

***Echinococcus multilocularis*, un parasite rare mais dangereux pour l'homme**

Travail de maturité réalisé au Lycée Jean Piaget de Neuchâtel
sous la direction de M. Alexander Pickert

Manel Boulfernane

Résumé : L'auteure de ce travail, passionnée par le mode de vie des parasites et découvrant le parasite de l'échinococcose humaine, a souhaité comprendre le cycle de ce ver. Après une approche théorique, elle a participé à des expériences à l'Institut de parasitologie de l'Université de Berne sous la direction de M. Andrew Hemphill.

Le présent article donne de larges extraits de ce travail qui par ailleurs peut être consulté dans le cadre des archives du Lycée Jean-Piaget à Neuchâtel. (CW)

Partie théorique : le parasitisme

La fourmi est aux autres insectes ce que l'homme est aux autres mammifères. [Auguste Forel]

Le parasitisme est une relation biologique symbiotique dont un des protagonistes (le parasite) tire profit (en se nourrissant, en s'abritant ou en se reproduisant) aux dépens d'un hôte.

Le parasite est un être vivant qui a une manière de se nourrir et de se reproduire très particulière. Grâce à sa petite taille, il choisit un animal qui devient son espace vital (biotope). L'organisme de son choix est nommé hôte. Une fois trouvé cet hôte, le parasite se lie avec lui pour toute sa vie. Cela veut dire qu'il se nourrira et se reproduira sur ou dans l'être vivant.

Les parasites ont survécu jusqu'à aujourd'hui malgré les contraintes de l'environnement qui les entoure; changements de climat, attaques de notre système immunitaire et de nombreux médicaments. Cette résistance a été développée grâce à leur capacité d'adaptation extraordinaire qui a évolué à travers le temps.

Le but du parasite n'est pas de tuer son hôte, au contraire, il a besoin de lui vivant pour garantir sa propre survie. Un parasite n'est pas inoffensif. Ce corps étranger éveille tôt ou tard un effet pathogène. Mais si l'hôte meurt quand même à cause des effets nocifs du parasite, c'est parce que la résistance de son système immunitaire n'était pas assez efficace.

On distingue en gros deux groupes de parasites: les ectoparasites et les endoparasites. Les ectoparasites, comme par exemple les poux et les tiques, vivent sur la peau ou dans une cavité accessible de l'hôte. Les endoparasites, eux, se trouvent dans les cavités profondes et les tissus de l'hôte. Ce sont ces derniers qui représentent le groupe le plus dangereux parce qu'ils sont à l'intérieur du corps où il est plus difficile de les combattre.

A travers leur développement, la plupart des endoparasites changent d'hôte(s) pour arriver chez l'hôte définitif. Ce déroulement a lieu parce que ces parasites ne naissent pas dans ce dernier. Avant que les larves sortent de l'œuf, le parasite adulte rejette ce dernier hors du corps de l'hôte définitif. En plein air, les œufs seront ramassés par un hôte intermédiaire qui les amènera chez leur hôte définitif. Dans le cas de la malaria; c'est le moustique, hôte intermédiaire, qui apporte le parasite à l'Homme, l'hôte définitif. Les parasites peuvent avoir plusieurs hôtes intermédiaires, mais n'ont généralement qu'un seul hôte définitif.

***Echinococcus multilocularis* (*E. multilocularis*)**

E. multilocularis est un petit ver plat endoparasite. Il appartient à la Classe des *Cestodes* et présente les propriétés de ce groupe:

- Il est hermaphrodite.
- Il se compose d'une tête (scolex) (figure 1), d'une zone de pousse et d'une chaîne d'unités reproductives (proglottis).
- Il n'a pas d'intestin et doit ainsi prendre ses nutriments par sa surface en les résorbant.
- Il a besoin au moins d'un hôte intermédiaire pour accomplir son cycle vital.

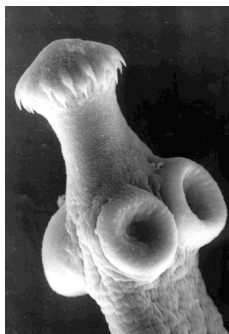


fig 1. Scolex (tête) d'*Echinococcus multilocularis*

Le vers adulte

Pendant le stade adulte, l'*E. multilocularis* a une longueur de 1.2 à 4.5 mm et se compose de deux à six proglottis (figure 2).

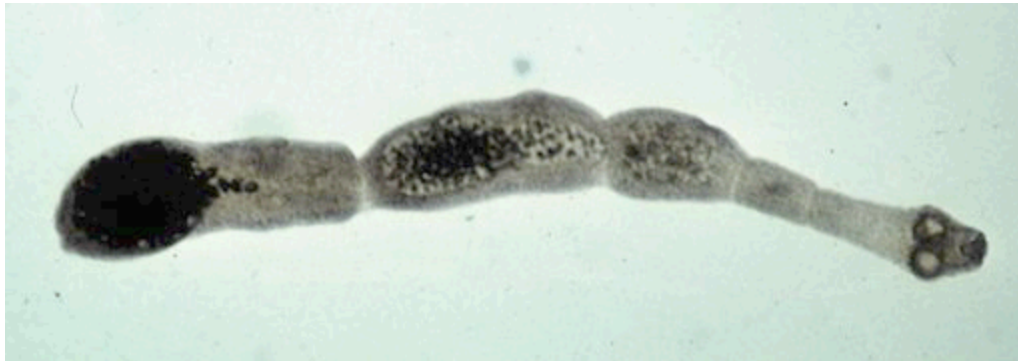


fig 2. *E. multilocularis* adulte (Andrew Hemphill, Institut de Parasitologie, Université de Berne)

L'œuf, premier stage larvaire

Les œufs du parasite ont un diamètre de 30 à 36 μm . Dans chacun se trouve une larve (oncosphère) pourvue de six crochets. L'enveloppe qui entoure et protège physiquement les œufs de l'*Echinococcus*, est la multicouche embryophore. Elle est impénétrable et représente un bloc polygonal composé de molécules kératinisées. C'est grâce à l'embryophore que les œufs possèdent une grande résistance (à une température de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ils restent infectieux pendant deux jours).

Le métacestode, deuxième stage larvaire

Erreur ! Signet non défini.Après avoir été ingérées par l'hôte intermédiaire, les oncosphères sortent de l'embryophore. Elles arrivent dans le foie par les vaisseaux sanguins en s'aidant de leurs crochets. Dans cette phase de déroulement l'oncosphère se transforme en métacestode. Les métacestodes se multiplient asexuellement et forment des milliers de germes. Chaque vésicule consiste en une couche laminaire extérieure et une couche germinative intérieure. La

couche germinative se compose de tissu conjonctif, de cellules musculaires, de cellules de mémoire contenant du glycogène et de cellules indifférenciées. La couche laminaire est responsable de la prolifération endogène et exogène.

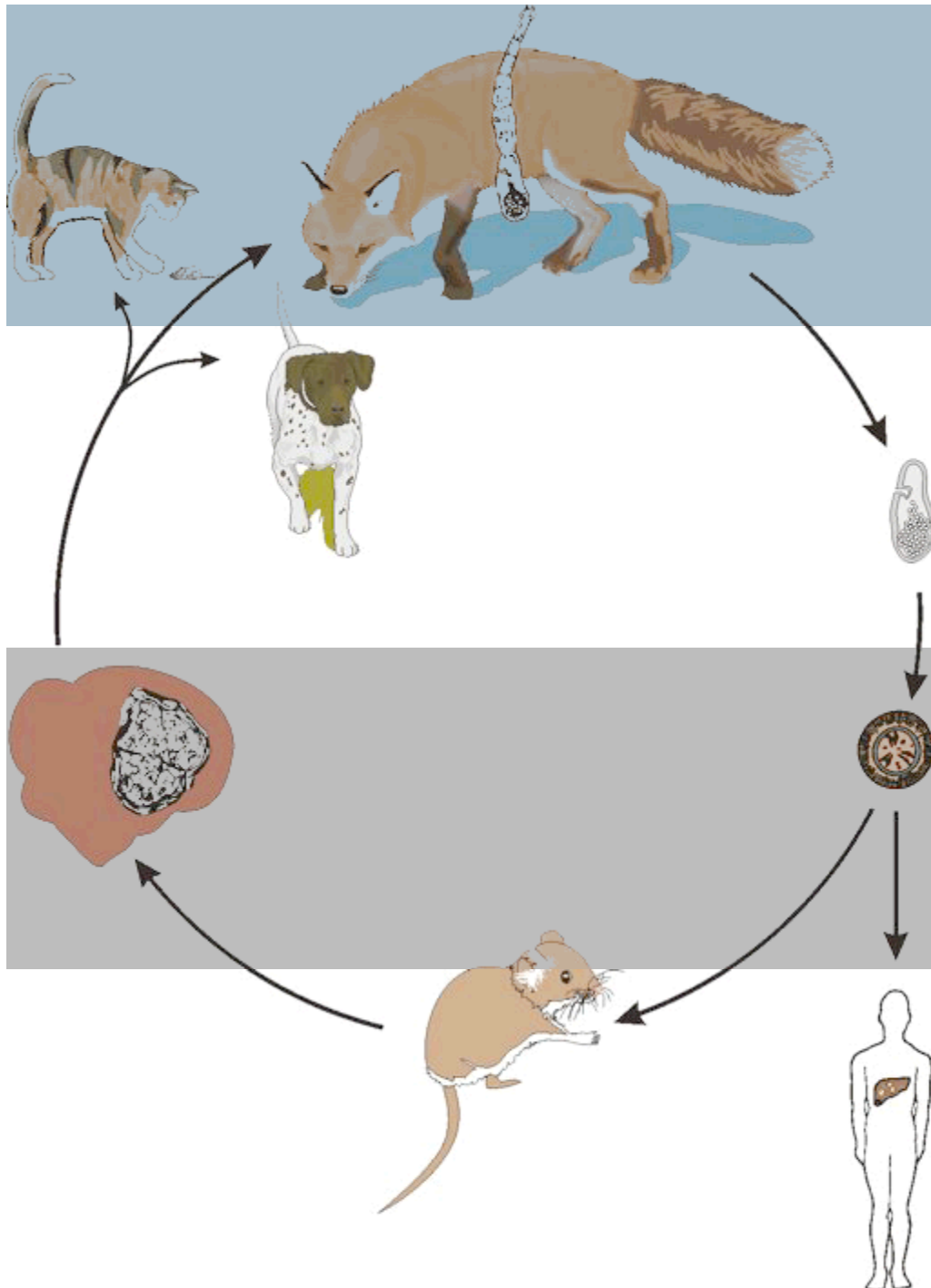


fig 5. Cycle vital d'*E. multilocularis*

En haut: Hôte définitif renard, chien ou chat, contenant un ver adulte farci d'œufs. À droite: une oncosphère (larve) dans l'œuf. En bas: l'hôte intermédiaire le rongeur et l'hôte paraténique l'Homme. À gauche: le foie de l'hôte intermédiaire contenant les métacestodes.

Cycle vital d'*E. multilocularis*

E. multilocularis adulte se trouve d'ordinaire dans l'intestin grêle du renard où sa reproduction sexuelle a lieu. Ensuite, sa partie terminale farcie de 200 à 300 œufs se détache et parvient au dehors avec les excréments de l'animal. A l'extérieur, les œufs survivent jusqu'à 190 jours car ils résistent au froid, à la chaleur, et même aux circonstances

chimiques. Après un temps, un petit rongeur, considéré comme l'hôte intermédiaire, s'infecte en mangeant ces œufs. Dans l'intestin du rongeur les larves sortent de l'œuf et parviennent par le sang dans le foie, mais peuvent aussi, dans certains cas, parvenir dans le cœur, la rate et les poumons. Elles s'accrochent à l'organe et se reproduisent ce qui cause un préjudice direct. A cause de cet effet, le petit animal sera faible et plus facile à attraper par l'hôte définitif: le renard, mais aussi le chien et le chat. Par conséquent, le cycle vital d'*E. multilocularis* se ferme et recommence (figure 3). Le cycle ne se déroule pas toujours ainsi: l'Homme, qui n'est normalement pas un hôte définitif, barre parfois le cycle accidentellement, lorsqu'il s'infecte avec les œufs. N'étant pas apte à être un hôte intermédiaire, le ver ne peut plus retourner chez son hôte définitif, il devient l'homme un hôte paraténique.

Effets d'*E. multilocularis*

Sur l'hôte définitif, renard, chien et chat, il ne cause pas d'effets mortels.

Sur l'hôte intermédiaire et paraténique, rongeur et Homme, ses larves se fixent dans le foie où elles provoquent l'échinococcose alvéolaire qui est une maladie parasitaire rare gonflant le foie comme un cancer par des petites vésicules (figure 4). Cette maladie entraîne la mort. Malheureusement, les symptômes chez l'Homme: fatigue, douleurs abdominales et jaunisse, ne se remarquent qu'après 15 à 20 ans et ne sont pas caractéristiques. Cette déformation est rarement opérable. Il n'y a que le traitement médical à vie qui freine la progression de la maladie.



fig 4. Le foie d'un homme infecté par le parasite (*Andrew Hemphill, Institut de Parasitologie, Université de Berne*)

Traitement de l'échinococcose alvéolaire humaine

La thérapie consiste en une chimiothérapie qui peut être précédée, dans certains cas, par une intervention chirurgicale. Il convient d'enlever toute la partie du foie qui est assiégée par les métacestodes. Malheureusement, il n'est jamais possible d'enlever toutes les larves qui se trouvent dans le foie parce qu'elles se répartissent tout autour de l'organe. La résection est toujours combinée avec la chimiothérapie. Pendant la chimiothérapie, les patients sont traités avec du benzimidazole, parfois combiné avec l'albendazole et le mébendazole. Ce traitement peut durer toute la vie. Ce traitement reste sans effet dans environ 16% des cas, ce qui signifie que les patients n'échappent pas à la mort car il n'y a pas de médicaments alternatifs. Les médicaments utilisés freinent la croissance des métacestodes dans le foie, mais ne peuvent pas les tuer. Le médicament n'exerce qu'un effet parasitostatique, alors que s'il avait un effet parasiticide, il pourrait détruire les larves.

Infection avec l'*E. multilocularis*

Le renard se trouve la plus part du temps dans les champs où il chasse ses proies. C'est donc dans ces lieux-là qu'il a le plus grand risque d'être infecté, ce fait est aussi valable pour les agriculteurs et les propriétaires de chiens et chats. L'agriculteur peut s'infecter en

moissonnant les champs. Pendant le travail, il se peut que les œufs du ver tourbillonnent dans l'air parce que la crotte du renard est sèche et s'émiette. Et sans faire attention l'agriculteur en avale quelques-uns et s'infecte avec le parasite. L'animal domestique joue parfois dans les champs où il peut entrer en contact avec les œufs. Ils restent accrochés à son poil ou à sa truffe. L'Homme s'infecte en se touchant la bouche avec ses mains, après avoir caressé son chien ou directement en l'embrassant ou en mangeant la même chose que son animal (par exemple en laissant le chien manger un peu du son assiette). L'animal domestique lui-même infecté par le parasite représente également un danger. Il compte aussi comme hôte définitif, ce qui signifie qu'il excrétera des œufs d'*E. multilocularis* près de ou même dans la maison. Même les fruits et les légumes qui sont proches du sol peuvent dans certains cas porter des œufs du parasite sur leur pelure et sont donc dangereux à la consommation. Mais le risque de s'infecter dépend aussi de la proximité du renard. Quelqu'un qui vit au centre-ville n'a pas à craindre le contact avec l'*E. multilocularis* autant qu'une personne qui habite près de la campagne ou d'une forêt.

Prévention d'une infection

- Se laver les mains après avoir touché l'animal domestique.
- Laver l'animal après une promenade dans les champs.
- Contrôler les excréments de l'animal.
- Désinfecter les surfaces contaminées avec de l'eau de javel.
- Porter une protection sur la bouche pendant les travaux agricoles.

Utile à savoir: les œufs sont fragiles vis-à-vis de la sécheresse et meurent après environ une semaine à température ambiante.

Propagation d'*E. multilocularis*

La distribution géographique d'*E. multilocularis* est limitée à l'hémisphère nord. Le parasite vit chez les carnivores de l'Amérique du Nord et de l'Eurasie centrale et du Nord. En Europe, pendant un long temps, l'*E. multilocularis* était seulement connu en Autriche, France, Allemagne et Suisse. Mais les plus récentes études ont montré que le parasite est aussi présent dans neuf autres pays, notamment la Belgique, la République tchèque, le Liechtenstein, le Luxembourg, la Pologne, la Slovaquie et les Pays-Bas. L'existence dans ces pays d'*E. multilocularis* dans ses hôtes définitifs représente un risque potentiel d'infection pour l'Homme. La plus grande partie des hôtes intermédiaires infectés en Europe est jusqu'à présent localisée dans la petite région Prez-vers-Noréaz dans le canton Fribourg. L'augmentation du nombre des pays touchés par ce parasite en Europe ne signifie pas que le parasite se propage. Une autre explication possible et simple pour cette observation est que le parasite a passé inaperçu dans ces lieux pour un certain temps.

Cas de l'échinococcose alvéolaire

Les cas diagnostiqués actuellement montrent qu'une infection se déroule rarement. Il y a moins d'une personne sur 100'000 qui s'infecte avec le parasite dans les lieux où il se trouve. En Suisse on découvre 8 à 10 nouveaux cas d'échinococcose alvéolaire par année.

Partie expérimentale

Introduction

Rappelons tout d'abord qu'il existe deux manières d'expérimenter avec le parasite: *in vivo* et *in vitro*. L'expérimentation *in vivo* implique que l'on utilise un hôte vivant, un cobaye, par exemple une souris. L'expérimentation *in vitro* se déroule quant à elle dans un milieu artificiel, c'est cette méthode que nous avons utilisée. Un résultat obtenu *in vitro* n'est pas toujours le même qu'*in vivo*, car l'essai sur un être vivant est différent en raison de

l'importance de son système immunitaire.

Les expériences utilisent deux cultures différentes du parasite *E. multilocularis*, le KF5 (France) et le HN95 (Allemagne). Les deux cultures n'ont pas les mêmes gènes ce qui signifie que les médicaments n'ont pas la même efficacité sur les parasites. Les cultures se trouvent dans le deuxième stade larvaire. Chaque culture a été prélevée dans la cavité péritonéale d'une souris infectée artificiellement. C'est-à-dire que KF5 et HN95 sont clonés. Ce procédé est très utile car il permet de faire des expériences sur le même parasite sans avoir un changement de la position initiale.

Expériences *in vitro*

Les expériences ont pour but de déterminer l'action de diverses substances actives dans le traitement contre les métacestodes d'*E. multilocularis*. *In vitro* les vésicules sont mises dans des flacons contenant un sérum (médium). Dans chaque flacon, nous avons versé un médicament à l'état pur ou dilué. Un seul flacon ne contient pas de médicament, c'est le témoin de contrôle. Après un certain temps, on observera les résultats dans les divers flacons.

Médicaments

L'albendazole (ABZ) avec la combinaison du mébendazole est à présent le traitement de chimiothérapie contre l'échinococcose alvéolaire. C'est aussi le médicament utile contre les filaires qui vivent dans l'intestin et contre d'autres parasites de cet organe. L'ABZ est une substance qui freine l'accroissement des métacestodes.

La déhydroépiandrostérone (DHEA) est l'hormone stéroïde qui est la plus abondante dans le corps humain. La DHEA est l'hormone dominante et le précurseur des stéroïdes sexuels non seulement chez l'Homme, mais encore chez les mammifères. En plus, il est prouvé que c'est une molécule très importante qui sert à la résistance contre des diverses infections.

La méfloquine est surtout considérée comme un médicament contre la malaria. Elle agit fortement, mais il faut considérer les effets secondaires qui peuvent se produire, comme le mal au cœur, la diarrhée, l'insomnie, le vertige et dans certains cas aussi des troubles d'équilibre et de coordination. Elle exerce même des effets secondaires psychiques, comme la confusion, l'angoisse, la dépression, des hallucinations, etc. Pour des gens hypersensibles il n'est pas conseillé de prendre ce médicament.

Résultat

Métacestode témoin (non traité)

Il s'agit d'une larve de la culture HN95. Cette vésicule est restée non traitée pendant toutes les expériences.

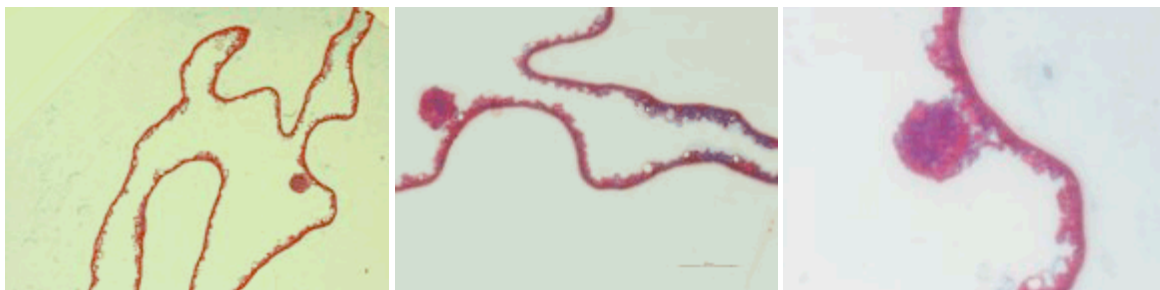


fig 5. Culture témoin

Les images du métacestode du contrôle montrent une silhouette qui semble parfaitement précise (figure 5). La couche laminaire extérieure est clairement visible. C'est la ligne toute fine et lisse. Dans la couche germinative intérieure le tissu et même la capsule sanguine sont figurés exactement et sont faciles à reconnaître.

Métacestode traité par la méfloquine

Un flacon de la culture de HN95 a été traité pendant une semaine avec la méfloquine à la concentration de 10 μ M. Dans les expériences préalables nous avons constaté que cette concentration avait détruit en trois heures toutes les larves *in vitro*. Sur les images (figure 6) on voit l'apparence du côté intérieur d'un métacestode mort sous l'effet de la méfloquine.

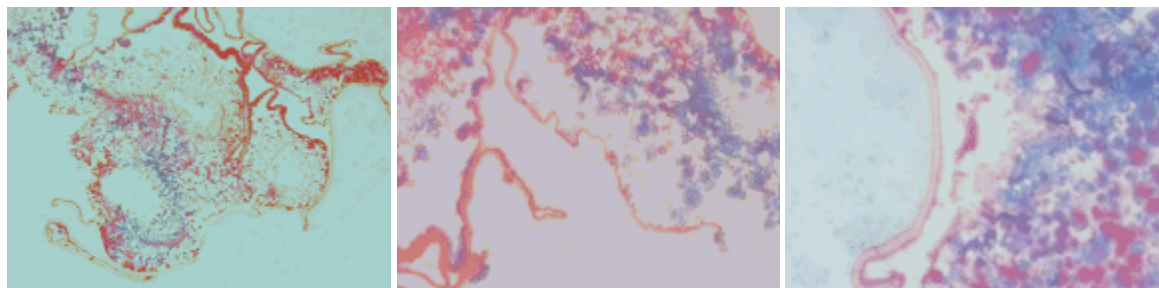


fig 6. Culture traitée

Le métacestode traité par la méfloquine montre clairement les effets du médicament. La couche germinative semble être plus touchée que la couche laminaire. Les images ne montrent plus de capsule sanguine et le tissu est entièrement déchiré et n'est plus lié avec la couche intérieure. La couche laminaire est plus épaisse et parfois coupée. Finalement la méfloquine attaque notamment plus le côté intérieur d'*E. multilocularis* que l'extérieur.

Références bibliographiques

Gabriele Miksch, Birgitte Bannert, Richard Lucius; *Parasiten, Überlebenskünstlern auf der Spur*; Kosmos; Stuttgart; 2004

Confédération suisse; *Bundesamt für Gesundheitswesen Bulletin*; Spectra; Bern; 1998

Matthieu Ricard, Michel Stephan, Elisabeth Loubet, Jean-Pierre Bobillot, Dominique Marie, Alain Saint-Dizier; *Atlas de biologie*; Librairie Stock et Librairie Générale Française; Munich; 1970

Heinz Mehlhorn, Gerhard Piekarski; *Grundriss der Parasitenkunde, 6. Auflage*; Spektrum Akademischer Verlag; Berlin; 2002

Johannes Eckert, Karl Theodor Friedhoff, Horst Zahner, Peter Deplazes; *Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin, 2., vollständig überarbeitete Auflage*; Enke; Stuttgart; 2008