR** ..... Biologie clinique

LAPORTE-WOJCIK Catherine ..... Chimie bio-inorganique

LEBAILLY Pierre – HDR ..... Santé publique

LECHEVREL Mathilde – HDR ..... Toxicologie

LEGER Marianne ..... Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban – HDR ..... Modélisation moléculaire

N'DIAYE Monique ..... Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique

PAIZANIS Eleni ..... Physiologie, Pharmacologie

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima ..... Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah ..... Chimie et toxicologie analytiques

PREVOST Virginie – HDR ..... Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient

QUINTIN Jérôme ..... Pharmacognosie

RIOULT Jean-Philippe ..... Botanique, Mycologie, Biotechnologies

SINCE Marc ..... Chimie analytique

VILLEDIEU Marie – HDR ..... Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie ..... Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume ..... Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick ..... Pharmacie officinale

RICHARD Estelle ..... Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Ce travail est la conclusion du parcours réalisé à la faculté de pharmacie de Caen pour lequel je tiens à remercier l'ensemble du corps enseignant et l'équipe pédagogique. Merci également à toutes les structures ou entreprises qui m'ont accueillies au cours de mes divers stages : l'Etablissement Public de Santé Mentale de Caen ; le Centre d'Etude et de Recherche sur le Médicament de Normandie ; la Pharmacie Tremblin-Lecoq au Mêle sur Sarthe ; la Pharmacie Vast à Gacé ; la Pharmacie de Nonant le Pin, sous le contrôle bienveillant du Dr. Potdevin ; la Pharmacie les Lataniers à la Réunion dirigée par le Dr. Dubois ; et bien entendu la Pharmacie du Perche à Longny au Perche qui m'accueille depuis la fin de ma troisième année d'études.

Mes sincères remerciements au Dr. Philippe Eldin de Pecoulas pour ses conseils, son temps, sa réactivité, son implication et sa gentillesse. Merci de m'avoir guidée dans la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer ma gratitude au Dr Jean-Philippe Rioult qui a eu la gentillesse d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Je le remercie par ailleurs pour son implication et pour la passion qu'il sait transmettre à ses élèves tout au long du cursus à la faculté de pharmacie.

Merci également à Arnaud et Sophie Le Roy, pharmaciens d'officine et gérant de la Pharmacie du Perche à Longny au Perche dans l'Orne pour leur patience, leur confiance et leur soutien. Je suis heureuse d'avoir été formée dans votre officine.

Je tenais également à remercier le Dr. Bouvier, vétérinaire pour ses relectures et ses conseils avisés. C'était réellement un plaisir de reprendre contact avec vous.

Une pensée pour mes amis, merci pour tous les bon moments, passés et à venir. Marie et Gwendolyn, merci encore pour votre aide : pour la relecture mais aussi et surtout pour le soutien moral que vous m'avez prodigué à chaque fois que j'en ai eu besoin depuis maintenant plusieurs années.

Merci à Brigitte Pommier, mon institutrice, qui m'aura suivie jusqu'au bout en m'apportant son aide.

Rien n'aurait été possible pour moi sans le soutien indéfectible de ma famille qui a toujours été présente pour me porter, m'encourager et partager les bons comme les mauvais

moments depuis mes premiers instants. Merci maman, papa, Mahaut, Guilhem, papi(s), mamie(s), Cyrille et tous les autres.

Merci aussi à toute la famille Leys pour leur accueil et leur gentillesse.

Pour finir, un immense merci à Godefroy pour son aide au quotidien dans les paroles comme dans les actes. Merci d'apaiser mes angoisses et de répondre toujours présent, merci pour les années qui viennent de s'écouler et toutes celles qui sont encore devant nous. Merci aussi pour les sacrifices que tu as faits. Je suis persuadée que de belles choses nous attendent et que le meilleur est encore à venir.

Sommaire

Table des matières

Liste des abréviations 1

Liste des Figures et Tableaux 3

I. Introduction 5

II. Le parasitisme 7

1. Définition du parasitisme et du mode de vie parasitaire 7

2. Implications du mode de vie parasitaire et obstacles rencontrés lors de cycles complexes 10

III. Incidence du parasite sur son hôte (quelques exemples) 12

1. Toxoplasma gondii 12

Généralités 12

Cycle 13

Pathologie 17

Traitement 18

Particularité 19

2. Dicrocœlium dendriticum 22

Généralités 22

Cycle 23

Pathologie 27

Traitements 27

Particularité 28

3. Trypanosoma brucei spp. 30

Généralités 30

Cycle 31

Pathologie 33

Traitement 34

Particularité 35
4. *Leucochloridium* spp. 37
Généralités 37
Cycle 39
Particularité 42
IV. Cas de la Trichinose 44
1. Présentation du parasite 44
Cycle 52
2. Description des principaux stades parasitaires 54
Larve nouveau-né : L1NN 54
Larves matures : L1M 55
Adulte 56
Adulte femelle 56
Adulte mâle 56
3. Épidémiologie 57
4. Pathologie 61
5. Diagnostic 64
6. Traitements 66
7. Prévention 67
8. Législation 68
9. Détournement du métabolisme de l'hôte et développement de la cellule nourricière chez les espèces encapsulées 69
V. Conclusion 76
Bibliographie 78
Annexes 85
VU, LE PRESIDENT DU JURY 89

Liste des abréviations

ADK : Adénylate kinase

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

C-N : Cellule nourricière

CNR : Centre National de Référence

CPK : Créatine phosphokinase

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (= technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)

GSO : Ganglion sous œsophagien

IgG / IgE : Immunoglobulines de type G et E

IL : Interleukines

L1 : premier stade de mue de la larve mature avant le stade adulte

L1M : stade de larve mature

L1NN : stade de larve nouveau-née

L2 : second stade de mue de la larve mature avant le stade adulte

L3 : troisième stade de mue de la larve mature avant le stade adulte

L4 : quatrième stade de mue de la larve mature avant le stade adulte

LDH : Lactate déshydrogénase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction (= amplification en chaîne par polymérase)

SNC : Système Nerveux Central

Spp : anglais « species » (utilisé pour parler de plusieurs espèces d'un même genre)

THA : Trypanosomose Humaine Africaine

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

VEGF : Vascular Endothelial Groth Factor (= facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VSG : Variant Surface Glycoprotéine (= glycoprotéine variable de surface)

Liste des Figures et Tableaux

- Liste des figures

Figure 1 : Cycle de vie de *Toxoplasma gondii* (CDC).

Figure 2 : Représentation de la zone holarctique (définition holarctique Wikipédia Encyclopédie en ligne).

Figure 3 : Cycle de vie des espèces du genre *Dicrocœlium* (CDC).

Figure 4 : Répartition des cas de trypanosomose entre 2000 et 2009 (Franco *et al*., « Epidemiology of human African trypanosomiasis » 2014).

Figure 5 : Cycle de vie de *Trypanosoma brucei gambiense* et *rhodesiense* (CDC).

Figure 6 : *Succinea lauta* parasitée par *Leucochloridium* (Ohar *et al*., 2019).

Figure 7 : Sporocyste (Casey *et al*., 2003).

Figure 8 : Plan sagittal d'une *Succinea lauta* infestée par *L. paradoxum* (Nakao *et al*., 2019).

Figure 9 : Cycle de vie des espèces du genre *Leucochloridium*.

Figure 10 : Répartition mondiale des différentes espèces du genre *Trichinella* (A.Heckmann, 2016).

Figure 11 : Schéma des principaux muscles striés squelettiques du corps humain (modifié à partir de « OpenStax »).

Figure 12 : Cycle de vie de *Trichinella* spp. (CDC).

Figure 13 : Morphologie de *Trichinella* spp. au stade L1M (modifié de Villella, J.B. 1970).

Figure 14 : Morphologie de *Trichinella* spp. au stade adulte (modifié de Villella, J.B. 1970).

Figure 15 : Schéma présentant les différents signes cliniques et leur évolution en fonction du temps (issu de « Parasitic Diseases, Sixth Edition »).

Figure 16 : Chronologie de la formation de la cellule nourricière selon les différents facteurs (modifié de Despommier 1998).

Figure 17 : Formation du réseau capillaire de la cellule nourricière (modifié de Despommier 1998).

- Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de l'une des espèces, *Trichinella spiralis*.

Tableau 2 : Présentation des différentes espèces du genre *Trichinella*.

Tableau 3 : Les différentes phases de l'incubation humaine suite à une infestation.

I. Introduction

Le parasitisme est un mode de vie extrêmement répandu à la surface de la Terre et remontant à plus de 500 millions d'années.

Les espèces concernées sont nombreuses et occupent tous les milieux. Les conditions de vie des parasites sont aussi variées et diverses que le nombre de leurs espèces existantes est important. Par conséquent, chacune a su, au cours des millénaires et grâce à la sélection naturelle, évoluer et affiner ses aptitudes pour s'adapter au mieux à son environnement et à ses hôtes potentiels.

Les hôtes ont eux aussi évolués dans le même temps, obligeant leurs parasites à s'adapter toujours davantage ce qui a eu pour résultat de créer des espèces extrêmement spécialisées, très souvent adaptées à quelques hôtes spécifiques. Certaines espèces ont d'ailleurs des cycles de vie complexes impliquant plusieurs hôtes nécessitant parfois des changements de milieu, afin de garantir leur survie. Celles-ci, ont développé un certain nombre de stratégies dans le but d'augmenter leurs chances de survie.

Nous illustrerons notre propos en présentant quelques exemples de parasitoses provoquées par *Toxoplasma gondii*, *Dicrocœlium dendriticum*, *Trypanosoma brucei spp.*, *Leucochloridium spp.* et accorderons, ensuite une attention particulière aux espèces du genre *Trichinella* ; espèces responsables d'une pathologie zoonotique nommée trichinose.

Dans un premier temps, nous ferons quelques rappels sur le parasitisme et ses implications pour la survie des espèces concernées. Qu'il s'agisse de cycles simples ou complexes, d'ectoparasites ou d'endoparasites, rares ou cosmopolites ; tous ont été contraints d'apprivoiser leur environnement sous peine de disparaître.

Dans la seconde partie, quelques espèces possédant des aptitudes particulières vis-à-vis de leurs hôtes seront décrites. Ici, ne figureront que des exemples de parasites dont la survie a nécessité la mise en place de modifications physiques, de régulations chimiques ou d'induction comportementale chez leur hôte intermédiaire ou définitif.

Dans la troisième partie, nous évoquerons les espèces du genre *Trichinella.* Celles-ci représentent, encore un problème de santé publique dans de très nombreux pays du monde. En infestant des espèces animales sauvages comme domestiques, elles rendent leur prévalence

difficilement mesurable et le contrôle délicat. Leur physiologie en fait des parasites extrêmement résistants, capables de s'adapter à un nombre d'hôtes impressionnant et dont le meilleur moyen de se prémunir est la prophylaxie. Il s'agit d'espèces ayant su merveilleusement s'adapter, au point de pouvoir coloniser la plupart des régions du monde, ce sont donc ces dernières qui seront présentées plus en détail dans cette dernière partie.

II. Le parasitisme

1. Définition du parasitisme et du mode de vie parasitaire

Les relations entre les êtres vivants sont complexes et de différentes natures. Au-delà de la simple proximité géographique, des relations entre individus d'une même espèce ou du lien de prédation qu'il est aisé d'observer, il existe d'autres types d'interactions. Une grande partie de ces interactions peuvent être regroupées sous le terme de « mensalisme ». Ce terme désigne les relations entre deux organismes qui peuvent être, soit neutres, soit bénéfiques -mais en aucun cas négatives ou préjudiciables- pour l'un des deux protagonistes. Dans le cas particulier d'un bénéfice réciproque pour les deux êtres vivants on parlera, alors de symbiose.[1]

Le parasitisme diffère du mensalisme puisqu'il désigne une interaction temporaire ou permanente à bénéfice non réciproque où le parasite vit aux dépens de son hôte, ce dernier lui assurant nourriture et protection. Il représente à lui seul la moitié de la biodiversité terrestre. Il est présent dans tous les milieux et chez tous les types d'organismes, animaux ou végétaux. Le terme parasite vient du grec « para » qui signifie « à côté » et « sitos » qui veut dire « nourriture ».[2] Dans le cas où des parasites infestent des organismes vivant également selon ce même mode de vie parasitaire, on parlera d'hyperparasites.[3]

Il est possible de différencier deux types de parasites, d'une part des parasites au cycle monoxène : c'est à dire dont le cycle se réalise dans sa totalité chez un seul hôte ; d'autre part des parasites au cycle hétéroxène. Ces derniers ont besoin du concours de plusieurs hôtes pour pouvoir survivre et compléter leur cycle. Un tel mode de vie est plus complexe car il peut nécessiter des changements de milieu et les différents hôtes ne sont pas toujours voués à se rencontrer, le parasite doit donc, dans certains cas, intervenir dans le but de garantir sa survie. Dans les cycles hétéroxènes l'hôte dit définitif héberge la forme sexuée du parasite tandis que pour l'hôte intermédiaire il s'agira des formes asexuées.

[1] « Cours, parasitologie médicale, Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) ».
[2] Larousse, « Définitions ».
[3] « Symbiose et parasitisme ».

Le parasitisme peut être facultatif, accidentel ou obligatoire.[4] Il peut arriver que des êtres vivants tels que des larves d'insectes par exemple, au mode de vie non parasitaire, se retrouvent par accident parasite d'un hôte. Des cas de morsures par des larves de *Chrysopidae* ont été documentés. Cette larve se nourrit habituellement de pucerons mais dans de rares cas, elle est devenue parasite de mammifères, mordant dans des zones de peau fine et se nourrissant de sang. Il s'agit d'un parasitisme accidentel.[5] Le parasitisme est dit facultatif lorsque le parasite est un être vivant autonome (saprophyte par exemple) qui dans certaines circonstances se lie à un hôte. Ce type de cas de figure peut être rencontré avec un hôte immunodéprimé qui ne sera pas en mesure de repousser l'agression.[6] Enfin les parasites dépendant nécessairement de leur hôte pour leur subsistance sont qualifiés de parasites obligatoires. Ces derniers ne peuvent vivre de manière indépendante. Parmi eux on distingue les parasites temporaires (tiques par exemple) qui après avoir pris leur repas sanguin se séparent de leur hôte ; les parasites permanents qui ne quittent pas leur hôte et ne peuvent se retrouver dans le milieu extérieur que sous forme d'œuf (ténia, oxyures) et les parasites périodiques qui n'adoptent ce mode de vie que lors d'une phase de leur existence, forme larvaire (œstre) ou stade adulte (puce).[7]

Le lieu de vie du parasite permet également de différencier deux groupes : les ectoparasites situés sur la peau, à l'extérieur du corps de l'hôte, ainsi que les endoparasites retrouvés dans les tissus et le tube digestif.

Pour les endoparasites, la contamination se fait le plus souvent de manière trophique c'est à dire par l'alimentation. Ils passent par le système digestif et peuvent être amenés à franchir la barrière intestinale afin de passer dans la circulation générale. Ils peuvent ainsi atteindre tous les organes et les tissus de l'organisme de leur hôte. Un autre moyen de transmission est l'injection par un vecteur directement dans le système sanguin, ce qui permet de franchir la barrière cutanée (moustiques par exemple).

Chez les ectoparasites, la transmission est faite par contact entre deux sujets dont l'un des deux est infesté. Ces contacts doivent être plus ou moins prolongés c'est pourquoi chez

[4] Université Mentouri Constantine, « Généralités sur le parasitisme (cours universitaire) ».
[5] Doby et Rault, « Parasitisme accidentel par des larves d'Insectes Chrysopidés (Neuroptères Planipennes) ».
[6] « Cours, parasitologie médicale, Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) ».
[7] « Les maladies d'origine parasitaire ».

l'Homme les parasites se transmettent, de manière générale, dans une même famille ou entre enfants. La gale ou les poux peuvent être cités comme exemples. La gale (*Sarcoptes scabiei*) se transmet par contact cutané prolongé, les poux, quant à eux, peuvent passer d'une personne à l'autre soit par contact, soit par les vêtements et les cas de transmission entre enfants dans les écoles maternelles et primaires sont légion. Dans certains cas, c'est simplement le contact entre le futur hôte et le parasite dans son milieu naturel qui permet la rencontre, la tique en est le parfait exemple. Elle se place sur les herbes hautes, les branches basses et agrippe tout être vivant qui passe à sa portée, le plus souvent des mammifères. Un repas sanguin est nécessaire entre chacun de ses quatre stades de développement, une fois celui-ci réalisé, elle tombe d'elle-même et poursuit son cycle.[8]

Les parasites sont plus ou moins spécifiques de leur hôte et donc plus ou moins adaptés à ce dernier.[9]

Le parasitisme est un mode de vie pratiqué par de très nombreuses espèces, celles-ci présentant également une grande diversité. Les parasites sont présents dans tous les milieux et peuvent nouer une relation avec la majeure partie des êtres vivants. De par leur mode de vie et les incidences qu'ils ont sur leurs hôtes, ils influent sur la chaîne alimentaire, les milieux et les écosystèmes à tous les niveaux. Ils occupent, de ce fait, une place prépondérante dans l'ensemble du monde vivant.

[8] Kelsey D. Wilson, Dirk M. Elston, « What's Eating You? »
[9] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.

2. Implications du mode de vie parasitaire et obstacles rencontrés lors de cycles complexes.

Dans la vie d'un parasite, la première condition pour garantir sa survie est la mise en contact avec l'hôte dont il dépend. Pour deux organismes fréquentant le même milieu ou mis en contact par la chaine alimentaire cette rencontre se fait naturellement. Les parasites tels que *Trichinella* en sont des exemples puisqu'ils sont transmis par l'ingestion de viande contaminée et passent ainsi d'un carnivore ou charognard à l'autre. Certains ectoparasites choisissent leurs hôtes de par leur proximité géographique immédiate dans leur environnement direct. La situation n'est pas toujours aussi simple et les espèces concernées doivent trouver un moyen de garantir leur survie. Pour cela elles vont développer certaines capacités en influant directement sur leurs hôtes de manières variées.[10]

D'autre part, le mode de vie parasitaire implique de par sa nature une forme de dépendance à l'hôte, ainsi le parasite a tout intérêt à ce que cet hôte demeure en bonne santé afin qu'il continue à jouer son rôle de protecteur et de nourricier. Devant un tel tableau, il est aisé d'imaginer que le parasite se doit d'être relativement discret, ne produisant qu'un minimum de symptômes et ayant la capacité de leurrer, dans la mesure du possible, le système immunitaire de son hôte, augmentant ainsi ses chances de survie. Le parasite idéal est donc le parasite « invisible ».

Or, il est des situations où la survie et le développement du parasite vont nécessiter davantage de changements et donc, devront forcément aboutir à une intervention directe du parasite sur le comportement de son hôte. Ces cycles sont appelés cycles complexes.[11] L'exemple le plus simple est celui du cycle comprenant un hôte intermédiaire, c'est à dire un hôte chez lequel va se dérouler une partie du développement du parasite mais pas la totalité. Dans ce type de situation, il existe fréquemment un lien de prédation entre les différents hôtes. Le parasite peut être localisé dans n'importe quel organe, il sera alors ingéré par le prédateur et rejoindra son système digestif à partir duquel il pourra continuer son cycle. Dans ce cas de figure, il arrive que le parasite influe sur son hôte afin de faciliter cette rencontre : modification de l'apparence, de l'odorat de la proie… Tous ces changements peuvent être visibles ou

[10] « PARASITOLOGIE - Présentation ».
[11] « Cours, parasitologie médicale, Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) »; « PARASITOLOGIE - Présentation ».

invisibles / physiques ou comportementaux et c'est ce que nous allons étudier plus en détail par la suite.

Cela conduit à la notion d'impasse parasitaire.[12] Dans certains cas, le parasite se retrouve par erreur chez un hôte qui ne lui permettra pas de terminer son cycle, soit parce que son métabolisme n'est pas adapté, soit parce qu'il n'occupe pas le bon milieu ou la bonne place dans la chaîne alimentaire. C'est le cas de l'Homme dans la toxoplasmose. En effet, *Toxoplasma gondii* a pour hôte définitif les félins dont le chat domestique, or l'être humain, hôte intermédiaire n'étant pas consommé par ceux-ci, il ne permettra pas au parasite de poursuivre son cycle.[13]

Il arrive que ce passage d'un hôte à l'autre soit difficile en raison de leur faible probabilité de rencontre, les raisons peuvent être d'ordre spatial pour des espèces vivant dans des milieux différents ou bien temporel quand leurs périodes d'activité ne se rejoignent pas (espèces diurnes et nocturnes par exemple). La petite douve du foie (*Dicrocœlium dendriticum*) en est un bon exemple puisque pour poursuivre son cycle, elle doit permettre la consommation d'une fourmi par un mouton, passage qui est mal aisé puisqu'il ne se retrouve pas de façon naturelle dans la nature et qui ne peut se présenter que suite à l'intervention directe du parasite sur le comportement de l'hôte intermédiaire.[14]

[12] « Cours, parasitologie médicale, Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) ».
[13] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[14] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch. Et

III. Incidence du parasite sur son hôte (quelques exemples)

1. Toxoplasma gondii

Généralités

Toxoplasma gondii est un parasite intracellulaire obligatoire de la famille des *Sarcocystidae*, phylum *Apicomplexa*. [15] La parasitose cosmopolite dont il est responsable concerne près d'un tiers de la population mondiale avec une prévalence comprise entre 30 et 55% selon les régions du Monde. Les êtres humains ne sont d'ailleurs pas les seuls concernés puisqu'il a été démontré que ce parasite peut infecter la quasi-totalité des mammifères et de très nombreux oiseaux, soit une grande partie des animaux à sang chaud.[16] Les félins occupent une place prépondérante puisqu'ils sont les seuls hôtes définitifs, c'est-à-dire les seuls êtres vivants à pouvoir héberger la reproduction sexuée du parasite.[17] Le cycle de *Toxoplasma gondii* est complexe, avec une alternance de phases de latence et de prolifération[18] et ses modes de transmission variés expliquent le grand nombre d'hôtes infectés. Tous les types cellulaires peuvent héberger le parasite, même les cellules immunitaires ayant pour rôle de protéger l'organisme.[19] Il existe deux moyens pour contaminer un nouvel hôte par voie orale : par consommation de viande contaminée (contenant des bradyzoïtes enkystés) ou par ingestion d'oocystes présents dans l'eau, sur les aliments, sur les mains… La toxoplasmose est donc considérée comme une toxi-infection alimentaire. Il est également possible, bien que devenu extrêmement rare avec les contrôles actuels, que l'infection ait lieu lors d'une transfusion sanguine ou d'un don d'organes. Un autre cas de figure, bien plus fréquent, est celui d'une transmission congénitale de la mère à l'enfant lors de la grossesse dont les conséquences peuvent être graves pour le fœtus.[20]

Plusieurs génotypes de *Toxoplasma gondii* ont été identifiés dont trois principaux, nommés génotypes I, II et III. Tous sont transmissibles à l'Homme avec une dominance du type II en termes de nombre de cas en France et plus largement dans l'hémisphère nord. Le

[15] « Taxonomy browser (*Toxoplasma*) ».
[16] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, « Toxoplasma gondii »; Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*; Hughes, Brodeur, et Thomas, *Host Manipulation by Parasites*.
[17] Mendez et Koshy, « *Toxoplasma gondii* ».
[18] Sullivan et Jeffers, « Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency ».
[19] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[20] Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS »; Kochanowsky et Koshy, « *Toxoplasma gondii* »; Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, « *Toxoplasma gondii* »; Fond *et al.*, « *Toxoplasma gondii* ».

type I, rencontré principalement en Amérique du Sud est plus virulent et plus pathogène. Il existe d'autres génotypes, identifiés plus récemment mais présentant des caractéristiques atypiques par rapport aux trois principaux, ils sont aussi beaucoup moins fréquents.[21]

La toxoplasmose est l'une des parasitoses les plus répandues touchant l'être humain, à ce titre, un Centre National de Référence (CNR) de la toxoplasmose a été créé en 2006 afin de surveiller l'évolution de la pathologie qu'elle soit acquise ou congénitale et de regrouper les données concernant les traitements, la prévention…[22] La première description du parasite remonte à 1908 par Charles Nicolle, Louis Manceaux et Alfonso Splendore, mais ce n'est qu'en 1923 que les conséquences engendrées par une infection par *Toxoplasma gondii* ont été découvertes. L'étude porte majoritairement sur des cas d'infections congénitales chez des enfants présentant une hydrocéphalie, une rétinopathie ou encore une encéphalite.[23] Le rôle de l'immunité et plus précisément des défaillances immunitaires dans la réactivation parasitaire n'a été mis au jour qu'au cours des années 80, suite à des cas d'encéphalites mortelles chez des patients immunodéprimés atteints par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (ou VIH). Depuis quelques années, les questions sur d'éventuelles conséquences sur le système nerveux et en particulier sur des troubles psychiatriques, se font de plus en plus nombreuses. Même chez les patients immunocompétents, la localisation cérébrale de kystes de *Toxoplasma gondii* serait potentiellement à l'origine de changements comportementaux.[24]

Cycle

➔ *Toxoplasma gondii* (Figure 1)[25]

- Etape 1 : Les félins, seuls hôtes définitifs de *Toxoplasma gondii*, hébergent la reproduction sexuée ou gamétogonie. Les sporozoïtes ou bradyzoïtes ingérés migrent

[21] Kochanowsky et Koshy, « *Toxoplasma gondii* »; Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS »; Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, « *Toxoplasma gondii* ».
[22] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, « *Toxoplasma gondii* ».
[23] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[24] Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS ».
[25] Mendez et Koshy, « *Toxoplasma gondii* »; Kochanowsky et Koshy, « *Toxoplasma gondii* »; Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS »; Fond *et al.*, « *Toxoplasma gondii* »; Sullivan et Jeffers, « Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency »; Pittman et Knoll, « Long-Term Relationships »; Sondoss, « DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA TOXOPLASMOSE »; Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, « *Toxoplasma gondii* »; Bech-Nielsen, « *Toxoplasma gondii* Associated Behavioural Changes in Mice, Rats and Humans »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.

dans les entérocytes de l'épithélium intestinal. Ils passent alors par différents stades et se différencient tout d'abord en schizontes asexués, puis en mérozoïtes (premier stade sexué) qui prolifèrent et deviennent à leur tour des macrogamètes et des microgamètes. Ces derniers fusionnent pour produire des oocystes (non sporulés), qui développent des parois épaisses et imperméables puis sont relâchés dans l'environnement via les selles du félin pendant les 7 à 15 jours suivant l'infection. Le processus est plus rapide en cas d'ingestion de kystes que d'oocystes. Les oocystes, ovoïdes et mesurant environ 14µm par 9µm, sont extrêmement résistants, pouvant résister dans le milieu extérieur pendant un an (en l'absence de gel) et dans l'eau de mer pendant six mois.

- Etape 2 : La maturation des oocystes a lieu dans le milieu extérieur, c'est la sporogonie. Suite à une mitose et à une méiose, huit sporozoïtes se forment à l'intérieur de l'oocyste entre 1 et 5 jours après l'évacuation par l'hôte définitif. Les oocystes dits sporulés sont matures et infestants par voie orale. Ils vont alors être consommés soit par un félin, ce qui termine le cycle ; soit par un hôte intermédiaire (oiseau, mammifère).
- Etape 3 :
    a. Après ingestion, de préférence par des oiseaux ou des petits rongeurs, les oocystes sont digérés et libèrent les sporozoïtes dans l'intestin grêle. Ces derniers migrent dans les entérocytes et se différencient rapidement en tachyzoïtes : forme à réplication rapide qui se dissémine ensuite dans les cellules de l'hôte. La réplication des tachyzoïtes est une division asexuée au cours de laquelle deux cellules filles se forment dans une cellule mère et la font disparaitre à la fin du processus. La prolifération du parasite finit par détruire l'entérocyte et libère les tachyzoïtes dans le sang et la lymphe. Les tachyzoïtes sont les formes actives du parasite, contre lesquelles est dirigée l'immunité, qui sont responsables de la dissémination à tous les organes (préférentiellement le cerveau et les muscles striés dont le myocarde). Ils sont capables de franchir la Barrière Hémato Encéphalique (BHE) et la barrière placentaire. Ils sont par conséquent responsables de l'infection congénitale. Une fois à l'intérieur des cellules de l'hôte, leur population double toutes les 7 heures puis conduit à la rupture de la cellule. Cependant ce sont des formes fragiles, incapables de résister à la digestion si elles sont ingérées.

b. A partir de 3 jours après l'infection, les tachyzoïtes intracellulaires se transforment en forme persistante, à réplication lente : les bradyzoïtes. Les tachyzoïtes et les bradyzoïtes sont en forme de croissant de 4 à 8 µm de long pour 2 à 6 µm de large. Ils possèdent des organites spécifiques leur permettant d'entrer dans les cellules de leur hôte en formant autour d'eux une vacuole qui va les isoler tout en leur permettant de libérer des substances capables d'impacter le génome de la cellule dans laquelle ils se trouvent. Les bradyzoïtes transforment ensuite la membrane de la vacuole qui les abrite en une paroi épaisse composée de chitine et de glycoprotéines. Les kystes ainsi formés apparaissent à partir de 7 jours après l'infection et permettent aux bradyzoïtes de se multiplier et d'échapper au système immunitaire. Ils diffèrent en taille et en forme en fonction du nombre de bradyzoïtes qu'ils contiennent. Ils sont principalement situés au niveau cérébral, dans les muscles striés et plus rarement dans les poumons, le foie et les reins. Les formes enkystées persistent quelques mois voire fréquemment toute la vie de l'individu. En cas d'immunodéficience, les bradyzoïtes peuvent être réactivés et se transformer en tachyzoïtes à nouveau afin d'infecter de nouvelles cellules ce qui est à l'origine de pathologies chez l'Homme.

- Etape 4 : Les formes enkystées sont transmissibles par prédation et sont suffisamment résistantes pour supporter la digestion. Dans le cas où l'hôte intermédiaire serait mangé par un félin, les bradyzoïtes rejoignent, alors les cellules intestinales ce qui permet la reproduction sexuée et la formation d'oocystes.
- Etape 5 : En revanche l'ingestion de kystes par un second hôte intermédiaire va conduire à la libération de bradyzoïtes au niveau intestinal qui vont rejoindre les cellules endothéliales et se transformer en tachyzoïtes puis reproduire le mode de dissémination précédent en attendant que l'hôte soit à son tour consommé.
- Etape 6 : La consommation de viande est l'une des sources potentielles d'infection humaine. Elle peut être évitée avec une cuisson adéquate ou une congélation suffisante.
- Etape 7 : Les oocystes présents dans l'environnement peuvent conduire à une infection par consommation d'eau contaminée ou de végétaux non lavés surtout lors de travaux de jardinage. Les propriétaires de chat sont également susceptibles de se contaminer en nettoyant la litière sans se laver convenablement les mains et en les portant à la bouche

par la suite. De la même façon, les oocystes sont suffisamment résistants pour survivre dans la terre en extérieur.

- Etape 8 : Les transfusions ou greffes sont l'occasion de transmettre l'infection par l'intermédiaire de tachyzoïtes ou de bradyzoïtes enkystés. Les cas sont très rares mais existent malgré des contrôles sérologiques systématiques réalisés en amont.
- Etape 9 : La transmission congénitale, soit entre la mère et l'enfant pendant la grossesse, est liée au passage de la barrière placentaire par les tachyzoïtes. Le risque de transmission augmente avec la progression de la grossesse. Les risques endurés par le fœtus évoluent à l'inverse et sont plus importants au stade précoce.
- Etape 10 et 11 : Le diagnostic est principalement basé sur des tests sérologiques ou sur l'analyse par PCR du liquide amniotique.

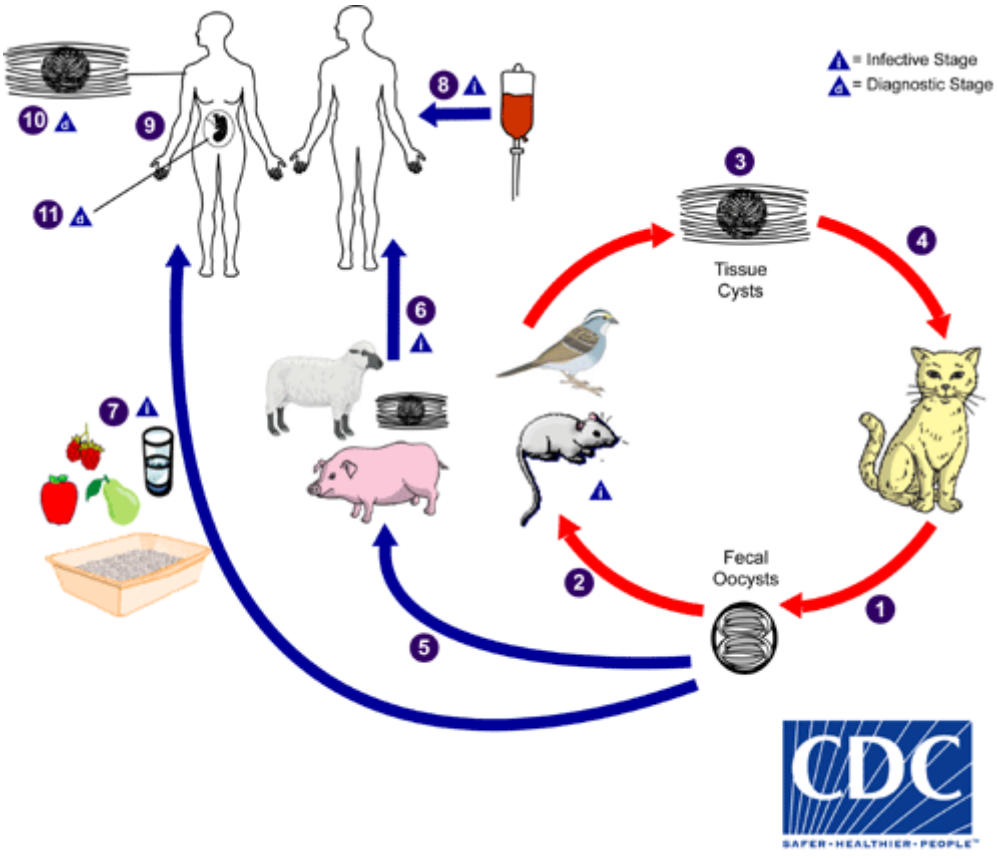


Figure 1 : Cycle de vie de *Toxoplasma gondii* (CDC)[26]

[26] Prevention, « CDC - Toxoplasmosis - Biology ».

Pathologie

La toxoplasmose, chez les patients immunocompétents, est le plus souvent asymptomatique. Cependant, il peut advenir que quelques symptômes pseudo-grippaux se fassent sentir lors de la phase aiguë avec de la fièvre, un mal de gorge, une asthénie et parfois une éruption cutanée. Leur fréquence et leur intensité dépendent de la virulence de la souche. Ces signes sont de courte durée, la rémission est spontanée en quelques semaines à quelques mois maximum.[27] L'immunité acquise au cours de la primo-infection protège le patient contre une autre phase symptomatique en cas de réinfestation. L'infection, bien que latente, persiste à vie grâce aux kystes présents dans certaines cellules : il s'agit de la phase chronique, réputée asymptomatique dans 80% des cas. [28] Selon le phénotype de *Toxoplasma gondii*, des symptômes plus sérieux peuvent apparaitre avec des troubles neurologiques, pulmonaires, oculaires et une létalité variable allant jusqu'à 100% pour les souches très virulentes.[29]

Chez les patients immunodéprimés, les symptômes sont fréquents et plus intenses au cours de la phase aiguë que ce soit lors d'une primo-infection ou d'une réactivation.[30] Les bradyzoïtes enkystés pendant la phase chronique sont réactivés lors de la baisse de l'immunité et se différencient en tachyzoïtes qui prolifèrent et infectent de nouvelles cellules. Sans le frein du système immunitaire ils ne repassent pas au stade de bradyzoïte et peuvent conduire à une encéphalite potentiellement fatale. [31] Les patients peuvent aussi présenter des atteintes oculaires (parfois associées aux atteintes cérébrales) et pulmonaires.[32]

Les conséquences d'une infection congénitale en début de grossesse sont lourdes avec des risques de troubles neurologiques pour l'enfant à naître et une possibilité d'avortement spontané. Plus la grossesse avance, plus les risques de transmission sont importants mais moins les conséquences sont lourdes. La probabilité de transmission varie de 6% au premier trimestre à 70% au troisième.[33] Les possibilités d'atteinte oculaire sont en revanche présentes quel que soit le terme.[34] Une réactivation de l'infection latente de la mère liée à l'immunodéficience au

[27] Kochanowsky et Koshy, « *Toxoplasma gondii* ».
[28] Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS ».
[29] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, « *Toxoplasma gondii* ».
[30] Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS ».
[31] Sullivan et Jeffers, « Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency ».
[32] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, « *Toxoplasma gondii* ».
[33] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[34] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, « *Toxoplasma gondii* ».

cours de la grossesse peut conduire à une transmission mère-fœtus de la même manière qu'une primo-infection. [35]

Traitement

La prise en charge des cas légers est symptomatique. Pour les cas plus sévères, les traitements consistent généralement en une association d'antibiotique et d'anti-protozoaire éventuellement associés à de l'acide folique afin de limiter la toxicité hématologique de la pyriméthamine. Sont parmi les molécules utilisées : la pyriméthamine (1ère intention, en association) et l'atovaquone (2ème intention, seule) comme anti-protozoaire ; les sulfamides (exemple Bactrim®, sulfadiazine), la clindamycine (famille des lincosamides) et la spiramycine (famille des macrolides) comme antibiotiques.

La spiramycine est recommandée pour le traitement chez les femmes enceintes en cas de suspicion car elle atteint une concentration élevée dans le placenta. En cas d'infection avérée, elle est remplacée par l'association de pyriméthamine et de sulfadizine. Pour les patients séropositifs, le triméthoprime et le sulfaméthoxazole associés dans la spécialité Bactrim® sont utilisés comme traitement préventif de la toxoplasmose cérébrale.[36]

Il n'existe aucun traitement pour détruire les kystes, la prévention donc est à privilégier.[37] Des tests sont réalisés sur la viande mais pas de manière systématique, c'est pourquoi il est recommandé de cuire sa viande à plus de 70°C ou de la congeler à une température maximale de -20°C pendant 72 heures afin de détruire les kystes. La cuisson fonctionne également pour les oocystes mais pas la congélation. Les oocystes sont résistants à de nombreux désinfectants, pour les détruire, un nettoyage des surfaces et du matériel avec de l'eau à 70°C est impératif.[38]

[35] Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS ».
[36] *Vidal*; Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[37] Sullivan et Jeffers, « Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency ».
[38] Sondoss, « DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA TOXOPLASMOSE »; Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, « *Toxoplasma gondii* ».

Particularité

Toxoplasma gondii peut envahir n'importe quelle cellule nucléée. Il pénètre à l'intérieur en entrainant avec lui une partie de la membrane plasmique et forme ainsi une vacuole protectrice à l'intérieur de la cellule nommée vacuole parasitophore. Pour cela il possède des organites spécifiques situés à son pôle apical, formant le complexe apical constitué d'organelles spécialisées, contenant des protéines nécessaires à l'invasion, la motilité cellulaire, et la manipulation de la cellule hôte. Certaines protéines vont se fixer sur la membrane de la vacuole, d'autres vont participer à la mise en place d'un réseau tubulaire, d'autres encore créent des interactions avec le noyau. [39] Les modifications de l'expression génomique concernent surtout les gènes codant pour l'apoptose (processus de mort cellulaire programmée) et la maturation des cellules immunitaires.[40] *Toxoplasma gondii* est capable d'empêcher la fusion des vésicules lysosomales avec la vacuole qui l'entoure, évitant ainsi sa destruction.[41] De plus, il semblerait que le parasite crée des interactions préférentiellement avec les neurones malgré une accessibilité plus difficile du système nerveux central, mais la cause de cette affinité demeure encore inconnue.[42] Il existe plusieurs théories concernant la méthode de franchissement de la BHE par les tachyzoïtes. La première consisterait à passer entre les cellules, au niveau de la jonction serrée ; la seconde impliquerait une infection des cellules de la BHE, aboutissant à leur cytolyse après multiplication parasitaire, entrainant une libération des tachyzoïtes dans le Système Nerveux Central (SNC) ; la troisième permettrait au parasite de traverser la BHE en étant dissimulé à l'intérieur d'une cellule immunitaire (méthode du cheval de Troie).[43]

Des modifications survenues et observées chez des souris et des rats pourraient permettre de justifier cette affinité de *Toxoplasma gondii* pour le tissu cérébral. Il a en effet été démontré que le parasite était responsable d'inductions comportementales chez ces rongeurs. Les animaux infectés sont plus actifs, moins méfiants, présentent une diminution de l'anxiété et un évitement moindre, voir même une attirance pour l'urine de chat qu'ils ont tendance à fuir en temps normal. Le mécanisme de ces changements n'est pas encore identifié mais les chercheurs ont noté une augmentation de la quantité de dopamine dans le cerveau des sujets et

[39] Kochanowsky et Koshy, « *Toxoplasma gondii* ».
[40] Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS »; Kochanowsky et Koshy, « *Toxoplasma gondii* ».
[41] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[42] Kochanowsky et Koshy, « *Toxoplasma gondii* ».
[43] Mendez et Koshy, « *Toxoplasma gondii* »; Kochanowsky et Koshy, « *Toxoplasma gondii* ».

en particulier dans l'amygdale qui est le centre de contrôle de la peur.[44] D'ailleurs l'utilisation de traitements antagonistes des récepteurs dopaminergiques bloquerait l'effet attractif de l'urine de chat.[45] *Toxoplasma gondii* permettrait donc, à l'animal parasité de surmonter sa peur instinctive liée aux phéromones du chat ainsi que celle acquise, d'où la diminution de la prudence de ces animaux.[46] L'objectif est de faciliter les contacts entre la proie et le prédateur afin d'augmenter la probabilité de transmission donc d'augmenter le succès de la prédation. Il a été démontré que la forme et la physiologie du cerveau des rongeurs sont affectées lors d'infections aiguës et chroniques à cause : soit des protéines libérées par le parasite, soit des conséquences des réactions immunitaires visant à contrôler l'infection. De plus, il semblerait que certains génotypes de *Toxoplasma gondii* soient capables de moduler la réponse immunitaire en l'activant ou en la réduisant, dans le but de garantir un équilibre favorable à sa propre survie et à celle de son hôte. [47]

Toutes ces données ne sont pas extrapolables à l'Homme. Les potentielles conséquences de la persistance du parasite dans les cellules cérébrales sont encore méconnues et controversées.[48] L'Homme est une impasse parasitaire puisqu'il n'a que très peu de chances d'être la proie d'un félin. Il ne subira pas de manipulation parasitaire mais plutôt des effets « neuropathologiques collatéraux » pouvant éventuellement conduire à des modifications comportementales ce qui est l'objet d'études depuis plusieurs années. En 1955, un cas de psychose aiguë et d'encéphalite toxoplasmique simultanée a été décrit. Le patient présentait des hallucinations, des délires ce qui a conduit à s'interroger sur les liens potentiels entre toxoplasmose et certaines maladies psychiatriques.[49] Comme chez les rongeurs, les patients présentent une augmentation de la quantité de dopamine. Ce phénomène est également observable dans les cas de schizophrénie d'où l'hypothèse d'un lien entre ces deux pathologies.[50] Il semblerait effectivement que chez les patients atteints de schizophrénie, la séropositivité à *Toxoplasma gondii* soit 2,7 fois plus élevée que chez les patients non

[44] Fond *et al*., « *Toxoplasma gondii* »; Mendez et Koshy, « *Toxoplasma gondii* »; Pittman et Knoll, « Long-Term Relationships »; Kochanowsky et Koshy, « *Toxoplasma gondii* »; Sullivan et Jeffers, « Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency »; Bech-Nielsen, « *Toxoplasma gondii* Associated Behavioural Changes in Mice, Rats and Humans ».
[45] Pittman et Knoll, « Long-Term Relationships ».
[46] Bech-Nielsen, « *Toxoplasma gondii* Associated Behavioural Changes in Mice, Rats and Humans »; Fond *et al*., « *Toxoplasma gondii* ».
[47] Mendez et Koshy, « *Toxoplasma gondii* ».
[48] Kochanowsky et Koshy, « *Toxoplasma gondii* »; Mendez et Koshy, « *Toxoplasma gondii* »; Bech-Nielsen, « *Toxoplasma gondii* Associated Behavioural Changes in Mice, Rats and Humans ».
[49] Fond *et al*., « *Toxoplasma gondii* ».
[50] Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS ».

schizophrènes. L'infestation chez ces patients serait antérieure puisqu'ils étaient déjà porteurs au moment de leur première crise. Certaines études émettent l'hypothèse d'une relation entre l'exposition au parasite *in-utero* ou pendant la petite enfance et l'augmentation de la probabilité de déclenchement d'une schizophrénie à l'âge adulte. Par ailleurs, des études auraient montré que l'utilisation de certains antipsychotiques, tels que l'halopéridol, le valproate et la risperidone, infléchirait la réplication et donc la propagation cérébrale du parasite.[51] L'une des pistes de recherche potentielle serait l'étude de la synthèse de l'acide kynurémique (un produit de la dégradation du tryptophane) dont la production par les astrocytes est augmentée en cas de schizophrénie. Il semblerait que la toxoplasmose puisse participer à son augmentation par l'activation des cellules productrices.[52] D'autres études tendraient à indiquer une association entre la toxoplasmose et l'apparition de Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) ou de troubles de la personnalité, certains évoqueraient également des modifications du comportement, la bipolarité ou la dépression mais il ne s'agit pour le moment que d'hypothèses qui pourraient déboucher sur des recherches plus approfondies.[53]

Toxoplasma gondii est un parasite dont le cycle complexe contient encore des zones d'ombre. Le caractère globalement asymptomatique de cette parasitose est remis en question au profit d'une potentielle influence psychiatrique même s'il s'agit pour le moment d'hypothèses. Quoiqu'il en soit, la formation de kystes latents est un compromis évolutif qui réduit la virulence tout en augmentant les chances de transmission : une situation avantageuse pour le parasite.[54]

[51] Fond *et al.*, « *Toxoplasma gondii* »; Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS ».
[52] Wurfel *et al.*, « Serum kynurenic acid is reduced in affective psychosis »; Fond *et al.*, « *Toxoplasma gondii* ».
[53] Fond *et al.*, « *Toxoplasma gondii* »; Halonen et Weiss, « TOXOPLASMOSIS ».
[54] Sullivan et Jeffers, « Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency ».

2. *Dicrocœlium dendriticum*

Généralités

Dicrocœlium dendriticum communément appelé « petite douve du foie » est un plathelminthe appartenant à la classe des trématodes. [55] Cette espèce, répartie dans toute la zone holarctique (en vert, figure 2 [56]), était déjà présente au pléistocène comme en témoignent les plus anciens œufs retrouvés et datés d'il y a 500 000 ans. [57] Sa faible spécificité pour ses hôtes, intermédiaires comme définitifs, lui a permis de s'installer en Europe, Asie, Amérique du Nord, Afrique du Nord, Moyen-Orient et même dans quelques pays de l'hémisphère sud, dans les plaines et les zones montagneuses. Contrairement à *Fasciola hepatica* qui a besoin de zones humides, les espèces du genre *Dicrocœlium* sont observables sur des terrains secs, plutôt calcaires, mieux adaptés à la vie de ses hôtes intermédiaires.[58] Le cycle de vie de ce parasite est complexe et nécessite l'intervention de deux hôtes intermédiaires : l'escargot et la fourmi. Un grand nombre d'espèces ont été identifiées comme potentiellement porteuses. En 2017, on dénombrait 21 espèces de fourmis (plusieurs appartenant au genre *Formica* réparti dans tout l'hémisphère nord) et plus de 100 espèces d'escargots.[59] Il existe également un large éventail d'hôtes définitifs puisque *Dicrocœlium* est capable d'infecter le foie, la vésicule et les voies biliaires des mammifères. Les premiers touchés sont les ruminants : tout d'abord les ovins et les caprins, puis les bovins (ces espèces sont d'ailleurs souvent co-infectées par *F. hepatica*). Il peut arriver que les camélidés, les cervidés, les porcs, les lapins, les chevaux et très rarement

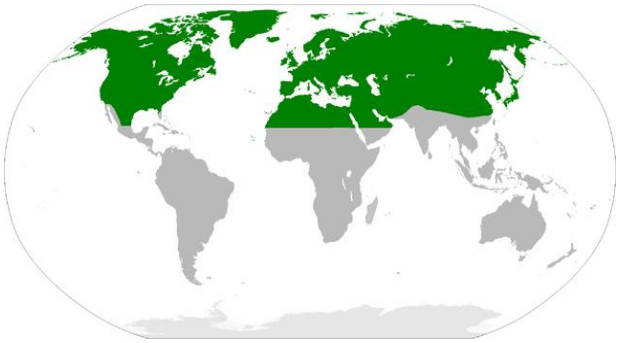


Figure 2 : Représentation de la zone holarctique (définition holarctique Wikipédia Encyclopédie en ligne)

[55] *« Taxonomy browser (Dicrocœlium dendriticum) ».*
[56] « Holarctique ».
[57] *Mowlavi et al., « Dicrocœlium dendriticum* Found in a Bronze Age Cemetery in Western Iran in the Pre-Persepolis Period ».
[58] van Paridon *et al.*, « Life Cycle, Host Utilization, and Ecological Fitting for Invasive Lancet Liver Fluke, *Dicrocœlium dendriticum*, Emerging in Southern Alberta, Canada »; Gurelli, « Importance of Land Snails in Dicrocoeliosis Epidemiology »; Mitchell *et al.*, « Evaluation of Molecular Methods for the Field Study of the Natural History of *Dicrocœlium dendriticum* »; Manga-González et González-Lanza, « Field and Experimental Studies on *Dicrocœlium dendriticum* and Dicrocoeliasis in Northern Spain ».
[59] Mitchell *et al.*, « Evaluation of Molecular Methods for the Field Study of the Natural History of *Dicrocœlium dendriticum* »; van Paridon *et al.*, « Life Cycle, Host Utilization, and Ecological Fitting for Invasive Lancet Liver Fluke, *Dicrocœlium dendriticum*, Emerging in Southern Alberta, Canada ».

les chiens, les chats et les humains deviennent hôtes définitifs suite à l'ingestion d'une fourmi infectée mais ce sont des cas moins fréquents.[60] Cette zoonose s'explique chez l'Homme par la consommation de fruits, de légumes crus, d'herbe ou de plantes prélevées dans les champs (souvent chez les enfants) mais le principal problème est la conséquence financière sur les élevages avec une diminution de la productivité. Les animaux contaminés sont affaiblis, la production laitière est diminuée et le foie contaminé constitue un manque à gagner lors de la vente de la viande.[61]

Cycle

➔ *Dicrocœlium* (Figure 3)[62]

- Etape 1 : Les œufs pondus par les parasites adultes sont libérés dans les voies biliaires puis rejoignent l'intestin et sont évacués dans le milieu extérieur via les selles. Les œufs, operculés, sont bruns, de forme ovale et mesurent entre 35 et 45 µm de long pour 22 à 30 µm de large. Leur grande résistance leur permet de survivre plus de 20 mois malgré l'hiver.
- Etape 2 : Les œufs sont par la suite ingérés par le premier hôte intermédiaire du cycle : l'escargot. L'évolution du parasite dans le corps de cet hôte se réalise en 3 à 4 mois et l'hôte peut survivre jusqu'à 3 ans en étant porteur. *Dicrocœlium* est également capable d'hiverner dans le corps de l'escargot.
    a. Une fois dans l'intestin, les œufs, contenant chacun un miracidium, éclosent, pénètrent dans l'épithélium de l'intestin moyen et migrent jusqu'à

[60] « *Dicrocœlium dendriticum* in Ruminants - Digestive System »; Manga-González et González-Lanza, « Field and Experimental Studies on *Dicrocœlium dendriticum* and Dicrocoeliasis in Northern Spain »; Gurelli, « Importance of Land Snails in Dicrocoeliosis Epidemiology »; Mitchell *et al*., « Evaluation of Molecular Methods for the Field Study of the Natural History of *Dicrocœlium dendriticum* »; Mowlavi *et al*., « *Dicrocœlium dendriticum* Found in a Bronze Age Cemetery in Western Iran in the Pre-Persepolis Period ».

[61] Mowlavi *et al*., « *Dicrocœlium dendriticum* Found in a Bronze Age Cemetery in Western Iran in the Pre-Persepolis Period »; Mitchell *et al*., « Evaluation of Molecular Methods for the Field Study of the Natural History of *Dicrocœlium dendriticum* »; Manga-González et González-Lanza, « Field and Experimental Studies on *Dicrocœlium dendriticum* and Dicrocoeliasis in Northern Spain ».

[62] van Paridon *et al*., « Life Cycle, Host Utilization, and Ecological Fitting for Invasive Lancet Liver Fluke, *Dicrocœlium dendriticum*, Emerging in Southern Alberta, Canada »; Gurelli, « Importance of Land Snails in Dicrocoeliosis Epidemiology »; Köse *et al*., « Infections of Larval Stages of *Dicrocœlium dendriticum* and Brachylaima sp. in Brown Garden Snail, *Helix aspersa*, in Turkey »; Martín-Vega *et al*., « 3D Virtual Histology at the Host/Parasite Interface »; Hazlett *et al*., « Hepatic *Dicrocœlium dendriticum* infection in a miniature horse »; Mowlavi *et al*., « *Dicrocœlium dendriticum* Found in a Bronze Age Cemetery in Western Iran in the Pre-Persepolis Period »; Mitchell *et al*., « Evaluation of Molecular Methods for the Field Study of the Natural History of *Dicrocœlium dendriticum* »; Manga-González et González-Lanza, « Field and Experimental Studies on *Dicrocœlium dendriticum* and Dicrocoeliasis in Northern Spain »; « *Dicrocœlium dendriticum* in Ruminants - Digestive System ».

l'hépatopancréas. Là, les miracidia vont évoluer pour devenir des sporocystes mères (ou de 1ère génération).

b. Les sporocystes mères vont rester dans l'hépatopancréas et dans la glande digestive où par reproduction asexuée ils vont donner des sporocystes filles (ou de 2nde génération). Ces sporocystes filles vont elles aussi par un phénomène de polyembryonie aboutir à la formation de cercaires. Il existe trois stades de développement pour les sporocystes de 2nde génération en fonction des cercaires qu'ils abritent : embryons immatures, cercaires immatures ou cercaires matures. Dans un même hôte, il peut y avoir des sporocystes à des stades de développement différents à cause, soit de la vitesse de développement de chaque sporocyste, soit d'une seconde infestation.

c. Grâce à leur stylet buccal, leur queue et certaines enzymes, les cercaires matures migrent vers la chambre respiratoire de l'escargot où se forment des boules muqueuses de 2mm et les infester. Celles-ci peuvent contenir environ 5000 cercaires.

- Etape 3 : Ces sphères visqueuses appelées en anglais « slimeball » sont libérées dans le milieu extérieur où elles se fixent sur les végétaux. Les cercaires peuvent survivre ainsi quelques jours.
- Etape 4 : Les fourmis vont s'en nourrir et ingérer, de ce fait, les cercaires qu'elles présentent. Les transformations parasitaires ayant lieu chez la fourmi nécessitent entre 1,5 et 2 mois mais les parasites peuvent survivre dans son corps jusqu'à un an.

a. La fourmi stocke la nourriture dans son jabot ; poche antérieure annexée au système digestif, afin de pouvoir la rapporter à la colonie et nourrir ainsi les autres individus. Il n'y a d'ailleurs pas de contamination des congénères lorsqu'ils sont nourris par une fourmi infectée. En effet, les cercaires ingérées en percent la paroi. La majorité d'entre elles vont rester dans l'abdomen et venir se placer entre la cuticule et les muscles hypodermiques ou entre les différents organes du tube digestif alors qu'une d'entre elles, va migrer vers la tête pour se loger dans le ganglion sous œsophagien (GSO). Toutes perdent leur queue à ce stade.

b. Les cercaires situées dans l'abdomen deviennent des métacercaires enkystées, potentiellement infestantes pour l'hôte définitif. Leur nombre

varie énormément d'une infestation à l'autre, des fourmis ont été observées avec un nombre compris entre 1 à presque 200 parasites dans le corps, inégalement répartis. Il semblerait que le nombre des métacercaires enkystés dépende en partie de la taille de la fourmi et par conséquent de l'espace disponible dans son abdomen. Leur taille semble quant à elle relativement constante. Il peut advenir que quelques métacercaires enkystés se placent par erreur au niveau de la tête de la fourmi, hors du ganglion sous œsophagien, dans ce cas ils n'ont aucune influence sur le système nerveux mais peuvent causer des lésions mécaniques en grossissant.

c. La cercaire ayant migré vers le ganglion sous œsophagien se différencie en métacercaire mais ne forme pas de paroi kystique, elle se place dans la zone de la région ventrale la plus antérieure du ganglion : zone où elle peut créer un contact avec le cerveau de son hôte. Il peut advenir, bien que rarement, que deux voire trois métacercaires au total migrent vers cette zone mais dans ce cas il n'y a que celle en position la plus antérieure qui va pouvoir mettre en place le contact avec le cerveau de la fourmi.

d. Le comportement de l'hôte va alors évoluer, le soir, quand la température descend, les fourmis sortent et vont se fixer en haut des herbes aux alentours de la fourmilière. Les mandibules se bloquent et l'animal peut rester tétanisé ainsi jusqu'à 7 jours si les températures ne remontent pas. La limite se situe généralement entre 18°C et 20°C mais dans certaines régions il semblerait qu'elle puisse aller jusqu'à 26°C (Espagne). Si dans la journée la température remonte au-dessus de ces valeurs, la fourmi se détache et reprend pour un temps ses activités normales. Ce comportement vise à augmenter la probabilité de consommation de la fourmi par l'hôte définitif qui est en général un mammifère herbivore diurne.

- Etape 5 : Une fois la fourmi ingérée, les kystes sont détruits dans l'intestin grêle et les métacercaires deviennent adultes. Les parasites mettent environ 24 heures pour atteindre les voies biliaires, ils peuvent ensuite remonter jusque dans la vésicule biliaire et le foie.
- Etape 6 : Les adultes mesurent entre 8 et 12 mm de long pour 2 à 3 mm de large. Ils sont hermaphrodites et la reproduction est sexuée à ce stade du cycle. L'excrétion des

œufs est maximale deux mois après l'infestation mais les adultes peuvent vivre jusqu'à six ans au sein de leur hôte définitif. Le cycle complet dure au minimum 6 mois.

- Etape 7 : La contamination humaine est accidentelle et exceptionnelle puisqu'elle nécessite d'ingérer une fourmi infectée. Un tel cas de figure peut se rencontrer suite à la consommation de végétaux issus de lieux où paissent des animaux et contenant des fourmis. La plupart du temps, les suspicions sont liées à l'évacuation d'œufs sur un laps de temps très court, suite à l'ingestion de parasites adultes dans un morceau de foie. Ces adultes et les quelques œufs qu'ils contiennent passent dans le système digestif mais ne peuvent alors pas rejoindre les voies biliaires.

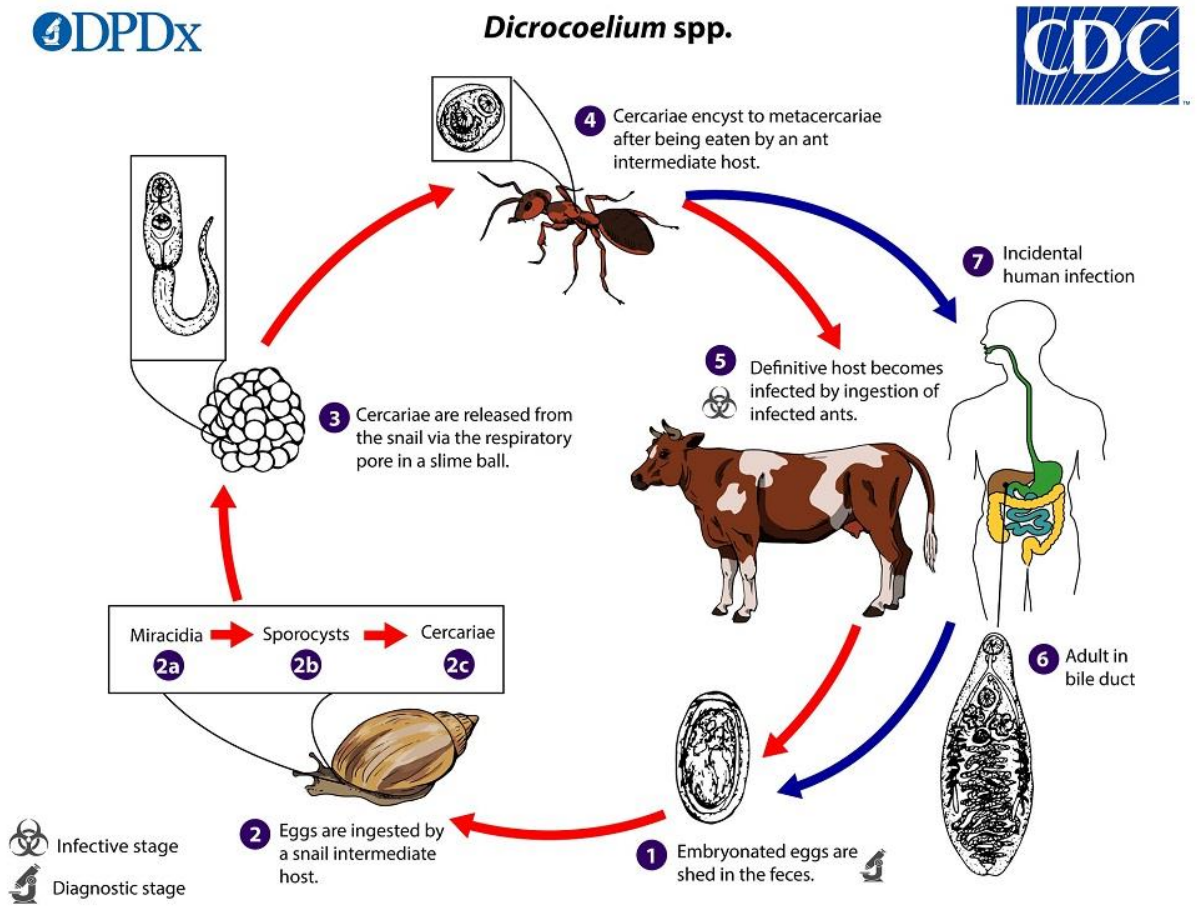


Figure 3 : Cycle de vie des espèces du genre *Dicrocœlium* (CDC)[63]

[63] « CDC - DPDx - Dicrocoeliasis ».

Pathologie

L'infection par *Dicrocœlium dendriticum* chez les bovins, ovins, caprins est en règle générale bien tolérée et n'entraine que des signes cliniques minimes. Cependant dans le cas d'infestations massives il peut arriver que des signes cliniques apparaissent tels que le gonflement du foie, la dilatation des voies biliaires et parfois même une cirrhose. L'origine des symptômes est une irritation et une obstruction des voies biliaires suite à la présence des parasites, ce qui débouche sur la formation de calculs biliaires et des troubles hépatiques. En cas d'infestation importante les métabolites produits à forte dose par les parasites peuvent avoir un effet toxique. Dans les cas où l'infestation serait mal tolérée (chez les lamas et les alpagas par exemple), des symptômes sérieux s'installent : anémie, asthénie, œdème, cirrhose, abcès, hépatomégalie (hypertrophie du foie).[64]

Chez l'Homme, les cas sont très rares à cause des modalités d'infestation, malgré cela quelques cas ont déjà été répertoriés en Asie, Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud et Afrique du Nord. La plupart du temps, il s'agit de fausses infestations liées à la consommation de foie et entrainant la libération de quelques œufs, dits « en transit » et toujours non embryonnés dans les selles. La véritable contamination implique la consommation d'une fourmi puis la présence d'adultes dans les voies biliaires ce qui entraine la libération continue d'œufs. De manière générale la sévérité des symptômes est dépendante du nombre de parasites présents et de la durée de l'infestation. Des cas rarissimes d'infections allant jusqu'à causer des symptômes neurologiques ont cependant été décrits.[65]

Traitements

Les traitements sont à base d'antihelminthiques avec l'utilisation d'albendazole et de praziquantel.

L'usage d'albendazole dans le cadre vétérinaire pour *Dicrocœlium dendriticum* nécessite de prescrire des doses conséquentes, supérieures à celles utilisées pour lutter contre

[64] « *Dicrocœlium dendriticum* in Ruminants - Digestive System »; Gurelli, « Importance of Land Snails in Dicrocoeliosis Epidemiology ».
[65] Mowlavi *et al.*, « *Dicrocoelium dendriticum* Found in a Bronze Age Cemetery in Western Iran in the Pre-Persepolis Period ».

Fasciola hepatica.[66] Les animaux sont surtout traités en fin automne et en fin d'hiver car ce sont les périodes où l'excrétion des œufs est en général maximale.[67]

Il n'existe pas vraiment de méthode préventive car l'utilisation de produits pour détruire les hôtes intermédiaires aurait des conséquences écologiques considérables et il n'existe pour le moment aucun vaccin. Certains éleveurs utilisent des volailles afin de manger les escargots dans les herbages et protègent les alentours des fourmilières afin d'empêcher les animaux de brouter à proximité mais ces méthodes restent limitées.[68]

Particularité

Dans les cycles complexes comme celui de *Dicrocœlium dendriticum*, la mise en contact des différents hôtes est plus ou moins évidente. Dans le cas présent c'est l'ingestion de la fourmi par le mammifère herbivore qui représente l'étape la plus délicate. Le parasite s'est donc adapté en obligeant l'hôte intermédiaire à se fixer en haut des plantes constituant la nourriture du mammifère dans le but de faciliter sa contamination. Le comportement particulier des fourmis a été décrit pour la première fois en 1970 par des chercheurs allemands.[69]

Le soir lorsque les températures diminuent, les fourmis infectées sortent de la fourmilière et grimpent en haut des herbes ou des fleurs avoisinantes. Leurs mandibules se referment ce qui les contraint à rester immobiles, accrochées à la végétation, en attendant le passage d'un herbivore qui les ingèrera en même temps que la plante. Les fourmis ne se défendent pas et ne se nourrissent pas lorsqu'elles sont ainsi fixées, elles peuvent rester jusqu'à une semaine dans cette position. Si les températures remontent au-dessus d'un certain seuil, elles se détachent et reprennent une activité ouvrière normale jusqu'à une nouvelle baisse des températures qui les conduira à s'accrocher de nouveau. Une seule métacercaire est responsable de ces modifications comportementales : celle qui ne s'enkyste pas et qui va se localiser dans le ganglion sous œsophagien. La ventouse orale de ce parasite est en contact direct avec le tissu cérébral de la fourmi bien que la présence de celui-ci au niveau du GSO ne génère aucune

[66] « *Dicrocœlium dendriticum* in Ruminants - Digestive System ».
[67] Manga-González et González-Lanza, « Field and Experimental Studies on *Dicrocoelium dendriticum* and Dicrocoeliasis in Northern Spain ».
[68] Gurelli, « Importance of Land Snails in Dicrocoeliosis Epidemiology ».
[69] Martín-Vega *et al.*, « 3D Virtual Histology at the Host/Parasite Interface ».

lésion visible. Le parasite est d'ailleurs recouvert par une fine couche de tissus de l'hôte sur l'ensemble de son corps sauf au niveau de la zone de contact avec le ganglion.[70]

La principale hypothèse pour justifier l'alternance de comportements chez l'hôte est la communication physique directe par contact entre le parasite et la fourmi au niveau de la zone ventrale la plus antérieure dans le ganglion sous œsophagien. Cette zone correspond au contrôle des muscles mandibulaires et influence la locomotion conformément aux besoins du parasite. Cependant le contact direct avec des sites précis ne permet pas à lui seul de justifier la périodicité de la manipulation, d'autres facteurs sont très probablement impliqués tels que la température, la morphologie de la larve, son orientation… Ces autres paramètres pourraient permettre de modifier le contact avec le tissu cérébral et donc d'adapter les comportements, il s'agit de « l'hypothèse mécanique ».[71] En parallèle, des vésicules extra cellulaires situées à la surface du corps du parasite ont été observées. Elles peuvent contenir des protéines et des ARN spécifiques qui confèrent au parasite une certaine résistance mais qui jouent surtout un rôle dans l'interface hôte-parasite puisqu'elles vont être absorbées par les cellules de la fourmi, mettant ainsi en place une communication.[72] Le ganglion sous œsophagien étant une zone clé dans la modulation des messages nerveux, l'intervention de facteurs chimiques à ce niveau pourrait aussi, influer sur les changements comportementaux. Il s'agit de « l'hypothèse chimique ».[73] Il est probable que le résultat global soit lié à un ensemble de facteurs, chimiques et mécaniques permettant au parasite de manipuler son hôte afin d'augmenter ses chances de survie.[74]

[70] Martín-Vega *et al*.
[71] Martín-Vega *et al*.
[72] Manga-González et González-Lanza, « Field and Experimental Studies on *Dicrocoelium dendriticum* and Dicrocoeliasis in Northern Spain ».
[73] Martín-Vega *et al*., « 3D Virtual Histology at the Host/Parasite Interface ».
[74] Martín-Vega *et al*.

3. Trypanosoma brucei spp.

Généralités

La trypanosomose humaine africaine (THA) ou « maladie du sommeil » est une pathologie induite par un parasite extracellulaire du nom de *Trypanosoma brucei*. Il s'agit d'une infection lymphatique aiguë débouchant sur une maladie méningo-encéphalique (c'est à dire touchant les méninges et le cerveau) souvent mortelle si elle n'est pas traitée. Une trentaine de pays d'Afrique sont touchés par cette pathologie. Le nombre de nouveaux cas annuels est estimé à moins de 10 000 en 2009 et est en déclin grâce aux actions menées par l'OMS.[75] Les deux formes de trypanosomes évoquées ci-dessous sont celles touchant l'Homme. Cependant, parmi les autres espèces, certaines causent beaucoup de dégâts chez les animaux d'élevage tandis que les animaux sauvages, parfaitement adaptés, sont asymptomatiques.[76]

Trypanosoma brucei rhodesiense et *Trypanosoma brucei gambiense* sont les deux principaux agents responsables de la trypanosomose africaine chez les humains et ils sont localisés en Afrique Occidentale et Centrale.[77] Ce parasite unicellulaire a besoin de deux hôtes pour compléter son cycle, un hôte définitif (mammifère) et un hôte intermédiaire qui servira de vecteur : la mouche tsétsé ou glossine (genre *Glossina*).[78] Il s'agit d'une mouche hématophage africaine dont il existe de nombreuses espèces.

L'Homme est naturellement résistant aux autres trypanosomes, mais les deux espèces à l'origine de la trypanosomose humaine ont trouvé le moyen de contourner cette protection grâce à des protéines modifiées conférant une résistance aux facteurs responsables de l'immunité innée.[79] *Trypanosoma brucei gambiense*, retrouvé principalement en Afrique de l'Ouest, est la forme la plus adaptée à l'être humain qui est d'ailleurs son principal réservoir. Elle est également responsable de la forme chronique de la maladie (figure 4). Naturellement, une forme garantissant une survie plus longue de son hôte augmente ses propres chances de

[75] Franco *et al*., « Epidemiology of human African trypanosomiasis ».
[76] Steverding, « The history of African trypanosomiasis ».
[77] Steverding.
[78] Hovel-Miner *et al*., « A Host–Pathogen Interaction Reduced to First Principles »; Franco *et al*., « Epidemiology of human African trypanosomiasis »; Ponte-Sucre, « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections »; Steverding, « The history of African trypanosomiasis »; Baker, « The Subspecific Taxonomy of *Trypanosoma brucei* »; Mehlhorn, *Host Manipulations by Parasites and Viruses*.
[79] Ponte-Sucre, « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections ».

transmission à la glossine et par voie de conséquence, est plus favorable au parasite. Il s'agit d'un équilibre entre survie, prolifération et préservation de l'hôte. Cette forme est la plus dépistée, avec environ 98% de cas déclarés et ce sera probablement la plus facile à maîtriser dans les années à venir. *Trypanosoma brucei rhodesiense* est une forme plus agressive, présente majoritairement en Afrique de l'Est chez les mammifères et transmise occasionnellement à l'Homme (figure 4). Il s'agit d'une zoonose souvent létale en quelques mois et son contrôle semble difficile en raison de son réservoir principalement constitué d'animaux sauvages. [80]

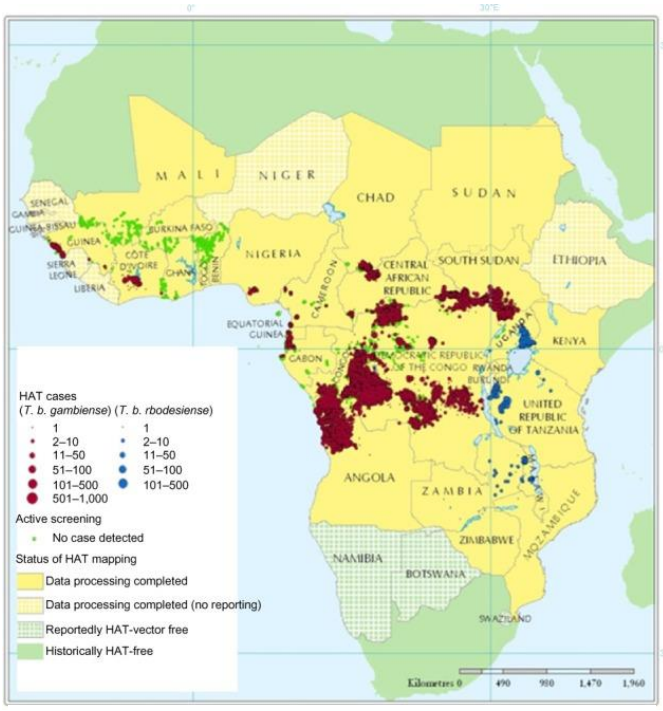


Figure 4 : Répartition des cas de trypanosomose entre 2000 et 2009 (Franco *et al.*, « Epidemiology of human African trypanosomiasis » 2014).

Cycle

➔ *Trypanosoma brucei* spp. (Figure 5) [81]

- Etape 1 : La mouche tsétsé femelle et le mâle transmettent l'infection lors d'un repas sanguin. Le parasite qui s'est développé dans les glandes salivaires est alors injecté en « sous cutané » sous forme métacyclique infestante pour l'Homme ou n'importe quel autre mammifère, via la salive de l'insecte.
- Etape 2 : Les trypanosomes rejoignent la circulation sanguine et passent sous leur forme trypomastigote sanguine mince. Ils peuvent alors être retrouvés dans la lymphe et dans le liquide céphalo-rachidien.

[80] Franco *et al.*, « Epidemiology of human African trypanosomiasis ».
[81] Ponte-Sucre, « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections »; Hoare et Coutelen, « Essai de classification des trypanosomes des mammifères et de l'homme basée sur leurs caractères morphologiques et biologiques »; Franco *et al.*, « Epidemiology of human African trypanosomiasis ».

- Etape 3 : La forme mince est la forme prolifération, il y a donc une augmentation de la population parasitaire chez l'hôte.
- Etape 4 : Suite à celle-ci, une partie des trypanosomes passent de la forme mince à la forme trapue. Ils ne peuvent alors plus se dupliquer mais vont être seuls capables de poursuivre le cycle chez la glossine lors d'un prochain repas sanguin. Les formes non ingérées sont capables de repasser sous la forme prolifération mince.
- Etape 5 : Chez la glossine les formes trypomastigote vont progresser le long du tube digestif jusqu'à l'intestin moyen.
- Etape 6 : Dans l'intestin la majorité de la population va être détruite mais une partie d'entre elle va, sous l'action de différentes molécules et de la baisse de la température, se différencier en forme procyclique et se multiplier.
- Etape 7 : Ils traversent la membrane et migrent jusqu'au proventricule placé en amont dans le tube digestif. Là ils deviennent des trypomastigotes mésocycliques puis par la suite des épimastigotes.
- Etape 8 : Les épimastigotes remontent via l'œsophage jusqu'aux glandes salivaires et s'y multiplient. Certains d'entre eux se différencient en forme métacyclique et deviennent alors infestants pour les mammifères. Une grande proportion de parasites meurt durant ce processus. La partie du cycle réalisée chez la glossine dure entre 18 et 35 jours. Toutes les glossines ingérant le trypanosome ne vont pas lui permettre d'évoluer jusqu'à la forme métacyclique mais une fois infestées elles restent porteuses à vie.

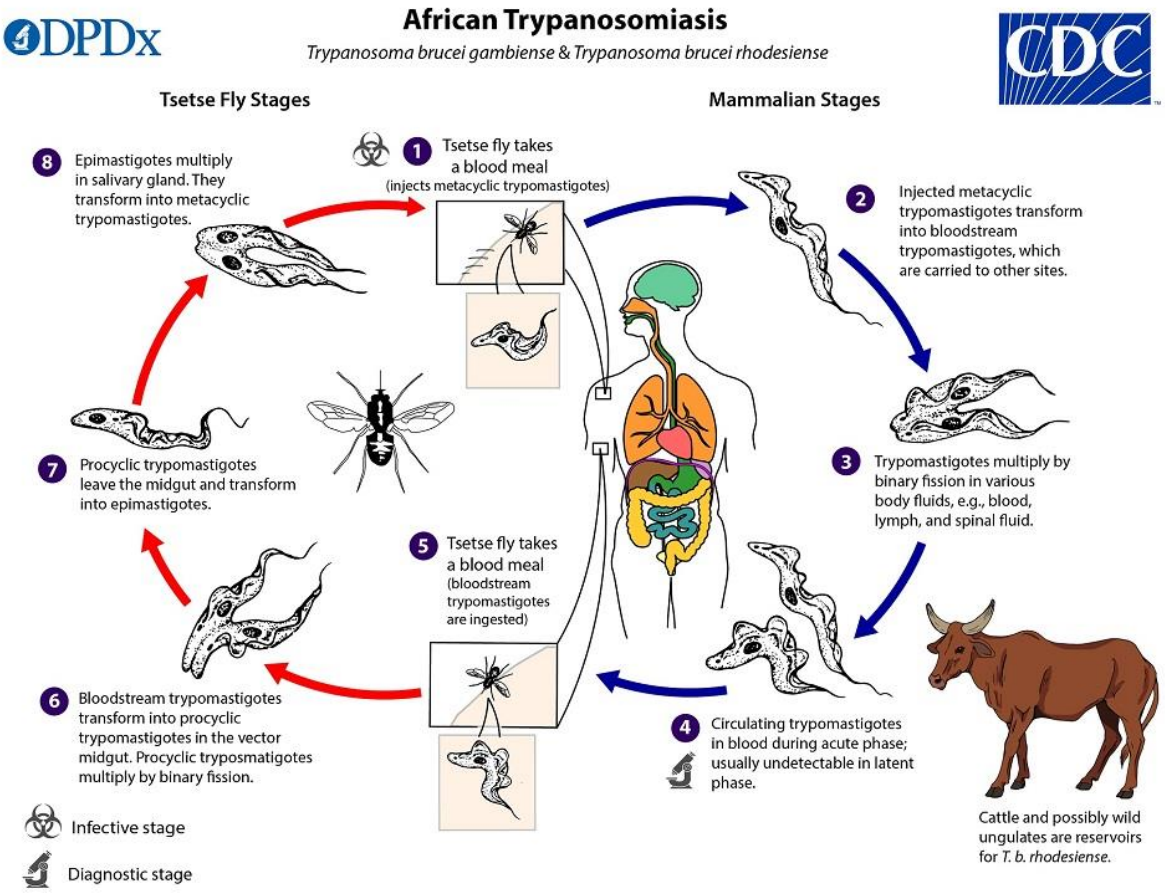


Figure 5 : Cycle de vie de *Trypanosoma brucei gambiense* et *rhodesiense* (CDC[82])

Pathologie

La piqure est douloureuse et déclenche l'apparition d'un érythème et d'un œdème au point d'entrée. La zone devient chaude, reste douloureuse et s'ulcère donnant naissance au chancre trahissant la présence des parasites. Celui-ci va disparaitre en deux ou trois semaines.[83]

La maladie présente deux stades cliniques bien distincts. Le premier stade est systémique avec la dissémination du trypanosome dans le sang et la lymphe (phase lymphatico-sanguine). Les symptômes sont alors peu spécifiques avec en premier lieu l'émergence d'épisodes fiévreux intermittents mais inconstants selon les patients, des douleurs articulaires et des maux de tête. Par ailleurs la progression du parasite est marquée par des adénopathies (atteintes ganglionnaires), une splénomégalie (hypertrophie de la rate) et de possibles troubles

[82] « CDC - African Trypanosomiasis - Biology ».
[83] Ponte-Sucre, « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections ».

hépatiques, cardiaques et endocriniens mais ces symptômes ne sont pas observables sans examens. Cependant les ganglions sont très souvent douloureux à ce stade et le patient peut noter l'apparition d'éruptions cutanées induisant des démangeaisons qui peuvent constituer des signes visibles.

La seconde phase implique l'invasion du cerveau et des méninges, c'est la phase la plus typique encore appelée phase encéphalo-méningée. Elle se développe sur plusieurs mois voire plusieurs années selon le trypanosome infestant. Au cours de cette dernière, les parasites traversent la barrière hémato-encéphalique et atteignent le système nerveux central, créant une inflammation dans certains tissus et causant des troubles moteurs, sensoriels et psychiatriques auxquels s'ajoute une altération du sommeil. Le patient souffre alors de confusion et de troubles de la coordination. Les symptômes neurologiques présents dépendent des zones touchées par l'inflammation. En phase terminale, il est fréquent de constater des troubles de la conscience, de la léthargie, une démence, de l'incontinence, des convulsions et pour finir ; un état comateux, résultants d'une atrophie du système nerveux central ainsi qu'une démyélinisation chronique et progressive. L'épuisement du système immunitaire, très sollicité depuis le début de l'infestation, va également favoriser le développement d'infections opportunistes qui peuvent être responsables du décès. [84]

L'évolution du tableau clinique ne se fait pas au même rythme, la forme foudroyante peut entrainer la mort en six mois tandis que la forme chronique évolue approximativement en trois ans.[85] Il n'existe pour le moment aucun traitement préventif.[86] En l'absence de prise en charge, l'issue est souvent mortelle en quelques mois pour la forme aiguë et en quelques années pour la forme chronique.[87] Quelques rares cas de tolérance ont été répertoriés avec une disparition des symptômes et un retour à une réaction immunitaire plus modérée.[88]

Traitement

La prise en charge lors du premier stade de la maladie est basée sur l'utilisation d'antiparasitaires doués de propriétés trypanocides : la pentamidine pour *T. b. gambiense* et la

[84] Steverding, « The history of African trypanosomiasis »; Ponte-Sucre, « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections »; Franco *et al*., « Epidemiology of human African trypanosomiasis ».
[85] Franco *et al*., « Epidemiology of human African trypanosomiasis ».
[86] *Ponte-Sucre, « An Overview of Trypanosoma brucei* Infections ».
[87] Steverding, « The history of African trypanosomiasis ».
[88] Ponte-Sucre, « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections ».

suramine pour *T. b. rhodesiense* ; ils sont généralement assez bien tolérés. Les traitements efficaces lors du second stade sont plus lourds, avec des effets secondaires potentiellement graves. Le mélarsoprol reste la seule option thérapeutique en cas d'infection par *T. b. rhodesiense* et la seconde intention pour *T. b. gambiense* bien qu'il contienne un dérivé de l'arsenic ; sa toxicité conduit à une encéphalite mortelle chez environ 5% des patients. Pour les patients atteints par la forme chronique, l'éflornithine et le nifurtimox constituent maintenant le traitement de première intention pour le second stade de la maladie. Ils sont généralement utilisés en association mais l'éflornithine peut, aussi être prescrite en monothérapie. Depuis 2019, le fexinidazole, qui figure maintenant sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS, a également été mis sur le marché pour traiter, avec succès les deux stades de la maladie induite par *T. b. gambiense*. [89]

Particularité

La relation hôte-parasite est particulièrement importante, *Trypanosoma brucei* spp. se sont adaptées afin de maîtriser la réponse immunitaire de leur hôte. Leur objectif est d'éviter une réponse immunitaire trop importante, qui pourrait se révéler dangereuse pour les deux protagonistes, mais également de ne pas obtenir une réponse trop faible, voire quasiment nulle qui déboucherait sur une infestation massive et violente qui tuerait l'hôte trop rapidement. Le but est de trouver un équilibre afin de maintenir l'hôte en vie mais en échappant à la destruction par le système immunitaire. La solution trouvée par *Trypanosoma brucei* spp. permet à une partie de sa population d'éviter de subir les conséquences de l'activation du système immunitaire. Pour cela, le parasite a développé une stratégie pour échapper au caractère adaptatif de l'immunité : l'utilisation d'une glycoprotéine antigénique variable de surface (Variant Surface Glycoprotéine notée VSG). Cette glycoprotéine située dans la membrane est l'antigène de surface prédominant. Elle a pour caractéristique d'être modifiée et renouvelée régulièrement suite à des réarrangements du génome. Elle permet donc de protéger le parasite en formant une couche modulable et par conséquent difficilement détectable par le système immunitaire. [90] Les anticorps produits deviennent inefficaces sur une petite partie de la

[89] OMS, « Trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil) »; Legros *et al*., « Risk Factors for Treatment Failure after Melarsoprol for *Trypanosoma brucei gambiense* Trypanosomiasis in Uganda »; Prescrire, « Maladie du sommeil : la cosmétologie au secours de la santé publique. »

[90] Franco *et al*., « Epidemiology of human African trypanosomiasis »; Ponte-Sucre, « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections ».

population parasitaire suite à des modifications des protéines de surface de cette dernière. Le reste des trypanosomes n'ayant pas muté est éliminé ce qui représente une majorité de la population.[91] Par ailleurs, lorsque la quantité d'anticorps est faible, ceux qui se fixent sur le trypanosome sont éliminés par un processus d'endocytose puis de lyse permettant d'échapper pour un temps à l'immunité.[92]

Le parasite au stade métacyclique se trouve dans la glande salivaire de la mouche tsétsé, c'est là que la VSG est activée. Dès que le trypanosome est injecté dans la circulation sanguine du mammifère, il évolue en forme mince, prolifération. Lorsque la population de trypanosomes est suffisante, l'expression de certains gènes (dont celui codant pour la VSG) est bloquée ce qui va participer à la différenciation du parasite en forme trapue, non prolifération mais capable de poursuivre son cycle chez la glossine. Cette mutation coïncide généralement avec le moment où la quantité d'anticorps dirigée contre la VSG augmente.[93] Bien que le mécanisme ne soit pas totalement élucidé, plusieurs marqueurs participant à cette transition ont été identifiés. A ce stade, en cas de piqûre, le parasite peut être de nouveau transmis à la mouche et poursuivre son cycle, la VSG sera alors totalement inactivée dans l'intestin. Dans le cas contraire, les trypanosomes ayant muté et présentant une nouvelle VSG vont échapper à l'immunité et repasser en phase mince prolifération. Ils alternent ainsi ces deux formes. A chaque nouvelle VSG, le système immunitaire est stimulé de manière à produire des anticorps spécifiquement dirigés contre cet antigène. Une fois leur niveau suffisant, une partie des parasites présentant ce VSG vont être lysés mais tous ceux possédant des marqueurs différents vont survivre et proliférer. La synthèse continue, de nouveaux anticorps va conduire à l'épuisement progressif du système immunitaire. Cependant le trypanosome va continuellement (du moins au début de l'infestation) veiller à maîtriser sa population afin de protéger l'hôte autant que lui-même : il maintient, ainsi un équilibre entre une population trop faible (qui conduirait à sa disparition) et une population trop élevée (qui menacerait de tuer le mammifère hôte). La population totale évolue en dents de scie en fonction de l'alternance entre phases trapues et phases minces prolifératives.[94]

Des centaines de gènes codant pour la VSG existent mais un seul site de transcription est actif à la fois. Ils sont situés à l'extrémité du chromosome, proche du télomère. Des

[91] Hovel-Miner *et al.*, « A Host–Pathogen Interaction Reduced to First Principles ».
[92] Franco *et al.*, « Epidemiology of human African trypanosomiasis ».
[93] Ponte-Sucre, « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections ».
[94] Hovel-Miner *et al.*, « A Host–Pathogen Interaction Reduced to First Principles »; Ponte-Sucre, « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections ».

processus de réparation de l'ADN, de commutation et d'exclusion permettent de changer régulièrement le gène exprimé en copiant le nouveau gène au niveau du locus transcrit. Il existe des copies incomplètes de ces gènes appelées « pseudogènes » porteuses de très nombreuses mutations qui participent à ces modulations permanentes. Elles sont d'ailleurs dominantes en termes de quantité par rapport aux gènes complets.[95] L'ensemble des gènes codant et des pseudogènes permet un brassage génétique favorable à la création de nouvelles VSG.

Trypanosoma brucei spp. regroupe des espèces parasites parfaitement adaptées à leur mode de vie et à leurs hôtes. Des systèmes complexes leur permettent de maitriser leur population, d'une part en limitant la prolifération au sein de leur hôte et d'autre part en permettant à une partie de cette même population de survivre aux attaques du système immunitaire, en s'y soustrayant. Ainsi, le trypanosome garantit sa propre survie et prolonge celle de son hôte ce qui augmente ses chances d'être transmis à une nouvelle glossine.

4. Leucochloridium spp.

Généralités

Le genre *Leucochloridium* appartient à la classe des Trématodes.[96] Il regroupe plusieurs espèces de vers plats parasites, répartis dans une partie de l'hémisphère Nord et plus précisément dans la zone holarctique (voir *Dicrocœlium dendriticum*, figure 2 [97]).[98] *Leucochloridium paradoxum* et *perturbatum* sont deux espèces européennes identifiées respectivement en Allemagne et en Pologne. La première espèce présente des bandes vertes à la surface du couvain tandis que la seconde affiche des bandes marron.[99] Les motifs et les couleurs observables à la surface des couvains matures sont spécifiques des différentes espèces et permettent d'orienter l'identification en l'absence de tests génétiques.[100] De manière

[95] Franco *et al.*, « Epidemiology of human African trypanosomiasis »; Ponte-Sucre, « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections ».
[96] « *Taxonomy browser (Leucochloridium paradoxum*) ».
[97] « Holarctique ».
[98] Ohari, Kuwahara, et Itagaki, « Morphological and Genetic Characterization of Green-Banded Broodsacs of *Leucochloridium* (*Leucochloridiidae* ».
[99] Casey *et al.*, « Use of ITS RDNA for Discrimination of European Green- and Brown-Banded Sporocysts within the Genus *Leucochloridium* Carus, 1835 (*Digenea* ».
[100] Ohari, Kuwahara, et Itagaki, « Morphological and Genetic Characterization of Green-Banded Broodsacs of *Leucochloridium* (*Leucochloridiidae* »; Nakao *et al.*, « Distribution Records of Three Species of *Leucochloridium* (*Trematoda* »; Casey *et al.*, « Use of ITS RDNA for Discrimination of European Green- and Brown-Banded Sporocysts within the Genus *Leucochloridium* Carus, 1835 (*Digenea* »; Zhukova *et al.*, « Molecular genetic

générale, la répartition des espèces du genre *Leucochloridium* à la surface du globe a tendance à s'étendre ; des individus appartenant à l'espèce *paradoxum* ont été observés au Japon. En effet, les hôtes définitifs de ces parasites sont de nombreuses espèces d'oiseaux capables pour certaines d'entre elles de se déplacer sur de longues distances ce qui facilite la dissémination.[101]

Les oiseaux sont les hôtes définitifs des parasites du genre *Leucochloridium*, ils hébergent la forme adulte du vers dans leur cloaque, leur bourse de Fabricius et quelquefois dans leurs intestins.[102] La bourse de Fabricius est un organe situé à côté du cloaque, impliqué dans des processus immunitaires notamment dans le développement des lymphocytes B chez les oiseaux âgés de moins de six mois. Elle régresse peu à peu, par la suite en tissus fibreux.[103] Les hôtes intermédiaires sont des escargots de la famille des *Succineidae*. Ces petits gastéropodes terrestres présentent une coquille mince, translucide et couleur ambre d'où leur nom d'escargots ambrés (Figure 6). [104] Ils apprécient les milieux humides, avec de la végétation et hivernent sous les feuilles mortes pendant la saison froide. Il est d'ailleurs tout à fait possible pour *Leucochloridium* spp. d'hiverner dans le corps de l'escargot.[105]

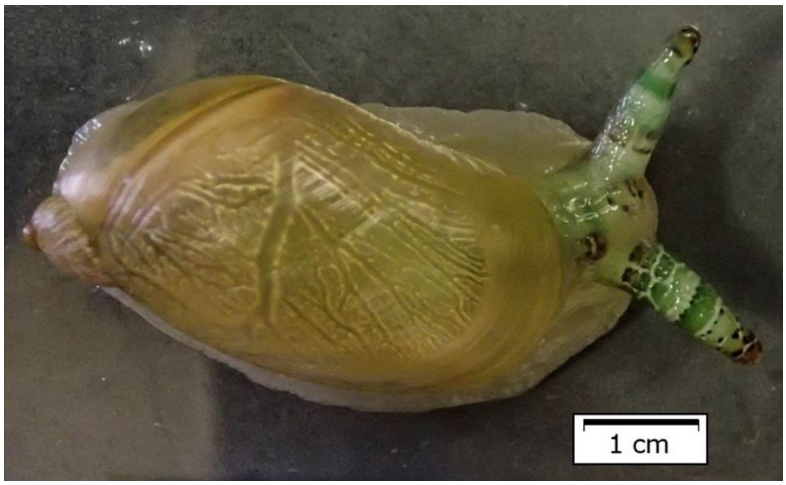


Figure 6 : *Succinea lauta* parasité par *Leucochloridium paradoxum* (Ohar *et al*., 2019)[106]

analysis of trematodes of genus *Leucochloridium* dwelling in the territory of Leningrad provinceand *L. perturbatum* (*Trematoda*) based on rDNA sequences. »

[101] Nakao *et al*., « Distribution Records of Three Species of *Leucochloridium* (*Trematoda* ».

[102] Robinson, « Notes on the Life History of *Leucochloridium fuscostriatum* n. sp. provis. (*Trematoda* ».

[103] CISMeF, « Bourse de fabricius ».

[104] Roman, « *Leucochloridium* parasite d'une Succinée d'un faubourg lyonnais (Trématodes digénétiques) »; Nakao *et al*., « Distribution Records of Three Species of *Leucochloridium* (*Trematoda* »; Ohari, Kuwahara, et Itagaki, « Morphological and Genetic Characterization of Green-Banded Broodsacs of *Leucochloridium* (*Leucochloridiidae* ».

[105] Nakao *et al*., « Distribution Records of Three Species of *Leucochloridium* (*Trematoda* ».

[106] Ohari, Kuwahara, et Itagaki, « Morphological and Genetic Characterization of Green-Banded Broodsacs of *Leucochloridium* (*Leucochloridiidae* ».

Cycle

➔ *Leucochloridium* spp. (Figure 9) [107]

- Etape 1 : Le futur hôte intermédiaire ingère des excréments issus d'un oiseau porteur de la forme adulte de *Leucochloridium* spp. et contenant des œufs. Ces derniers sont de forme ovale, bruns, légèrement aplatis sur un côté. Chacun libère un miracidium c'est-à-dire une larve de premier stade, claire et allongée.

- Etape 2 : Les sporocystes immatures, appelés sporocystes tubulaires, résultent de la transformation des miracidia. Ils migrent de l'hépatopancréas (organe remplissant les fonctions de foie et de pancréas chez les mollusques) vers la cavité corporelle de l'escargot où ils grossissent et se développent. A ce stade ils ne sont pas colorés et prennent une forme arborescente dont les ramifications vont évoluer à des rythmes très différents. La partie centrale du sporocyste est essentielle à la nutrition et à la reproduction des larves qu'il abrite (figure 7).

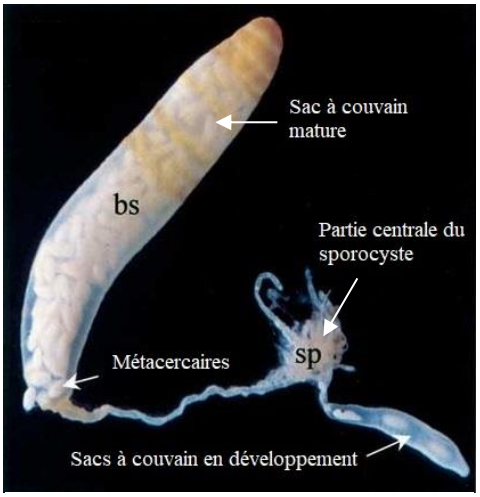


Figure 7 : Sporocyste (Casey *et al.*, 2003).

- Etape 3 : Les sporocystes occupent un espace important de la cavité corporelle de l'escargot (figure 8). Leurs ramifications s'élargissent pour devenir les couvains, une excroissance dans laquelle se développent les formes larvaires juvéniles : les cercaires. Ces derniers vont ensuite se multiplier dans les sporocystes.

[107] Ataev, Babich, et Tokmakova, « The study of the sporocyst broodsacs coloring in *Leucochloridium paradoxum* (*Trematoda* »; Casey *et al.*, « Use of ITS RDNA for Discrimination of European Green- and Brown-Banded Sporocysts within the Genus *Leucochloridium* Carus, 1835 (*Digenea* »; Robinson, « Notes on the Life History of *Leucochloridium fuscostriatum* n. sp. provis. (*Trematoda* »; Ohari, Kuwahara, et Itagaki, « Morphological and Genetic Characterization of Green-Banded Broodsacs of *Leucochloridium* (*Leucochloridiidae* »; Zhukova *et al.*, « Molecular genetic analysis of trematodes of genus *Leucochloridium* dwelling in the territory of Leningrad provinceand *L. perturbatum* (*Trematoda*) based on rDNA sequences. »; Roman, « *Leucochloridium* parasite d'une Succinée d'un faubourg lyonnais (Trématodes digénétiques) »; Nakao *et al.*, « Distribution Records of Three Species of *Leucochloridium* (*Trematoda* »; Bakke, « A revision of the family *Leucochloridiidae* Poche (*Digenea*) and studies on the morphology of *Leucochloridium paradoxum* Carus, 1835 ».

- Etape 4 : Les cercaires continuent d'évoluer, devenant alors des métacercaires matures et potentiellement infestantes. Les métacercaires sont de forme presque ovale, entourées d'une fine paroi kystique et flottent librement à l'intérieur du sporocyste, ce nom s'applique de manière générale à la forme larvaire des trématodes. Les couvains coexistent à différents stades de développement dans le corps de leur hôte. Les couvains immatures contiennent des cercaires en développement ainsi que quelques métacercaires enkystées tandis que les couvains matures, beaucoup plus larges, abritent entre 100 et 200 métacercaires.

- Etape 5 : Les stolons se développent à partir de la portion centrale du sporocyste, elle-même reliée à l'hépatopancréas. Les sacs de couvains se trouvent aux extrémités de ces stolons. Le couvain mature a la particularité de présenter des motifs colorés allant des tons verts à bruns en passant par le jaune. Il possède également des capacités d'extension et de rétraction rapides ce qui confère aux bandes colorées un mouvement rythmique et donne au couvain un aspect pulsatile. Il peut y avoir plusieurs de ces couvains palpitants dans le corps de l'escargot, au moins l'un d'entre eux se loge dans un des tentacules oculaires. L'objectif du parasite est d'être visible au travers du corps translucide de l'escargot, pour cela jusqu'à trois couvains peuvent se placer au niveau de la partie distale de son corps, c'est-à-dire dans les deux tentacules et la tête (il arrive que celui situé dans la tête se replie sur lui-même). L'escargot ne peut alors plus rétracter ses tentacules oculaires à cause de la distension causée par le couvain.

- Etape 6 : Les tentacules oculaires de l'hôte, une fois infectés, miment l'aspect d'une chenille et attirent les oiseaux qui vont consommer dans le même temps le parasite et l'escargot.

- Etape 7 : Les métacercaires deviennent adultes une fois au niveau du cloaque et de la bourse de Fabricius de l'oiseau. Les adultes présentent un corps ellipsoïdal d'environ 2 mm de long, recouvert d'une cuticule, possédant une ventouse orale et une ventouse ventrale. Leur durée de vie est estimée entre quelques semaines et quelques mois.

- Etape 8 : Les adultes gravides libèrent des œufs qui sont expulsés dans les excréments de l'oiseau.



Légende :

f : pied
h : hépatopancréas
hd : conduit hermaphrodite
ib : couvain immature
i : intestin
k : rein
l : poumon
mb : couvain mature
m : bouche
t : tentacule

Echelle : 5mm

Figure 8 : Plan sagittal d'une *Succinea lauta* infestée par *L.paradoxum* (Nakao *et al*., 2019)[108]

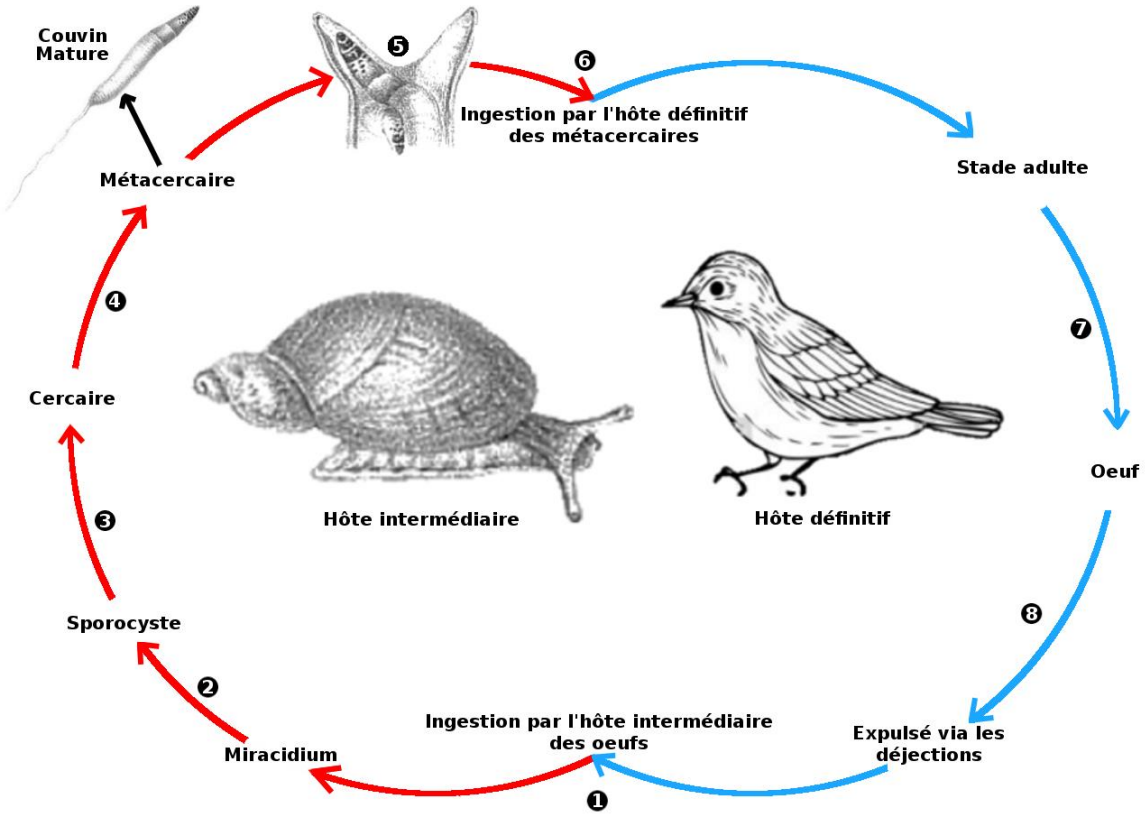


Figure 9 : Cycle de vie des espèces du genre *Leucochloridium.*

[108] Nakao *et al*., « Distribution Records of Three Species of *Leucochloridium* (*Trematoda* ».

Particularité

La stratégie des espèces du genre *Leucochloridium* est basée sur le mimétisme : une méthode visant à prendre l'apparence soit d'une autre espèce (animale ou végétale), soit de l'environnement direct. Il peut être défensif, pour se protéger des prédateurs, mais dans le cas présent il s'agit d'un mimétisme agressif ayant pour objectif d'attirer l'hôte définitif du parasite en se rendant plus repérable et en se faisant passer pour une proie.[109] Les mouvements rythmiques des couvains matures colorés dans les tentacules oculaires imitent une chenille. En prenant l'aspect de cette proie appréciée de certaines espèces d'oiseaux sauvages et en affichant des couleurs plus marquées que celles de leur hôte intermédiaire à l'origine, le parasite augmente sensiblement la probabilité de prédation par l'hôte définitif.[110]

La lumière joue un rôle prépondérant dans ce mécanisme. L'apparition des pigments est étroitement liée à la lumière du jour car il semblerait que les couvains ne développent leurs couleurs qu'à partir du moment où ils arrivent dans la partie distale du corps de l'escargot, là où la coquille est absente et la peau translucide.[111] De plus, l'intensité des mouvements d'étirement et de raccourcissement du couvain, responsables de son aspect pulsatile, augmentent avec la luminosité : plus l'animal est exposé à la lumière (et donc non protégé), plus il va devenir visible.[112]

Il semblerait, aussi que les modifications induites par *Leucochloridium* spp. soient également à l'origine d'un effet phototactique positif : l'escargot, préférant en temps normal les zones d'ombre, serait alors, attiré par la lumière.[113] Il est probable, aussi que le gonflement des tentacules oculaires lié à la présence du parasite ait une incidence sur la vue de l'animal et diminue sa sensibilité à la lumière, modifiant, de ce fait son comportement lucifuge. De manière générale l'hôte va devenir à la fois plus repérable mais aussi plus facilement accessible au prédateur, en l'occurrence les espèces d'oiseaux qui serviront d'hôte définitif au parasite.[114]

[109] Larousse, « Encyclopédie Larousse en ligne - mimétisme grec mimeisthai imiter ».
[110] *Casey et al., « Use of ITS RDNA for Discrimination of European Green- and Brown-Banded Sporocysts within the Genus Leucochloridium Carus, 1835 (Digenea »; Robinson, « Notes on the Life History of Leucochloridium fuscostriatum* n. sp. provis. (*Trematoda* »; Hughes, Brodeur, et Thomas, *Host Manipulation by Parasites*.
[111] Ataev, Babich, et Tokmakova, « The study of the sporocyst broodsacs coloring in *Leucochloridium paradoxum* (*Trematoda* ».
[112] Robinson, « Notes on the Life History of *Leucochloridium fuscostriatum* n. sp. provis. (*Trematoda* ».
[113] « Phototactique - définition - Encyclopedie ».
[114] Casey *et al.*, « Use of ITS RDNA for Discrimination of European Green- and Brown-Banded Sporocysts within the Genus *Leucochloridium* Carus, 1835 (*Digenea* »; Mehlhorn, *Host Manipulations by Parasites and Viruses*.

De plus, il semblerait que le parasite influerait également sur la reproduction de son hôte intermédiaire. En effet, les escargots parasités présenteraient une castration de leur appareil génital femelle.[115] Bien que la raison n'en soit pas encore connue, il s'agit probablement de l'une des transformations, peu visibles, induites par la présence d'espèces du genre *Leucochloridium* chez les espèces d'escargots du genre *Succinea*.

[115] Roman, « *Leucochloridium* parasite d'une Succinée d'un faubourg lyonnais (Trématodes digénétiques) ».

IV. Cas de la Trichinose

1. Présentation du parasite

Trichinella spp. sont de petits nématodes parasites obligatoires répartis sur la quasi-totalité de la surface du globe. Il s'agit de vers ronds, non segmentés et qui parasitent de nombreuses espèces d'animaux dont principalement les mammifères mais aussi, quoi que plus rarement, les marsupiaux et les oiseaux. Les formes adultes de ce parasite se reproduisent au niveau du tube digestif de leur hôte, puis les larves passent la barrière intestinale et rejoignent via la circulation sanguine les muscles striés où elles vont se fixer et s'enkyster, pouvant résister ainsi plusieurs années. [116] Des cas de survie allant jusqu'à trente ans ont été rapportés.[117] Si la viande est consommée par un autre animal, les larves vont être libérées au niveau du tube digestif du prédateur ou du charognard, les sucs digestifs ayant détruit le kyste. Elle devient alors adulte et peut perpétuer le cycle.

Bien que la découverte des espèces du genre *Trichinella* soit liée au microscope et ne date donc que du XIX^{ème} siècle,[118] l'étude de textes anciens, avec l'éclairage des connaissances actuelles, laisserait penser que ce parasite ait été impliqué dans plusieurs épidémies depuis l'antiquité. L'observation du kyste le plus ancien date de 1974, il s'agissait d'un prélèvement réalisé au niveau des muscles intercostaux d'une momie de 1200 avant J-C.[119]

La première description du parasite remonte à 1835 lorsque James Paget, étudiant en médecine à Londres, réalisa la première observation microscopique d'un kyste recueilli dans un corps humain et put observer la larve qu'il contenait.[120] Quelques descriptions antérieures existent mais l'observation à l'œil nu de kystes parfois calcifiés n'avait jusqu'alors pas permis d'identifier précisément le parasite (dont l'observation de Tiedeman en 1822).[121] C'est Richard

[116] Cox, « Parasitic Diseases by D. D. Despommier, R. W. Gwadz, P. J. Hotez and C. A. Knirsch. 4th Edition. Apple Trees Productions, New York, 2000 »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*; Dupouy-Camet, « Trichinellosis »; Ministère des Solidarités et de la santé, « Trichinellose »; Mehlhorn, *Host Manipulations by Parasites and Viruses*.
[117] Dupouy-Camet *et al*., « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis ».
[118] Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 ».
[119] Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »
[120] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*; Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 ».
[121] Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 ».

Owen, biologiste à l'hôpital Saint Bartholomew, qui publia les données et nomma l'être vivant observé « *Trichina spiralis* ». Ce nom fut modifié en 1895 par un zoologiste de l'école vétérinaire d'Alfort, M. Railliet, qui remarqua qu'il était déjà attribué à un genre d'insectes et proposa « *Trichinella* ».[122] En 1851, Herbst démontra quant à lui le mode de transmission en se basant sur l'observation de chats. Les connaissances s'étoffèrent dans la dizaine d'années qui suivit avec la découverte de la destruction des kystes par la digestion, de la croissance et de la maturation des larves au niveau intestinal puis de la nature vivipare de la femelle de cette espèce.[123] Cependant, il faudra attendre jusqu'en 1860 pour que le lien soit fait avec la pathologie potentiellement grave découlant d'une contamination chez l'Homme.[124] C'est Zenker qui put étudier et décrire les symptômes observés dans une famille et en particulier chez une jeune femme qui décéda suite à une infestation par *Trichinella* spp. Il identifia également la source de la contamination : une consommation de jambon et de saucisse contenant des larves enkystées. Ses observations permirent également de progresser dans la connaissance des moyens de dissémination des larves dans l'organisme. Dans les années qui suivirent, la plupart des pays d'Europe mirent en place des examens microscopiques de la viande de porc destinée à la consommation.[125]

Tableau 1 : Classification de l'une des espèces, *Trichinella spiralis*[126]

Domaine	*Biota*
Règne	*Animalia*
Sous-règne	*Eumetazoa*
Clade	*Bilateralia*
Infra-règne	*Protostomia*
Clade	*Cuticulata*

[122] Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »
[123] Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 ».
[124] Dupouy-Camet, « Trichinellosis ».
[125] Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[126] « *Trichinella spiralis* (Owen, 1835) ».

Clade	*Ecdysozoa*
Clade	*Nematoidea*
Phylum	*Nematoda*
Classe	*Enoplea*
Sous-classe	*Dorylaimia*
Ordre	*Trichinellida*
Super-famille	*Trichinelloidea*
Famille	*Trichinellidae*
Genre	*Trichinella*
Espèce	*Trichinella spiralis*

Il existe une dizaine d'espèces appartenant au genre *Trichinella* répertoriées et réparties sur toute la surface du globe. Huit d'entre elles ont déjà été observées chez l'Homme. Leur présence sur tous les continents est liée à leur très grand nombre d'hôtes possibles (de différentes espèces) et au caractère asymptomatique de leurs infestations dans la population animale. C'est un parasite non spécifique puisque tous les animaux consommant de la viande, des charognes ou pouvant être en contact avec ces dernières peuvent être porteurs. Parmi les espèces chez lesquelles le parasite a été observé on retrouve : le cochon, le sanglier, le renard, l'ours, le cougar, le morse, le chien, le phacochère… plus rarement le mouton, le cheval et parfois même des bovins d'élevage mais ces derniers n'ont encore jamais été à l'origine d'une contamination humaine par la suite.[127] La contamination des herbivores s'expliquerait par l'ingestion accidentelle de charognes provenant de petits rongeurs car la larve enkystée peut survivre jusqu'à trois semaines après la mort de l'hôte. Une autre possibilité serait l'ingestion de Trichines adultes ou de kystes non digérés présents dans les excréments de rats ou autres rongeurs et mis en contact dans un laps de temps très court avec l'alimentation des herbivores.[128] Dans le passé elle aurait pu également s'expliquer par la consommation de

[127] Diaz, Warren, et Oster, « The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Trichinellosis Linked to Consumption of Wild Animal Meat ».
[128] Dupouy-Camet, « Trichinellosis »; Pozio, « *Trichinella* spp. Imported with Live Animals and Meat ».

farines animales contaminées et non cuites[129] mais les contrôles et les protocoles actuels rendent cette hypothèse peu probable à ce jour.[130] *Trichinella spiralis* est responsable de la plupart des infestations dans l'hémisphère nord. Même si ce parasite est observable sur toute la surface du globe, la majorité et la plus grande diversité d'espèces de *Trichinella* se retrouvent principalement dans les zones tempérées (voir ci-dessous figure 10). Cependant la répartition des cas humains ne suit pas la même distribution et est davantage liée aux habitudes alimentaires et surtout aux contrôles sanitaires mis en place dans les pays.[131]

Les cas référencés en France sont dus principalement à *Trichinella spiralis*, *Trichinella britovi* et plus rarement à *Trichinella pseudospiralis* ou *Trichinella nativa* mais les infestations sont devenues rares ces dernières années. La plupart des cas recensés sont retrouvés en Amérique du Nord, Amérique latine, Europe de l'Est et Asie.[132]

Douze espèces de *Trichinella* ont été différenciées et répertoriées. Parmi elles, certaines vont présenter des caractéristiques très différentes (voir ci-dessous tableau 1). *T. nativa*, *T. britovi* et *T.* T6 qui sont les espèces les plus représentées dans des régions froides, ont démontré une forme de résistance au froid et à la congélation. Par ailleurs, *T. pseudo spiralis* et *T. papuae* ne s'encapsulent pas ce qui les rend beaucoup moins résistantes.[133]

[129] Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 ».
[130] Pozio, « *Trichinella* spp. Imported with Live Animals and Meat ».
[131] Dupouy-Camet, « Trichinellosis »; Diaz, Warren, et Oster, « The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Trichinellosis Linked to Consumption of Wild Animal Meat ».
[132] « Oncfs - Actualités sanitaires 2017 »; « The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-Borne Outbreaks in 2012 ».
[133] Dupouy-Camet, « Trichinellosis ».

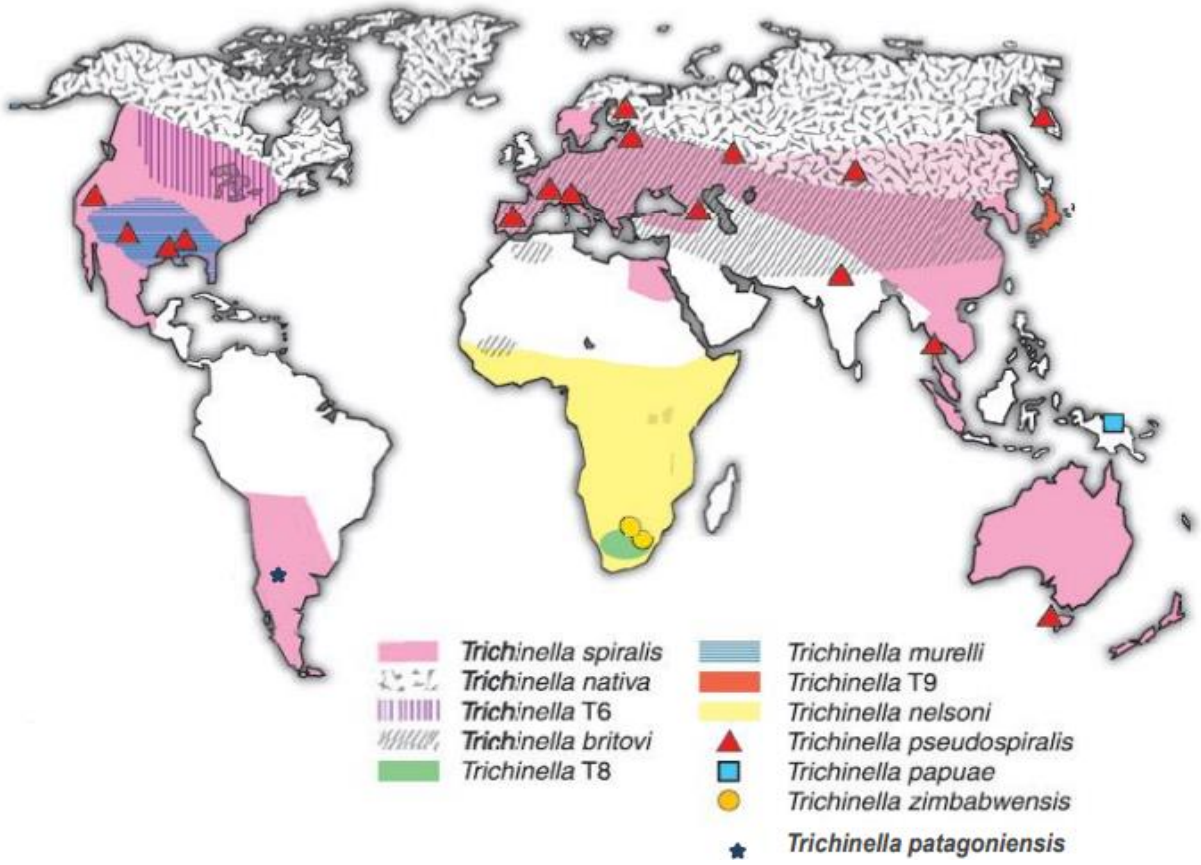
Tableau 2 : Présentation des différentes espèces du genre *Trichinella*.[134]

	Résistance au froid	Espèce	Description	Cas humains connus	Répartition géographique
Espèces encapsulées	non	*Trichinella spiralis* (T1)	Railliet 1896	oui	Europe et Amerique du Nord (sauf régions arctiques), Amerique du sud, Nouvelle Zélande, Australie, Asie centrale et de l'Est, Egypte, une partie des Philipines
	oui	*Trichinella nativa* (T2)	Britov et Boev 1972	oui	Régions arctiques et subarctiques d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Nord
	oui	*Trichinella britovi* (T3)	Pozio *et al*. 1992	oui	Zones tempérées d'Europe et d'Asie, nord de l'Afrique, Amérique du Nord
	non	*Trichinella murrelli* (T5)	Pozio et La Rosa 2000	oui	Etats-Unis, sud du Canada
	non	*Trichinella nelsoni* (T7)	Britov et Boev 1972	oui (rare)	Zones sud et est de l'Afrique

[134] Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »; Pozio *et al*., « *Trichinella papuae* n.sp. (*Nematoda*), a New Non-Encapsulated Species from Domestic and Sylvatic Swine of Papua New Guinea »; Pozio *et al*., « *Trichinella zimbabwensis* n.sp. (*Nematoda*), a New Non-Encapsulated Species from Crocodiles (Crocodylus Niloticus) in Zimbabwe Also Infecting Mammals »; Dupouy-Camet, « Trichinellosis »; « Memoire Online - Séroprévalence de la trichinellose dans la région de Tlemcen (Algérie) - Ibtissem Sebbagh »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.

	non	*Trichinella patagoniensis* (T12)	Dupouy-Camet J ; *et al*. 2010	non	Argentine
	oui	*Trichinella* T6	Pozio *et al*. 1992	oui	Régions arctiques et subarctiques de l'Amérique
	non	*Trichinella* T8	Pozio *et al*. 1992	non	Namibie et Afrique du Sud
	non	*Trichinella* T9	Nagano *et al*. 1999	non	Japon
Espèces non-encapsulées	non	*Trichinella pseudo spiralis* (T4)	Garkavi 1972	oui (rare)	Etats-Unis, Europe, Asie centrale, Australie
	non	*Trichinella papuae* (T10)	Pozio *et al*. 1999	oui	Papouasie, Nouvelle Guinée
	non	*Trichinella zimbabwensis* (T11)	Pozio *et al*. 2002	non	Zimbabwe

Figure 10 : Répartition mondiale des différentes espèces du genre *Trichinella* (A. Heckmann, 2016)[135]



Trichinella spp. font partie des plus petits nématodes. C'est un animal vivipare à l'origine des zoonoses parasitaires connues sous le nom de trichinoses. Son cycle est qualifié d'auto-hétéroxène, puisque l'individu porteur est d'abord hôte définitif puis hôte intermédiaire et l'hôte suivant doit obligatoirement ingérer l'hôte précédent. A aucun moment le parasite ne se trouve à l'état libre dans le milieu extérieur. Les mammifères sont les animaux les plus infectés mais les marsupiaux et les oiseaux peuvent également être porteurs.[136] Trois étapes se distinguent au cours de son cycle. La phase entérale désigne tout ce qui a lieu au niveau intestinal. La phase parentérale englobe la migration de la larve dans le sang et la lymphe. Pour finir, la phase la plus longue est la phase musculaire au cours de laquelle la larve va détourner les cellules de son hôte à son profit afin de créer une capsule protectrice et nourricière dans laquelle elle peut rester plusieurs mois (voir ci-dessous figure 12).[137] Le parasite peut

[135] Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »
[136] Dupouy-Camet, « Trichinellosis ».
[137] Diaz, Warren, et Oster, « The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Trichinellosis Linked to Consumption of Wild Animal Meat »; Dupouy-Camet, « Trichinellosis »; Dickson D.

s'enkyster dans n'importe quelle cellule musculaire mais va préférentiellement sélectionner les zones proches des tendons dans les grands muscles striés richement vascularisés. Parmi ces muscles on retrouve notamment les muscles pectoraux, glutéaux, le diaphragme, la langue, le muscle psoas, les muscles du cou (voir ci-dessous figure 11). Cependant dans certains cas il est malgré tout possible de retrouver des lésions occasionnées par des larves dans des tissus non propices à leur développement tels que le myocarde (muscle cardiaque), les poumons ou le cerveau, ces lésions sont induites au cours de la migration des L1NN et sont liées à l'état inflammatoire généré par la présence des larves. Leur présence va occasionner la destruction partielle de capillaires, l'apparition d'un œdème et favoriser le développement de foyers infectieux.[138] Chez l'Homme, l'identité des muscles atteints va conditionner la gravité et l'importance des symptômes.[139]

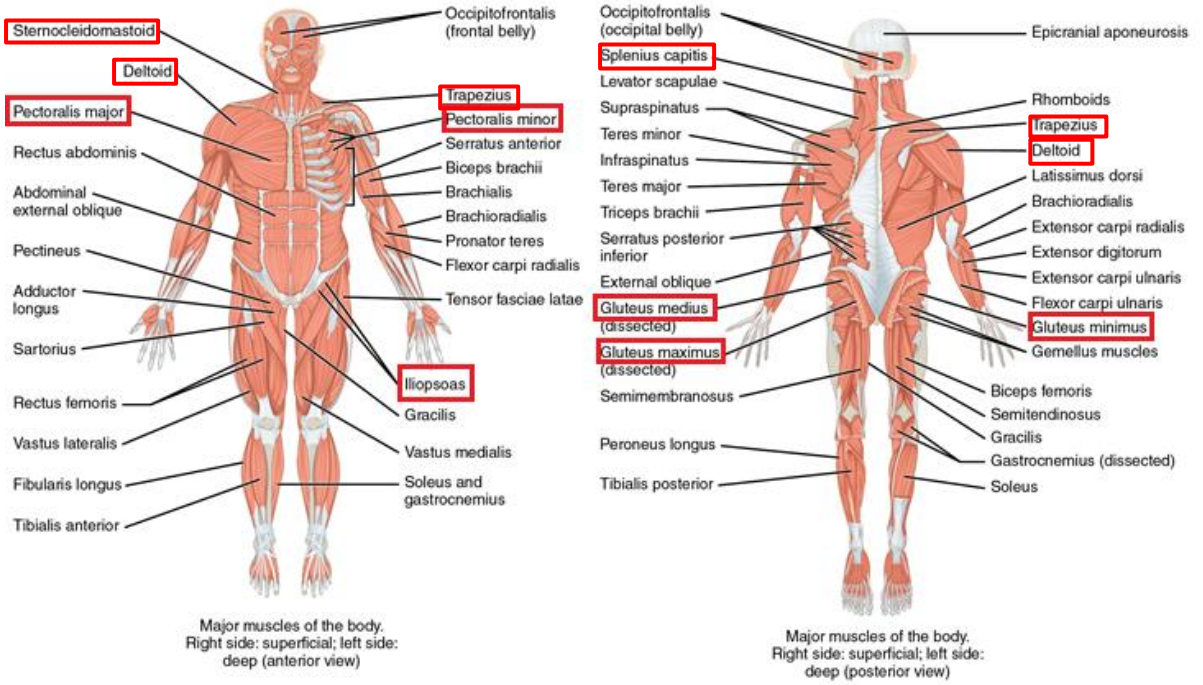


Figure 11 : Schéma des principaux muscles striés squelettiques du corps humain. (Modifié à partir de « OpenStax »[140])

Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.

[138] Diaz, Warren, et Oster, « The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Trichinellosis Linked to Consumption of Wild Animal Meat »; Dupouy-Camet, « Trichinellosis »; Bruyne *et al.*, « Trichinelloses »; Dupouy-Camet *et al.*, « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis »; Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 ».

[139] Pozio, Gomez Morales, et Dupouy-Camet, « Clinical Aspects, Diagnosis and Treatment of Trichinellosis »; Dupouy-Camet *et al.*, « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis ».

[140] OpenStax, *Version 8.25 from the Textbook*.

Cycle

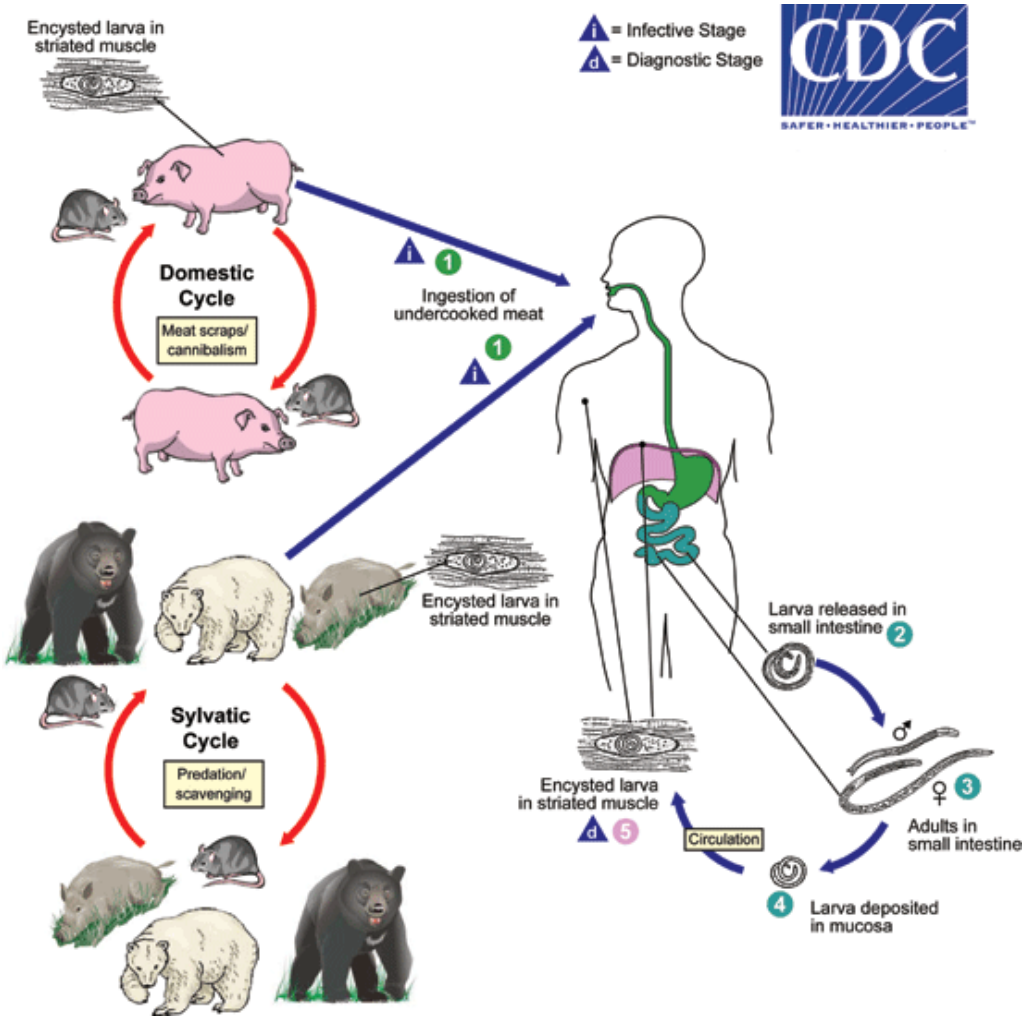


Figure 12 : Cycle de vie de *Trichinella* spp. (CDC)[141]

Description : [142]

- Etape 1 : Les larves sous forme de kystes sont ingérées lors d'une consommation de viande insuffisamment cuite. La salaison et la fumaison ne permettent pas non plus de détruire des kystes.

[141] « CDC - Trichinellosis - Biology ».
[142] « Cours, parasitologie médicale, Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) »; « Memoire Online - Séroprévalence de la trichinellose dans la région de Tlemcen (Algérie) - Ibtissem Sebbagh »; Despommier *et al.*, « *Trichinella spiralis* »; Dupouy-Camet *et al.*, « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*; Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »

- Etape 2 : Le kyste est détruit par les sucs digestifs c'est-à-dire la bile, les enzymes digestives et pancréatiques ainsi que par le pH alcalin de l'intestin. Les larves sont relâchées dans l'intestin grêle. L'épicuticule (partie externe de la cuticule) recouvrant le corps du parasite, est altérée au cours de ce processus ce qui permet aux larves de percevoir des marqueurs environnementaux qui leur serviront de repères. Elles vont se fixer à l'épithélium intestinal et pénétrer de manière transitoire dans les cellules les plus proches de la lumière : les entérocytes, entrainant des lésions de la couche supérieure de l'épithélium intestinal. Ces lésions vont diminuer légèrement et de manière transitoire les capacités d'absorption de l'intestin.
- Etape 3 :
    a. Les larves (L1M) subissent quatre mues et deviennent adultes dans l'épithélium de l'intestin grêle. Cette étape se déroule en 24 à 36 heures.
    b. Les adultes mâles et femelles se retrouvent en contact et c'est là qu'a lieu la fécondation, environ 3 jours après l'infestation. Les mâles meurent juste après l'accouplement, les femelles s'enfoncent davantage dans la muqueuse intestinale et peuvent survivre jusqu'à six semaines avant de mourir. Cependant quand une réponse immunitaire est déclenchée, les conditions dans l'environnement de la larve deviennent inadaptées ce qui l'oblige à migrer plus loin dans l'intestin. Le système immunitaire conduit ainsi progressivement à l'expulsion du parasite présent au niveau intestinal. Cette expulsion peut prendre plusieurs semaines.
- Etape 4 :
    a. Entre 4 et 10 jours après l'infestation, les femelles (vivipares) donnent naissance à environ 1500 larves. Les œufs éclosent dans l'utérus et les larves sont expulsées directement dans la muqueuse intestinale. Ce sont des larves « nouveau-nées » appelées L1NN. Les premières larves naissent 48 heures après l'accouplement.
    b. Ces larves franchissent la barrière intestinale et migrent dans les circulations sanguines et/ou lymphatiques. Pour cela elles franchissent la *lamina propria* (tissu conjonctif situé sous l'épithélium intestinal) grâce au stylet qu'elles possèdent au niveau de la cavité buccale. Cette migration dure moins d'une heure et va occasionner des lésions dans les différents tissus traversés.

- Etape 5 :
    a. Les larves gagnent par la suite les organes et préférentiellement les muscles striés squelettiques. Il semblerait qu'il n'existe pas d'affinité particulière mais les cellules musculaires sont les seules à survivre à l'invasion par une larve et à lui permettre de passer à la phase suivante de son développement. Les larves infestant d'autres types cellulaires finissent par mourir si elles ne rejoignent pas la circulation générale pour gagner le tissu approprié.
    b. Une fois arrivées à l'intérieur du tissu adéquat, elles induisent une série de changements conduisant à transformer la cellule musculaire différenciée en cellule nourricière : les larves s'enkystent. Elles peuvent demeurer ainsi plusieurs mois voire plusieurs années, attendant d'être ingérées pour perpétuer le cycle. Les larves mesurent alors 1mm. Le kyste formé peut leur permettre de survivre jusqu'à plusieurs semaines après le décès de leur hôte. Elles finissent par se calcifier, c'est-à-dire à durcir suite à une accumulation de dépôts de calcium entrainant leur mort.[143]

2. Description des principaux stades parasitaires

Trichinella spp. comme tout être vivant, présentent différents stades de développement. Seuls les trois principaux seront décrits ci-dessous mais il existe des formes intermédiaires notamment entre le stade L1M et le stade adulte où la larve va passer par quatre mues (L1, L2, L3, L4) avant d'obtenir sa forme définitive.[144]

Larve nouveau-né : L1NN

A la naissance, les larves mesurent entre 80 et 160 µm de long pour 7 µm de diamètre. Elles vont ensuite grandir jusqu'à atteindre la taille des larves matures. Elles possèdent une cuticule externe contenant de la chitine, une substance organique résistante, qui joue un rôle protecteur, puis une couche musculaire entourant les organes. Les tissus internes ne sont pas

[143] « Définitions : calcification - Dictionnaire de français Larousse ».
[144] « Cours, parasitologie médicale, Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) »; Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »; Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 »; Larousse, « Définitions »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*; Villella, J.B, « Life cycle and morphology, in : Trichinosis in Man and Animals ».

complètement formés et les cellules irrégulièrement disposées s'organisent pour former par la suite les stichocytes et le rectum. L'œsophage est déjà présent mais il s'allonge et un étranglement apparait sur ce dernier à 7 jours afin de délimiter le début de l'intestin. Les organes génitaux ne sont pas encore complètement différenciés mais il est rapidement possible de distinguer les mâles des femelles, ces dernières présentant un rectum beaucoup plus court. Les nouveau-nées sont les seules à posséder un stylet situé au niveau de la cavité buccale et dont le rôle consiste à créer un point d'entrée dans les potentielles cellules hôtes en lésant la membrane et les éventuels tissus environnant. C'est également cet organe qui permet à la larve d'atteindre le tissu conjonctif situé sous l'épithélium de la muqueuse intestinale (nommé *lamina propria*) puis les circulations lymphatiques et sanguines.

Larves matures : L1M

Les L1NN grossissent dans la cellule nourricière pour atteindre une taille d'environ 1 mm. Ce sont alors des larves matures. A ce stade les larves présentent une cuticule plus épaisse et plus résistante, leurs cellules sont différenciées et fonctionnelles. Les stichocytes s'organisent autour de l'œsophage pour former le stichosome. Les larves sont alors infestantes, c'est-à-dire qu'elles sont suffisamment matures pour survivre et évoluer jusqu'au stade adulte en cas d'ingestion du kyste par un second hôte. (Figure 13)

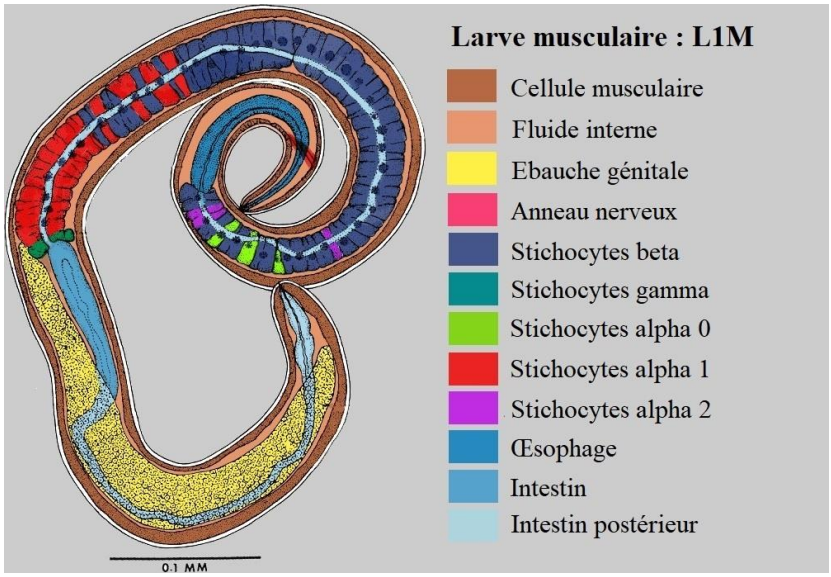


Figure 13 : Morphologie de *Trichinella* spp. au stade L1M (modifié de Villella, J.B. 1970)[145]

[145] Villella, J.B, « Life cycle and morphology, in : Trichinosis in Man and Animals ».

Adulte

La forme adulte de *Trichinella* spp. est un ver rond, cylindrique, aux extrémités effilées possédant chacune un orifice. L'extrémité postérieure est plus large que l'antérieure et l'ensemble de l'extérieur du corps est recouvert de la même cuticule protectrice que les stades précédents. En dessous se situe une couche musculaire. A l'extrémité antérieure se trouve la bouche suivie d'un œsophage tubulaire qui s'étend sur la moitié du corps de l'individu. Ce dernier est entouré de cellules spécifiques sécrétrices : les stichocytes dont l'ensemble forme le stichosome. Un anneau de cellules nerveuses entoure la partie antérieure de l'œsophage et envoie des prolongements vers le reste du corps de l'individu. L'œsophage débouche directement sur l'intestin dont la partie supérieure est légèrement dilatée. Un rectum musculeux et contenant de la chitine termine le tube digestif. (Figure 14)

Adulte femelle

Une femelle adulte mesure de 3 à 4 mm de long et environ 40 à 60 µm de diamètre. Les organes génitaux (l'utérus et l'ovaire) occupent la moitié inférieure du corps. L'utérus est particulièrement volumineux et remonte même plus haut puisque son orifice est situé dans le quart antérieur du corps de la femelle. Ce dernier contient des œufs sphériques de 30 à 40 µm de diamètre qui permettent le développement des embryons. Ces derniers éclosent directement dans l'utérus et les larves se développent à mesure qu'elles progressent, elles seront ensuite expulsées par la femelle.

Adulte mâle

Les mâles mesurent de 1,4 à 1,6 mm de long pour 40 µm de diamètre environ. La différence la plus visible est la présence de deux appendices copulateurs de 10 µm se situant de chaque côté du cloaque. Le rectum situé au-dessus mesure environ 50 µm de long. Le mâle possède un seul testicule qui occupe une grande partie de la moitié distale de son corps. Il est relié à la vésicule séminale par le canal déférent et cette vésicule est elle-même reliée au cloaque qui avec les deux appendices situés de part et d'autre de ce dernier, servira d'organe copulateur.

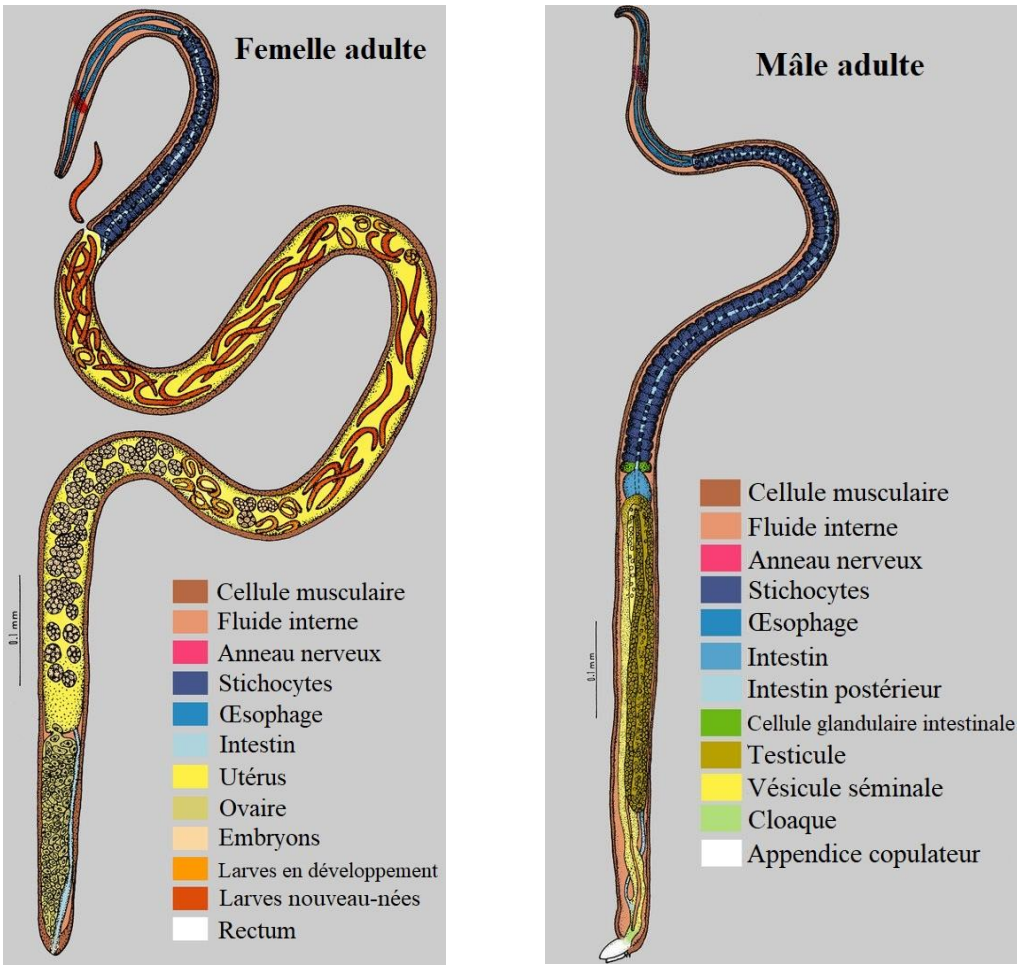


Figure 14 : Morphologie de *Trichinella* spp. au stade adulte (modifié de Villella, J.B. 1970)[146]

3. Épidémiologie

La contamination se fait par la consommation de viande peu ou non cuite. En France, celle-ci provient principalement de sangliers mais il y a quelques années on pouvait en trouver dans les viandes de porc et de cheval.[147] L'infection semble d'ailleurs le plus souvent

[146] Villella, J.B.

[147] « Quelques aspects de l'histoire de la trichinellose à travers le catalogue de la BNF, J.DUPOUY-CAMET 2015 »; Blancou, « History of Trichinellosis Surveillance »; Diaz, Warren, et Oster, « The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Trichinellosis Linked to Consumption of Wild Animal Meat »; « The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-Borne Outbreaks in 2012 ».

asymptomatique chez les animaux et aucun signe clinique caractéristique n'a été relevé jusqu'à maintenant.[148]

La trichinose est une zoonose à déclaration obligatoire dans la cadre des « Toxi-Infection Alimentaire Collective » due à *Trichinella* spp. Malgré la déclaration obligatoire des cas il n'est pas toujours aisé d'estimer la répartition précise des parasites ni leur nombre.[149] Les cas humains peuvent ne présenter que peu de symptômes et ces derniers sont peu spécifiques surtout si le nombre de larves ingérées est faible ce qui rend le diagnostic encore plus difficile à poser qu'il ne l'est déjà.[150] Les tests réalisés par les centres vétérinaires sur la viande apportent de plus amples informations. Par ailleurs sur le plan mondial, la répartition de ce parasite sur toute la surface du globe et sous tous les climats (sauf désertiques) complique le recensement. Une collaboration internationale avec des méthodes d'étude similaires serait nécessaire afin d'obtenir des chiffres précis, ce qui n'est pas le cas à l'heure actuelle. D'autre part, les animaux ne présentent pas de symptômes et il est impossible de réaliser des prélèvements de muscle sur toutes les espèces présentes dans un milieu, ce qui rend difficile l'estimation du nombre de parasites vivant dans un milieu donné. [151] De manière générale, la gestion des zoonoses est un problème pour les élevages à cause des répercutions à la fois sanitaires et économiques, nécessitant la mise en place de protocoles afin de minimiser les risques ainsi que le suivi régulier des animaux par des vétérinaires.

La première épidémie documentée en France date de 1878 à Crépy en Valois où un porc infesté avait entrainé 17 cas et 1 décès.[152] Par la suite en 1975, 6 cas ont été enregistrés en Bretagne et 51 en région parisienne suite à un voyage en Egypte ayant rassemblé ces individus.[153] La même année, la viande de cheval a été identifiée comme vecteur potentiel de la trichinose, notamment en Italie et en France, qui sont les deux pays où la viande chevaline est la plus consommée.[154] En août 1985, une carcasse de cheval importée des Etats Unis en région parisienne a contaminé 431 personnes. En octobre de la même année, une carcasse

[148] Airas *et al.*, « Sylvatic *Trichinella* spp. Infection in Finland »; « The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-Borne Outbreaks in 2012 ».
[149] « The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-Borne Outbreaks in 2012 ».
[150] Dupouy-Camet, « Trichinellosis ».
[151] « The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-Borne Outbreaks in 2012 ».
[152] Dupouy-Camet, « [History of trichinellosis in the history of the catalog of the French National Library] ».
[153] Blancou, « History of Trichinellosis Surveillance ».
[154] Pozio, « *Trichinella* Spp. Imported with Live Animals and Meat ».

provenant cette fois d'Allemagne de l'Ouest (République Fédérale Allemande) est arrivée à Paris puis a été distribuée dans différentes villes de France (Lyon, Metz, Orléans…). Le nombre de malades est estimé entre 900 et 1200 dont 3 morts. Entre ces périodes seuls quelques cas épars ont été identifiés.[155] Suite à ces épidémies, la France a rendu obligatoire les tests sur la viande de cheval dès 1986.[156]

Plus récemment, le nombre de cas répertoriés en France est très faible, entre 2006 et 2016 une moyenne de trois cas par ans a été enregistrée, soit trente-quatre cas confirmés en dix ans. Parmi ces cas, quatorze auraient contracté le parasite à l'étranger. Une grande majorité des cas de contamination sur le sol français sont dus à une consommation de viande de sanglier non contrôlée et consommée insuffisamment cuite voire crue.[157] (Détail du nombre de cas en annexe 1[158])

La réglementation impose désormais des contrôles sur toutes les viandes de porc, de cheval et de sanglier commercialisées par prélèvement d'un échantillon puis analyse par une digestion artificielle. Les cas observés en France ces dernières années sont imputés à une viande non contrôlée, provenant de la chasse et ne passant pas par le circuit de distribution officiel. C'est pourquoi il est fortement recommandé de faire tester la viande même dans les cas non obligatoires c'est-à-dire pour la consommation personnelle du chasseur ou de ses proches (en cas de vente de viande le test est obligatoire).[159] Les tests sont réalisés par des laboratoires vétérinaires départementaux agréés (liste en annexe 2).[160]

A l'échelle européenne, 301 cas avaient été enregistrés en 2012 et bien que ce chiffre soit légèrement plus élevé que les 268 cas répertoriés en 2011, ce nombre reste plus faible qu'en 2009 et au cours des années qui ont précédé. Ces chiffres témoignent d'une diminution globale du nombre de cas. La majorité provient de viande de gibier et la prévalence du parasite

[155] Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 »; « Quelques aspects de l'histoire de la trichinellose à travers le catalogue de la BNF, J.DUPOUY-CAMET 2015 »; Blancou, « History of Trichinellosis Surveillance »; Dupouy-Camet, « [History of trichinellosis in the history of the catalog of the French National Library] ».
[156] Pozio, « *Trichinella* spp. Imported with Live Animals and Meat ».
[157] Ministère des Solidarités et de la santé, « Trichinellose »; « Oncfs - Actualités sanitaires 2017 ».
[158] Jean Dupouy-Camet, « Cases of trichinellosis published or notified in France between 1975 and 2016 ».
[159] « Oncfs - Actualités sanitaires 2017 ».
[160] « Laboratoires agréés et méthodes officielles en santé animale »; Ministère des Solidarités et de la santé, « Trichinellose ».

dans la viande d'élevage est restée faible. Il n'y a pas eu d'évolution de cette prévalence entre 2011 et 2012. Les cas de viande d'élevage ont toujours concerné la plupart du temps les porcins et les équidés mais si les sangliers d'élevage et les cochons restent les animaux les plus contaminés, le nombre de cas d'équidés est quant à lui extrêmement faible ces dernières années.[161] Une grande majorité des cas de contamination par de la viande de cheval ont eu lieu entre les années 1970 et 2005 avec des carcasses provenant d'Europe de l'Est ou des Etats-Unis.[162] Les pays où le plus grand nombre de cas de contamination animale ont été enregistrés se situent en Europe de l'Est, ce sont la Lettonie, la Lituanie, la Roumanie et la Bulgarie. Quelques cas ont également été relevés en Espagne en 2012. Une majorité des personnes infectées ont été hospitalisées (80.5%) mais aucun décès n'est à déplorer cette année-là.[163]

Aux Etats-Unis, la mise en place de mesures de surveillance à partir de 1947 a permis de faire diminuer de manière significative le nombre de cas humains ainsi que de surveiller la localisation des parasites. En 50 ans, la moyenne de 400 cas par an est passée à 13 cas. Par la suite d'autres mesures de contrôle de la viande dans les élevages notamment ont été mises en place dans les états en fonction de la situation sanitaire de chacun.[164]

Comme on pouvait s'y attendre, aucun cas de transmission entre Hommes n'a été rapporté. En revanche certains cas de transmission par du matériel de cuisine (couteaux par exemple) ayant été utilisé avec de la viande contenant des kystes puis mis en contact avec des aliments non destinés à la cuisson ont pu être observés.[165] Cela reste cependant un cas de figure très rare qui n'a pas été enregistré en France.

A ce jour, le seul moyen de s'assurer de l'absence de *Trichinella* spp. dans une viande est une analyse sur échantillon. Un projet de test sérologique dans des élevages soumis et conformes à la norme Européenne EU2015/1375 pourrait à terme remplacer l'analyse sur échantillon de viande mais aucun protocole n'a encore été validé, le test n'étant pas jugé assez fiable à l'heure actuelle. Dans certains pays, le coût élevé des tests ne permet pas un dépistage

[161] « The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-Borne Outbreaks in 2012 ».
[162] Pozio, « *Trichinella* spp. Imported with Live Animals and Meat ».
[163] « The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-Borne Outbreaks in 2012 ».
[164] Dupouy-Camet, « Trichinellosis ».
[165] Diaz, Warren, et Oster, « The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Trichinellosis Linked to Consumption of Wild Animal Meat ».

systématique, ce qui engendre automatiquement une augmentation du nombre de cas. Un éventuel vaccin réduirait probablement les frais et permettrait d'assurer une meilleure qualité de la viande, malheureusement il n'en existe encore aucun sur le marché.[166]

Tous ces chiffres restent cependant des approximations car il est difficile de recenser tous les cas de contamination par des trichines, certains étant asymptomatiques en raison de la très faible quantité de larves ingérées. D'autre part si des pays comme le nôtre réalisent des tests de manière quasi systématique, dans certaines régions du globe c'est une pathologie encore trop peu connue et qui ne fait l'objet d'aucune déclaration.

4. Pathologie

L'ingestion du parasite peut être asymptomatique, mais si le nombre de larves est important (petite centaine) des symptômes digestifs apparaissent dans les 2 jours. Ils sont suivis par d'autres symptômes qui peuvent se manifester durant 4 à 6 mois en moyenne, il peut arriver qu'ils durent plus longtemps. Le tableau clinique peut être très différent en fonction du nombre de larves ingérées ainsi que de la sensibilité de chaque individu (voir tableau 3 et figure 15).

Contamination humaine : [167]

Tableau 3 : Les différentes phases de l'incubation humaine suite à une infestation.

Phase 1	Phase d'incubation, souvent silencieuse, dans le cas contraire présence de nausées, douleurs abdominales et diarrhées. Les symptômes sont généralement liés à une infestation massive. Cette phase dure environ 48 heures et peut être confondue avec une gastroentérite virale.

[166] Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »

[167] Vutova *et al*., « Clinical and Epidemiological Descriptions from Trichinellosis Outbreaks in Bulgaria »; Dupouy-Camet *et al*., « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis »; « The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-Borne Outbreaks in 2012 »; Ministère des Solidarités et de la santé, « Trichinellose »; Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.

Phase 2	A partir de 48 heures et jusqu'à un mois après l'infestation, présence de fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées. La fièvre monte entre 39°C et 40°C.
Phase 3	A partir de 15 jours post infestation, le patient présente une altération de l'état général, une fièvre persistante (allant de 10 jours à 3 semaines), des manifestations musculaires avec une perte de tonus et des myalgies (= douleurs musculaires) souvent précédées de douleurs oculaires et de photophobie. Le patient peut également présenter des manifestations allergiques et on notera la présence d'un œdème de la face ou périorbitaire symétrique assez caractéristique (d'où le nom de « Maladie des grosses têtes »). Il est également possible d'observer des hémorragies sous conjonctivales, des pétéchies (petites hémorragies cutanées), des céphalées et une dyspnée.
Phase 4	Lors de l'installation de la phase chronique (à partir de 2-3 mois après l'infection) la fièvre diminue mais les troubles musculaires ainsi que la fatigue persistent. Dans certains cas des troubles neurologiques, cardiaques, rénaux ou pulmonaires, parfois sévères peuvent apparaître, laissant des séquelles et pouvant, dans de rares cas, conduire au décès. Les symptômes sont liés à l'inflammation qui découle de la présence de L1NN dans les tissus, à des hémorragies ou bien à des infections profitant de l'effraction des barrières physiologiques.

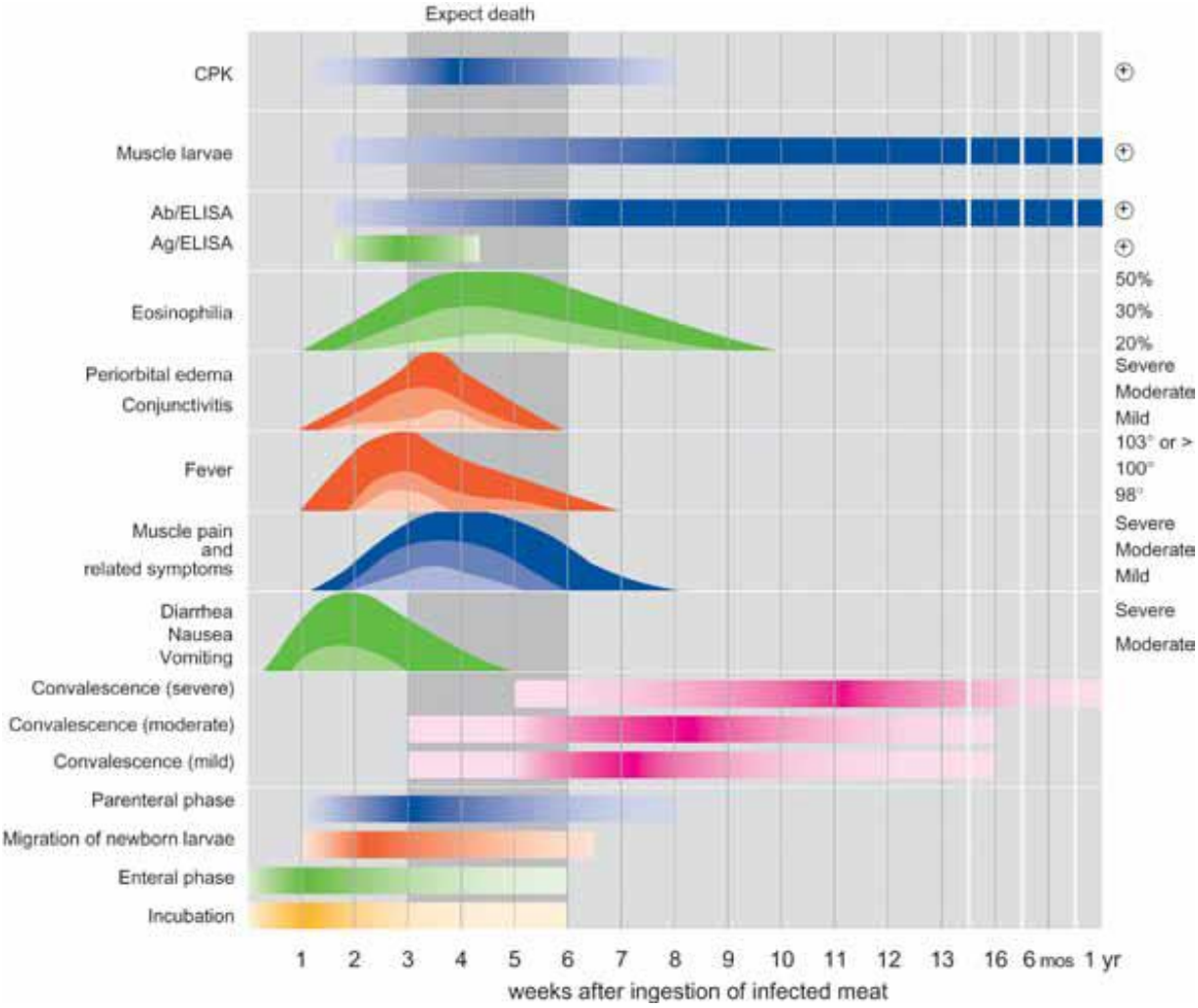


Figure 15 : Schéma présentant les différents signes cliniques et leur évolution en fonction du temps (issu de « Parasitic Diseases, Sixth Edition »[168])

De manière générale, la sévérité des symptômes dépendra de la quantité de larves ingérées. Plus celle-ci est importante, plus les manifestations seront violentes et donc les risques importants pour le patient. Dans les cas d'infestation mineure (très peu de larves ingérées) le patient peut même être totalement asymptomatique. Afin de détecter de manière précoce l'infection et de pouvoir la prendre en charge, il est important de connaitre les antécédents de consommation du patient car les signes précoces ne sont en aucun cas caractéristiques et il est très difficile d'établir le diagnostic avec ces seules données surtout dans les cas légers. L'état inflammatoire lié à la migration des L1NN est important mais non spécifique. Les signes plus caractéristiques tels que l'œdème périorbitaire n'apparaissent que

[168] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.

tardivement dans le tableau clinique. D'autres facteurs influent également sur la sévérité de l'infection, ils sont plus ou moins directement reliés au nombre de larves ingérées déjà évoqué ci-dessus mais aussi à leur résistance. En dehors de la quantité de viande ingérée et de la proportion de larves qu'elle contient, il faut prendre en compte la durée d'exposition, la fréquence de consommation, le type de traitement qu'a subi la viande, la consommation simultanée éventuelle d'autres produits (par exemple, une consommation d'alcool pourrait potentiellement diminuer la résistance du parasite[169]) ainsi que l'espèce concernée (toutes ne produisent pas la même quantité de larves). [170]

En dehors du tableau classique, des cas de septicémie, bien que rares, ont été enregistrés. Ils seraient induits par l'effraction de la barrière intestinale par les larves nouveau-nées ce qui engendrerait un passage important de bactéries dans la circulation et dans certains cas pourrait conduire au décès.[171]

5. Diagnostic

Le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments cliniques et biologiques dans un contexte de consommation à risque pour ce type de pathogènes c'est-à-dire une consommation de viande de porc, sanglier, cheval ou autre animal sauvage, peu ou mal cuite dans les semaines précédentes (sachant que le temps d'incubation et la vitesse de développement des symptômes peuvent varier sur quelques jours à quelques semaines). Dans l'idéal il faudrait rechercher la présence de kystes dans la viande à risque ayant été consommée mais cela nécessite la présence d'un échantillon ainsi que la connaissance d'une consommation à risque ce qui est rarement le cas. Le tableau clinique évoqué ci-dessus est au début de l'infestation assez peu spécifique, les signes plus tardifs vont quant à eux orienter le diagnostic de manière plus significative mais ce ne constituent pas les seuls que les praticiens vont observer. Au tableau clinique s'ajoutent les données biologiques qui participent au diagnostic. Comme pour le tableau clinique, certaines

[169] Dupouy-Camet *et al*., « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis ».
[170] « Trichinose - Maladies infectieuses »; Ministère des Solidarités et de la santé, « Trichinellose »; Vutova *et al*., « Clinical and Epidemiological Descriptions from Trichinellosis Outbreaks in Bulgaria »; « The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-Borne Outbreaks in 2012 »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*; Dupouy-Camet *et al*., « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis ».
[171] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.

des données biologiques ne sont pas spécifiques de la trichinose, seule la présence d'anticorps ou une biopsie musculaire présentant des larves sont la preuve d'une infestation.

Sont généralement observés chez les patients infestés : [172]

- Une hyper éosinophilie massive > 1000/microlitre ou >7% du nombre de globules blancs, témoignage de la migration tissulaire des larves et qui augmente jusqu'à 60 jours après ingestion avant de régresser quand les larves s'enkystent.

- Une inflammation du tissu musculaire avec augmentation des enzymes musculaires dès la 2ème semaine et modifications des électromyogrammes : CPK (créatine phosphokinase), LDH (lactate déshydrogénase), myokinase (ADK = adénylate kinase).

- La présence d'anticorps sériques à partir de 15 jours post infestation mais leur apparition peut être plus tardive et mettre jusqu'à 5 semaines avant d'être détectable. Les IgE apparaissent les premières, au tout début de l'infestation mais leur demi-vie courte ne permet pas toujours de les doser. La méthode la plus utilisée est le dosage des IgG par test ELISA. Le dosage est réalisé en deux fois à 14 jours d'intervalle car ils peuvent ne pas être détectés pendant la phase aiguë de la maladie.

- Une biopsie musculaire réalisable à partir de 5 à 6 semaines post infection puis digestion artificielle par pepsine et acide chlorhydrique et identification du parasite mais la biopsie peut revenir négative si le nombre de larves n'est pas assez important. L'identification de l'espèce impliquée peut être réalisée par test PCR sur une larve obtenue par biopsie. L'échantillon obtenu par biopsie peut également être en partie observé directement sous microscope mais cette méthode est moins précise et nécessite une concentration importante de larves.

Malgré une faible spécificité de la plupart des symptômes et des données biologiques, leur multiplicité ainsi qu'une éventuelle pluralité des cas dans un même groupe ou une même

[172] Ministère des Solidarités et de la santé, « Trichinellose »; Dupouy-Camet *et al*., « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis »; Vutova *et al*., « Clinical and Epidemiological Descriptions from Trichinellosis Outbreaks in Bulgaria »; Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 »; Pozio, Gomez Morales, et Dupouy-Camet, « Clinical Aspects, Diagnosis and Treatment of Trichinellosis »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.

famille peuvent permettre d'orienter le diagnostic. Ce n'est qu'à cette condition que des examens suffisamment spécifiques pourront être proposés et valideront, le cas échéant, la présence de *Trichinella* spp., c'est-à-dire une biopsie et un test sérologique.

6. Traitements

Le traitement repose sur l'utilisation d'antihelminthiques de la famille des benzimidazolés par voie orale mais ces derniers vont surtout impacter les vers adultes et les larves situés au niveau digestif. Ils n'ont pas d'incidence sur les larves enkystées.[173] C'est pourquoi il est impératif de débuter le traitement le plus tôt possible. La plupart du temps, la difficulté à établir le diagnostic et le temps d'apparition des symptômes rend difficile la prise en charge précoce ce qui diminue l'efficacité des traitements. Etant donné que la durée exacte durant laquelle les femelles peuvent libérer des larves au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle est inconnue, les traitements peuvent être débutés jusqu'à 4 à 6 semaines après la date de contamination ce qui correspond à la durée de vie des vers adultes dans l'intestin.[174] Cette prise en charge a pour objectif de soulager les douleurs abdominales, la fièvre ainsi que de limiter la quantité de larves qui rejoindront la circulation générale. Parmi les traitements on retrouve habituellement, l'albendazole (Zentel®) à 400mg matin et soir pendant 10 à 15 jours et le mébendazole 200 à 400 mg 3 fois par jour pendant 5 à 7 jours. Les dosages donnés ci-dessus sont pour un adulte, pour un enfant la dose est bien évidement ajustée en fonction du poids : 7.5mg/kg pour l'albendazole.[175] En cas de grossesse, le mébendazole et l'albendazole sont tous deux envisageables mais en prise unique ou à très court terme uniquement, le protocole devra donc être adapté au cas par cas (alternatives possibles, stade de la grossesse…). [176] L'albendazole (Zentel®, Eskazole®) est une molécule couramment utilisée et disponible en pharmacie de ville.[177] Quant au mébendazole connu sous le nom de spécialité Vermox®, à ce jour, en France, il peut être utilisé dans la prise en charges de certaines parasitoses telle que l'échinococcose lors de l'impossibilité de traitement par albendazole mais sous la condition de

[173] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[174] Dupouy-Camet *et al*., « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis ».
[175] Bruschi et Murrell, « New aspects of human trichinellosis »; Diaz, Warren, et Oster, « The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Trichinellosis Linked to Consumption of Wild Animal Meat »; Dupouy-Camet *et al*., « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis »; *Vidal*.
[176] « CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte ».
[177] *Vidal*.

remplir une ATU nominative auprès de l'ANSM. Cette même spécialité est également utilisée par les oncologues dans la prise en charge de certains gliomes infiltrant le tronc cérébral chez les patients à partir de 2 ans en se pliant au même protocole d'ATU. Son utilisation est donc très réglementée et il n'est pas disponible en pharmacie de ville.[178]

En cas d'atteinte sévère et de manifestation allergique la cortisone (anti-inflammatoire stéroïdien) est couramment utilisée par voie orale en dose dégressive durant 10 à 15 jours afin de maitriser l'inflammation. Elle permet également d'éviter les chocs observables lors de l'amorce du traitement antihelminthique chez les patients présentant une forte infestation. En effet, la destruction des parasites libère des antigènes en grande quantité ce qui occasionne l'apparition de nombreux facteurs inflammatoires. La prednisolone (Solupred®) est la molécule la plus couramment utilisée à une dose allant de 30 à 60 mg par jour lors de l'initiation de traitement chez un adulte.[179]

Le reste du traitement est symptomatique avec notamment la prescription d'antalgiques pour prendre en charge la douleur.[180]

7. Prévention

Pour éviter tout risque d'infestation un système de contrôle a été mis en place pour toute viande commercialisée. Celui-ci est systématique en France pour les viandes de porcs élevés en plein air et de cheval, pour les porcs industriels des sondages sont réalisés. Pour la détection les vétérinaires utilisent une technique de digestion artificielle sur échantillon. Il est également capital de surveiller la qualité de la nourriture des animaux d'élevage ainsi que la propreté du matériel utilisé pour la préparation de la viande. Les tables de découpe, couteaux, planches à découper ainsi que tous les ustensiles ayant été utilisés pour manipuler la viande crue doivent être désinfectés. Le manipulateur doit bien entendu se laver les mains à l'eau et au savon avant

[178] « VERMOX 500 mg, comprimé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».
[179] Dupouy-Camet *et al.*, « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[180] « Trichinose - Maladies infectieuses »; Vutova *et al.*, « Clinical and Epidemiological Descriptions from Trichinellosis Outbreaks in Bulgaria ».

et après avoir touché la viande. Ces précautions évitent de contaminer avec des larves enkystées un aliment non destiné à la cuisson. La désinfection peut se faire avec de l'eau bouillante puis avec une solution diluée d'hypochlorite de sodium (communément appelée eau de javel).[181]

En ce qui concerne le gibier sauvage, les contrôles sont obligatoires qu'il s'agisse d'un cadre commercial ou non à l'exception d'une cession directe au consommateur.[182] Dans ce cas il est vivement conseillé de demander tout de même une attestation au chasseur fournisseur. De plus le chasseur engage sa responsabilité personnelle dans le cas d'une infestation causant des dommages, il lui est donc également profitable de faire pratiquer cette recherche. Par ailleurs, il est préférable que les chasseurs évitent de laisser les carcasses d'animaux tués dans la nature car elles sont une source de réinfestation pour les animaux qui s'en nourriront (petits charognards par exemple).[183]

Au stade du consommateur, le seul moyen de prévenir tout risque de contamination (en dehors de ces recherches préalables) est de cuire la viande à cœur à 71°C (c'est à dire d'obtenir une viande grise à cœur). La congélation, la salaison et la fumaison ne sont pas des techniques détruisant les larves enkystées de même que la cuisson au micro-onde. La congélation d'un morceau de viande de moins de 15cm pendant 3 jours à -20°C ou pendant 20 jours à -15°C peut permettre de détruire les larves enkystées de *Trichinella spiralis* mais pas celles des autres espèces telles que *T. britovi* ou *T. nativa*. Il est donc plus prudent de ne pas utiliser cette technique.[184]

8. Législation

La Trichinose chez l'Homme est considérée comme Toxi-Infection Alimentaire Collective (TIAC), dans ce cadre il s'agit d'une pathologie à déclaration obligatoire. La déclaration se fait auprès de l'ARS (Agence Régionale de Santé) par le médecin ayant fait le

[181] « Trichinose - Maladies infectieuses ».
[182] « Oncfs - Actualités sanitaires 2017 ».
[183] Ministère des Solidarités et de la santé, « Trichinellose »; « Trichinose - Maladies infectieuses ».
[184] Diaz, Warren, et Oster, « The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Trichinellosis Linked to Consumption of Wild Animal Meat »; « Trichinose - Maladies infectieuses »; Ministère des Solidarités et de la santé, « Trichinellose ».

diagnostic ou de la direction départementale des services vétérinaires.[185] Seuls certains laboratoires vétérinaires sont habilités à réaliser les tests sur la viande (liste en annexe).[186]

Par ailleurs, depuis 2002, un Centre national de référence des *Trichinella* spp. a été désigné par le ministère de la santé en France.[187] Il s'agit du laboratoire de parasitologie du CHU Cochin à Paris qui réalise à la fois la surveillance, la prévention, la recherche mais aussi l'analyse et les diagnostiques (sur biopsie et sérologie). Les missions qui en découlent sont assez exhaustives puisqu'elles vont de l'analyse épidémiologique, aux conseils thérapeutiques en passant par le diagnostic et l'information aux autorités sanitaires.[188]

Au niveau international, une organisation a été créée afin de mettre en commun toutes les connaissances acquises au sujet de la trichinose ou de *Trichinella* spp.. Cette organisation appelée « International Commission on Trichonellosis » (ICT ou Commission Internationale sur la Trichinose) dépend de la fédération mondiale de parasitologie et a pour objectifs de promouvoir et de soutenir la recherche. Elle a été fondée en 1958 à Budapest.[189]

9. Détournement du métabolisme de l'hôte et développement de la cellule nourricière chez les espèces encapsulées

Nous parlerons ici des espèces qui ont recourt à la formation d'un kyste pour survivre, se nourrir et se protéger du système immunitaire de leur hôte. Les espèces non-encapsulées doivent utiliser d'autres moyens pour garantir leur survie et moduler la réponse immunitaire de l'hôte.[190]

Les trois grandes phases du cycle se réalisent de manière complètes dans un seul hôte : larve enkystée ; adulte et reproduction ; jeune larve. Cependant pour perpétuer son cycle, les parasites appartenant au genre *Trichinella* doivent changer d'hôte, le premier devant être consommé par le second. Avant que cela ne se produise, la larve doit survivre au sein du premier hôte. Pour ce faire elle doit se nourrir et se protéger, elle doit donc échapper au système

[185] Ministère des Solidarités et de la santé, « Trichinellose ».
[186] « Laboratoires agréés et méthodes officielles en santé animale ».
[187] Bruyne *et al.*, « Trichinelloses ».
[188] « CERISA - Fiche descriptive : CNR - Centre National de Référence des *Trichinella* ».
[189] « International Commission on Trichinellosis »; Dupouy-Camet, « Celebrating the 60th Anniversary of the International Commission on Trichinellosis ».
[190] Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 ».

immunitaire. Seules les larves qui auront migré dans le tissu musculaire strié vont pouvoir évoluer pour former un kyste (ou capsule) qui remplira ces deux fonctions. Ce dernier est composé du complexe larve-cellule nourricière. Le myocarde est le seul muscle strié ne permettant pas à la larve de s'enkyster, elle n'y passera que de manière transitoire ce qui ne l'empêchera pas de générer des lésions comme dans les autres organes tels que les poumons, le cerveau, la rate...[191]

La larve « nouveau-né » L1NN qui deviendra par la suite une larve mature L1M peut survivre plusieurs mois dans le tissu musculaire, pour cela elle va détourner le fonctionnement de la cellule hôte afin de créer un environnement le plus propice possible. Un kyste va donc se former dans la cellule musculaire qui va devenir la cellule nourricière. Une communication étroite se met en place entre le parasite et son hôte. L'hôte va ainsi nourrir la larve mais aussi la protéger en particulier vis-à-vis du système immunitaire qui reconnaitra la cellule comme appartenant à l'hôte et épargnera donc le parasite qui s'y trouve. C'est ce lien étroit et complexe qui garantit la survie du parasite. Des cas de larves ayant survécu ainsi 10 ans ont été répertoriés.[192]

Formation du kyste :[193]

Les larves L1NN se fixent tout d'abord sur la cellule musculaire puis pénètrent à l'intérieur et se fixent sous le sarcolemme.[194] Elles grandissent ensuite jusqu'à atteindre 400 à 700 µm de long pour 25 à 30µm de diamètre puis s'enroulent sur elles-mêmes en cercles concentriques. Au cours de ce processus elles se différencient en L1M et terminent leur croissance mais de manière un peu plus progressive. La larve reste active et non latente d'un point de vue métabolique tout au long du processus, même après avoir atteint le stade L1M, les échanges avec la cellule nourricière seront donc indispensables afin de subvenir à ses besoins.[195]

[191] Dupouy-Camet *et al*., « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis ».
[192] Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »
[193] Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 »; Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*; Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »; Despommier, « How Does *Trichinella spiralis* Make Itself at Home? »; Despommier *et al., « Trichinella spiralis ».*
[194] Despommier *et al*., « *Trichinella spiralis* ».
[195] Despommier, « How Does *Trichinella spiralis* Make Itself at Home? »

Dès la première semaine après l'invasion de la larve dans le muscle, un œdème apparait et va multiplier par trois la taille des cellules. A ce stade la larve n'est pas isolée du système immunitaire et c'est donc la présence de lymphocytes, leucocytes polynucléaires neutrophiles et éosinophiles qui est à l'origine de cette inflammation. L'œdème persiste jusqu'à la formation du kyste, 3 à 5 semaines plus tard, qui empêche les contacts entre la larve et son hôte et conduit à une diminution de l'état inflammatoire. [196] Cependant, il semblerait que la réaction immunitaire joue un rôle dans le processus de formation de la cellule nourricière notamment par le biais d'interleukines et d'immunoglobulines mais ce mécanisme n'ayant pas encore été entièrement élucidé, il s'agit pour le moment d'hypothèses.[197] On sait que les interleukines jouent un rôle, à la fois de modulation de l'immunité mais également dans le recrutement et la différenciation de certains types cellulaire. Les facteurs en cause seraient les IgE et certaines interleukines notamment l'IL4 et l'IL13 soit les mêmes que celles limitant la production de L1NN et expulsant les parasites adultes de la muqueuse au niveau intestinal.[198]

Au cours des 20 jours nécessaires à la transformation de la cellule musculaire en cellule nourricière de nombreux changements sont observés. Ainsi, dans les 10 premiers jours, l'on remarque une augmentation de la taille des noyaux des cellules infectées par rapport aux cellules saines alentours non infectées. De plus, on assiste à une migration de ces derniers de la périphérie vers le centre de la cellule. Par la suite le nombre de noyaux augmente également, cette étape coïncide avec la diffusion par la larve, de protéines dans le cytoplasme.[199] Ces modifications peuvent dans certains cas conduire à une caryolyse, c'est-à-dire une destruction du noyau.[200] (Figure 16 a et b)

Le responsable de la synthèse et de la libération de ces protéines est le stichosome, un organe situé le long de l'œsophage de certains nématodes dont *Trichinella* spp. et communicant avec ce dernier. Il est constitué d'une cinquantaine de stichocytes de cinq types différents qui sont des cellules glandulaires servant à la fois de réserve et de glande sécrétrice. [201] Cet organe

[196] Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »
[197] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[198] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch.
[199] Despommier *et al*., « *Trichinella Spiralis* »; Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella Spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »; Mehlhorn, *Host Manipulations by Parasites and Viruses*.
[200] « CARYOLYSE : Définition de CARYOLYSE ».
[201] « Stichosome »; Despommier, « How Does *Trichinella spiralis* Make Itself at Home? »

produit des protéines qui sont libérées au fur et à mesure dans le cytoplasme de la cellule musculaire et qui vont interagir notamment avec les noyaux puisqu'elles sont retrouvées dans le nucléoplasme.[202] Une quarantaine de protéines différentes peuvent être synthétisées, elles sont libérées à partir du 7ème jour et influencent le fonctionnement cellulaire et la synthèse d'ADN.[203] Elles sont à l'origine de la création de la cellule nourricière ce qui inclut aussi la formation de la paroi et du réseau de capillaires qui se met en place autour du kyste.[204] Les processus successifs de synthèse de ses différentes substances, tout d'abord des protéines puis des ARNm synthétisés par la cellule nourricière sont le témoignage d'un phénomène d'induction en cascade correspondant au détournement de la cellule musculaire striée et de sa transformation qui mettent en jeu des signaux moléculaires de nature protéique synthétisés par le parasite, induisant la production d'ARNm de la part de la future cellule nourricière et enfin aboutissant à la production par celle-ci de protéines indispensables au maintien de la vie larvaire. (Figure 16 h)

Entre le 7ème et le 8ème jour, on observe donc une surexpression de certains ARN messagers (ARNm) notamment ceux impliqués dans la synthèse de collagène. Le collagène synthétisé est organisé au niveau du sarcolemme c'est-à-dire la surface externe de la fibre musculaire qui s'épaissit pour former une capsule. Deux types de collagènes prédominent : les collagènes IV et VI. Le collagène de type IV est produit jusqu'au 26ème jour tandis que le type VI est produit en continu en faible quantité tout au long de la vie du parasite. Ce décalage témoigne de la régulation distincte des différents gènes codant pour ces deux types de collagène.[205] D'ailleurs, au fil du temps, un excès de production de collagène pourrait accélérer le processus de calcification qui conduit à la mort du parasite.[206] En parallèle les éléments issus de la dégénérescence des fibres musculaires forment la capsule interne et les myofilaments disparaissent progressivement. [207] (Figure 16 d et e)

La formation du plexus circulatoire est une étape cruciale puisque ce sont les capillaires qui se développent tout autour du kyste qui seront responsables de l'approvisionnement en nutriments de l'ensemble cellule nourricière – larve. Elle débute le 7ème jour avec la production

[202] Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »
[203] Despommier, « How Does *Trichinella spiralis* Make Itself at Home? »
[204] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[205] Despommier, « How Does *Trichinella spiralis* Make Itself at Home? »
[206] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.
[207] Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 ».

d'un ARNm spécifique dont la production sera maximale au 15ème jour. La favorisation de l'angiogenèse est liée à la synthèse par la cellule nourricière du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et ce dès le 9ème jour et pendant 8 mois après.[208] Ce facteur de croissance est une protéine produite, la plupart du temps, suite à une situation d'hypoxie et qui va favoriser la formation d'un réseau de capillaires en partant des veinules adjacentes afin de permettre les échanges entre l'hôte et la cellule nourricière à la surface de la capsule de collagène. Les vaisseaux formés possèdent un diamètre un peu plus large que des capillaires classiques et ont par conséquent un débit plus important, ce qui va faciliter l'approvisionnement en nutriments mais rend les échanges gazeux plus difficiles. Les déchets produits sont également expulsés hors de la cellule nourricière vers le milieu extra cellulaire puis dans la circulation sanguine.[209] (Figure 16 f et g, Figure 17)

La complexification des échanges gazeux n'est pas un problème puisque la cellule nourricière passe d'un mécanisme aérobie à un mécanisme anaérobie au cours du processus. Les mitochondries présentes avant l'arrivée de la larve deviennent dysfonctionnelles.[210] La nature anaérobie du complexe larve-cellule nourricière permet d'expliquer la survie de la larve après le décès de son hôte.[211] (Figure 16 c)

[208] Despommier, « How Does *Trichinella spiralis* Make Itself at Home? »; Heckmann, « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. »
[209] Despommier, « How Does *Trichinella spiralis* Make Itself at Home? »
[210] Quatresols, « La trichinose: mise au point en 1990 ».
[211] Despommier, « How Does *Trichinella spiralis* Make Itself at Home? »

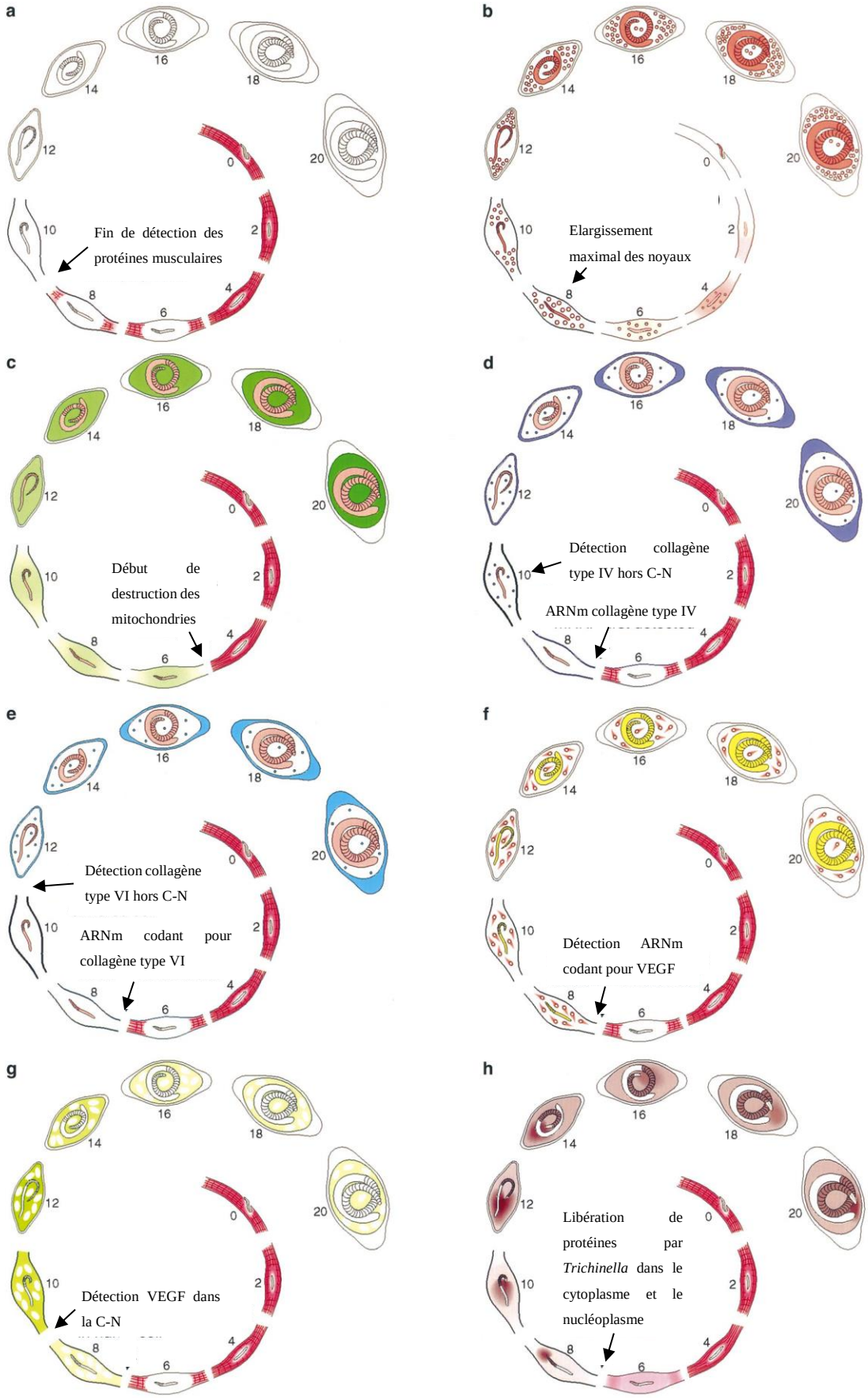


Figure 16 : Chronologie de la formation de la cellule nourricière selon les différents facteurs. Modifié de Despommier (1998)

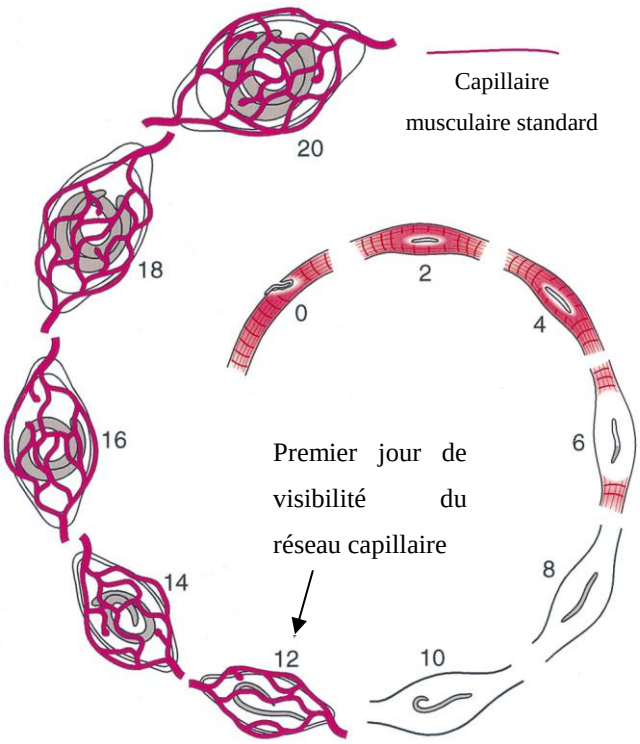


Figure 17 : Formation du réseau capillaire de la cellule nourricière.
Modifié de Despommier (1998)[212]

Tous les changements observés aboutissent à la modification de la nature même de la cellule musculaire qui sous l'influence de médiateurs protéiques produits par le parasite va subir une dédifférenciation puis une redifférenciation dans le but d'obtenir la cellule nourricière fonctionnelle.[213]

La finalité est la formation d'un kyste, de forme ovoïde, mesurant 1mm de long pour 400µm de large, qui fournit aux espèces enkystées du genre *Trichinella* une protection contre son hôte et lui permet de s'approvisionner en nutriments en détournant le métabolisme de ce dernier.

[212] Despommier, « How Does *Trichinella spiralis* Make Itself at Home? ».
[213] Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch, *Parasitic Diseases, Sixth Edition*.

V. Conclusion

Parmi la grande diversité d'espèces possédant un mode de vie parasitaire, nombreuses sont celles dont la présence influence directement les hôtes, qu'il s'agisse de changements physiquement visibles (macroscopiques ou microscopiques) ou comportementaux. Ces caractéristiques hors normes et les mécanismes impliqués, certainement assez complexes, permettant leur mise en place restent assez méconnus malgré la curiosité qu'ils inspirent. Cependant ils font l'objet d'études de plus en plus nombreuses dans les domaines de la recherche. L'apparition de nouvelles technologies a permis d'améliorer de manière significative la compréhension des mécanismes et des messagers cellulaires impliqués dans les cycles parasitaires.

Les cinq espèces décrites précédemment possèdent chacune une particularité, garante de la survie de leur espèce. *Toxoplasma gondii* passe la barrière hémato-encéphalique ; une fois au niveau cérébral, il est capable d'influencer le comportement des rongeurs dans le but d'augmenter la probabilité de contact avec le chat, le plus commun de ses hôtes définitifs. *Dicrocœlium dendriticum* met en place un contrôle psychomoteur sur la fourmi en la contraignant, en fonction de certains paramètres, à se fixer au sommet des plantes environnantes afin qu'elle soit ingérée par un herbivore. *Trypanosoma brucei gambiense* et *rhodesiense* ont trouvé le moyen de permettre à une partie de leur population d'échapper au système immunitaire de leur hôte en modifiant leur principale protéine antigénique de surface. Cette méthode offre, par la même occasion, un moyen de contrôler la population du parasite et de protéger l'hôte dont il dépend. *Trypanosoma brucei gambiense* est d'ailleurs une espèce parfaitement adaptée à l'être humain, elle est moins agressive et permet une survie plus longue que chez les patients porteurs de *rhodesiense*. Les espèces du genre *Leucochloridium* infestent certains escargots et augmentent la probabilité de prédation par les oiseaux en modifiant l'aspect, la taille et la sensibilité à la lumière de ses tentacules oculaires. Il s'agit d'une forme de mimétisme à laquelle s'ajouteraient potentiellement quelques changements comportementaux. Enfin, les espèces appartenant au genre *Trichinella* capables de s'enkyster, parviennent à modifier complètement la nature et le métabolisme des cellules qui les entourent, en les transformant en cellule nourricière qui permettra d'assurer protection, approvisionnement en nutriments et ainsi la survie du parasite des mois voire des années en attendant que celui-ci soit ingéré par un nouvel hôte. Ce parasite est donc capable d'influer directement sur le cycle cellulaire et de modifier complètement la structure des cellules qui

l'entourent et ce par le concours de protéines spécifiques produites par le parasite. Ce ne sont là que quelques exemples de la diversité des méthodes parasitaires mais malgré leurs différences considérables, toutes visent un unique but : assurer la survie de l'espèce et le bon fonctionnement de son cycle vital.

L'adaptation du parasite à son environnement et à son ou ses hôtes en fonction du stade de son développement lui permet de maitriser de manière d'autant plus précise son cycle et d'améliorer ses chances de survie. Par exemple, certains parasites dont le développement est insuffisant, pourront induire, dans un premier temps, un comportement anti-prédateur chez son hôte et par la suite un comportement à risque. Il s'agit de trouver l'équilibre entre virulence, prolifération et survie.

Le « bon parasite » est capable de maintenir l'équilibre fragile entre sa propre survie et celle de l'hôte dont il dépend en répondant au mieux à la maxime de Jean-Pierre Claris de Florian : « Pour vivre heureux vivons cachés ». Les symptômes sont alors discrets voire inexistants. En préservant la santé de l'hôte dont il dépend, du moins pour la durée pendant laquelle il a besoin de lui, le parasite assure sa propre survie et se donne la possibilité de proliférer et d'évoluer en prévision de la phase suivante de son cycle.

De manière générale l'évolution a permis, au cours des millénaires, l'émergence de stratégies variées, visant à assurer la survie des parasites tout en maintenant un équilibre avec les hôtes dont ils dépendent. Les recherches actuelles et à venir permettront d'étoffer nos connaissances et ouvriront probablement de nouvelles pistes pour la prise en charge des parasitoses humaines, des zoonoses, ainsi que pour la compréhension des phénomènes qui sont impliqués dans les relations « Hôtes-Parasites ».

Bibliographie

Agence Nationale de Sécurité Sanitaire. « *Toxoplasma gondii* », avril 2011.

Airas, Niina, Seppo Saari, Taina Mikkonen, Anna-Maija Virtala, Jani Pellikka, Antti Oksanen, Marja Isomursu, Seija-Sisko Kilpelä, Chae W. Lim, et Antti Sukura. « Sylvatic *Trichinella* spp. Infection in Finland ». *Journal of Parasitology* 96, nº 1 (février 2010): 67-76. https://doi.org/10.1645/GE-2202.1.

Ataev, Gennady, Polina Babich, et Arina Tokmakova. « The study of the sporocyst broodsacs coloring in *Leucochloridium paradoxum* (*Trematoda : Brachylaemidae*) ». *Parazitologiia* 47 (1 septembre 2013): 372-79.

Baker, J.R. « The Subspecific Taxonomy of *Trypanosoma brucei* ». *Parasite* 2, nº 1 (mars 1995): 3-12. https://doi.org/10.1051/parasite/1995021003.

Bakke, Tor. « A revision of the family *Leucochloridiidae* Poche (*Digenea*) and studies on the morphology of *Leucochloridium paradoxum* Carus, 1835 ». *Syst. Parasit* 1 (1 avril 1980): 189-202. https://doi.org/10.1007/BF00009845.

Bech-Nielsen, Steen. « *Toxoplasma gondii* Associated Behavioural Changes in Mice, Rats and Humans: Evidence from Current Research ». *Preventive Veterinary Medicine* 103, nº 1 (1 janvier 2012): 78-79. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.10.011.

Blancou, J. « History of Trichinellosis Surveillance ». *Parasite* 8 (juin 2001): S16-19. https://doi.org/10.1051/parasite/200108s2016.

Bruschi, F, et K Murrell. « New aspects of human trichinellosis: the impact of new *Trichinella* species ». *Postgraduate Medical Journal* 78, nº 915 (janvier 2002): 15-22. https://doi.org/10.1136/pmj.78.915.15.

Bruyne, Aymeric, Isabelle Vallée, T. Ancelle, I. Brochériou, A. Bonafé, Pascal Boireau, et Jean Dupouy-Camet. « Trichinelloses ». *EMC - Maladies infectieuses* 3 (1 janvier 2006): 1-19. https://doi.org/10.1016/S1166-8598(06)41936-0.

« CARYOLYSE : Définition de CARYOLYSE ». Consulté le 25 octobre 2020. https://www.cnrtl.fr/definition/caryolyse.

Casey, S. P., T. A. Bakke, P. D. Harris, et J. Cable. « Use of ITS RDNA for Discrimination of European Green- and Brown-Banded Sporocysts within the Genus *Leucochloridium* Carus, 1835 (Digenea: Leucochloriidae) ». *Systematic Parasitology* 56, nº 3 (novembre 2003): 163-68. https://doi.org/10.1023/b:sypa.0000003809.15982.ca.

« CDC - African Trypanosomiasis - Biology », 9 mars 2020. https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/biology.html.

« CDC - DPDx - Dicrocoeliasis », 16 août 2019. https://www.cdc.gov/dpdx/dicrocoeliasis/index.html.

« CDC - Trichinellosis - Biology », 12 novembre 2019. https://www.cdc.gov/parasites/trichinellosis/biology.html.

« CERISA - Fiche descriptive : CNR - Centre National de Référence des *Trichinella* ». Consulté le 8 septembre 2020. http://www.sante-animale.eu/index.php?controller=acteur&action=get&id=562.

CISMeF. « Bourse de fabricius ». Texte.guide ressources. Rouen University Hospital. Consulté le 2 décembre 2020. http://www.chu-rouen.fr/page/bourse-de-fabricius.

« Cours, parasitologie médicale, Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) ». Consulté le 28 mai 2020. http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/generalite/site/html/1.html.

Cox, F. E. G. « Parasitic Diseases by D. D. Despommier, R. W. Gwadz, P. J. Hotez and C. A. Knirsch. 4th Edition. Apple Trees Productions, New York, 2000. ISBN 0 9700027 0

X. ». *Parasitology* 122, nº 2 (février 2001): 252-252. https://doi.org/10.1017/S0031182001007569.

« CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte ». Consulté le 18 octobre 2020. https://www.lecrat.fr/sommaireFR.php.

« Définitions : calcification - Dictionnaire de français Larousse ». Consulté le 1 octobre 2020. https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/calcification/12252.

Despommier, D.D. « How Does *Trichinella spiralis* Make Itself at Home? » *Parasitology Today* 14, nº 8 (août 1998): 318-23. https://doi.org/10.1016/S0169-4758(98)01287-3.

Despommier, Dickson D., Allen M. Gold, Stephen W. Buck, Virginia Capo, et David Silberstein. « *Trichinella spiralis*: Secreted Antigen of the Infective L1 Larva Localizes to the Cytoplasm and Nucleoplasm of Infected Host Cells ». *Experimental Parasitology* 71, nº 1 (1 juillet 1990): 27-38. https://doi.org/10.1016/0014-4894(90)90005-W.

Diaz, James H., Rebecca J. Warren, et Marissa J. Oster. « The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Trichinellosis Linked to Consumption of Wild Animal Meat ». *Wilderness & Environmental Medicine*, 10 mars 2020. https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.12.003.

Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W., et Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch. *Parasitic Diseases, Sixth Edition*. Parasites Without Borders, Inc. NY., 2017.

Veterinary Manual. « *Dicrocoelium dendriticum* in Ruminants - Digestive System ». Consulté le 31 mai 2020. https://www.msdvetmanual.com/digestive-system/fluke-infections-in-ruminants/dicrocoelium-dendriticum-in-ruminants.

Doby, J.-M., et B. Rault. « Parasitisme accidentel par des larves d'Insectes Chrysopidés (Neuroptères Planipennes) ». *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée* 41, nº 2 (1966): 189-93. https://doi.org/10.1051/parasite/1966412189.

Dupouy-Camet, Jean. « Celebrating the 60th Anniversary of the International Commission on Trichinellosis: An Early Example of Franco-German Collaboration to Study the Trichinellosis Outbreak of Emersleben (1883) ». *Veterinary Parasitology*, 25 juin 2020, 109175. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109175.

———. « [History of trichinellosis in the history of the catalog of the French National Library] ». *Histoire Des Sciences Medicales* 49, nº 3-4 (décembre 2015): 411-20.

———. « Trichinellosis: A Worldwide Zoonosis ». *Veterinary Parasitology* 93, nº 3-4 (décembre 2000): 191-200. https://doi.org/10.1016/S0304-4017(00)00341-1.

Dupouy-Camet Jean. « Cases of trichinellosis published or notified in France between 1975 and 2016 », 2016.

Dupouy-Camet, Jean, Wanda Kociecka, Fabrizio Bruschi, Francisco Bolas-Fernández, et Edoardo Pozio. « Opinion on the diagnosis and treatment of human Trichinellosis ». *Expert opinion on pharmacotherapy* 3 (1 août 2002): 1117-30. https://doi.org/10.1517/14656566.3.8.1117.

Fond, G., D. Capdevielle, A. Macgregor, J. Attal, A. Larue, M. Brittner, D. Ducasse, et J. -P. Boulenger. « *Toxoplasma gondii* : un rôle potentiel dans la genèse de troubles psychiatriques. Une revue systématique de la littérature ». *L'Encéphale* 39, nº 1 (1 février 2013): 38-43. https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.06.014.

Franco, Jose R, Pere P Simarro, Abdoulaye Diarra, et Jean G Jannin. « Epidemiology of human African trypanosomiasis ». *Clinical Epidemiology* 6 (6 août 2014): 257-75. https://doi.org/10.2147/CLEP.S39728.

« Full Text PDF ». Consulté le 8 mars 2020. https://bioone.org/journals/Journal-of-Parasitology/volume-96/issue-1/GE-2202.1/Sylvatic-Trichinella-spp-Infection-in-Finland/10.1645/GE-2202.1.pdf.

Gurelli, Gozde. « Importance of Land Snails in Dicrocoeliosis Epidemiology ». *Turkish Journal of Parasitology* 41, nº 3 (16 octobre 2017): 169-72. https://doi.org/10.5152/tpd.2017.5177.

Halonen, Sandra K., et Louis M. Weiss. « TOXOPLASMOSIS ». *Handbook of clinical neurology* 114 (2013): 125-45. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53490-3.00008-X.

Hazlett, Murray, Margaret Stalker, Mary Lake, et Andrew Peregrine. « Hepatic *Dicrocoelium dendriticum* infection in a miniature horse ». *The Canadian Veterinary Journal* 59, nº 8 (août 2018): 863-65.

Heckmann, Aurélie. « Etude de NLB1, une protéine de *Trichinella spiralis* présentant un intérêt dans le développement de nouveaux outils de lutte contre ce parasite zoonotique. », 15 décembre 2016.

Hoare, C. A., et F. Coutelen. « Essai de classification des trypanosomes des mammifères et de l'homme basée sur leurs caractères morphologiques et biologiques ». *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée* 11, nº 3 (1933): 196-200. https://doi.org/10.1051/parasite/1933113196.

« Holarctique ». In *Wikipédia*, 3 septembre 2020. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Holarctique&oldid=174393114.

Hovel-Miner, Galadriel, Monica Mugnier, F. Nina Papavasiliou, Jason Pinger, et Danae Schulz. « A Host–Pathogen Interaction Reduced to First Principles: Antigenic Variation in T. Brucei ». In *Pathogen-Host Interactions: Antigenic Variation v. Somatic Adaptations*, édité par Ellen Hsu et Louis Du Pasquier, 23-46. Results and Problems in Cell Differentiation. Cham: Springer International Publishing, 2015. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20819-0_2.

Hughes, David P., Jacques Brodeur, et Frédéric Thomas, éd. *Host Manipulation by Parasites*. Oxford ; New York: Oxford University Press, 2012.

ICT « International Commission on Trichinellosis ». Consulté le 8 novembre 2020. http://trichinellosis.org/Home_Page.html.

Kelsey D. Wilson, Dirk M. Elston. « What's Eating You? *Ixodes* Tick and Related Diseases, Part 1: Life Cycle, Local Reactions, and Lyme Disease », mars 2018. https://www.mdedge.com/dermatology/article/160159/infectious-diseases/whats-eating-you-ixodes-tick-and-related-diseases.

Kochanowsky, Joshua A., et Anita A. Koshy. « *Toxoplasma gondii* ». *Current Biology* 28, nº 14 (23 juillet 2018): R770-71. https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.035.

Köse, Mustafa, Mustafa Eser, Kürşat Kartal, et Mehmet Fatih Bozkurt. « Infections of Larval Stages of *Dicrocoelium dendriticum* and *Brachylaima* sp. in Brown Garden Snail, *Helix aspersa*, in Turkey ». *The Korean Journal of Parasitology* 53, nº 5 (octobre 2015): 647-51. https://doi.org/10.3347/kjp.2015.53.5.647.

« Laboratoires agréés et méthodes officielles en santé animale ». Consulté le 9 mai 2020. https://agriculture.gouv.fr/laboratoires-agrees-et-methodes-officielles-en-sante-animale.

Larousse, Éditions. « Définitions : chitine - Dictionnaire de français Larousse ». Consulté le 8 novembre 2020. https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chitine/15462.

———. « Définitions : parasitisme - Dictionnaire de français Larousse ». Consulté le 21 septembre 2020. https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/parasitisme/58027.

———. « Encyclopédie Larousse en ligne - mimétisme grec mimeisthai imiter ». Consulté le 4 décembre 2020. https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/mimétisme/70362.

Legros, D., S. Evans, F. Maiso, J.C.K. Enyaru, et D. Mbulamberi. « Risk Factors for Treatment Failure after Melarsoprol for *Trypanosoma brucei gambiense* Trypanosomiasis in Uganda ». *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 93, nº 4 (juillet 1999): 439-42. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(99)90151-7.

« Les maladies d'origine parasitaire ». Consulté le 28 mai 2020. https://theses.vet-alfort.fr/Th_multimedia/ovins/htm/parasitaire/oestrose.htm.

Manga-González, M. Y., et C. González-Lanza. « Field and Experimental Studies on *Dicrocoelium dendriticum* and Dicrocoeliasis in Northern Spain ». *Journal of Helminthology* 79, nº 4 (décembre 2005): 291-302. https://doi.org/10.1079/joh2005323.

Martín-Vega, Daniel, Amin Garbout, Farah Ahmed, Martina Wicklein, Cameron P. Goater, Douglas D. Colwell, et Martin J. R. Hall. « 3D Virtual Histology at the Host/Parasite Interface: Visualisation of the Master Manipulator, *Dicrocoelium dendriticum* , in the Brain of Its Ant Host ». *Scientific Reports* 8, nº 1 (5 juin 2018): 8587. https://doi.org/10.1038/s41598-018-26977-2.

Mehlhorn, Heinz, éd. *Host Manipulations by Parasites and Viruses*. Vol. 7. Parasitology Research Monographs. Cham: Springer International Publishing, 2015. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22936-2.

Memoire Online. « Memoire Online - Séroprévalence de la trichinellose dans la région de Tlemcen (Algérie) - Ibtissem Sebbagh ». Consulté le 12 octobre 2020. https://www.memoireonline.com/10/12/6201/m_Seroprevalence-de-la-trichinellose-dans-la-region-de-Tlemcen-Algerie-5.html.

Mendez, Oscar A., et Anita A. Koshy. « *Toxoplasma gondii*: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system ». *PLoS Pathogens* 13, nº 7 (20 juillet 2017). https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006351.

Ministère des Solidarités et de la santé. « Trichinellose ». Ministère des Solidarités et de la Santé, 20 mars 2020. http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/trichinellose.

Mitchell, Gillian, Grace Cuthill, Alex Haine, Ruth Zadoks, Umer Chaudhry, Philip Skuce, et Neil Sargison. « Evaluation of Molecular Methods for the Field Study of the Natural History of *Dicrocoelium dendriticum* ». *Veterinary Parasitology* 235 (15 février 2017): 100-105. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.01.010.

Mowlavi, Gholamreza, Kobra Mokhtarian, Mahsa Sadat Makki, Iraj Mobedi, Mohammad Masoumian, Reza Naseri, Ghasem Hoseini, Parisa Nekouei, et Santiago Mas-Coma. « *Dicrocoelium dendriticum* Found in a Bronze Age Cemetery in Western Iran in the Pre-Persepolis Period: The Oldest Asian Palaeofinding in the Present Human Infection Hottest Spot Region ». *Parasitology International* 64, nº 5 (1 octobre 2015): 251-55. https://doi.org/10.1016/j.parint.2015.02.007.

Nakao, Minoru, Mizuki Sasaki, Tsukasa Waki, Takashi Iwaki, Yuta Morii, Kazumi Yanagida, Megumi Watanabe, Yoshikazu Tsuchitani, Takumi Saito, et Mitsuhiko Asakawa. « Distribution Records of Three Species of *Leucochloridium* (*Trematoda: Leucochloridiidae*) in Japan, with Comments on Their Microtaxonomy and Ecology ». *Parasitology International* 72 (1 octobre 2019): 101936. https://doi.org/10.1016/j.parint.2019.101936.

Ohari, Yuma, Yasuhiro Kuwahara, et Tadashi Itagaki. « Morphological and Genetic Characterization of Green-Banded Broodsacs of *Leucochloridium* (*Leucochloridiidae: Trematoda*) Sporocysts Detected in *Succinea lauta* in Hokkaido, Japan ». *Parasitology International* 68, nº 1 (1 février 2019): 53-56. https://doi.org/10.1016/j.parint.2018.10.004.

OMS. « Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil) ». Organisation Mondiale de la Santé. Consulté le 30 novembre 2020. https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness).

« Oncfs - Actualités sanitaires 2017 ». Consulté le 9 mai 2020. http://www.oncfs.gouv.fr/Reseau-SAGIR-ru105/Actualites-sanitaires-2017-news1943.

OpenStax. *Version 8.25 from the Textbook*. 18 mai 2016. https://cnx.org/contents/FPtK1zmh@8.25:fEI3C8Ot@10/Preface. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1105_Anterior_and_Posterior_Views_of_Muscles.jpg#filelinks.

« PARASITOLOGIE - Présentation ». Consulté le 14 octobre 2020. http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Aliouat_Parasitologie/co/1_Presentation.html.

Paridon, Brad van, John Gilleard, Doug Colwell, et Cameron Goater. « Life Cycle, Host Utilization, and Ecological Fitting for Invasive Lancet Liver Fluke, *Dicrocoelium dendriticum*, Emerging in Southern Alberta, Canada ». *Journal of Parasitology* 103 (17 février 2017). https://doi.org/10.1645/16-140.

« Phototactique - définition - Encyclopedie ». Consulté le 3 décembre 2020. https://www.encyclopedie.fr/definition/phototactique.

Pittman, Kelly J., et Laura J. Knoll. « Long-Term Relationships: the Complicated Interplay between the Host and the Developmental Stages of *Toxoplasma gondii* during Acute and Chronic Infections ». *Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR* 79, nº 4 (2 septembre 2015): 387-401. https://doi.org/10.1128/MMBR.00027-15.

Ponte-Sucre, Alicia. « An Overview of *Trypanosoma brucei* Infections: An Intense Host–Parasite Interaction ». *Frontiers in Microbiology* 7 (26 décembre 2016). https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02126.

Pozio, E., C. M. Foggin, G. Marucci, G. La Rosa, L. Sacchi, S. Corona, P. Rossi, et S. Mukaratirwa. « *Trichinella zimbabwensis* n.sp. (*Nematoda*), a New Non-Encapsulated Species from Crocodiles (*Crocodylus niloticus*) in Zimbabwe Also Infecting Mammals ». *International Journal for Parasitology* 32, nº 14 (19 décembre 2002): 1787-99. https://doi.org/10.1016/s0020-7519(02)00139-x.

Pozio, E, I. L Owen, G La Rosa, L Sacchi, P Rossi, et S Corona. « *Trichinella papuae* n.sp. (*Nematoda*), a New Non-Encapsulated Species from Domestic and Sylvatic Swine of Papua New Guinea ». *International Journal for Parasitology* 29, nº 11 (1 novembre 1999): 1825-39. https://doi.org/10.1016/S0020-7519(99)00135-6.

Pozio, Edoardo. « *Trichinella* Spp. Imported with Live Animals and Meat ». *Veterinary Parasitology*, Special Issue: Spread of Parasites with Animal Movements, 213, nº 1 (30 septembre 2015): 46-55. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.02.017.

Pozio, Edoardo, Maria Angeles Gomez Morales, et Jean Dupouy-Camet. « Clinical Aspects, Diagnosis and Treatment of Trichinellosis ». *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 1, nº 3 (octobre 2003): 471-82. https://doi.org/10.1586/14787210.1.3.471.

Prescrire. « Maladie du sommeil : la cosmétologie au secours de la santé publique. » Tome 26, nº 269 (février 2006): 135-36.

Prevention, CDC-Centers for Disease Control and. « CDC - Toxoplasmosis - Biology », 10 novembre 2020. https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html.

Quatresols, Eric. « La trichinose: mise au point en 1990 », 1963, 129.

« Quelques aspects de l'histoire de la trichinellose à travers le catalogue de la BNF, J.DUPOUY-CAMET 2015 ». Consulté le 8 novembre 2020. https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2015x049x003_4/HSMx2015x049x003_4x0411.pdf.

Robinson, Edwin J. « Notes on the Life History of *Leucochloridium fuscostriatum* n. sp. provis. (*Trematoda : Brachylaemidae*) ». *The Journal of Parasitology* 33, nº 6 (1947): 467-75. https://doi.org/10.2307/3273326.

Roman, Emile. « *Leucochloridium* parasite d'une Succinée d'un faubourg lyonnais (Trématodes digénétiques) ». *Publications de la Société Linnéenne de Lyon* 5, nº 4 (1936): 62-66. https://doi.org/10.3406/linly.1936.9136.

« Snapshot ». Consulté le 8 mars 2020. https://bioone.org/journals/Journal-of-Parasitology/volume-96/issue-1/GE-2202.1/Sylvatic-Trichinella-spp-Infection-in-Finland/10.1645/GE-2202.1.full#i0022-3395-96-1-67-DupouyCamet1.

Sondoss, Dr GAIED MEKSI. « DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA TOXOPLASMOSE », s. d., 35.

Steverding, Dietmar. « The history of African trypanosomiasis ». *Parasites & Vectors* 1 (12 février 2008): 3. https://doi.org/10.1186/1756-3305-1-3.

« Stichosome ». In *Wikipédia*, 7 mai 2018. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Stichosome&oldid=148232327.

Sullivan, William J., et Victoria Jeffers. « Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency ». *Fems Microbiology Reviews* 36, nº 3 (mai 2012): 717-33. https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00305.x.

Encyclopédie de l'environnement. « Symbiose et parasitisme », 30 juin 2016. https://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/systemes-symbiotiques-parasites/.

« Taxonomy browser (*Dicrocoelium dendriticum*) ». Consulté le 6 décembre 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=57078.

« Taxonomy browser (*Leucochloridium paradoxum*) ». Consulté le 30 novembre 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=997265.

« Taxonomy browser (*Toxoplasma*) ». Consulté le 7 décembre 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=5810&lvl=3&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock.

« The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-Borne Outbreaks in 2012 ». *EFSA Journal* 12, nº 2 (2014): 3547. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3547.

Inventaire National du Patrimoine Naturel. « *Trichinella spiralis* (Owen, 1835) ». Consulté le 26 avril 2020. https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/238868.

Édition professionnelle du Manuel MSD. « Trichinose - Maladies infectieuses ». Consulté le 8 mars 2020. https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/n%C3%A9matodes-vers-ronds/trichinose.

Université Mentouri Constantine, Département des sciences vétérinaires. « Généralités sur le parasitisme (cours universitaire) », 2011 2010.

« VERMOX 500 mg, comprimé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Consulté le 18 octobre 2020. https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/VERMOX-500-mg-comprime-nbsp.

Vidal, s. d. : Vidal en ligne (monographies). https://www.vidal.fr/

Villella, J.B. « Life cycle and morphology, in : Trichinosis in Man and Animals », 1970.

Vutova, Kamenna, Valeri Velev, Rositza Chipeva, Nina Yancheva, Svetlozara Petkova, Toma Tomov, Edoardo Pozio, et Lucy J. Robertson. « Clinical and Epidemiological Descriptions from Trichinellosis Outbreaks in Bulgaria ». *Experimental Parasitology*, 13 mars 2020, 107874. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107874.

Wurfel, B E, W C Drevets, S A Bliss, J R McMillin, H Suzuki, B N Ford, H M Morris, T K Teague, R Dantzer, et J B Savitz. « Serum kynurenic acid is reduced in affective psychosis ». *Translational Psychiatry* 7, nº 5 (mai 2017): e1115. https://doi.org/10.1038/tp.2017.88.

Zhukova, Alina, Elena Prokhorova, Arina Tokmakova, N.V. Tsymbalenko, et Gennady Ataev. « Molecular genetic analysis of trematodes of genus *Leucochloridium* dwelling in the territory of Leningrad provinceand *L. perturbatum* (*Trematoda*) based on rDNA sequences. » *Parazitologiia* 46 (1 mai 2012): 185-92.

Annexes

- 1- Nombre de cas de Trichinose répertoriés en France entre 1975 et 2016.

Cases of trichinellosis published or notified[1] in France between 1975 and 2016

[1] cases reported to the National reference center for *Trichinella* (1999-2011) and to Cochin Dpt of Parasitology since 2012

Autochtonous Cases

Year	Place of contamination	Source	Cases
1975	Hauts-de-Seine	Horse	125
1977	Cordogne	Boar	4
1978	Paris	Unknown	2
1979	Var	Boar	3
1982	Pyrénées Atlantiques	Boar	5
1983	Provence	Pork	21
1984	Haute-Garonne	Boar	13
1985	Melun, Paris 14	Horse	431
1985	France, 11 home	Horse	642
1985	Cher	Boar	39
1985	Unknown	Boar	3
1988	Alpes-Maritimes	Boar	11
1990	Camargue	Boar	4
1991	Auvergne	Horse	23
1993	France, 5 home	Horse	538
1993	Alpes-Maritimes	Boar	10
1993	Alpes-Maritimes	Boar	4
1993	Camargue	Boar	3
1994	Seine-et-Marne	Horse	7
1995	Cévennes	Boar	3
1995	Camargue	Boar	4
1995	Pyrénées-Orientales	Boar	3
1995	Unknown	Boar	2
1998	Midi-Pyrénées	Horse	128
1998	Midi-Pyrénées	Horse	422
1998	Seine-Maritime	Unknown	3
1998	Camargue	Boar	4
1998	Seine-Maritime	Boar	4
2002	Aude	Boar	4
2003	Alpes-Maritimes	Boar	6
2005	Loiret, Aude	Black Bear	9
2006	Haute Garonne	Boar	2
2006	Var	Boar	7
2006	Var	Boar	3
2008	Alpes Maritimes	Boar	3
2011	Gard	Boar	2
2015	Alpes Maritimes	Pork	3

Total		Boar	146
		Pork	24
		Bear	9
		Horse	2316
		Unknown	5
Total	Autochtonous Cases		2500

Imported cases

Year	Place of contamination	Source	Cases
1975	Egypt	Unknown	7
1975	Egypt	Pork	4
1975	Egypt	Pork	3
1975	Egypt	Pork	4
1976	Turkey	Pork	2
1976	Turkey	Pork	1
1981	Lebanon	Unknown	1
1985	Cameroon	Unknown	3
1986	Algeria	Boar	6
1991	Laos	Pork	1
1994	Greenland	Polar Bear	2
1995	Unknown	Unknown	1
1995	Turkey	Pork	3
1995	Kenya	Warthog	2
1996	Serbia	Pork	1
1999	Croatia	Pork	1
1999	Cameroon	Warthog	1
2001	Spain	Pork	1
2001	Mali	Unknown	1
2004	Labrador	Black Bear	1
2004	Algeria	Jackal	1
2004	Thailand	Unknown	1
2005	Laos	Pork	3
2005	Quebec	Black Bear	8
2007	Laos	Pork	1
2009	Senegal	Warthog	5
2009	Nunavut	Grizzly	4
2016	Greenland	Polar bear	3

Total		Boar and warthogs	13
		Pork	25
		Bear	18
		Jackal	1
		Unknown	14
Total	Imported cases		70

© Jean Dupouy-Camet, 2016

- 2- Liste des laboratoires vétérinaires agréés pour la recherche de *Trichinella*

Liste des laboratoires agréés pour la recherche de larve de Trichine par digestion pepsique

N° Département	Département	Laboratoires *	Recherche par digestion pepsique
01	Ain	LDA 01b	Agréé
02	Aisne	LDA 02	Agréé
03	Allier	LDA 03	Agréé
04	Alpes de Haute Provence	LDA 04	Agréé
05	Hautes Alpes	LDA 05	Agréé
08	Ardennes	LDA 08	Agréé
09	Ariège	LDA 09	Agréé
10	Aube	LDA 10	Agréé
11	Aude	LDA 11	Agréé
12	Aveyron	LDA 12	Agréé
15	Cantal	LDA 15	Agréé
16	Charente	LDA 16	Agréé
20A	Corse du Sud	LDA 20a	Agréé
20B	Haute Corse	LDA 20b	Agréé
21	Côte d'Or	LDA 21	Agréé
22	Cotes d'Armor	LDA 22	Agréé
24	Dordogne	LDA 24	Agréé
25	Doubs	LDA 25	Agréé
26	Drome	LDA 26	Agréé
29	Finistère	LDA 29a	Agréé
30	Gard	LDA 30	Agréé

Source : Direction générale de l'alimentation
Service de l'alimentation
Sous-direction de la politique de l'alimentation
Bureau de l'évaluation scientifique, de la recherche et des laboratoires

14/08/2020

Liste des laboratoires agréés pour la recherche de larve de Trichine par digestion pepsique

N° Département	Département	Laboratoires *	Recherche par digestion pepsique
31	Haute-Garonne	LDA 31	Agréé
32	Gers	LDA 32	Agréé
35	Ille et Vilaine	LDA 35a	Agréé
36	Indre	LDA 36	Agréé
37	Indre et Loire	LDA 37	Agréé
38	Isère	LDA 38	Agréé
39	Jura	LDA 39	Agréé
41	Loir et Cher	LDA 41	Agréé
42	Loire	LDA 42	Agréé
48	Lozère	LDA 48	Agréé
50	Manche	LDA 50	Agréé
52	Haute Marne	LDA 52	Agréé
53	Mayenne	LDA 53	Agréé
54	Meurthe et Moselle	LDA 54	Agréé
55	Meuse	LDA 55	Agréé
56	Morbihan	LDA 56a	Agréé
57	Moselle	LDA 57	Agréé
58	Nièvre	LDA 58	Agréé
59	Nord	LDA 59	Agréé
61	Orne	LDA 61	Agréé
63	Puy de Dôme	LDA 63	Agréé

Source : Direction générale de l'alimentation
Service de l'alimentation
Sous-direction de la politique de l'alimentation
Bureau de l'évaluation scientifique, de la recherche et des laboratoires

14/08/2020

Liste des laboratoires agréés pour la recherche de larve de Trichine par digestion pepsique

N° Département	Département	Laboratoires *	Recherche par digestion pepsique
64	Pyrénées Atlantiques	LDA 64	Agréé
66	Pyrénées Orientales	LDA 66	Agréé
67	Bas Rhin	LDA 67	Agréé
68	Haut Rhin	LDA 68	Agréé
70	Haute Saône	LDA 70	Agréé
72	Sarthe	LDA 72	Agréé
73	Savoie	LDA 73	Agréé
76	Seine Maritime	LDA 76	Agréé
79	Deux Sèvres	LDA 79	Agréé
80	Somme	LDA 80	Agréé
81	Tarn	LDA 81	Agréé
82	Tarn et Garonne	LDA 82	Agréé
84	Vaucluse	LDA 84	Agréé
87	Haute Vienne	LDA 87	Agréé
88	Vosges	LDA 88	Agréé
972	Martinique	LDA 972	Agréé
974	Réunion	LDA 974	Agréé

* Pour connaître l'adresse complète des laboratoires, consulter: "Coordonnées des laboratoires (annexe 3)"
http://agriculture.gouv.fr/laboratoires-agrees-methodes-officielles-santé-animale

Source : Direction générale de l'alimentation
Service de l'alimentation
Sous-direction de la politique de l'alimentation
Bureau de l'évaluation scientifique, de la recherche et des laboratoires

14/08/2020

UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE

DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L’université n’entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Année de soutenance
2021

TITRE

MODIFICATIONS ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET COMPORTEMENTALES DE L'HÔTE INDUITES PAR LES PARASITES AU COURS DE LEUR DEVELOPPEMENT. CAS DE LA TRICHINOSE.

Résumé

Le mode de vie parasitaire est un système complexe impliquant une dépendance du parasite vis-à-vis de son ou ses hôte(s). Cette relation à bénéfice unilatéral nécessite de grandes capacités d'adaptations. Afin d'améliorer leurs chances de survie, de nombreuses espèces parasites ont su mettre en place, chez les hôtes, des modifications corporelles et comportementales dans le but d'augmenter leurs propres chances de survie. Les changements induits peuvent conférer aux espèces initiatrices une plus grande résistance, augmenter ou diminuer la probabilité de prédation, les protéger et les dissimuler vis-à-vis de l'organisme de leur hôte… *Trichinella* spp., *Toxoplasma gondii, Dicrocœlium dendriticum*, *Trypanosoma brucei* spp., *Leucochloridium* spp. présentent tous une particularité qui leur confère un avantage sur le plan de la survie. Les espèces du genre *Trichinella* sont capables de survivre plusieurs années au sein d'un même hôte, pour cela, la plupart d'entre elles détournent à leur profit le métabolisme de certaines cellules musculaires et modifient leur structure afin de la transformer en cellule nourricière, capable de subvenir aux besoins du parasites en nutriments tout en l'isolant du système immunitaire qui pourrait les menacer.

TITLE

ANATOMICAL, PHYSIOLOGICAL AND BEHAVIOURAL CHANGES OF THE HOST INDUCED BY PARASITES DURING THEIR DEVELOPMENT. CASE OF TRICHINOSIS.

Summary

The parasitic lifestyle is a complex system involving the parasite's dependence on its host(s). This relationship of unilateral benefit requires great adaptability. In order to improve their chances of survival, many parasitic species have been able to implement body and behavioural changes in their hosts with the aim of increasing their own chances of survival. The changes induced can give the initiating species greater resistance, increase or decrease the probability of predation, protect them and conceal them from the host organism… *Trichinella* spp., *Toxoplasma gondii*, *Dicrocœlium*

Nom et Prénom de l'auteur : Dubois Margot

dendriticum, *Trypanosoma brucei* spp. and *Leucochloridium* spp. all have a particularity that gives them an advantage in terms of survival. Species of the genus *Trichinella* are capable of surviving for several years within a single host, and most of them therefore divert the metabolism of some muscle cells and modify their structure in order to create the nurse cell, capable of supplying the parasite with nutrients while isolating it from the immune system that could threaten it.

Mots-clés

Parasite, interaction, hôte, modification, anatomique, physiologique, comportementales, trichinose, *Trichinella*, *Toxoplasma gondii*, *Dicrocœlium dendriticum*, *Trypanosoma brucei*, *Leucochloridium*.