

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la terre et de l'Univers
Département d'Écologie et Génie de l'Environnement

Polycopié pour le Master Microbiologie Appliquée

Maladies à transmission hydrique

Elaboré par :

Dr. Lamia BENHALIMA

Année universitaire : 2018/2019

Avant-propos

Liste des figures

Liste des tableaux

Symboles et abréviations

Introduction générale

I.	Eau : source de vie	1
II.	Ressources hydriques en Algérie	2
III.	Écosystèmes aquatiques	3
IV.	Pollution du milieu aquatique	5
V.	Conséquences des pollutions sur les écosystèmes aquatiques	5
VI.	Maladies à transmission hydrique	6
VI.1.	Généralités	6
VI.2.	Etiologie	8
VI.3.	Mode de transmission	9
VI.4.	Mécanismes des infections d'origine hydrique	9

Chapitre I : Maladies hydriques d'origine bactériennes

I.	Fièvre typhoïde	14
I.1.	Définition et historique	14
I.2.	Agent responsable	15
I.2.1.	Taxonomie	15
I.2.2.	Habitat	15
I.2.3.	Caractères généraux	15
I.2.4.	Facteurs de virulence	16
I.3.	Transmission	17
I.4.	Épidémiologie	17
I.5.	Physiopathologie	18
I.6.	Signes cliniques	19
I.7.	Diagnostic	20
I.8.	Traitement	21
I.9.	Prévention	22
II.	Choléra	23
II.1.	Définition et historique	23
II.2.	Agent responsable	23
II.2.1.	Taxonomie	23
II.2.2.	Habitat	24
II.2.3.	Caractères généraux	25
II.2.4.	Facteurs de virulence	25
II.2.4.1.	Facteurs de virulence majeurs chez <i>V. cholera</i>	26

II.2.4.2. Facteurs de virulence accessoires chez <i>V. cholerae</i>	26
II.3. Transmission	27
II.4. Épidémiologie	28
II.5. Physiopathologie	30
II.6. Signes cliniques	30
II.7. Diagnostic	31
II.8. Traitement	31
II.9. Prophylaxie	32
III. Gastro-entérites bactériennes	33
III.1. Définition	33
III.2. Principales bactéries responsables des gastro-entérites	33
III.2.1. <i>Escherichia coli</i>	33
III.2.2. <i>Shigella</i>	35
III.2.3. <i>Yersinia</i>	36
III.2.4. <i>Campylobacter</i>	37
III.3. Physiopathologie des diarrhées des gastro-entérites bactériennes	38
III.4. Principales gastro-entérites bactériennes	39
III.4.1. Gastro-entérites à <i>Escherichia coli</i>	39
III.4.1.1. Définition	39
III.4.1.2. Épidémiologie	39
III.4.1.3. Physiopathologie et clinique	39
III.4.2. Shigellose	41
III.4.2.1. Définition	41
III.4.2.2. Épidémiologie	41
III.4.2.3. Physiopathologie	42
III.4.2.4. Signes cliniques	42
III.4.3. Gastro-entérites à <i>Yersinia enterocolitica</i>	43
III.4.3.1. Définition	43
III.4.3.2. Épidémiologie	43
III.4.3.3. Physiopathologie	44
III.4.3.4. Signes cliniques	44
III.4.4. Campylobactériose	45
III.4.4.1. Définition	45
III.4.4.2. Épidémiologie	45
III.4.4.3. Physiopathologie	46
III.4.4.4. Signes cliniques	46
III.5. Diagnostic	47
III.6. Traitement	47
III.7. Prévention	48
IV. Légionellose	49
IV.1. Définition	49

IV.2. Agent responsable	49
IV.2.1. Taxonomie	49
IV.2.2. Habitat	50
IV.2.3. Caractères généraux	50
IV.2.4. Facteurs de virulence	51
IV.3. Transmission	52
IV.4. Épidémiologie	52
IV.5. Physiopathologie	53
IV.6. Signes cliniques	54
IV.7. Diagnostic	54
IV.8. Traitement	55
IV.9. Prévention	56
V. Leptospirose	56
V.1. Définition et historique	56
V.2. Agent responsable	57
V.2.1. Taxonomie	57
V.2.2. Habitat	57
V.2.3. Caractères généraux	57
V.2.4. Facteurs de virulence	58
V.3. Transmission	59
V.4. Épidémiologie	59
V.5. Physiopathologie et clinique	59
V.6. Diagnostic	61
V.7. Traitement	61
V.8. Prophylaxie	62

Chapitre II : Maladies hydriques d'origine virale

I. Poliomyélite	63
I.2. Définition et historique	63
I.2. Agent responsable	63
I.2.1. Classification	63
I.2.2. Structure du virion	64
I.2.3. Propriétés physico-chimiques du virus	64
I.2.4. Antigénicité	65
I.3. Transmission	65
I.4. Épidémiologie	65
I.5. Physiopathologie	66
I.6. Formes cliniques	66
I.7. Diagnostic	68
I.8. Traitement	69
I.9. Prévention	69

II.	Hépatite A	70
II.1.	Définition et mode de transmission	70
II.2.	Agent responsable	70
II.2.1.	Classification et structure du virus	70
II.2.2.	Propriétés physico-chimiques du virus	71
II.3.	Épidémiologie	71
II.4.	Physiopathologie	72
II.5.	Manifestations cliniques	72
II.6.	Diagnostic	73
II.7.	Traitement et prophylaxie	74
III.	Hépatite E	75
III.1.	Définition et historique	75
III.2.	Agent responsable	75
III.2.1.	Classification et structure du virus	75
III.2.2.	Propriétés physico-chimiques du virus	76
III.3.	Transmission	76
III.4.	Épidémiologie	77
III.5.	Physiopathologie	78
III.6.	Manifestations cliniques	78
III.7.	Diagnostic	79
III.8.	Traitement et prophylaxie	79
IV.	Gastro-entérites virales	80
IV.1.	Définition	80
IV.2.	Principaux virus responsables de gastro-entérites	80
IV.2.1.	<i>Rotavirus</i>	80
IV.2.2.	<i>Adenovirus</i>	81
IV.2.3.	<i>Astrovirus</i>	82
IV.2.4.	<i>Calciavirus</i>	82
IV.3.	Transmission	83
IV.4.	Épidémiologie	84
IV.5.	Physiopathologie	84
IV.6.	Signes cliniques	85
IV.6.1.	Gastro-entérite à <i>Rotavirus</i>	85
IV.6.2.	Gastro-entérite à <i>Adenovirus</i>	86
IV.6.3.	Gastro-entérite à <i>Astrovirus</i>	86
IV.6.4.	Gastro-entérite à <i>Calciavirus</i>	86
IV.7.	Diagnostic	87
IV.8.	Traitement et prophylaxie	87
	Chapitre III : Maladies hydriques d'origine parasitaire	89
I.	Amibiase	89
I.1.	Définition et mode de transmission	89
I.2.	Agent responsable	89

I.2.1. Taxonomie et morphologie du parasite	89
I.2.2. Cycle évolutif	91
I.3. Épidémiologie	91
I.4. Physiopathologie et signes cliniques	92
I.5. Diagnostic	93
I.6. Traitement et prévention	94
II. Giardiase	95
II.1. Définition	95
II.2. Agent responsable	95
II.2.1. Taxonomie	95
II.2.2. Morphologie	96
II.2.3. Cycle évolutif	97
II.3. Transmission	98
II.4. Épidémiologie	98
II.5. Physiopathologie	99
II.6. Signes cliniques	99
II.7. Diagnostic	100
II.8. Traitement	101
II.9. Prophylaxie	101
III. Cryptosporidiose	102
III.1. Définition	102
III.2. Agent responsable	102
III.2.1. Taxonomie et morphologie du parasite	102
III.2.2. Cycle évolutif	104
III.3. Transmission	105
III.4. Épidémiologie	105
III.5. Physiopathologie et signes cliniques	106
III.6. Diagnostic	108
III.7. Traitement et prophylaxie	108
IV. Bilharziose	109
IV.1. Définition et mode de transmission	109
IV.2. Agent responsable	109
IV.2.1. Taxonomie	109
IV.2.2. Morphologie du parasite	110
IV.2.2.1. Vers adultes	110
IV.2.2.2. Œufs	110
IV.2.2.3. Formes larvaires	111
IV.2.3. Hôte intermédiaire	111
IV.2.4. Cycle parasitaire	112
IV.3. Épidémiologie	113
IV.4. Physiopathologie	113
IV.5. Signes cliniques	114
IV.6. Diagnostic	115
IV.7. Traitement	116
IV.8. Prophylaxie	116

Conclusion	117
Références bibliographiques	118

Avant-propos

L'eau est une ressource indispensable à la vie. D'autre part, elle représente la première cause de mortalité et de maladie dans le monde. De nombreux germes infectieux sont ainsi transmis et entraînent une mortalité humaine élevée. Les maladies d'origine hydrique sont des infections essentiellement dues à des bactéries, des virus et des protozoaires. Il peut s'agir de microorganismes pathogènes ou potentiellement pathogènes (opportunistes) et ce en quantité supérieure au seuil d'infectiosité.

Dans ce manuscrit, après quelques généralités concernant les ressources hydriques, leur pollution et ses conséquences, nous évoquerons les principales maladies hydriques d'origine bactérienne, virale et parasitaire ; et nous faisons la lumière sur les agents infectieux responsables de ces pathologies, le mode de transmission des maladies qu'ils engendrent ainsi que leur épidémiologie. Nous approfondirons les physiopathologies, les manifestations cliniques et le diagnostic des principales maladies hydriques représentées. Enfin, nous parlerons des traitements et des mesures d'hygiène à titre individuel et collectif permettant de réduire considérablement la propagation des agents responsables de ces maladies.

Ce polycopié est destiné aux étudiants inscrit en deuxième année Master, Microbiologie Appliquée, premier semestre de l'année universitaire. Le contenu de ce polycopié, correspond au programme officiel de la matière Maladies à Transmission Hydrique. Il a été rédigé dans le but de permettre d'avoir un outil de travail et de référence recouvrant les connaissances qui leur sont demandés.

Figure	Titre	Page
Figure 1	Relation virus-cellule (EL Anbassi <i>et al.</i> , 2010).	11
Figure 2	Distribution géographique de l'incidence des cas de fièvre typhoïde (Crump <i>et al.</i> , 2004).	18
Figure 3	Pays touchés du choléra, 2010-2015 (Source : OMS, 2017).	28
Figure 4	(a) Fixation et (b) rôle de la toxine cholérique (Source : http://www.chu-rouen.fr/ssf/pathol/cholera.html).	30
Figure 5	Cycle intra-cellulaire de <i>Legionella</i> dans le macrophage (Adapté de Cazalet et Buchrieser, 2005).	54
Figure 6	Microscopie électronique à transmission du Poliovirus (x 46500) (Source: http://www.historyofvaccines.org).	64
Figure 7	Physiopathologie des infections à entérovirus du type poliovirus (Thefenne, 2008).	67
Figure 8	Microscopie électronique à transmission du virus de l'hépatite A (x 46 500) (Source: http://www.microbes-edu.org/hépatite A).	70
Figure 9	Virus de l'hépatite E en immunomicroscopie électronique (x163 300) (Castera et Pawlotsky, 2001).	76
Figure 10	Physiopathologie du virus de l'hépatite E dans l'organisme (Thomassin, 2010).	78
Figure 11	Structure du rotavirus (Lorrot <i>et al.</i> , 2005).	81
Figure 12	(a) Kyste et (b) Trophozoïte d' <i>Entamoeba histolytica</i> (X100) (D'après Fotedar <i>et al.</i> , 2007).	90
Figure 13	Trophozoïtes d' <i>Entamoeba histolytica</i> phagocytant des hématies (X100) (D'après Fotedar <i>et al.</i> , 2007).	90
Figure 14	Schéma du cycle de vie d' <i>Entamoeba histolytica</i> (Source : www.dpd.odc.gov/dpdx).	92
Figure 15	Trophozoïte et kyste de <i>Giardia duodenalis</i> (D'après Bussieras et Chermette, 1992).	97
Figure 16	Cycle évolutif de <i>Giardia</i> (Source : www.dpd.odc.gov/dpdx).	98

Figure 17	Photographie au microscope électronique montrant plusieurs stades (marqués par une étoile) de <i>Cryptosporidium</i> dans l'épithélium intestinal d'un mouton (Source : http://www.biosci.ohiostate.edu/~parasite/cryptosporidium.html).	103
Figure 18	Cycle biologique de <i>Cryptosporidium parvum</i> (D'après Ward et Cevallos, 1998).	105
Figure 19	Cycle parasitaire des schistosomes (Source : www.dpd.odc.gov/dpdx).	112

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Répartition en volume et en pourcentage des différentes sources d'eau salée et d'eau douce présentes sur terre (Source : Peter <i>et al.</i> , 2010).	2
Tableau 2	Origines et natures de différentes sources de pollution du milieu aquatique (Source : Hartmann, 2004).	5
Tableau 3	Etiologie des maladies liées à l'eau les plus courantes (Source : Quatunau, 1998).	8
Tableau 4	Tests utilisés dans le diagnostic de la maladie du légionnaire et leurs caractéristiques (Heuner et Swanson, 2008 ; http://cnr.univ-lyon1.fr/).	55

ADEC : *E. coli* à adhérence diffuse.

AEP : Alimentation en eau potable.

Da : Dalton.

DMI : Dose minimale infectieuse.

EAgEC : *E. coli* entéroagrégate.

EHEC: *E. coli* entérohémorragique.

EIEC: *E. coli* entéroinvasive.

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

EPEC: *E. coli* entéropathogène.

ETEC: *E. coli* entérotoxigène.

GEA : Gastro-entérite aigue.

Gm : Gigamètre.

HAVcr : Hepatitis A virus cellular receptor.

IFD : Immunofluorescence directe.

IgG : Immunoglobulines de type G.

IgM : Immunoglobulines de type M.

INSP : Institut national de santé publique.

Kb : Kilobase.

Km : Kilomètre.

LCR : liquide céphalorachidien.

Len : Leptospiral endostatin-like protein.

Lig : Protéines immunoglobulin-like.

Lsa : Leptospiral surface adhesin.

m : Mètre.

MTH : Maladies à transmission hydrique.

NLVs : Norwalk-like viruses.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PCR: Polymérase chain reaction.

pYV : Plasmid for *Yersinia* virulence.

RT : Reverse Transcriptase.

SHU : Syndrome Urémique-Hémolytique.

SLVs : Sapporo-like viruses.

SNC : Système Nerveux Central.

SRO : Sels de réhydratation oraux.

YadA : *Yersinia* adhésine A.

VHA : Virus de l'hépatite A.

VHE : Virus de l'hépatite E.

WHO : World Health organization.

µm : Micromètre.

%: Pour cent.

Introduction générale

I. Eau : source de vie

L'eau est la substance minérale la plus répandue à la surface du globe. Elle constitue l'hydrosphère, il recouvre environ 72% de la surface de la terre. Le volume total d'eau que porte la terre est de 1,4 milliards de km³ ou 1,4 billions de m³ (1,4.1012 m³). De ce volume, 2,53 %, soit 35 millions de km³ (ou 35 Gm³), est de l'eau douce (Tableau 1). La majeure partie de l'eau de la planète est salée et est contenue dans les différentes mers et océans. Une petite partie d'eau salée se retrouve aussi dans des aquifères souterrains (1 %) et dans des lacs (0,006 %) (OMS, 2005).

Non seulement l'eau douce est présente en très faible proportion, mais la plus grande part de cette fraction est inaccessible et est stockée sous forme solide dans les glaciers de l'Antarctique (61,7 % de l'eau douce) et du Groenland (6,7 %), dans les glaciers montagneux (0,12 %), ainsi que dans le pergélisol et le sous-sol (0,86 %). Cette eau est non renouvelable. Par comparaison avec les ressources en énergie, l'eau non renouvelable est parfois qualifiée de « fossile » (Peter *et al.*, 2010).

Une partie de l'eau douce contenue dans les aquifères (30 %) est également non renouvelable, mais une partie est renouvelable quand les aquifères sont alimentées par des rivières ou par les écoulements. Certains aquifères, parfois pourvus d'eau non renouvelable, sont accessibles et sont exploités pour des usages domestiques, agricoles ou industriels, tandis d'autres aquifères sont inaccessibles.

L'eau douce renouvelable se retrouve également dans les rivières (0,006 % de l'eau douce), sous forme d'humidité dans les sols (0,047 %), et dans l'atmosphère (0,04 %) sous forme de vapeur d'eau et de pluie. Une partie de l'eau douce n'est pas renouvelable. La partie renouvelable est définie par le cycle de l'eau (Peter *et al.*, 2010).

A l'heure actuelle, l'utilisation globale de l'eau, en additionnant les usages domestiques, industriels et agricoles, représente le chiffre impressionnant de 250 m³ par an et par habitant (OMS, 2014).

L'eau joue un rôle déterminant dans la vie des être humains, des animaux et des plantes (Avocetien, 2012). Selon l'OMS (2014), qu'environ 2,5 % de l'eau présente sur

terre est de l'eau douce, en bonne partie inaccessible car elle est la plus importante des ressources naturelles qui rendent la vie possible, soutient les écosystèmes et les entreprises de l'homme. L'eau est donc à la fois une ressource stratégique et l'élément de base fondamental nécessaire à une économie saine (Ayéna, 2009). La qualité de l'eau utilisée pour satisfaire ces différents besoins varie d'un usage à un autre (Tchaba, 2012). En revanche, la qualité de l'eau de distribution, est l'enjeu d'une compétition économique, que se livrent à de grands groupes industriels, pour ce que certains nomment « l'or bleu » (Babadjidé, 2011). L'eau constitue une source de vie, mais elle est également source de maladie de part sa dégradation et sa mauvaise gestion.

Tableau 1: Répartition en volume et en pourcentage des différentes sources d'eau salée et d'eau douce présentes sur terre (Source : Peter *et al.*, 2010).

	Volume (10 ³ Km ³)	Pourcentage de l'eau totale (%)	Pourcentage de l'eau douce (%)
Eau totale	1,386 millions	100	-
Eau douce totale	35 000	2,53	100
Océans mondiaux	1,340 millions	96,5	-
Eau salée souterraine	13 000	1	-
Eau douce souterraine	10 500	0,76	30
Glaciers antarctiques	21 600	1,56	61,7
Glaciers du Groenland	2 340	0,17	6,7
Iles arctiques	84	0,006	0,24
Glaciers montagneux	40,6	0,003	0,12
Pergélisol et glace souterraine	300	0,022	0,86
Lacs salins	85,4	0,006	-
Lacs d'eau douce	91	0,007	0,26
Humidité du sol	16,5	0,0012	0,047
Tourbières	11,5	0,0008	0,03
Rivières (flux moyen)	2,12	0,0002	0,006
Dans la matière biologique	1,12	0,0001	0,0003
Dans l'atmosphère (en moyenne)	12,9	0,0001	0,04

II. Ressources hydriques en Algérie

L'Algérie est un pays dont le climat a une dominance aride en été et tempéré humide en hiver. La tranche pluviométrique varie entre 200 à 400 mm/an selon les régions. C'est le Nord du pays qui dispose de la presque totalité des ressources en eaux superficielles et souterraines renouvelables (Taleb, 2006).

Les progrès de la recherche en hydrogéologie et la multiplication des stations de mesures réparties à travers le pays, ont permis au Ministère de l'Hydraulique d'avoir de

nouvelles estimations à partir de l'année 1987. Selon ces nouvelles estimations, les potentialités totales en eau mobilisables dans le pays avoisinent 19,1 milliards de m³ par an, dont 6,7 milliards sous forme d'eau souterraines, soit 30 % et 12,4 milliards en eaux de surface, soit 70 % (Taleb, 2006).

Outre leur faible quantité, les ressources hydriques superficielles sont soumises à des contraintes liées à la nature des terrains et à la fréquence des précipitations. Durant les périodes de pluies, les Oueds qui drainent généralement des régions de collines et de montagnes, s'emplissent d'eaux superficielles qui charrient sur leur passage de grandes quantités de boues (Taleb, 2006).

Les eaux souterraines constituent un capital essentiel pour l'alimentation en eau potable. Par ailleurs, la plupart des nappes souterraines en Algérie sont largement mobilisées et souvent surexploitées ; dans certaines régions à vocation agricole, les nappes ont atteint un seuil critique de pollution chimique. Au Sud du pays, l'essentiel des ressources souterraines est constitué par le système hydrogéologique des eaux fossiles qui sont des eaux non renouvelables. Leur quantité a été évaluée à plus de 4900 milliards de m³ (Benlala, 1995).

En Algérie, une grande proportion des ressources en eau sont polluées par les activités humaines. La dégradation de la qualité des milieux aquatiques, l'explosion démographique et l'urbanisation anarchique, ont favorisé depuis les années 1980, l'écllosion de multiples foyers de maladies à transmission hydrique qui déterminent souvent d'importantes flambées épidémiques estivo-automnales. L'épidémie de choléra qu'a connue l'Algérie en 1986 a causé la mort de 475 personnes. La répercussion financière de cette épidémie est estimée à 01 milliard de Dinars Algérien. Parmi les infections à transmission hydrique retrouvées en Algérie: la fièvre typhoïde, le choléra, les hépatites infectieuses, les dysenteries, la poliomyélite ect (Direction du service de santé, 1998).

III. Écosystèmes aquatiques

Le terme d'écosystème aquatique recouvre une grande diversité de milieux, tous caractérisés par l'omniprésence de l'eau (douce ou salée, vive ou lente) comme tout écosystème, ce sont des ensembles environnementaux structurés dans les quels se produisent des échanges de matière et d'énergie dus aux interactions entre les organismes vivants (biocénose) et leur habitat (biotope) (Ramade, 2003).

Les écosystèmes aquatiques en eau douce peuvent se classer en deux grandes catégories, l'écosystème lentiques (eaux stagnantes) et les écosystèmes lotiques (eaux courantes). Les écosystèmes lentiques se distinguent les uns des autres selon leur taille et leur profondeur, il existe ainsi des anars, des étangs et des lacs. Malgré leurs affluents et confluents ces systèmes restent relativement fermés à la différence des eaux courantes (Ramade, 2003).

Les eaux souterraines et les nappes phréatique alimentées par infiltration de l'eau dans les sols ou du fait de la proximité d'un cours d'eau, connaissent, quant à elles, des conditions biotiques extrêmes (pauvreté en sels minéraux, absence de lumière...).

Les zones humides sont des zones d'eaux stagnantes particulièrement sensibles qui possèdent une faune et une flore riche et généralement thermique. Les écosystèmes lotiques forment des milieux ouverts étroitement liés aux écosystèmes terrestres environnants, les caractéristiques principales des cours d'eau (largeur, quantité d'eau, courant) permettent de distinguer les ruisseaux, des rivières et des fleuves (Ramade, 2003).

Les écosystèmes aquatiques marins présentent une très grande diversité. Les provinces néritiques sont les zones marines partant de la côte et s'étalant généralement sur l'ensemble du plateau continental. D'une profondeur maximale d'environ 200 m, ces provinces présentent des biocénoses riches et diversifiées et sont le lieu d'une intense production biologique reposant sur une forte production primaire (phytoplancton ; végétaux benthiques : thallophytes et phanérogames marines). Les provinces océaniques s'ouvrent au bord du plateau continental pour occuper l'ensemble des masses d'eau marines. La profondeur de la colonne d'eau s'étend de 200 m (bord du talus continental) à plus de 11000 m (fosse océanique) pour une profondeur moyenne mondiale d'environ 4000 m. Les biocénoses benthiques et pélagiques sont généralement moins diversifiées et la production biologique repose principalement sur la production primaire du phytoplancton (Aminot et Kérouel, 2004).

IV. Pollution du milieu aquatique

A cause du cycle de l'eau, les écosystèmes aquatiques sont susceptibles d'être contaminés par des pollutions accidentelles ou chroniques.

En rejetant des effluents contaminés dans le milieu aquatique, les activités humaines, industrielles, agricoles ou urbaines polluant les eaux, trois grandes familles de pollution peuvent être distinguées, la pollution physique, chimique et biologique (Tableau 2) (Hartmann, 2004).

Tableau 2 : Origines et natures de différentes sources de pollution du milieu aquatique (Source : Hartmann, 2004).

Type de pollution	Nature	Origine
Physique	Rejet d'eau chaude	Centrales thermiques, nucléiques.
	M.E.S (matière en suspensions).	Rejets bains, érosion des sols.
Chimique	Matière organique.	Effluents domestiques, agricoles, agroalimentaires.
	Fertilisants (nitrate, phosphate).	Agriculture, lessivage.
	Métaux (cadmium, plomb, aluminium, arsenic).	Industries, agriculture.
	Organochlorés (PCB, Solvants).	Industries.
	Composés organiques de synthèse.	Industries.
	Détergents.	Effluents domestiques.
	Hydrocarbures.	Industries pétrolière, transports.
Biologique	Bactéries, virus, parasites, champignons.	Effluents urbains, agricoles.

V. Conséquences des pollutions sur les écosystèmes aquatiques

Au sein d'un écosystème, l'action d'un polluant est conditionnée par son interaction avec les facteurs abiotiques et biotiques. Toutefois, l'évaluation de ces conséquences potentielles sur l'ensemble de l'écosystème reste délicate et nécessite de considérer différentes échelles spatio-temporelles afin de mieux cerner l'action de ce toxique sur chaque niveau trophique.

Au niveau des populations, les impacts des pollutions peuvent se traduire par une diminution de la densité (abondance) et de la richesse spécifique au sein de l'écosystème. Suite à une pollution, une recolonisation du milieu par des espèces opportunistes tolérantes aux pollutions peut également survenir. Une possible disparition d'espèces, une biodiversité réduite et des modifications de dominance entre les populations sont les principaux impacts qui peuvent survenir et modifier le fonctionnement global de l'écosystème. Ainsi la diminution de l'abondance des consommateurs par rapport à celle des producteurs affecte les relations de dominance dans ces peuplements et peut à terme déséquilibrer l'écosystème (Dodds, 2002).

La pollution de l'eau peut exercer des effets différés dans le temps et lointains dans l'espace, induisant ainsi une nuisance pour les écosystèmes aquatiques. Un écosystème aquatique dispose, comme tout milieu naturel, d'une capacité d'auto-épuration. Cependant, l'importance des apports polluants peut engendrer une saturation de cette capacité. Un apport massif de polluants peut engendrer une catastrophe écologique au niveau de la faune aquatique. L'eau qu'elle soit insuffisante ou de mauvaise qualité peut être une origine de plusieurs maladies qui menacent la vie humaine (Ramade, 2003).

Les maladies hydriques peuvent être classées selon cinq catégories différentes (Quatunau, 1998) :

- Maladies transmises par l'eau ;
- Infections de la peau et des yeux (gale, trachome), dues au manque d'eau ;
- Maladies causées par un organisme aquatique invertébré ;
- Maladies causées par un insecte fourmillant à proximité de l'eau ;
- Infections causées par des mauvaises conditions sanitaires.

VI. Maladies à transmission hydrique

VI.1. Généralités

« Maladies hydriques sont celles contractée par ingestion, par contact direct ou encore les maladies pour lesquelles l'eau est le milieu de vie d'hôtes de larves ou de parasites » (Quatunau, 1998).

Le mot MTH recouvre un large spectre de pathologie d'origine bactérienne parasitaire ou virale dont l'élément commun est le mode de contamination : l'eau.

Ce sont des maladies du péril fécal à allure épidémique, dont la symptomatologie est la plus souvent digestive (diarrhée, vomissements etc...) qui restent encore très répandues et constituent toujours une menace dans les pays pauvres et dont la mortalité est très élevée surtout pour les enfants en bas âge (Ashbolt, 2004).

Les MTH ont connus une véritable évolution liée à la situation climatique du pays aggravée par une sous exploitation des réserves. Véritable problème de santé publique, elles représentent en terme de morbidité les premières maladies notifiées à l'INSP en 1980 l'épidémie de cholera a coûté la vie de 482 personnes en Algérie, En 1990 près de 5 millions d'enfants sont morts des MTH dans le monde selon l'OMS. Le taux d'incidence global moyen des maladies hydriques est de 35 cas par 100 000 habitants (OMS, 2005).

L'OMS (2014) estime que l'eau sale est à l'origine de 9,1% des maladies et de 6% des décès enregistrés chaque année dans le monde. L'eau est à l'origine de moins de 1% de la morbidité dans les pays développés, cette proportion atteint 10% dans les pays en développement. Le chiffre des décès varie de 0,5% pour les pays développés à 8% pour les pays en voie de développement.

En 2009, 2,6 milliards de personnes, soit la moitié du monde en développement, n'ont pas accès à une latrine et 1,1 milliard de personnes n'ont aucun accès à une source d'eau salubre. La conséquence directe est que 1,6 million de personnes meurent chaque année de maladies diarrhéiques. Quarante pour cent de ces personnes sont des enfants de moins de cinq ans, vivant pour la plupart dans les pays en voie de développement (OMS, 2014).

Les principaux facteurs générateurs de MTH sont (Ashbolt, 2004) :

- Une urbanisation rapide, un contexte démographique et géographique favorable ;
- Une absence de conformité du réseau d'AEP favorisée par l'insuffisance des contrôles techniques des services de l'hydraulique;
- Approvisionnement en eau potable insuffisant ;
- un traitement et une surveillance de l'eau destinée à la consommation humaine peu ou mal connus.

VI.2. Etiologie

Les agents causaux fréquemment des maladies véhiculées par l'eau sont classés en grands groupes : bactériens, viraux, protozoaires et helminthes (Tableau 3).

Tableau 3 : Etiologie des maladies liées à l'eau les plus courantes (Source : Quatunau, 1998).

Groupe d'agent causal	Maladies	Micro-organisme responsable	Voie de transmission habituelle
Bactérien	Fièvre typhoïde et paratyphoïde	<i>Salmonella typhi</i> et paratyphi	Homme-matière fécale-aliments et/ou eau- homme
	Shigellose	<i>Shigella</i> sp.	Homme-matière fécale (mouches)-aliments et/ou eau- homme
	Choléra	<i>Vibrio cholerae</i>	Homme-matière fécale-aliments et/ou eau- homme
	Gastroentérite aigue	<i>Escherichia coli</i>	Homme-matière fécale-aliments et/ou eau- homme
Viral	Hépatite	Virus de l'hépatite A Virus de l'hépatite E	Homme-matière fécale-aliments et/ou eau- homme
	Poliomyélite	Virus de la polio	Homme-matière fécale- eau-homme
	Gastroentérite aigue	Rotavirus	Homme-matière fécale-aliments et/ou eau- homme
Protozoaire	Amibiase	<i>Entamoeba histolytica</i>	Homme-matière fécale-aliments et/ou eau- homme
	Giardiase	<i>Giardia lamblia</i>	Homme-matière fécale-aliments et/ou eau- homme
Trématode	Bilharziose	<i>Schistosoma</i>	Homme- eau-mollusque-homme

Les réservoirs des agents infectieux peuvent être des animaux et/ou des êtres humains (Ashbolt, 2004) :

- Porteurs malades ;
- Porteurs convalescents ;
- Porteurs chroniques ;
- Porteurs sains (asymptomatiques).

Les agents infectieux responsables des MTH doivent (Ashbolt, 2004) :

- Être potentiellement pathogènes ;
- Garder leur viabilité dans l'eau ;
- Atteindre une dose infectieuse.

La dose infectieuse ou dose infectante est le nombre de micro-organismes capables de déclencher une maladie. Elle se diffère d'une espèce à une autre, elle est déterminée sous le nom DMI = Dose Minimale Infectante. C'est une dose qui est fixée probablement suite à des expériences sur des volontaires de bonne santé qui recevront une alimentation contaminée expérimentalement par différentes doses du micro-organisme testé. La lecture est basée sur l'observation de la fréquence de l'apparition des symptômes exemple : Sur 100 volontaires, s'il ya un déclenchement des troubles chez 50 individus (50 %), c'est la DMI₅₀ (Schmid-Hempel et Frank, 2007).

La DMI varie en fonction de (Schmid-Hempel et Frank, 2007) :

- L'état de l'individu (état de santé, age...);
- La virulence de la souche ;
- La modalité d'introduction.

VI.3. Mode de transmission

Les maladies hydriques sont transmises par plusieurs voies dont les principales (Quatunau, 1998):

- La voie digestive : par absorption d'eau contaminée (ou aliment) par des déchets humains (ou animaux) contenant différents types d'agents pathogènes,
- La voie respiratoire : par inhalation des aérosols contaminées exemple : les pommes de douches peuvent disperser dans l'atmosphère des pathogènes (*Legionella...*);
- La voie cutané-muqueuse : concerne surtout les pathologies de baignade. Cette voie incluse aussi la voie oto-rhino-laryngologique.

VI.4. Mécanisme des infections d'origine hydrique

La majorité des MTH sont des infections intestinales où le micro-organisme (bactérie, virus ou protozoaire) doit coloniser un des étages du tube digestif, superficiellement (bordure de brosse), ou après pénétration (entérocyte, ganglions mésentériques). Ce processus de colonisation peut être prédominant et suffisant pour provoquer des altérations cellulaires ou tissulaires objectivées par des troubles et des signes cliniques (Prescott *et al.*, 1999).

- **Infections bactériennes**

En fonction du site de colonisation et l'élaboration des toxines, les infections bactériennes sont classées en (Quatunau, 1998):

1. Infections de type sécrétoire : dominées par la production d'une toxine comme c'est le cas avec *Vibrio cholerae* et les *E. coli* entérotoxigènes. Ces bactéries adhèrent à la muqueuse de l'intestin grêle (jejunum) qu'ils colonisent, sans provoquer d'altération et sans la pénétrer ; c'est la toxine qui après internalisation, provoque une diarrhée sécrétoire ;
2. Infections de type adhérent : les bactéries adhèrent si fortement aux entérocytes intestinaux, qu'elles détruisent localement la bordure en brosse et induisent des altérations cellulaires ; les *E. coli* des gastro-entérites infantiles, ou entéropathogènes et *E. coli* entérohémorragiques, en sont les agents responsables. Ces bactéries produisent des toxines apparentées à la toxine de SHIGA ;
3. Infections de type invasif : les bactéries non seulement adhèrent à la muqueuse intestinale (côlon), mais pénètrent dans les cellules épithéliales de la muqueuse ; elles s'y multiplient et provoquent des ulcérations, des abcès et du pus ; elles ne pénètrent qu'exceptionnellement dans le tissu conjonctif chorionique sur lequel repose l'épithélium. Ces bactéries élaborent la toxine SHIGA qui tue les cellules par inhibition de la synthèse protéique. *Shigella* et *E. coli* entéro-invasives suivent ce mécanisme dominé par le pouvoir de pénétration puis de multiplication intracellulaire ;
4. Infection de type transloquant : caractérisé par une pénétration encore plus profonde des tissus. Les bactéries, en effet, ne font que transiter dans les entérocytes qu'elles infectent. Elles envahissent puis prolifèrent dans la lamina propria et les ganglions mésentériques. *Salmonella*, *Yersinia* et *Campylobacter* suivraient d'une façon assez générale ce mode d'invasion.
5. Infection de type disséminant : à partir de l'envahissement lymphatique, certaines espèces bactériennes comme *Salmonella typhi* et *Salmonella paratyphi* se disséminent dans le courant sanguin, par la voie du canal thoracique, c'est l'invasion systémique.

- **Infections virales**

Il y a plusieurs niveaux d'interaction entre les virus et les cellules qu'ils infectent (Fig. 1). Ces interactions complexes ont pour conséquence différents types de pathologies selon les virus, le type d'organes atteints et selon la réponse immunitaire de l'hôte (Pasquier *et al.*, 2013).

Nombreuses infections virales sont éradiquées par l'organisme, tandis que La diffusion des virus dans l'organisme se fait par voie lymphatique : ce sont les macrophages qui véhiculent les virus jusqu'aux tissus, organes lymphoïdes périphériques proches de la porte d'entrée (ganglions, amygdales, plaques de Peyer...). La diffusion aux ganglions est essentielle puisqu'ils vont être le site d'une réplication virale permettant une amplification du nombre de virus qui vont pouvoir diffuser par voie sanguine (Pasquier *et al.*, 2013).

La virémie définit la présence de virus dans le sang, soit sous forme de particules virales libres dans le plasma (poliovirus...), soit sous forme associée aux leucocytes aux macrophages, aux lymphocytes et aux érythrocytes. La virémie est maintenue par la réplication dans d'autres organes qui ont été infectés. De nombreux virus peuvent se multiplier dans le foie, la rate, la moelle, les endothéliums des vaisseaux. La virémie peut aussi être entretenue par une réplication virale au sein des leucocytes eux-mêmes, d'autres persistent et peuvent induire des maladies chroniques, voire des cancers (Pasquier *et al.*, 2013).

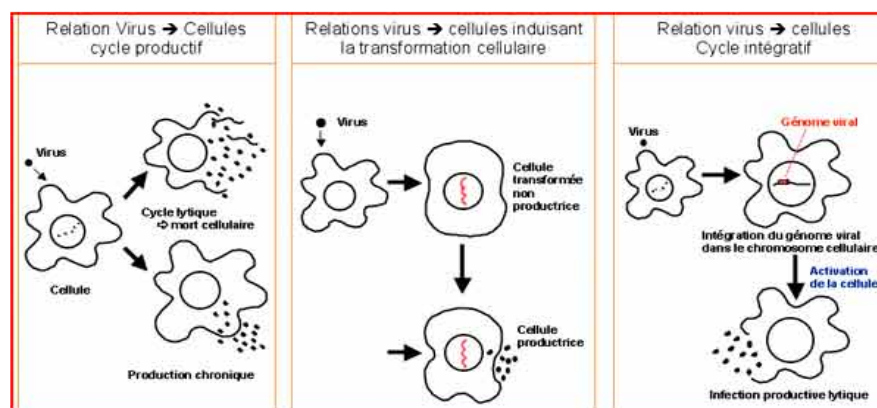


Figure 1 : Relation virus-cellule (EL Anbassi *et al.*, 2010).

Les voies sanguine et lymphatique vont permettre l'acheminement des virus vers l'organe-cible qui peut être : les intestins, la peau, le système nerveux, les poumons, le foie, etc.

L'excrétion de virus par l'organisme infecté constitue la dernière étape du cheminement des virus dans l'organisme. Les objectifs sont la contamination d'autres sujets : pour le maintien de la survie des virus dans la population (maintien de la chaîne épidémiologique) (Pasquier *et al.*, 2013).

La majorité des infections virales sont aiguës. L'exemple type est celui des gastro-entérites qui aboutissent après plusieurs jours de manifestations cliniques (liées à la fois à la réplication virale et à la réponse immunitaire) à l'éradication de l'infection avec une immunité protectrice définitivement établie contre le type de virus en cause. L'évolution des maladies virales aiguës dépend de la virulence du virus et de l'hôte. Les réactions de défense sont différentes d'un sujet à l'autre qu'elles soient spécifiques ou non spécifiques. Nombreuses infections virales aiguës sont asymptomatiques : la réplication virale peut passer totalement inaperçue. Seule la présence d'anticorps révèle la trace de l'infection (Pasquier *et al.*, 2013).

Les infections latentes sont observées pour les virus capables d'intégrer leur génome viral dans le génome cellulaire. Plusieurs mécanismes de réactivation des génomes viraux induisent une nouvelle réplication virale dans l'organisme à l'origine d'infections récurrentes différentes selon les virus en cause (EL Anbassi *et al.*, 2010).

Au cours des infections chroniques, le virus persiste et la réplication virale se poursuit malgré la réponse immunitaire qui s'avère insuffisante (ex : hépatite B chronique). La balance avec la réponse immunitaire est en faveur du virus ; cependant, même après plusieurs années le phénomène peut basculer et la réplication virale s'arrêter (Pasquier *et al.*, 2013).

- **Infections parasitaire**

Autrefois réservé aux protozoaires ou métazoaires induisant une parasitose, le terme « parasite » désigne aujourd'hui tous les organismes qui puisent au moins une partie de leurs ressources auprès d'un autre organisme, appelé hôte. Ceux-ci sont répartis entre micro- et macroparasites, selon leur taille et, bien que de façon moins systématique,

selon la possibilité ou non d'une multiplication rapide au sein de l'organisme hôte (Guiserix, 2012).

Une fois introduit dans l'organisme hôte, le parasite doit encore l'envahir et y persister afin de s'y développer, éventuellement s'y reproduire, et, lorsque cela est possible, se créer de nouvelles occasions de transmission. Cette étape, qui correspond à l'infection à proprement parler, nécessite pour le parasite de contrer efficacement les défenses de l'hôte. Celles-ci seront abordées ici uniquement comme les stratégies de l'hôte permettant d'éviter l'infection ou la maladie (Guiserix, 2012).

Pour échapper aux mécanismes de défense, les parasites modifient régulièrement le manteau de protéines qui les couvrent. Ainsi, les anticorps produits en réponse à la présence de parasites avec un premier type de manteau ne reconnaissent plus les parasites possédant le second type de manteau. L'organisme doit donc produire d'autres anticorps spécifiques à ce nouveau manteau et à tous les autres qui apparaîtront. De cette manière, il reste toujours des parasites qui échappent au système immunitaire et qui survivent (Recker *et al.*, 2004).

Pour augmenter ses chances de transmission, un parasite a plutôt intérêt à ce que son hôte vive suffisamment longtemps. En effet, quand le système immunitaire réagit trop fort à une infection, les mécanismes de protection se retournent contre ses propres cellules, ce qui a des effets délétères sur la santé et peut entraîner la mort de l'hôte. Pour que cette issue fatale survienne le plus tard possible, certains parasites arrivent à moduler le système immunitaire afin qu'il ne réagisse pas excessivement (Alizon et van Baalen, 2008).

Chapitre I :
Maladies hydriques
d'origine
bactérienne

I. Fièvre typhoïde

I.1. Définition et historique

La fièvre typhoïde est une infection bactérienne systémique à point de départ lymphatique mésentérique. Elle est causée par une entérobactérie strictement humaine : *Salmonella enterica*, sérotype Typhi et Paratyphi A, B et C.

Cette salmonellose, dite « majeure », est à différencier des salmonelloses dites « mineures » ubiquitaires, animales et humaines, responsables de gastroentérites le plus souvent bénignes et dont les sérotypes, les plus fréquemment impliqués, sont *Salmonella enterica* sérotype Typhimurium et *Salmonella enterica* sérotype Enteritidis (Ansart et Garré, 2008).

- En 1813, PETIT et SERES ont donné la description clinique de la fièvre Typhoïde dont Sir William JENNER a apporté la définition, au milieu du 19^{ème} Siècle. Karl J. EBERTH a ensuite été le premier à isoler le micro-organisme à l'origine de la maladie en 1880, fournissant ainsi les bases d'un diagnostic définitif (Le Minor et Véron, 1989).
- En 1884, GAFFKY a réussi à cultiver l'agent responsable de la fièvre typhoïde dans les coupes histologiques de ganglions lymphatiques et de rate d'un malade mort de fièvre typhoïde.
- En 1896 ACHARD et BENSUAUDE ont découvert le bacille paratyphique A et dans la même année WIDAL Fernand a découvert le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde (Le Minor et Véron, 1989).
- En 1897, WIDAL et NOBECOURT ont identifié le bacille paratyphique B.
- En 1897, Edward WRIGHT ALMROTH a découvert le vaccin de la fièvre typhoïde qui a été développé par la suite, en 1909, par Frederick RUSSEL. Ce médecin de l'armée américaine a pu généraliser, 2 ans plus tard, la vaccination anti-typhoïdique sur toute l'armée américaine (Hutin et al., 1997).
- En 1935 Reilly montre le rôle du système nerveux neurovégétatif dans la pathogénie de la fièvre typhoïde.
- En 1948, le chloramphénicol a été découvert et il a permis de réduire sensiblement la mortalité (Hutin et al., 1997).

I.2. Agent responsable

I.2.1. Taxonomie

Les salmonelles appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae*. La nomenclature du genre *Salmonella* a évolué depuis la classification de Kauffman-white fondée sur l'identification sérologique des antigènes somatiques O, flagellaires H et de capsule Vi auxquels les données biochimiques et moléculaires (hybridation de l'ADN) ont été compilées (Patrick et Weill, 2007).

En 2004, deux espèces étaient distinguées : *Salmonella enterica*, espèce majoritaire, divisée en 6 sous-espèces (*enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae*, *indica*), elles-mêmes comprenant plusieurs sérotypes, et *Salmonella bongori* espèce rare (Popoff et al., 2004).

La seule espèce (99.5 % des cas) de salmonelle pathogène pour l'homme est *Salmonella enterica* : la fièvre typhoïde est due aux sérotypes *Typhi* (*S. Typhi*), et *Paratyphi* A, B et C.

I.2.2. Habitat

Les salmonelles sont plus spécifiquement adaptées à l'homme, aux mammifères (rongeurs), aux oiseaux (volailles) et aux animaux à sang froid (reptiles). *Salmonella typhi* et *S. paratyphi* A et C ont un réservoir strictement humain, alors que le *S. paratyphi* B est ubiquitaire (retrouvé chez les mammifères et les volailles). (Farmer et Kelly, 1991).

I.2.3. Caractères généraux

Les salmonelles appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae*, et ont donc les caractères morphologiques, culturels et métaboliques des bactéries de cette famille.

Les entérobactéries se définissent par les caractères suivant (Brenner et al., 2000) :

- Bacilles à Gram négatif (2 à 4 microns de long sur 0,4 à 0,6 microns de large) ;
- Mobiles avec ciliature péritriche ou immobiles (Toutes les salmonelles, excepté *S. gallinarum-pullorum*, sont mobiles par une ciliature péritriche) ;
- Poussant sur milieux de culture ordinaires ;
- Aéro-anaérobies facultatifs ;
- Fermentant le glucose avec ou sans production de gaz comme *S. typhi* ;
- Réduisant les nitrates en nitrites ;

- Ne produisant pas d'oxydase.

De nombreux caractères biochimiques sont communs à toutes les salmonelles et permettent de porter le diagnostic de genre. Cependant, certains sérotypes possèdent des caractères particuliers. En outre, pour un même sérotype, il peut exister des variations biochimiques.

Les salmonelles sont oxydase négatives, indole négatives urée négatives, produisent du gaz en présence du glucose (sauf *S.typhi* et *S.gallinarum pullorum*), se cultivent en présence de citrate comme seule source de carbone, produisent de l' H_2S (sauf *S. paratyphi A*) et possèdent une ornithine décarboxylase (sauf *S. paratyphi A*). Ces caractères sont indispensables au diagnostic bactériologique ; un autre caractère biochimique est très utile, c'est l'absence de l'acidification du lactose. Ce caractère permet le repérage des colonies dans la coproculture. Il existe des mutants porteurs des plasmides lactose positif.

Comme les Entérobactéries, les salmonelles possèdent plusieurs types d'antigènes utilisés pour la classification et en diagnostic: l'antigène O, l'antigène H et l'antigène Vi (figure 6). L'antigène O correspond à la partie externe du lipopolysaccharide (Antigène de paroi). L'antigène H ou l'antigène flagellaire; les flagelles sont les structures permettant à la bactérie de se mouvoir. Ces polymères de flagelline permettent l'agglutination rapide et l'immobilisation des bactéries via l'utilisation d'anticorps anti-H. Chez *Salmonella*. L'antigène Vi ou l'antigène d'enveloppe est le seul antigène capsulaire connu chez *Salmonella*. Cet antigène, d'intérêt diagnostique, masque l'antigène O, rendant les bactéries « O-inagglutinables ». L'antigène Vi n'est rencontré que chez un nombre limité de sérotypes : *S. Typhi*, *S. Paratyphi C* et *S. Dublin* (Achtman *et al.*, 2012).

I.2.4. Facteurs de virulence

Salmonella dispose d'un arsenal de facteurs de virulence jouant un rôle à différentes étapes du processus infectieux. Pour interagir avec la cellule-hôte, les salmonelles vont mettre en jeu des facteurs d'attachement, de pénétration et de survie intracellulaire.

- Fimbriae ou pili : Pour s'attacher aux cellules, les salmonelles disposent de structures de surface filamenteuses nommées fimbriae ou encore pili. Ces structures longues de 0,5 à 10 μm et larges de 2 à 8 nm sont des polymères de fimbrines. Les protéines intervenant dans la biosynthèse de ces fimbriae sont codées par plusieurs gènes organisés en opéron (Baumler *et al.*, 1996).

- Lipopolysaccharide : Le LPS est un constituant majeur de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Il est constitué de trois parties: (i) le lipide A, région proximale hydrophobe constituée d'un squelette de glucosaminyl-B-(1->6)-glucosamine substitué avec six ou sept résidus d'acides gras saturés, (ii) le core oligosaccharidique et (iii) l'antigène O en région distale, partie hydrophile. Ce glycolipide immunogène est présent à la surface de la bactérie et peut se présenter sous différents aspects : lisse (« LPS-smooth ») ou rugueux (« LPS-rough »).
- Îlots de pathogénicité (PAI) : appartiennent plus largement à la famille des îlots génomiques. Les îlots génomiques acquis par transfert horizontal sont distingués du chromosome propre à la bactérie réceptrice, qui est le « coeur » du génome. Ils sont généralement proches d'un gène codant un ARNt et flanqués par des séquences répétées directes. Ils peuvent également porter des gènes codant des facteurs de mobilité génétique comme des transposases ou des intégrases (Dobrindt *et al.*, 2004).

I.3. Transmission

La fièvre typhoïde est, par excellence, la maladie du péril fécal. La transmission peut être directe interhumaine, mais le plus souvent indirecte à partir d'aliments (ou d'eau) contaminés. La contamination directe joue un rôle restreint dans la propagation de la maladie (environ 5%). La contamination est très souvent indirecte. En effet, quoique relativement fragiles, les bacilles typho-paratyphiques survivent quelques temps dans le milieu extérieur et diffusent avec facilité. L'eau est le vecteur fondamental des salmonelles émises par les porteurs. Les aliments (Coquillages, lait cru, fruits et légumes) sont le plus souvent infectés et peuvent également provoquer la fièvre typhoïde. Les mouches par leur rôle de vecteur, transportent les germes des matières fécales humaines aux aliments (Morand et Stahl, 1992).

I.4. Épidémiologie

Le nombre d'infections causées par *Salmonella enterica* est estimé à plus de 120 millions de cas par année et plus de 350 000 morts, toutes souches confondues (Buckle *et al.* 2012). De ce nombre, environ 27 millions de cas et 200 000 morts sont causées par des souches typhoïales (sérovars Typhi et Paratyphi principalement) (Crump *et al.* 2004). Le dernier rapport mondial sur l'incidence des cas de fièvre typhoïdes date de la dernière

décennie. Seule l'Europe de l'ouest, l'Australie et l'Amérique du nord sont somme toute épargnées par la fièvre typhoïde alors que les pays en développement à faible niveau d'hygiène comme l'Afrique, Amérique du Sud, le sud de l'Asie et les Philippines sont les régions endémiques les plus touchées (Fig. 2).

Le risque de contracter une fièvre typhoïde ou paratyphoïde semble varier en fonction de la région géographique visitée. Actuellement, le sous-continent indien est la région à plus fort risque de contamination. Le risque global pour un voyageur y est 18 fois plus élevé que dans n'importe quelle autre région géographique (Connor and Schwartz, 2005).

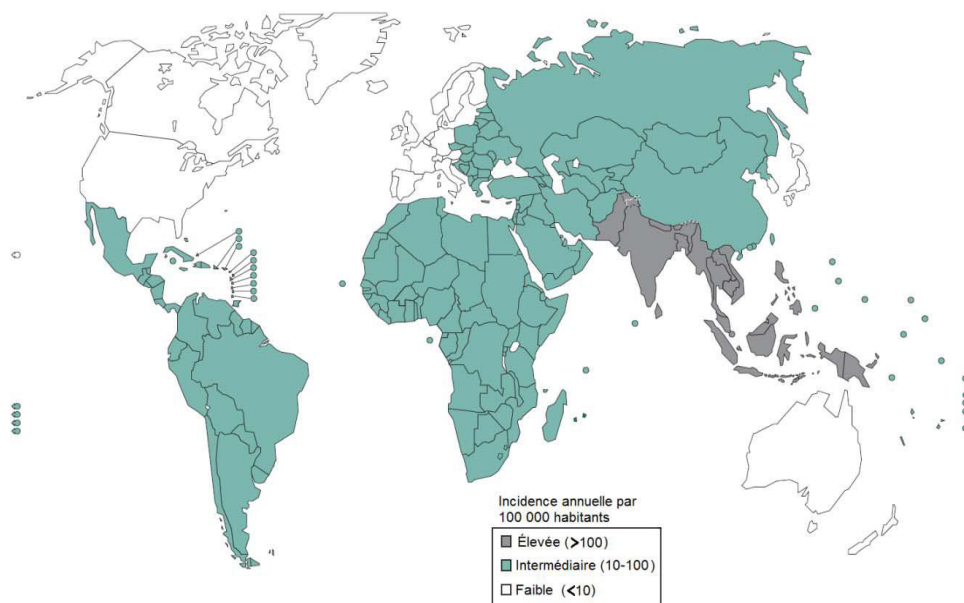


Figure 2 : Distribution géographique de l'incidence des cas de fièvre typhoïde (Crump *et al.*, 2004).

1.5. Physiopathologie

Le risque de maladie, après ingestion d'un produit contaminé, dépend de la virulence de la souche bactérienne, de l'importance de l'inoculum bactérien et du statut immunitaire de l'hôte. La dose infectante minimale est estimée chez le volontaire sain à 10^5 bactéries ; en fait ; un inoculum lourd (10^7) est nécessaire pour induire régulièrement une infection chez un sujet immunocompétent. Cette dose conditionne la durée de la période d'incubation et la gravité des signes cliniques. Un inoculum initialement faible (10^3) peut devenir infectant lorsque le pH gastrique est élevé : prise d'anti- H_2 , âges

extrêmes de la vie, diminution de la mobilité intestinale (médicaments, diabète), chirurgie gastrique (Ansart et Garré, 2008).

Après ingestion, *Salmonella typhi* gagne l'intestin et colonise la muqueuse de l'iléon terminal. Les cellules M des plaques de Peyer sont probablement le site d'internalisation et de transport aux tissus lymphoïdes sous-jacents (follicules lymphoïdes intestinaux, ganglions de drainage mésentérique). Les bactéries colonisent ensuite le système réticuloendothélial de la rate, du foie et de la vésicule biliaire. Le passage systémique des bactéries à partir des lymphatiques puis du canal thoracique rend compte de la bactériémie, l'hypertrophie des tissus lymphoïdes intestinaux (et notamment des plaques de Peyer) expliquant les douleurs abdominales (Ansart et Garré, 2008).

La typhoïde est donc d'abord une septicémie d'origine lymphatique : d'où une dissémination sanguine progressive rendant compte de la progressivité d'installation des symptômes et de la faible concentration de bactéries dans le sang. Cet état septicémique explique la fièvre, la splénomégalie, les taches rosées lenticulaires et les localisations suppurées secondaires. En outre la lyse bactérienne à l'intérieur des ganglions mésentériques libère une endotoxine dont les effets s'exercent à distance, expliquant le tufos, le dérèglement thermique, le collapsus cardio-vasculaire et les complications digestives (Brusch *et al.*, 2009).

I.6. Signes cliniques

La durée d'incubation varie en fonction de l'inoculum bactérien et du statut immunitaire de l'hôte. Elle est habituellement de 7 à 14 jours (extrêmes : 3-60 jours).

La fièvre typhoïde est classiquement décrite comme évoluant en deux septénaires (Ansart et Garré, 2008):

- Premier septénaire est marqué par une fièvre (30 à 100% des cas), supérieure à 40°C dans 50% des cas, un syndrome pseudogrippal (céphalée 43-90%) et frisson (45%).
- Deuxième septénaire : des troubles digestifs sont présents dans 8 à 79% des cas : constipation plus fréquente que la diarrhée, classiquement «jus de melon», douleurs abdominales avec sensibilité accrue de la fosse iliaque droite. La classique dissociation de la fréquence cardiaque et de la température est aspécifique (17-50%). Une hépatomégalie est palpée dans 50% des cas et une

splénomégalie dans 23 à 65% des cas. Le typhos s'exprime par une obnubilation diurne contrastant avec une insomnie nocturne.

Les taches rosées lenticulaires (5 à 30% des cas) sont des macules de 2 à 4 mm de diamètre, non prurigineuses, siégeant préférentiellement à la base du thorax ou à la partie supérieure de l'abdomen.

Les symptômes peuvent disparaître spontanément, même en l'absence de traitement, en 4 semaines. Une rechute survient chez 10 à 15% des malades.

Un portage chronique, défini par l'excrétion de salmonelles au-delà de 1an surtout dans les selles, exceptionnellement dans les urines, est rapporté dans 1 à 4% des cas.

Chez l'enfant le début de la typhoïde est brutal avec signes abdominaux, méningés ou pulmonaires; la fièvre est plus irrégulière, la diarrhée plus fréquente que la constipation.

Chez le nourrisson, la fièvre typhoïde est rare, et s'exprime le plus souvent par un tableau de gastro-entérite fébrile avec déshydratation aiguë.

Les sujets vaccinés ne sont pas à l'abri de la fièvre typhoïde et leurs symptômes ne sont pas toujours atténués ([Ansart et Garré, 2008](#)).

1.7. Diagnostic

La confirmation du diagnostic de fièvre typhoïde requiert l'isolement de la bactérie dans un liquide ou un tissu biologique en plus des éléments cliniques.

- **Hémoculture**

Salmonella Typhi, *Paratyphi A*, *B* ou *C* sont isolés par hémoculture chez 30 à 90 % des patients présentant une fièvre typhoïde clinique, la sensibilité diminuant avec la durée de la maladie (sensibilité maximale au cours de la première semaine) ([WHO, 2003a](#)).

- **Coproculture**

La coproculture est négative au cours de la première semaine mais elle reste plus longtemps positive que les hémocultures. Sa sensibilité dépend de la quantité de selles mise en culture, et le taux de positivité augmente avec la durée de la maladie. Pour les porteurs chroniques, plusieurs échantillons devraient être examinés, étant donnée la nature irrégulière de l'excrétion ([WHO, 2003a](#)).

- **Sérodiagnostic de Widal et Félix**

Celui-ci vise à mettre en évidence des anticorps (Ac) agglutinants dirigés contre les antigènes (Ag) somatiques O et flagellaires H. Les anti-O apparaissent vers le 8^{ème} jour et les anti-H vers le 10-12^{ème} jour. Bien que demeurant en Afrique un moyen diagnostic sûr et économique, sérodiagnostic de Widal et Félix comporte des insuffisances, car de nombreuses réactions antigéniques croisées sont possibles avec d'autres sérotypes de salmonelloses ou avec d'autres entérobactéries, voire d'autres bacilles à Gram négatif non apparentées ([Olopoenia and King, 2000](#)).

- **Autres tests diagnostiques**

Comme alternative au test de Widal et Félix, il s'est avéré nécessaire de créer de nouveaux tests diagnostiques rapides et fiables. De récentes avancées en biologie moléculaire ont conduit à l'élaboration de plusieurs kits de diagnostic : « IDL tubex® » test, le « TyphiDot® » test, une version plus récente qui est le « TyphiDot-M® » test, ainsi que l' « IgM dipstick® » test. Ces tests sont basés sur la détection des Ac de type IgM et IgG dirigés contre un Ag spécifique de la membrane externe de *Salmonella Typhi* ([Hatta et al., 2002](#)).

- **PCR (Polymerase Chain Reaction)**

C'est actuellement l'examen le plus intéressant en termes de spécificité et sensibilité. Il présente également le grand avantage de permettre un diagnostic très précoce, dans les 5 premiers jours de la maladie, ce qui permet non seulement de réduire la morbidité, la mortalité, l'acquisition du statut de porteur chronique, mais surtout de réduire la transmission de la maladie ([Chaudhry et al., 1997](#)).

1.8. Traitement

- **Antibiothérapie**

L'antibiothérapie fait appel à des molécules actives in vitro sur les salmonelles, ayant une bonne pénétration dans le tissu lymphatique et intracellulaire. Les phénicoles, les aminopénicillines et le cotrimoxazole sont longtemps restés les antibiotiques de référence dans les pays en voie de développement. Après l'émergence de souches multi-résistantes, les fluoroquinolones deviennent le traitement de choix ([Crump et al., 2008](#)).

- La réhydratation, souvent par voie intra veineuse, est impérative pour compenser les pertes liquidiennes secondaires à la diarrhée. Un traitement contre la fièvre (antipyrétique) peut parfois être nécessaire.

1.9. Prévention

L'OMS base la prévention sur 4 principes: l'assainissement des eaux, de la nourriture, l'hygiène publique, et l'éducation sanitaire.

La vaccination par voie orale au moyen du vaccin vivant atténué est disponible : Vaccin antityphoïde, para-typhoïde A et B (vaccin TAB). Ce dernier est actuellement remplacé par le vaccin polysidique Vi pour la voie parentérale et le vaccin Ty21a pour la voie orale ([Ansart et Garré, 2008](#)).

II. Choléra

II.1. Définition et historique

Le choléra est une infection intestinale sévère caractérisée par une diarrhée aigue pouvant aboutir sans thérapie de réhydratation adéquate, à une déshydratation mortelle en quelques jours. Le choléra est l'une des trois maladies à déclaration obligatoire selon le Règlement sanitaire international édité par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Le choléra reste une maladie d'importance mondiale, il provoquait déjà des mortalités il y a 1000 ans à cause de 7 pandémies. Elle a été reconnue en 1817 lorsqu'elle s'est étendue depuis le sub-continent indien au Moyen-Orient et à l'est de l'Afrique jusqu'en 1823. La deuxième pandémie envahit, de 1829 à 1851, l'Asie, le Moyen-Orient, l'Europe, l'Afrique et l'Amérique du Nord. La troisième pandémie qui s'est déroulée de 1852 à 1859, outre les régions déjà touchées, atteignit aussi l'Amérique Latine. La quatrième pandémie, de 1863 à 1879, bénéficia de l'ouverture du canal de Suez pour faciliter sa progression. La cinquième pandémie qui se déroula de 1881 à 1896 et envahit tous les continents sauf l'Australie, fut marquée par la découverte de l'agent responsable du choléra, le vibrion cholérique par Robert Koch en 1883 et 1884. La sixième pandémie envahit l'Asie, le Moyen-Orient, et l'est de l'Europe en 1899 et 1923. Elle n'atteignit pas les pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique qui avaient commencé à élever leur niveau d'hygiène (Fournier et Quilici, 2002).

En 2005, plus de 130000 cas de cholera avaient été répertoriés dans le monde, dont 2200 mortels, soit une augmentation de 30% par rapport à 2004. L'Afrique représentait 95% de ces cas déclarés. Nous sommes actuellement dans la huitième pandémie cholérique.

Vibrio cholerae a été la première espèce du genre *Vibrio* à être décrite par Pacini en 1854, mais c'est Koch qui démontre en 1884 que ce germe est bien à l'origine du choléra (Fournier et Quilici, 2002).

II.2. Agent responsable

II.2.1. Taxonomie

Les vibrions appartiennent à la classe des γ -*Proteobacteria* et à la famille des *Vibrionaceae*. Le nombre d'espèces décrites ne cesse de croître passant de 20 espèces identifiées en 2002, à plus de 80 en 2007.

La classification des souches de *V. cholerae* se fait à partir de la caractérisation de l'antigène O (un constituant des lipopolysaccharides LPS de la membrane externe) qui présente une grande diversité sérologique permettant de définir plus de 200 sérogroupes. Certains sérogroupes ont été subdivisés en biotypes. Depuis 1992, un autre séro groupe est apparu au Bengale et au Bangladesh causant des mortalités, il s'agit du serogroupe O139 (Sack *et al.*, 2004).

Depuis la reconnaissance du séro groupe O139, la désignation *Vibrio cholerae* non-O1 et non- O139 a été utilisée pour inclure tous les autres sérogroupes de *V. cholerae* exceptés O1 et O139. Ces souches non-O1 et non-O139 sont occasionnellement isolées de cas de diarrhée bénigne et d'infections extra-intestinales.

Parmi l'espèce *V. cholerae* O1, deux biovars sont distingués : « classique » et « *El Tor* », ce dernier étant capable de provoquer l'hémolyse d'érythrocytes de mouton. Trois sérotypes sont décrits : *Inaba*, *Ogawa* et (plus rarement) *Hikojima*. Les souches du sérotype *Ogawa* expriment les antigènes A et B et une faible quantité de l'antigène C, tandis que les souches *Inaba* expriment uniquement les antigènes A et C. Le troisième sérotype (*Hikojima*) exprime ces trois antigènes mais il est rare et instable (Rudra *et al.*, 1996).

II.2.2. Habitat

A l'état naturel, *V. cholerae* se développe dans les eaux saumâtres (à la fois salées et alcalines), chargées de matières organiques et de plancton. Parmi les réservoirs de *V. cholerae*, des copépodes, des plantes aquatiques, des insectes chironomides et des cyanobactéries. Elle survit pendant 50 jours dans l'eau de mer à 5-10°C, 10-12 jours à 30-32°C, expliquant son existence saprophytique et sa persistance limitée aux zones intertropicales (Halpern *et al.*, 2006).

Grâce à l'acquisition des gènes de la toxine cholérique et d'autres facteurs de pathogénicité, les sérogroupes pathogènes (O1 et O139) de cette espèce ont pu coloniser l'intestin humain. Cela leur a permis d'occuper une nouvelle niche écologique, l'Homme, à côté de leur niche écologique d'origine constituée des eaux côtières et estuariennes. (Fournier et Quilici, 2002).

II.2.3. Caractères généraux

Les vibrios sont des bactéries à Gram négatif, droites ou incurvées, de 0,5 à 1 µm de diamètre sur 1,2 à 3,5 µm de longueur, non sporulées, aéro-anaérobies, à métabolisme oxydatif et fermentatif, le plus souvent oxydase positive, nitrate réductase positive, produisant souvent de l'acétoïne, chimio-organotrophes, fermentant (le plus souvent sans gaz) le D-glucose, souvent capables de croître dans un milieu minéral contenant du glucose comme unique source de carbone et d'énergie et des ions NH_4^+ comme unique source d'azote. Les espèces du genre *Vibrio* sont le plus souvent mobiles en milieu liquide grâce à la présence d'un ou de plusieurs flagelles polaires entourés d'une gaine qui est un prolongement de la membrane externe. Elles peuvent présenter de nombreux flagelles latéraux après culture sur des milieux solides.

Vibrio poussent généralement sur milieu "marine agar". Une gélose TCBS (Thiosulfate Citrate Bile salt Sucrose agar) a été développée pour l'isolement sélectif de *V. cholerae* et de nombreux autres *Vibrio* peuvent également y être cultivés.

II.2.4. Facteurs de virulence

Les souches de *V. cholerae* décrites présentent des statuts de virulence variables avec l'existence de souches non pathogènes et d'autres hautement pathogènes.

Le degré de virulence très variable dans les différents sérogroupes de *V. cholerae*, ainsi que le potentiel de certains sérogroupes a engendré une véritable épidémie dépendant de la présence d'un certain nombre de facteurs de virulence. Parmi ces facteurs, les facteurs de virulence dits « majeurs » qui sont retrouvés spécifiquement chez les sérogroupes O1 et O139 et apparaissent être principalement responsables du caractère hautement pathogène de ces sérogroupes, des facteurs « accessoires » qui caractérisent la variabilité des statuts de virulence des différents sérogroupes de *V. cholerae*, aussi bien O1 et O139, que d'autres sérogroupes responsables localement d'infections plus ou moins graves, mais non létales.

II.2.4.1. Facteurs de virulence majeurs chez *V. cholerae*

- **Toxine cholérique CT**

La toxine cholérique CT (Cholera toxin) de *V. cholerae* est une exotoxine, une protéine toxique excrétée dans le milieu extérieur. La toxine CT est codée par le phage filamenteux CTX Φ , intégré au chromosome I de *V. cholerae*. Cette toxine, dont la masse est de 84.000 kDa est composée de cinq sous-unités B, et d'une sous-unité A (50). Les sous-unités B servent à la fixation de la toxine sur des récepteurs (GM1 ganglioside) situés sur la muqueuse de l'intestin grêle de l'homme. La sous-unité A, est responsable de l'effet toxique. Cette dernière est, quant à elle, composée de deux fractions A1 et A2 reliées par un pont disulfure. Après réduction du pont disulfure, la sous-unité A1 pénètre dans la cellule intestinale pour atteindre sa cible, une protéine membranaire, la protéine Gs. Une fois fixée, elle active une cascade de mécanismes cellulaires impliquant une enzyme, l'adénylate cyclase, et dont la conséquence sera l'altération des transporteurs membranaires de la cellule intestinale (Faruque et Mekalanos, 2003).

- **Toxin-Coregulated Pilus (TCP)**

C'est un facteur de virulence clé dans le processus infectieux de *V. cholerae* à deux titres : il s'agit d'un pilus de type IV, indispensable à la colonisation du tractus intestinal de l'homme; par ailleurs, le TCP sert de récepteur au bactériophage filamenteux CTX Φ , codant pour la toxine cholérique (Tacket *et al.*, 1998).

II.2.4.2. Facteurs de virulence accessoires chez *V. cholerae*

Différents facteurs secondaires ont été décrits chez *V. cholerae*, à la fois dans les sérogroupes O1 et O139, mais également dans les sérogroupes non-O1 et non-O139, responsables d'infections intestinales plus ou moins sévères et du caractère plus ou moins virulent des souches considérées.

- **Autre pilus**

Le pilus mannose-sensitive hemagglutinin (MSHA) semble également jouer un rôle dans la pathogenèse de *V. cholerae* O1 El Tor (Osek *et al.*, 1992). Par ailleurs, le pilus MSHA peut participer à une voie d'entrée TCP-indépendante du phage CTX Φ et du phage satellite RS1 en servant de récepteur au phage filamenteux VGJ Φ (Campos *et al.*, 2003).

- **Toxines de la famille RTX**

La plupart des *V. cholerae* O1 El tor et O139 portent des gènes codant une autre toxine qui appartient à la famille des RTX (repeats in toxin) hémolysine et leukotoxine. La production de RTX est associée chez *V. cholerae* O1 El Tor et O139, à un effet cytopathogène lié à un arrondissement des cellules épithéliales humaines par dépolymérisation des filaments d'actine du cytosquelette (Fullner *et al.*, 2002).

- **Toxine cytolysine/hémolysine**

V. cholerae biotype El Tor, ainsi que la plupart des souches non-O1, produisent une toxine cytolytique sécrétée dans le milieu extérieur : la toxine El Tor cytolysine/hémolysine. Cette toxine présente une activité entérotoxique et apparaît contribuer à la pathogénèse de gastroenterites causées par les souches de *V. cholerae* ne synthétisant pas la toxine cholérique (Nagamune *et al.*, 1996).

- **Endotoxines ou LPS et la capsule**

Par opposition aux exotoxines, les endotoxines regroupent les composés toxiques structuraux de la paroi des bactéries Gram-négatives, appelés lipopolysaccharides (LPS). Les LPS servent notamment de barrière pour protéger les bactéries des stress extérieurs. La toxicité du LPS survient après avoir été libéré par la lyse cellulaire de la bactérie, provoquée par la réponse immunitaire de l'hôte ou par un traitement antibiotique. Cette toxicité repose sur la capacité du LPS à induire l'apoptose de la cellule hôte, ou sur une sur-stimulation du système immunitaire entraînant un choc septique (Foster *et al.*, 2000).

- **Mobilité**

La mobilité est aussi un facteur de pathogénicité important. Plusieurs études ont montré que des mutants non mobiles ne sont pas aussi virulents que les souches parentales (Fournier, 1996).

II.3. Transmission

V. cholerae est transmis par voie orale par les aliments et l'eau contaminés. Au cours du choléra, *V. cholerae* est éliminé pendant 5-10 jours en très fortes quantités (10^9 bactéries / ml) dans les selles aqueuses des patients (parfois 10-20 l/ jour). Les porteurs

sains, très nombreux au cours des épidémies, sont un important vecteur de propagation du choléra (Ali *et al.*, 2015).

II.4. Épidémiologie

Le choléra peut être endémique ou épidémique. Une zone d'endémie du choléra est une zone où des cas de choléra confirmés ont été détectés pendant trois des cinq dernières années, une transmission locale étant établie (ce qui signifie que les cas ne sont pas importés). Par flambée/épidémie de choléra, on entend la survenue d'au moins un cas confirmé de choléra, la transmission locale étant attestée dans une zone où le choléra ne sévit pas habituellement. Dans les pays d'endémie, une flambée peut être saisonnière ou sporadique et le terme de «flambée» s'entend d'un nombre de cas supérieur aux attentes. Dans un pays qui n'est généralement pas touché par la maladie, on entend par «flambée» la survenue d'au moins un cas confirmé de choléra, la transmission locale étant attestée dans une zone où le choléra ne sévit pas habituellement (Pharoah, 2004).

Le nombre de cas de choléra notifiés à l'OMS est resté élevé au cours des dernières années. En 2016, 38 pays ont déclaré un total de 132 121 cas, dont 2420 mortels. Le choléra est grandement lié à la gestion de l'environnement. Il touche donc surtout les pays pauvres où les services d'assainissement et l'approvisionnement en eau potable sont insuffisants, ainsi que les pays en guerre dont les infrastructures peuvent être détruites. De nombreux pays en voie de développement sont touchés, notamment en Afrique et en Asie, mais aussi en Amérique centrale et australe (Fig. 3) (OMS, 2017).



Figure 3 : Pays touchés du choléra, 2010-2015 (Source : OMS, 2017).

- **Sept pandémies sont recensées (Pharoah, 2004):**
 - Première pandémie (1817-1825) : partie de l'Asie elle touche l'Afrique orientale et à partir de 1823 l'Asie Mineure et dans la foulée, la Russie, et l'Europe ;
 - Deuxième pandémie de choléra (1826-1841) : l'épidémie se propage à partir de la Mecque vers l'Égypte puis l'Europe ;
 - Troisième pandémie (1846-1861) : l'épidémie partie de la Chine touche le Maghreb (en particulier l'Algérie) puis l'Europe ;
 - Quatrième pandémie (1863-1876) : elle touche l'Europe du Nord, la Belgique en 1866, puis la France, l'Afrique du Nord et l'Amérique du Sud ;
 - Cinquième pandémie (1883-1896) : l'épidémie diffuse à partir de l'Inde vers l'est et l'ouest sur plusieurs continents ;
 - Sixième pandémie (1899-1923) : à partir de l'Asie, l'épidémie se répand en Russie et de là en Europe centrale et occidentale ;
 - Septième pandémie (depuis 1961) : la septième pandémie, partie de l'Indonésie en 1961, envahit l'Asie (1962), puis le Moyen-Orient et une partie de l'Europe (1965), et s'étend ensuite en 1970 au continent africain, et en 1991 à l'Amérique latine.

En 1992, une nouvelle souche épidémique inconnue jusque-là fut responsable d'une grave épidémie de choléra en Inde et au Bangladesh. Cette souche était apparentée au biovar El Tor et présentait un nouveau sérovar dit O139. Probablement que cette nouvelle souche, implantée à l'état endémique en Inde et au Bangladesh soit à l'origine d'une 8ème pandémie.

- **Épidémies récentes :**

Depuis le début du XXI^e siècle, c'est en Afrique, où le choléra sévit désormais de façon endémique, que la situation est la plus préoccupante aujourd'hui. Une épidémie s'est aussi déclarée à Kaboul après l'occupation américaine de l'Afghanistan ; plus de 2 000 cas étaient recensés dans la capitale afghane en juin 2005. Une épidémie de choléra touche Haïti à l'automne 2010 où, le 25 novembre, il est annoncé 1 500 morts et 23 000 personnes contaminées.

Au Yémen, une épidémie provoque plus de 1 500 morts et au moins 300 000 personnes infectées pour les mois de mai et juin 2017, alors que la situation pourrait sensiblement s'aggraver dans les mois à venir, prévient l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2017).

II.5. Physiopathologie

Les vibrions sont absorbés par voie orale avec l'eau de boisson ou les aliments après contact direct avec des patients ou des porteurs sains. L'acidité gastrique (pH 1,2 à 1,8) est un facteur de défense contre les vibrions cholériques, à fortes doses (charge infectieuse de plus de 100 millions bactéries par ml), *V. cholerae* peut franchir cette barrière et coloniser l'intestin de pH alcalin favorable. Ils ne pénètrent pas dans l'organisme, ils restent attachés à la muqueuse intestinale (au niveau du jéjunum) (Fournier, 1996).

Les bactéries adhèrent intimement à la bordure en brosse des entérocytes par des pili de type IV constitués de la protéine TCP (gène *tcpA*) qui interagissent à des récepteurs inconnus. La toxine cholérique entraîne une fuite d'eau et d'électrolytes. Cette exotoxine se fixe par ses sous-unités au récepteur glycolipidique de la membrane des entérocytes. La sous-unité A active l'adénylcyclase des entérocytes, ceci provoque l'excrétion anormale d'ions sodium et la fuite hydrique d'où les diarrhées caractéristiques du choléra, dont l'intensité peut entraîner la mort par déshydratation (Fig. 4) (Fournier, 1996).

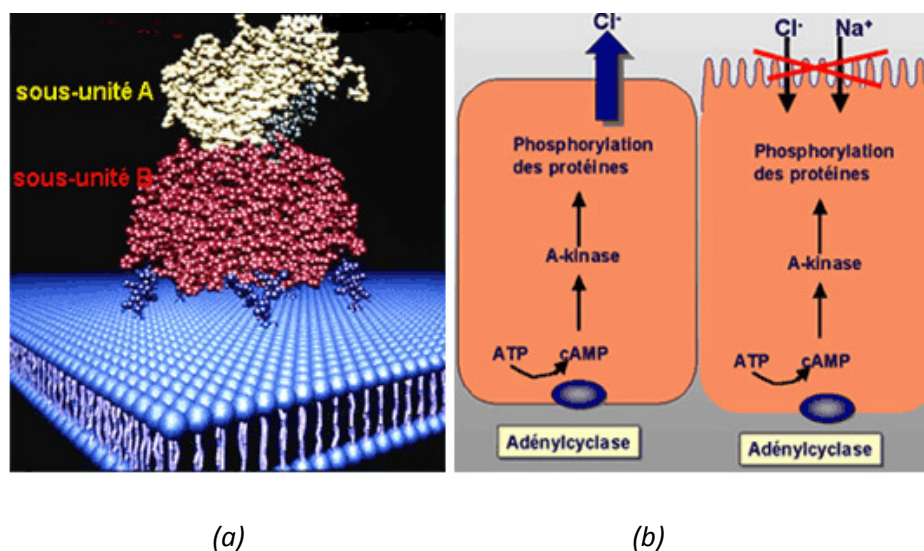


Figure 4 : (a) Fixation et (b) rôle de la toxine cholérique (Source : <http://www.chu-rouen.fr/ssf/pathol/cholera.html>).

II.6. Signes cliniques

La plupart des sujets infectés par *V. cholerae* ne présentent aucun symptôme bien que le bacille puisse être présent dans leurs selles pendant 7 à 14 jours. En cas de maladie,

80 à 90 % des épisodes sont bénins ou modérément sévères et il est alors difficile de les distinguer cliniquement d'autres types de diarrhées aiguës. Moins de 20% des malades développent le choléra typique.

Les symptômes de la forme typique sont essentiellement des diarrhées et des vomissements, apparaissent brutalement. Le signe clinique le plus caractéristique est la diarrhée très abondante, hydrique, pratiquement sans matières fécales, d'odeur fétide et d'aspect grisâtre avec des particules blanchâtres en suspension, décrite sous le terme «eau de riz » (eau obtenue après cuisson du riz). Les vomissements peuvent aussi être abondants, hydriques et alcalins (Sack *et al.*, 2004).

Dans la forme classique chez l'adulte, les pertes hydriques atteignent rapidement 0,5 à 1 litre par heure, entraînant rapidement un tableau de déshydratation sévère. D'autres symptômes peuvent être présents tels que des crampes musculaires et des douleurs abdominales, mais pas de fièvre. Les autres signes du choléra sont secondaires à la déshydratation et varient selon son importance : soif (pertes de 3 à 5% du poids du corps), hypotension, hypotonie oculaire, plis cutanés marqués, altération de l'état général, troubles de la vigilance (à partir de 10%) et coma (Sack *et al.*, 2004).

II.7. Diagnostic

- Le diagnostic exact se fait par culture de germes à partir de selles ou d'écouvillonnage rectal. La culture permet l'identification précise des vibrions, et la réalisation éventuelle d'un antibiogramme (Gueffray, 1996).
- De nouveaux moyens diagnostiques plus rapides deviennent disponibles, comme les tests immunologiques (ELISA) ou de biologie moléculaire (PCR). Il existe aussi des tests très rapides, détectant les vibrions directement dans les selles (tests sur bandelette ; le choléra est confirmé si deux lignes rouges apparaissent sur la jauge, attendu qu'elle est éliminée si seulement une ligne apparaît. Il prend entre 2 et 15 mn pour que le test effectue un diagnostic), mais ces derniers sont encore en cours d'évaluation (OMS, 2017).

II.8. Traitement

Le cholera est une maladie facile à traiter. La majorité des sujets atteints administrant rapidement les sels de réhydratation orale (SRO) peuvent guérir. Jusqu'à 6

litres de SRO peuvent être nécessaires pour traiter une déshydratation modérée chez un patient adulte le premier jour.

Les patients gravement déshydratés présentent un risque de choc et l'administration rapide de liquide par voie intraveineuse s'impose. Un adulte de 70 kg aura besoin d'au moins 7 l de liquide par perfusion, en plus des SRO, pendant son traitement. Ces patients reçoivent également des antibiotiques adaptés pour raccourcir la durée de la diarrhée, diminuer les quantités de liquide de réhydratation nécessaires et écourter la durée de l'excrétion des bacilles de *V. cholerae* dans leurs selles (OMS, 2017).

Le zinc est un important traitement d'appoint chez l'enfant de moins de 5 ans, qui réduit aussi la durée d'une diarrhée et peut prévenir des épisodes ultérieurs de diarrhée aqueuse aiguë due à d'autres causes (OMS, 2017).

II.9. Prophylaxie

La prophylaxie du choléra est basée sur le contrôle de la dissémination du germe et sur la diminution de l'état de réceptivité des sujets sains par la vaccination. Le contrôle de la dissémination se fait par des mesures d'hygiène simple: désinfection des mains du personnel soignant, désinfection par des antiseptiques des selles, des vomissements et des objets contaminés. Des mesures collectives sont aussi indispensables et efficaces: amélioration des conditions sanitaires, de la qualité des eaux de boisson et des installations sanitaires et des habitudes d'hygiène individuelles (Gueffray, 1996).

La vaccination anticholérique chez les voyageurs n'est recommandée que pour les personnes devant intervenir auprès de malades en situation d'épidémie. Elle ne doit cependant jamais se substituer aux mesures d'hygiène citées précédemment. Il existe actuellement 3 vaccins anticholériques oraux (VCO) préqualifiés par l'OMS: Dukoral® (Deux doses confèrent une protection anticholérique pendant deux ans), Shanchol™, et Euvichol® (Deux doses de confèrent une protection anticholérique pendant 3 ans) (OMS, 2017).

III. Gastro-entérites bactériennes

III.1. Définition

La gastro-entérite est une inflammation de la muqueuse de l'estomac ou de l'intestin. Elle entraîne des troubles digestifs aigus, le plus souvent réversibles, tels que la diarrhée, les vomissements, les douleurs abdominales, les nausées et s'accompagne ou non de fièvre (Gofti-Laroche, 2001).

Le « *International Collaboration on Enteric Disease Burden of Illness* » définit un cas de gastro-entérite aigue (GEA) par l'émission de 3 selles liquides ou plus au cours d'une période de 24 heures ou d'au moins un vomissement.

La diarrhée mérite une attention particulière car elle peut conduire à une déshydratation qui constitue un risque vital. Jusqu'aux années 80, cette maladie emportait chaque année 5 millions de personnes dans le monde dont une grande majorité d'enfants. La diffusion de la réhydratation orale dans les pays en voie de développement a permis de réduire la mortalité à 3 millions à l'aube des années 90 (Bern *et al.*, 1992).

III.2. Principales bactéries responsables des gastro-entérites

III.2.1. *Escherichia coli*

Escherichia coli fait partie de la microflore bactérienne normale du tractus digestif des animaux à sang chaud et des êtres humains. Le nom *Escherichia coli* a été donné en hommage aux travaux du pédiatre allemand Théodore Escherich qui décrit pour la première fois, en 1885, le bacille *Bacterium coli* dans des selles de nourrisson (Gouali et Weill, 2013).

Escherichia coli est un bacille Gram négatif le plus souvent mobile appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*. Il fermente le lactose, l'indole et le glucose avec production de gaz. La plupart des souches d'*Escherichia coli* ne sont pas pathogènes. Leur pathogénicité est due à leurs antigènes de surface (Aumaître *et al.*, 2004)

En fonction de leurs caractéristiques sérologiques, de leur virulence, leur interaction avec l'hôte et des signes cliniques, les *Escherichia coli* pathogènes ont été classées en pathotypes ou pathovars. Six pathovars ou groupes sont distingués:

les *Escherichia coli* entéropathogènes (EPEC) premier pathotype créé historiquement, les *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC), les *Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC), les *Escherichia coli* entéro-invasives (EIEC), les *Escherichia coli* entéro-aggrégatives (EAgEC) et les *Escherichia coli* d'adhésion diffuse (DAEC) (Aumaître *et al.*, 2004 ; Gouali et Weill, 2013):

- Les *Escherichia coli* entérotoxigènes (ETEC) produisent après colonisation une toxine thermostable (ST) et une autre thermolabile (LT) proche de celle de *Vibrio cholerae*;
- Pour les *Escherichia coli* entéro-invasifs (EIEC) c'est un plasmide de virulence qui code pour l'invasion des cellules épithéliales. L'invasion est précédée d'une diarrhée aqueuse engendrée par une entérotoxine ;
- Les *Escherichia coli* entéropathogènes (EPEC) sont capables d'engendrer des phénomènes d'attachement et d'effacement (A/E) sans le concours d'une toxine, ce qui permet de les distinguer des ETEC ou des EHEC ;
- *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC) soit *E. coli* O157:H7 constitue l'un des six pathovars de l'espèce *Escherichia coli* le plus redoutable. Cette souche a été identifiée pour la première fois en 1982 lorsqu'elle a été associée à deux éclosions de diarrhée sanglante et de crampes abdominales d'origine alimentaire. Depuis elle est considérée comme un des germes pathogènes émergents responsables d'épidémies d'origine alimentaire (la plus récente est celle due à *E. coli* O104:H4 en mai 2011, en Allemagne puis en France). La pathogénie des EHEC est liée à plusieurs facteurs de virulence : gène d'A/E *eae*, production de cytotoxines (appelées vérotoxines car produisant un effet cytopathogène sur les lignées de cultures cellulaires Vero). Ces vérotoxines sont également appelées Shiga like toxine (Stx) du fait de leur parenté avec celles produites par *Shigella dysenteriae* que l'on appelle les Shiga-toxines. Les *Escherichia coli* entérohémorragiques appelés verotoxin-producing *E. coli* (VTEC) ou Shiga-toxines producing *E. coli* (STEC) produisent également des hémolysines codées par le gène *ehxA*. Les infections humaines causées par les EHEC peuvent avoir pour origine la consommation d'aliments ou d'eau contaminées, la transmission interhumaine ou le contact avec des animaux, notamment les bovins.

- Les souches d'*Escherichia coli* entéro-aggrégatives (EAgEC) et les *Escherichia coli* d'adhésion diffuse (DAEC) possèdent des caractéristiques particulières d'adhésions augmentant leur virulence.

III.2.2. *Shigella*

Bacille Gram négatif, les Shigelles sont ainsi nommées en l'honneur du bactériologiste japonais Kiyoshi Shiga (1870-1957) qui découvrit l'agent de la dysenterie bacillaire en 1897 au cours d'une grave épidémie au Japon. Cette épidémie toucha plus de 90 000 personnes avec un taux de mortalité > 20 %.

Les shigelles appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae*, ce sont des pathogènes strictes des humains et sont sous forme de courts bâtonnets de 2 à 3 µm de long, immobiles, aflagellés, non encapsulés. Leur température optimale de croissance est de 37°C en milieu aéro ou anaérobie. Elles sont peu résistantes en milieu extérieur, ne produisent pas de gaz lors de la fermentation du glucose et ne dégradent pas le glucose (Xavier *et al.*, 2007).

La propagation de *Shigella* s'effectue par voie féco-orale directe interhumaine du malade à son entourage par les mains sales. L'eau de boisson contaminée et les aliments souillés (lait, crèmes glacées, salades, produits carnés, etc.) par des déjections contenant *Shigella* représentent l'autre source traditionnelle de contamination, dite indirecte (Aumaître *et al.*, 2004).

Les shigelles ne possèdent que les antigènes somatiques O. L'absence d'antigènes H est due à leur immobilité. Cet antigène O est essentiel au sérotypage des shigelles. Elles sont divisées en 4 sérogroupes avec près de 40 sérotypes (Prescott *et al.*, 1999):

- *Shigella dysenteriae* responsable de diarrhées sévères et constitue le sous-groupe A (15 sérotypes) ;
- *Shigella flexneri* : représentée par le sous-groupe B, elle semble moins virulente mais peut donner des diarrhées sévères (8 sérotypes et 15 sous-types);
- *Shigella sonnei* symbolisé par le sous-groupe D à l'origine de diarrhées aiguës fébriles (1 unique sérotype) ;
- *Shigella boydii*, répandue en Asie du Sud-est de virulence intermédiaire entre *Shigella flexneri* et *Shigella sonnei*.

Les shigelles induisent la production de trois entérotoxines différentes (Xavier *et al.*, 2007):

- *Shigella* entérotoxine 1 (SHET-1) présente chez *Shigella flexneri* 2a et rarement dans les autres sérotypes ;
- *Shigella* entérotoxine 2 (SHET-2) trouvée dans tous les sérotypes ;
- Shiga-toxine, la plus puissante et la mieux caractérisée. Cette Shiga-toxine exerce une action entérotoxinique, cytotoxique et neurotoxique. Sa présence n'est pas nécessaire à la maladie, mais les souches *Shigella dysenteriae* sérotype 1 productrices de la toxine sont plus pathogènes que les souches non productrices.

La propriété essentielle de *Shigella* est sa capacité complexe à envahir l'épithélium rectocolique. Ce processus déterminant résulte de caractéristiques bactériennes, le pouvoir de pénétrer dans les entérocytes, de s'y multiplier, de se répandre aux autres cellules, puis d'induire une intense réaction inflammatoire de la muqueuse et la destruction tissulaire. De plus les shigelles résistent aux effets destructeurs des acides *in vitro* et *in vivo*. Cette résistance facilite la propagation digestive intraluminaire de la bactérie et contribue à sa pathogénicité. Les bacilles restent localisés au niveau du gros intestin, l'intestin grêle est épargné par le processus pathologique (Xavier *et al.*, 2007).

III.2.3. *Yersinia*

Le terme de *Yersinia* a été choisi en hommage à Alexandre Yersin, jeune médecin d'origine suisse formé à l'Institut Pasteur qui isola le 20 juin 1894 à Hong-Kong le bacille de la peste de cadavres humains et de rongeurs.

Yersinia appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*. Ce genre est composé de douze espèces, dont trois sont pathogènes pour l'homme et les animaux: *Yersinia pestis* (l'agent de la peste), *Yersinia pseudotuberculosis* (à l'origine d'adénite mésentérique avec syndrome pseudo-appendiculaire) et *Yersinia enterocolitica* (occasionnant des diarrhées aiguës) (Derbise et Carniel, 2011).

Ce sont des bacilles à Gram négatifs, anaérobies facultatives, immobiles, dépourvus de spores et de capsules et se présentent sous forme de groupement isolés, en diplobacilles et en chaînette. Ils ne fermentent pas le lactose, et ne produisent pas de gaz lors de la fermentation du glucose. Ils fermentent constamment le mannitol. Certaines espèces se

caractérisent par une uréase très active comme *Yersinia enterocolitica* et *Yersinia pseudotuberculosis* et d'autres par l'absence de cette enzyme comme *Yersinia pestis* (Prescott *et al.*, 1999).

Les *Yersinia* sont des germes ubiquitaires responsables dans la grande majorité des cas d'entéocolite aiguë et d'adénolymphite mésentérique. *Yersinia enterocolitica* et *Yersinia pseudotuberculosis* sont les deux espèces les plus impliquées dans les infections humaines. Tous les sous types de *Yersinia enterocolitica* ne sont pas pathogènes. Les souches de biotype 1A sont très présentes à l'état saprophyte dans l'intestin de l'homme, sans pour autant causer de maladie. Les autres biotypes (1B, 2, 3, 4 et 5) sont tous potentiellement pathogènes pour l'homme. Seuls certains sérotypes de *Yersinia enterocolitica* sont régulièrement pathogènes (O3, O5, O8, O9, etc.) (Derbise et Carniel, 2011).

Toutes les souches virulentes de *Y. enterocolitica* possèdent un plasmide de 70 kb environ appelé pYV (*plasmid for Yersinia virulence*), nécessaire à l'expression complète de la virulence. Les plasmides de virulence des *Yersinia* pathogènes sont apparentés entre eux et ont en commun des similitudes fonctionnelles. La présence de pYV permet aux *Y. enterocolitica* de survivre et de se multiplier dans les tissus lymphoïdes de leur hôte (Cornelis *et al.*, 1998). Les gènes chromosomiques, *inv* (invasion) et *ail* (*attachment invasion locus*) assurant l'adhérence et l'invasion des couches épithéliales participent également à la pathogénicité. *Y. enterocolitica* produit également une entérotoxine thermostable (Yst) (Pepe *et al.*, 1995).

III.2.4. *Campylobacter*

Le genre *Campylobacter* appartient à la famille des *Campylobacteraceae*. Ce sont des bactéries spiralées du tube digestif des animaux, transmises occasionnellement à l'homme. Elles sont des bacilles à Gram négatif, non sporulé mais souvent capsulé, micro-aérophiles, catalase et oxydase positives. Elles réduisent les nitrates en nitrites et ne dégradent pas les glucides (Bolla et Garnotel, 2008).

Il existe cinq espèces de *Campylobacter* principalement rencontrées chez l'homme: *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari*, *Campylobacter upsaliensis* et *Campylobacter fetus*. Parmi les cinq espèces trois sont

généralement en cause en pathologie humaine : *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* et *Campylobacter fetus*.

Campylobacter jejuni est l'espèce la plus fréquemment mise en cause lors des campylobactérioses et sa transmission à l'homme se fait rarement par contact direct avec des réservoirs mais beaucoup plus fréquemment par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés (Bolla et Garnotel, 2008).

Campylobacter possède ses propres composants de surface nécessaires à sa virulence et à sa colonisation : les polysaccharides de surface (lipopolysaccharides), les protéines de surface (porines), et la couche S (protéine recouvrant la membrane externe ce qui donne une protection supplémentaire) (Dromigny, 2007).

III.3. Physiopathologie des diarrhées des gastro-entérites bactériennes

La diarrhée est définie cliniquement par l'émission quotidienne de selles liquides et abondantes (plus de 300 g par jour). D'un point de vue physiopathologique, la diarrhée est l'augmentation du débit quotidien d'un ou plusieurs des constituants normaux des selles. A l'opposé, la dysenterie se définit par des évacuations glaireuses et sanglantes mêlées ou non à des matières fécales. Le syndrome dysentérique associe habituellement aux évacuations anormales, des coliques et des épreintes ou faux besoins (Chin, 2000).

Les diarrhées aiguës infectieuses peuvent être classées en deux grands types selon leur mécanisme et leur aspect clinique (Pelletier, 2007):

- Les diarrhées sécrétoires : dues à une entérotoxine qui entraîne une sécrétion d'eau et d'électrolytes, elles touchent principalement le grêle qui paraît macroscopiquement normal, ce sont des diarrhées aqueuses pouvant conduire à une déshydratation surtout chez les sujets fragilisés (jeunes enfants, vieillards, etc.);
- Les diarrhées invasives : dues à des lésions muqueuses provoquées par des bactéries invasives ou une toxine cytotoxique, elles touchent principalement le côlon qui est le siège d'une inflammation et d'ulcérations et entraînent un syndrome dysentérique avec selles sanglantes et glaireuses.

III.4. Principales gastro-entérites bactériennes

III.4.1. Gastro-entérites à *Escherichia coli*

III.4.1.1. Définition

La gastro-entérite à *Escherichia coli* est une inflammation de la muqueuse intestinale c'est-à-dire de la couche de cellules tapissant l'intérieur de l'intestin, faisant suite à l'introduction dans l'organisme d'une toxine ou à certaines caractéristiques des souches pathogène (adhésion, invasion...) ([Goffi-Laroche, 2001](#)).

III.4.1.2. Épidémiologie

Comme les *E. coli* sont présents dans l'intestin humain et animal, les transmissions surviennent généralement par voie féco-orale, les transmissions directes d'humain à humain étant rares en raison de la dose infectieuses élevée requise. La gastroentérite à *E. coli* entérohémorragique (ECEH), tous sérotypes confondus, est fréquente dans le monde entier, en particulier, le sérotype O157: H7 est trouvé dans environ 0,5 % des échantillons soumis aux laboratoires pour recherche de bactéries entéropathogènes dans les selles ([Strockbine et al., 2015](#)).

De nombreuses infections surviennent sporadiquement mais elles peuvent se manifester comme de véritables épidémies en raison d'une association avec des produits alimentaires (dans lesquels les germes peuvent aussi se multiplier). Dans le cadre de l'épidémie d'ECEH de Hambourg susmentionnée, 3469 personnes ont été atteintes. Outre 852 cas de syndrome urémique-hémolytique (SHU), 50 décès ont été enregistrés ([Strockbine et al., 2015](#)).

III.4.1.3. Physiopathologie et clinique

La période d'incubation varie selon l'agent causal. Elle peut durer de quelques heures à quelques jours. Les souches d'*Escherichia coli* peuvent être responsables de diarrhée type sécrétoire (exemple : *E. coli* entérotoxigène) et de diarrhée de type invasif (exemple : *E. coli* entéroinvasive) :

- *E. coli* entérotoxigène (ETEC) est la responsable de nombreux cas de diarrhées chez le voyageur, la « turista » et chez les enfants des pays en voie de développement. Les ETEC possèdent 2 facteurs de virulence qui expliquent leur

effet pathogène : la capacité d'adhérer aux entérocytes et la production d'entérotoxines. Elle se manifeste par une diarrhée liquidienne accompagnée de crampes abdominales, de nausées et rarement d'une fébricule. La diarrhée est due à la production d'entérotoxines : une thermolabile, voisine de la toxine cholérique, qui va activer l'adénylate-cyclase induisant ainsi une sécrétion, et une entérotoxine thermostable qui active la guanylate-cyclase (Gouali et Weill, 2013).

- *E. coli* entéropathogène (EPEC) est une cause plus rare de diarrhée aqueuse, observée surtout chez les enfants. Les bactéries restent fréquemment impliquées dans des épidémies chez les nourrissons dans les pays en développement et sont rarement la cause de diarrhée de l'adulte. Les EPEC est un pathogène habituellement non invasif du grêle. Il adhère de façon intime à la surface des entérocytes et entraîne un effacement des microvillosités. EPEC sont responsables de diarrhées aqueuses s'accompagnant souvent de fièvre, malaise et vomissements (Gouali et Weill, 2013).
- *E. coli* entérohémorragique (EHEC) est un pathogène préférentiel du côlon. capables de résister à l'acidité gastrique, passent par l'intestin grêle et colonisent le côlon, en formant les lésions d'attachement et d'effacement (A/E) se manifestant cliniquement par l'apparition de diarrhée aqueuse. EHEC est capable d'induire, après une étape de diarrhée sécrétoire, une diarrhée sanglante, et éventuellement une hémolyse et une insuffisance rénale. Cette dernière propriété semble liée à la synthèse de toxine du type SHIGA. Elle peut aussi entraîner, dans 5 à 10 % des cas, un SHU, qui comprend l'anémie hémolytique, la thrombocytopénie et l'insuffisance rénale aiguë. Le SHU se produit dans les 2 semaines suivant le début de la diarrhée et engendre jusqu'à 5 % de décès. Plus de 50 % des enfants souffrant d'un SHU auront besoin de dialyse temporairement, et certains développeront des complications neurologiques. Des séquelles à long terme peuvent survenir. Cette virulence est particulièrement observée avec le sérotype 0157H7 (Gouali et Weill, 2013 ; Pelletier, 2007).
- *E. coli* entéroinvasives (EIEC) sont pathogènes pour l'enfant et l'adulte. Les EIEC présentent de nombreuses similarités avec les shigelles, dont la capacité d'envahir

la muqueuse colique et de produire des toxines de type SHIGA. Elles sont responsables de diarrhées aqueuses qui dans de rares cas qui peuvent évoluer vers un syndrome dysentérique analogue à celui de *Shigella*, avec fièvre et diarrhée sanglante et purulente (Aumaître *et al.*, 2004).

- Les *E. coli* entéroagréatifs (EAgEC) sont responsables de diarrhées du nourrisson et des jeunes enfants des pays en développement. Ces souches sont associées à des cas de diarrhée persistante. Des études suggèrent une responsabilité de ces souches dans les diarrhées de patients immunodéprimés infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elles ont une adhésion typique en « briques empilées » sur les cellules comme elles possèdent des facteurs de virulence hétérogènes : adhésines (AAFs), toxines (EAST-1, Pet), facteurs entéroaggrégants (aggR, aggA) (Gouali et Weill, 2013 ; Pelletier, 2007).
- Les *E. coli* à adhérence diffuse (ADEC) à l'origine de diarrhée aqueuse aiguë. Ces souches ne produisent pas des entérotoxines mais elles produisent des adhésines afimbriales (*afa*) ce qui mènent à une adhésion diffuse sur les cellules (Gouali et Weill, 2013).

III.4.2. Shigellose

III.4.2.1. Définition

La dysenterie bacillaire ou shigellose est une recto-colite aiguë due à *Shigella*, par opposition à la dysenterie amibienne liée à *Entamoeba histolytica*. C'est une maladie infectieuse du péril fécal, contagieuse surtout dans les pays chauds, humides, où existent des problèmes d'hygiène et de promiscuité. La shigellose survient par petites épidémies localisées survenant en collectivité, touchant facilement les enfants en crèche ou en institut médico-éducatif spécialisé (Xavier *et al.*, 2007).

III.4.2.2. Épidémiologie

La shigellose constitue un véritable défi de santé publique pour les pays pauvres où, d'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), elle occasionne une lourde morbidité avec 163,2 millions de cas par an. Elle tue chaque année entre 700 000 et 1 million de personnes dans le monde. C'est une maladie à prédominance pédiatrique, les

enfants de moins de 5 ans payant un lourd tribut avec près de 70 % des cas et 60 % de décès (Aumaître *et al.*, 2004).

Dans les pays en voie de développement, la shigellose sévit à l'état endémique en zone tropicale (Afrique noire, Amérique Centrale, Asie du Sud-est). Dans les pays industrialisés, 15 000 cas chaque année sont enregistré aux États-Unis. En France, environ 1 000 souches sont reçues chaque année par le Centre national de référence des shigelles de l'Institut Pasteur (Xavier *et al.*, 2007).

III.4.2.3. Physiopathologie

La pathogénicité des Shigelles résulte de leur capacité complexe à envahir l'épithélium rectocolique. Dépourvues de facteur d'adhérence les shigelles traversent la barrière épithéliale par translocation. Elles envahissent d'abord les macrophages par macropinocytose puis survivent en provoquant leur mort en 2 h.

Les bactéries ainsi libérées pénètrent les entérocytes par leur extrémité basolatérale s'y multiplient, se répandent aux autres cellules, puis induisent une intense réaction inflammatoire de la muqueuse et la destruction tissulaire. Dans les cellules épithéliales, la bactérie libère du peptidoglycane reconnu par la protéine Nod1. Il en résulte l'activation du facteur nucléaire-kB, et finalement la libération de cytokines (IL-8, IL-1b, IL-6, et TNF-a : Tumor Necrosis Factor a). Cette cascade cytokinique, provoque l'infiltration tissulaire par des neutrophiles qui gagnent la lumière digestive en rompant les jonctions intercellulaires épithéliales (Xavier *et al.*, 2007).

III.4.2.4. Signes cliniques

Les shigelloses sont responsables de toute une variété de signes cliniques allant de la diarrhée aqueuse légère, la dysenterie sévère jusqu'aux formes compliquées.

La période d'incubation après ingestion du germe varie généralement de 1 à 4 jours, allant jusqu'à 8 jours avec *Shigella dysenteriae*. Une diarrhée aqueuse survient habituellement en 48 heures; traduisant sans doute l'expression d'une ou plusieurs entérotoxines (Xavier *et al.*, 2007).

Le début des symptômes est brutal, marqué par une diarrhée liquide brève, dans un contexte de syndrome infectieux associant anorexie, malaise et fièvre. Cette fièvre est

rapidement accompagnée de crampes abdominales, de nausées et vomissements, avec asthénie. Le syndrome dysentérique lui succède.

Le tableau clinique du syndrome dysentérique se caractérise par de faux besoins, une émission permanente de selles innombrables afécales, glairosanglantes et mucopurulentes voire parfois franchement hémorragiques : c'est le crachat "dysentérique" ou "rectal". Ce tableau est complété par de vives douleurs abdominales à type d'épreintes (contractions douloureuses et violentes du côlon terminal précédant l'évacuation), de ténésme rectal (contracture douloureuse du sphincter anal précédent ou suivant chaque émission, avec sensation permanente d'évacuation incomplète). Des vomissements sont possibles. La fièvre est élevée, en rapport avec l'existence d'abcès et d'ulcérations coliques (Xavier *et al.*, 2007).

Les complications digestives (perforation digestive avec péritonite) et une bactériémie sont plus fréquentes, responsables d'une mortalité non négligeable en zone d'endémie (Xavier *et al.*, 2007).

III.4.3. Gastro-entérite à *Yersinia enterocolitica*

III.4.3.1. Définition

La gastro-entérite inflammatoire à *Yersinia enterocolitica* résulte de la consommation d'eau et d'aliment (viande, huître, poisson cru, lait, etc.). Cette maladie porte également le nom de yersiniose, entérocolite et pseudotuberculose.

En 1976, la première épidémie de yersiniose a été survenue aux USA. 222 enfants et employés de cinq écoles du même quartier dans l'État de New York tombent malades après avoir consommé du lait chocolaté. La contamination est vraisemblablement due au sirop de chocolat contaminé par *Y. enterocolitica* O:8 ajouté au lait pasteurisé. Cette épidémie conduit à une véritable prise de conscience de l'importance de cette bactérie en pathologie humaine et à des recherches quasi-systématiques au laboratoire (Blackburn et McClure, 2002).

III.4.3.2. Épidémiologie

Y. enterocolitica est le quatrième microorganisme pathogène alimentaire le plus isolé dans les pays d'Europe du Nord. Les souches en grande partie responsables de yersinioses humaines en Europe, au Japon, au Canada et aux USA appartiennent aux

biosérotypes 4/O:3. Ce sérotype (*Y. enterocolitica* O:3) est capable de se multiplier dans de l'eau de source stérile conservée à 4°C (Karapinar et Gönül, 1991).

Six anadémies majeures dues à d'autres sérotypes sont survenues aux USA dont cinq dues au sérotype O:8. (Ackers *et al.*, 2000). Les cas de yersiniose à *Y. enterocolitica* semblent relativement rares. Les taux d'incidence oscillent entre 1 et 8 cas pour 100.000 habitants suivant les pays (OMS, 1999).

III.4.3.3. Physiopathologie

Après l'ingestion de *Y. enterocolitica* pathogène, le microorganisme atteint l'iléon terminal et se fixe à l'épithélium intestinal. L'attachement à la bordure en brosse est facilité par la protéine de membrane externe YadA, codée par le plasmide et exprimée de manière optimale à 37°C (Cornelis *et al.*, 1998). La bactérie pénètre la muqueuse intestinale par l'intermédiaire des cellules M, cellules spécialisées situées dans l'épithélium associé aux follicules des plaques de Peyer et impliquées dans l'assimilation des antigènes. L'attachement et l'invasion des cellules M font intervenir les protéines *Inv*, *Ail* et *YadA* (Vazquez-Torres et Fang, 2000).

Après la pénétration de l'épithélium intestinal, *Y. enterocolitica* colonise les follicules lymphoïdes des plaques de Peyer et migre vers d'autres tissus via le système lymphatique. La capacité de survie à l'intérieur des follicules lymphoïdes et d'autres tissus est liée à la présence du plasmide de virulence pYV, qui est essentiel dans la pathogenèse de *Yersinia* (Visser *et al.*, 1996).

III.4.3.4. Signes cliniques

La durée moyenne d'incubation pour les formes gastro-intestinales est de 4 à 6 jours (Blackburn et McClure, 2002). Les infections à *Y. enterocolitica* peuvent être asymptomatiques. Néanmoins, l'entéocolite et l'iléite terminale restent les formes prédominantes (60-75 % des cas) (Bronfin, 2002).

Y. enterocolitica peut causer des symptômes gastro-intestinaux allant de diarrhées limitées à une lymphadénite mésentérique aiguë évoquant l'appendicite. Les symptômes d'entéocolite persistent de 5 à 14 jours, mais ils peuvent parfois durer plusieurs mois. La durée d'excrétion de *Y. enterocolitica* dans les selles est de 14 à 97 jours. Chez les patients de moins de 5 ans, la yersiniose se présente comme une diarrhée muqueuse (78-96 %) et parfois sanglante (<10 %), souvent accompagnée d'une légère fièvre (43-47 %)

et , inconstamment, de douleurs abdominales (22-84 %) (Hoogkamp-Korstanje et Stolk-Engelaar, 1995).

La septicémie est une complication rare de l'infection à *Y. enterocolitica*, à l'exception des enfants de moins de 3 mois (20 à 30 % des cas) (Bronfin, 2002).

III.4.4. Campylobactériose

III.4.4.1. Définition

Campylobacter spp. est à l'origine chez l'homme d'un grand nombre de syndromes pouvant aller du syndrome gastro-intestinal (entérite, hépatite, pancréatite, péritonite), au syndrome rhumatologique (arthrite, syndrome de Reiters...), au syndrome neurologique (méningite, syndrome de Guillain Barré), au syndrome cutané (éruptions cutanées...), au syndrome pulmonaire (pneumonie) pouvant même conduire à des syndromes intravasculaires (choc septique...) (Blaser, 1997).

La plupart des infections dues à des *Campylobacter* sont le fait de *Campylobacter* thermotolérants : *C. jejuni* est responsable de 77 à 90 % des cas de gastro-entérites provoquées par *Campylobacter* chez l'Homme, *C. coli* arrive en deuxième position et est mis en cause dans 3 à 16 % des cas alors que *C. lari* et *C. upsaliensis* sont plus rarement impliqués dans des infections humaines (King *et al.*, 2008).

Dans ce manuscrit nous nous intéressant de la campylobactériose entérique, la principale forme hydrique.

III.4.4.2. Épidémiologie

Les *Campylobacters*, longtemps mis de côté, sont désormais considérés comme la principale cause bactérienne de gastroentérites dans le monde aussi bien dans les pays en voie de développement que dans les pays développés.

Dans tous les pays industrialisés, les campylobactérioses sont au minimum en deuxième position des infections bactériennes d'origine alimentaire responsables de gastroentérites (Skirrow, 1990). En 2005, l'incidence des campylobactérioses en Europe était de 51,6 cas pour 100 000 habitants (EFSA, 2006). En Nouvelle-Zélande, le taux de campylobactérioses est relativement élevé comparé à d'autres pays, avec environ 12 000 à 14 000 cas notifiés par an (soit une incidence annuelle de 300 cas pour 100 000 habitants) (Nelson et Harris, 2006). Dans les pays en voie de développement, la prévalence des

campylobactérioses est aussi très importante, en liaison avec une hygiène insuffisante et la promiscuité avec les animaux d'élevage (Diarra, 1993).

Les campylobactérioses digestives humaines peuvent revêtir différentes formes épidémiologiques : une maladie professionnelle, une anadémie (en collectivité fermée ou ouverte) et un cas sporadique. Les épidémies familiales sont rattachées à la contamination des réseaux d'adduction d'eau (AFSSA, 2004).

III.4.4.3. Physiopathologie

Les *Campylobacters* sont sensibles à l'acidité gastrique. Du fait de cette barrière, le risque d'infection est plus important quand l'inoculum ingéré est important. La coculture *in vitro* de cellules épithéliales avec *Campylobacter jejuni* a montré que ces bactéries peuvent adhérer et pénétrer dans les cellules. Différentes adhésines peuvent être impliquées : une lipoprotéine de surface J1PA (*Campylobacter jejuni* lipoprotein A) qui se lie à l'Hsp90 α (Heat shock protein) et une protéine qui se lie à la fibronectine CadF (*Campylobacter* adhesion to fibronectin) (Jin *et al.*, 2007).

Les protéines CIA pour *Campylobacter* Invasion Antigens sont sécrétées par le filament de flagelle lors d'un contact avec les cellules eucaryotes et semblent contribuer à l'invasion. De plus *Campylobacter jejuni* produit une toxine dénommée Cytolethal Distending Toxin (CDT) qui agit sur le cycle cellulaire et conduit à l'apoptose (Lara-Tejero and Galan, 2002).

III.4.4.4. Signes cliniques

Le plus souvent, les *Campylobacter* sont responsables chez l'Homme d'une gastroentérite aiguë et peu spécifique qui dure dans la majorité des cas moins d'une semaine (80% des cas) et qui se manifeste généralement par une diarrhée (90% des cas) (Gallay *et al.*, 2005).

Elle peut se compliquer de bactériémie, de localisations secondaires et d'un syndrome postinfectieux. Les signes cliniques et les symptômes ne s'expriment pas avec la même intensité, ni avec la même fréquence chez tous les malades : d'un bref épisode de gastro-entérite à une entérocolite sévère durant plusieurs semaines, accompagnée de douleurs abdominales et d'une diarrhée sanglante. La durée d'incubation est longue, en moyenne de un à dix jours (Ketley, 1997).

III.5. Diagnostic

Les moyens de diagnostiquer une gastro-entérite bactérienne sont de deux types :

- Soit des méthodes de diagnostic direct mettant en évidence la bactérie, ou les antigènes bactériens ou de l'ADN bactérien ;
- Soit des méthodes de diagnostic indirect mettant en évidence des anticorps développés par l'organisme en réponse à l'agression bactérienne. C'est le sérodiagnostic.

Le sérotype des *E. coli* est déterminé par l'identification du flagelle de nature protéique « H » (plus de 50 antigènes décrits), l'antigène somatique présent sur la paroi de nature lipopolysaccharidique « O » (plus de 170 antigènes décrits), et éventuellement de l'antigène capsulaire polysaccharidique « K » (Gouali et Weill, 2013).

Les shigelles sont difficilement identifiables par leurs seuls caractères biochimiques. Leur identification formelle nécessite un sérotypage fondé sur les propriétés antigéniques lipopolysaccharidiques somatiques O (Xavier *et al.*, 2007).

Pour différencier les souches de *Y. enterocolitica*, le sérotypage est basé le plus souvent sur l'antigène de surface O. Le génotypage de *Y. enterocolitica* s'est beaucoup amélioré durant les dernières décennies, et plusieurs méthodes différentes basées sur l'analyse de l'ADN ont été utilisées pour caractériser les souches de *Y. enterocolitica* (électrophorèse en champs pulsés, PCR...) (Leclercq, 2003).

Des kits commerciaux sont disponibles pour la détection directe des antigènes de *C. jejuni* et de *C. coli* dans les selles, par exemple, par agglutination au latex (Hindiyeh *et al.*, 2000).

III.6. Traitement

Les diarrhées d'origine bactérienne sont pour la plupart bénignes, régressant sous traitement symptomatique (réhydratation) en moins de trois jours, sans qu'il soit nécessaire de recourir à des examens complémentaires ou à une antibiothérapie (Mouly, 2016).

Dans des cas particuliers (syndrome septicémique, déshydratation sévère, diarrhée hémorragique), il est nécessaire de prescrire en urgence des examens biologiques et un traitement antibiotique.

Le problème majeur de la maladie diarrhéique est celui du risque de déshydratation et de dénutrition, en particulier sur les terrains fragilisés : jeunes enfants, vieillards, immunodéprimés. La Réhydratation par voie orale doit débuter par des tentatives d'ingestion de petits volumes à intervalles rapprochés. La réhydratation par voie parentérale est nécessaire en cas de déshydratation importante (pertes hydriques de plus de 10 % du poids corporel).

Le traitement anti-infectieux n'est justifié qu'en présence d'une diarrhée de type entéroinvasif (syndrome dysentérique avec fièvre et présence de sang), d'un tableau sévère, lorsqu'un traitement symptomatique de plus de 48 heures est inefficace ou si la diarrhée survient sur un terrain fragilisé.

L'antibiothérapie doit être adaptée à l'antibiogramme. La ciprofloxacine et l'ofloxacine sont efficaces sur la plupart des bactéries entéropathogènes. L'azithromycine constitue maintenant l'antibiothérapie de première intention des diarrhées et colites à *Campylobacter* (Mouly, 2016).

III.7. Prévention

Les mesures de préventions consistent en (Aumaître *et al.*, 2004 ; Gouali et Weill, 2013) :

- Prévention de la propagation des poussés épidémiques ;
- Traitements et désinfection efficaces pour réduire au minimum la concentration microbienne des sources et circuit d'eaux potables ;
- Respect des précautions lors de la réutilisation des eaux usées en agriculture ;
- Une bonne sécurité alimentaire ;

La vaccination est le meilleur moyen de prophylaxie qui appuie les mesures d'hygiènes sanitaires. Malheureusement, aucun vaccin n'est encore disponible sur le marché contre les shigelloses. Cependant, le vaccin oral Dukoral® de part la présence de la sous-unité B de la toxine du choléra permettant de générer des anticorps croisant contre la toxine labile d'ETEC, offre une protection partielle de courte durée à des voyageurs se rendant en zone endémique (52 % pour une durée de quelques mois). Campyvax® est un vaccin qui consiste à délivrer par voie orale (deux à quatre administrations) contre *C. jejuni*.

IV. Légionellose

IV.1. Définition

La légionellose est une maladie infectieuse bactérienne, connue depuis l'épidémie de 1976 survenue chez des combattants de l'American Legion réunis en congrès à Philadelphie. C'est une infection respiratoire causée par des bactéries hydrotelluriques appelées les légionelles (*Legionella*).

La maladie peut revêtir deux tableaux : l'un bénin, pseudo-grippal appelé fièvre de Pontiac, passant le plus souvent inaperçu, guérissant spontanément ; l'autre plus sévère à type de pneumonie dont la gravité est liée au terrain et au retard du diagnostic et du traitement (Jarraud *et al.*, 2000).

IV.2. Agent responsable

IV.2.1. Taxonomie

Le genre *Legionella* fut établi en 1979 et appartient à la famille des *Legionellaceae*. Cette famille regroupe un seul genre, le genre *Legionella*. A l'heure actuelle, 52 espèces comprenant 70 sérogroupes sont distincts (Koide *et al.*, 2008). Parmi elles, une vingtaine a été identifiées comme pathogènes de l'homme (maladie du légionnaire et/ou fièvre de Pontiac) ; les autres n'ont été isolées qu'à partir de prélèvements environnementaux (Fields *et al.*, 2002).

Les trois principales espèces sont les suivantes (Jarraud *et al.*, 2000):

- *L. pneumophila* : c'est la bactérie la plus importante en pathologie humaine. A l'heure actuelle 15 sérogroupes pour cette bactérie sont connues. Elle est l'agent responsable d'environ 90% des cas de maladie du légionnaire diagnostiqués. Le séro groupe 1 est le plus fréquent (70 à 90% des cas) puis le séro groupe 6 (les autres espèces sont généralement isolées chez les personnes immunodéprimées) ;
- *L. jordanis* et *L. bozemani* sont à l'origine de moins de 10% et 3% des cas respectivement.

IV.2.2. Habitat

Legionella étant un agent d'origine hydro-tellurique, elle est capable de coloniser des biotopes aquatiques, tant naturels qu'artificiels. *Legionella* est ubiquitaire dans les environnements aquatiques, ceux-ci constituant son principal réservoir. Elle vit dans les eaux douces (lacs, rivières, eaux stagnantes...), mais aussi la terre humide et les composts. Elle se multiplie dans des protozoaires libres (amibes) de l'environnement avec lesquels elle vit en symbiose. Les températures optimales de multiplication sont entre 25 et 45 °C (Fields *et al.*, 2002).

Legionella, du fait de son ubiquité dans les milieux hydriques naturels, peut coloniser des environnements hydriques artificiels lorsque les conditions sont favorables : des températures d'eau comprises entre 35°C et 45°C, une éventuelle stagnation de l'eau, la présence de certains minéraux (fer, silicone), les dépôts de tartre, la présence d'autres micro-organismes. Ainsi, de nombreux réservoirs artificiels aquatiques pourraient permettre l'amplification et la dissémination de *Legionella* présentes dans l'eau potable. Parmi ceux-ci : les réseaux de distribution d'eau, les tours aéroréfrigérantes, les équipements de thérapie respiratoire, les systèmes de climatisation, bains à remous... (Steinert *et al.*, 2002).

IV.2.3. Caractères généraux

Legionella spp. est un bacille à Gram négatif, aérobic, non sporulé, non acido-résistant et non capsulé. A l'exception de trois espèces (*L. oakridgensis*, *L. nautarum* et *L. londiniensis*), les légionelles sont mobiles grâce à la présence d'un flagelle en position polaire. Les *Legionella* sont toutes uréase-négatives et non fermentatives. Elles sont toutes catalase positives à l'exception de *L. worsleiensis* et la plupart des espèces produisent une β -lactamase. L'oxydase est le plus souvent négative sauf pour *L. anisa*. De plus, certaines espèces, dont *L. pneumophila*, se distinguent par leur capacité à hydrolyser l'hippurate ; ce test peut donc être utilisé comme critère présomptif pour distinguer quelques espèces de *Legionella* des autres (Heuner *et al.*, 1995).

Legionella est incapable de se développer sur des milieux de culture bactériologiques classiques mais a au contraire besoin de conditions de culture très particulières. Leur croissance est favorisée en atmosphère enrichie en CO₂ (2,5 %). De plus, leur développement sur milieux de culture nécessite qu'ils soient enrichis en fer et

L-cystéine car elles sont déficientes en cet acide aminé. Sa culture est classiquement réalisée sur gélose BCYE- α (Buffered Charcoal Yeast Extract α -cétoglutarate) (Fields *et al.*, 2002).

IV.2.4. Facteurs de virulence

L'étude des facteurs de virulence des légionelles concerne l'espèce *L. pneumophila* :

- **Système dot/icm**

Les légionelles ont la particularité d'être des parasites intracellulaires de cellules eucaryotes. Elles sont en effet capables d'entrer dans la cellule hôte sans être détruites afin de s'y multiplier. Ceci est rendu possible par l'existence de gènes *dot* (*defective organelle trafficking*) et/ou *icm* (*intracellular multiplication*) (Lammertyn et Anné ; 2004).

- **Protéines MOMP**

Les protéines MOMP sont des protéines majeures de la membrane externe, ce sont des porines et seraient nécessaires pour infecter l'hôte en se liant aux récepteurs du complément CR1 et CR3 situés à la surface des monocytes humains, elles favoriseraient l'attachement de la bactérie à la cellule hôte (Steinert *et al.*, 2002).

- **Protéine Mip**

La protéine Mip (*macrophage infectivity potentiator*) codée par le gène *mip* est une protéine exprimée à la surface des *L. pneumophila*. Elle a une importance dans l'invasion des macrophages et protozoaires (Wieland *et al.*, 2002).

- **Protéine chaperonne Hsp60**

La protéine chaperonne est localisée en surface ou dans le périplasme. Cette protéine codée par le gène *htpB* semble favoriser l'adhésion aux cellules hôtes, protozoaires ou humaines (Garduno *et al.*, 1998).

- **Pili**

Deux types de pili sont présents : ceux de petite taille (0,1 à 0,6 μm) et ceux de taille plus importante (0,8 à 1,5 μm) qui ne semblent pas être présents en même temps sur une même bactérie. Ces pili intervenant dans l'adhésion des légionelles aux cellules hôtes (Swanson et Hammer, 2000).

- **Flagelles**

Les légionelles sont motiles par la présence d'un ou plusieurs flagelles pouvant atteindre 8 µm de long. Les travaux de [Dietrich et al. \(2001\)](#) ont montré l'importance du flagelle durant les premières étapes de l'infection et de la liaison avec les cellules hôtes.

- **Lipopolysaccharides (LPS)**

Les LPS constitue des antigènes spécifiques des différents sérogroupes utilisés pour la classification des souches de légionelles. Ils sont suspecté jouer un rôle fondamental dans l'adhésion - agrégation des légionelles à des surfaces, des biofilms ou des cellules hôtes ([Luneberg et al., 1998](#)).

- **Systèmes de sécrétion**

Les *Legionella* sont dotées d'un système de sécrétion de type II permettant le transport de phosphatases, d'une RNase, d'une zinc metalloprotéase, de mono- et tri-acylglycerol lipases, de la phospholipase A, de la lypophospholipase A et de la p-nitrophenyl phosphorylcholine hydrolase. Les facteurs sécrétés comprennent aussi la légiolytine qui a pour rôle l'hémolyse, la pigmentation marron et la résistance accrue à la lumière chez *L. pneumophila* ([Steinert et al., 2002](#)).

IV.3. Transmission

Legionella est transmise directement de l'environnement à l'homme. Aucune contamination inter-humaine n'a jamais été décrite et aucun réservoir animal n'est actuellement répertorié ([Benhamou et al., 2005](#)).

L'inhalation d'aérosols infectieux issus de réservoirs hydriques contenant la bactérie constitue l'unique voie de contamination aujourd'hui décrite ([Fields et al., 2002](#)).

IV.4. Epidémiologie

La légionellose est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 1987. Cependant le nombre de cas déclarés est resté très faible (autour de 50 par an) jusqu'au renforcement du dispositif de surveillance épidémiologique en 1997 ([Jarraud et al., 2000](#)).

Une revue de 41 études portant sur les pneumonies communautaires identifie *Legionella spp* comme l'agent causal chez 1,9 % des patients ambulatoires, 4,9 % des patients hospitalisés et 7,9 % des patients de réanimation.

En 2003, 34 pays (soit 467,76 millions d'habitants) sur 36 pays du groupe de travail européen sur les légionelloses ont signalé un total de 4578 cas, ce qui fait une fréquence moyenne en Europe de 9,8 cas par million d'habitants (Jarraud *et al.*, 2000).

IV.5. Physiopathologie

Les particules infectieuses de taille inférieure ou égale à 5 µm parviennent jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Il peut s'agir de légionelles libres, de vésicules amibiennes remplies de légionelles ou encore d'amibes infectées (Berk *et al.*, 1998).

Le mécanisme de pathogénicité fait intervenir les mêmes étapes que lors de l'infection d'amibes (Figure 5) :

- L'adhésion des légionelles aux cellules hôtes et leur pénétration : assez peu de données concernant l'adhésion des légionelles aux cellules hôtes humaines. Il a été montré que l'interaction entre la bactérie et le macrophage serait, au moins en partie, dépendante du complément, faisant intervenir les récepteurs des composants C1 et C3 du complément. Les interactions ne dépendant pas du complément feraient appel aux éléments de surface de la bactérie tels que les flagelles, pili, lipopolysaccharides, protéines, etc (Stone et Abu Kwaïk, 1998). Les bactéries pénètrent alors dans la cellule par phagocytose ;
- La multiplication intracellulaire : Approximativement 4 à 6 heures après l'entrée dans la cellule hôte (macrophage), la vésicule de phagocytose contenant les bactéries est associée à la membrane du réticulum endoplasmique, cette étape permettant ainsi la multiplication de *Legionella* dans la cellule ;
- La lyse de la cellule hôte et le relargage des bactéries : dans les macrophages et cellules épithéliales humaines, *Legionella* induit d'abord une apoptose par l'intermédiaire de l'activation d'une caspase dans les premiers stades d'infection puis suit le phénomène de nécrose causée par la cytotoxicité qu'acquiert la bactérie lorsqu'elle entre en phase post-exponentielle de croissance (Gao et Abu Kwaïk, 1999).

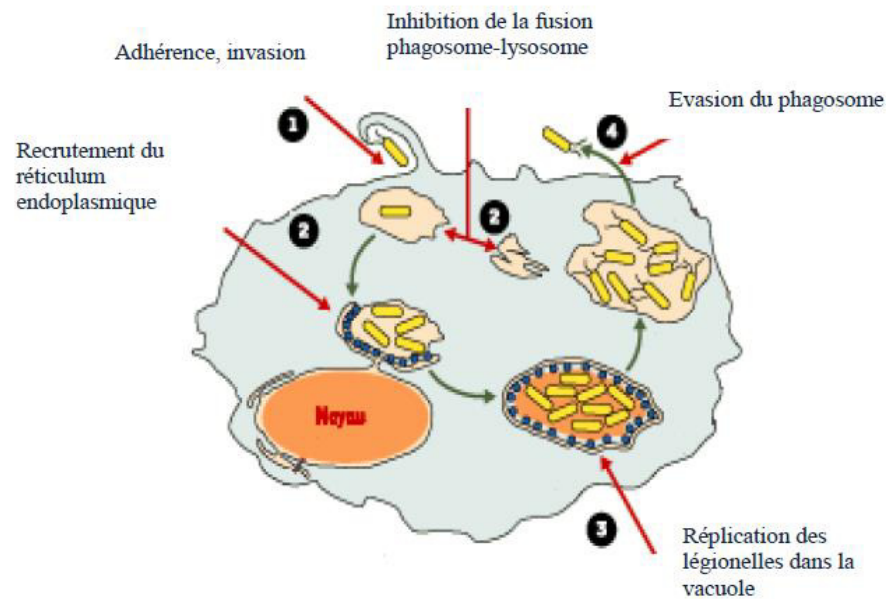


Figure 5 : Cycle intra-cellulaire de *Legionella* dans le macrophage

(Adapté de [Cazalet et Buchrieser, 2005](#)).

IV.6. Signes cliniques

La maladie du légionnaire est une infection pulmonaire aiguë dont l'incubation dure de 2 à 10 jours. Elle débute ensuite par un état grippal avec fièvre, toux sèche, céphalées, avant qu'apparaisse un tableau plus sévère associant une température élevée, des malaises et douleurs abdominales parfois accompagnés de troubles neurologiques.

Les complications peuvent être un choc, une insuffisance respiratoire et/ou rénale. Le taux de mortalité est estimé à 15 % mais peut atteindre 80 % chez certains patients selon la sévérité des signes cliniques, le statut immunitaire du patient, la source de l'infection (communautaire ou nosocomiale) et le choix du traitement antibiotique ([Jarraud et Freney, 2006](#)).

Dans de rares cas, une légionellose extra-pulmonaire peut être observée chez des patients immunodéprimés. Cette forme clinique, rare mais très grave, correspond à la dissémination de *Legionella* à d'autres territoires: atteintes cardiaques, digestives, rénales, encéphaliques... ([Muder et Yu, 2002](#)).

IV.7. Diagnostic

Les prélèvements effectués sur les patients en vue de réaliser un diagnostic de maladie du légionnaire sont variés. Ils concernent principalement l'arbre respiratoire (crachats, aspirations trachéales, bronchiques, lavages broncho-alvéolaires, exsudats

pleuraux, biopsies pulmonaires) mais ils peuvent également être du sérum ou les urines du patient.

Les techniques de diagnostic utilisées sont résumées dans le tableau 4:

Tableau 4 : Tests utilisés dans le diagnostic de la maladie du légionnaire et leurs caractéristiques (Heuner et Swanson, 2008 ; <http://cnr.univ-lyon1.fr/>).

Tests	Délais de résultats	Échantillons	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
Antigénurie	< 1 h	Urines	70-90 %	99,00%	Rapide, précoce, positif même sous traitement Cible l'espèce la plus impliquée dans pathologie	Ne permet la détection que de <i>Legionella pneumophila</i> séro groupe 1, concentration des urines avant analyse est recommandée
Culture	3 à 10 j	Respiratoires	60,00%	100,00%	Détection de toutes les espèces et sérogroupes, intérêt en épidémiologie	Milieux de culture spéciaux, négativation rapide, peu sensible si traitement
IFD	< 4 h	Respiratoires	25,00%	65,00%	Rapide	Réactions croisées
Sérologie	3 à 10 semaines	Sérum	80,00%	97-99 %	Intérêt en épidémiologie	Diagnostic tardif voire rétrospectif car développement de la réponse immunitaire non immédiat
Amplification génique	< 4 h	Respiratoires Sérum Urines	80-100 % 30-50 % 46-86 %	> 90 % > 90 % > 90 %	Détecte toutes les espèces	Technique non encore incluse dans les critères de définition des cas

IV.8. Traitement

L'érythromycine (antibiotique de la famille des macrolides) constitue le traitement historique de référence depuis l'épidémie de Philadelphie. Depuis, des données provenant d'études *in vitro*, de l'expérimentation animale et certaines données cliniques tendraient à montrer une meilleure efficacité des quinolones et en particulier de la lévofloxacine. Seule l'azithromycine et la télithromycine auraient une efficacité en clinique humaine égale aux quinolones (Carbon *et al.*, 2006).

IV.9. Prévention

Le risque de maladie du légionnaire peut être réduit en adoptant les mesures nécessaires pour limiter la prolifération des légionelles dans les installations à risque de dispersion d'aérosols (Jarraud et Freney, 2006):

- Il faut éviter la stagnation de l'eau. Pour cela, il est important de se servir régulièrement de l'eau chaude. En cas d'inutilisation prolongée, il faut laisser couler l'eau pendant quelques minutes avant de l'utiliser, en sortant de la pièce de préférence ;
- Le chauffe-eau doit être réglé à 60°C afin d'éviter la prolifération des légionelles ;
- Les éléments de la robinetterie (pompeaux de douche, brise-jets, joints et flexibles) sont à détartre et à désinfecter tous les 6 mois ;
- Les systèmes de climatisation doivent être entretenus par des professionnels et la recherche de légionelles est conseillée chaque année.

V. Leptospirose

V.1. Définition et historique

La leptospirose est une infection potentiellement mortelle due à une bactérie du genre *Leptospira*. La plus fréquente est *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Cette maladie est également connue sous le nom de «Jaunisse des Cultivateurs de riz», «fièvre des sept jours», «fièvre d'automne», «maladie des coupeurs de canne à sucre», et parfois à tort, comme la «maladie du rat». Il s'agit d'une maladie professionnelle mais elle n'est pas à déclaration obligatoire (Batjom *et al.*, 2005).

La maladie fut décrite par le médecin Adolf WEIL en 1886. En 1907, STIMSON a découvert des spirochètes interrogans dans les reins d'un patient chez lequel il pensait qu'il était atteint de la fièvre jaune. En 1915, INADA et COLL ont isolé d'un malade une bactérie qui est initialement nommée *Spirochaeta icterohemorragique*, puis ils ont montré que le sérum de convalescent possède des propriétés protectrices et que le rat est l'hôte privilégié. En 1918, La nature unicellulaire et bactérienne des leptospires est mise en évidence (Obertin, 2006).

V.2. Agent responsable

V.2.1. Taxonomie

La bactérie, du genre *Leptospira*, dans l'ordre des *Spirochetales*, famille des *Leptospiraceae*, est un microorganisme en forme de spire dont on connaît plus de 200 sérovars.

Deux espèces sont distinguées (Bolin, 1996):

- *Leptospira interrogans*, espèce pathogène pour l'Homme et l'animal. Elle comprend environ 200 sérovars. La plus virulente de ces sérogroupes est *Leptospira icterohaemorrhagiae* qui est la plus fréquente (45 % des cas de leptospirose) ;
- *Leptospira biflexa*, espèce saprophyte libre, vivant dans les eaux profondes et rarement associée à des infections chez les mammifères.

V.2.2. Habitat

Les principaux réservoirs de la leptospirose sont les rongeurs (avec le rat d'égout *Rattus norvegicus*...), puis le chien, le hérisson et les animaux d'élevage. Le rat d'égout et héberge principalement *Leptospira icterohaemorrhagiae*, le chien héberge *Leptospira canicola* et les bovins et ovins hébergent *Leptospira hardjo* (WHO, 2003b).

Les animaux présentent des comportements différents :

- Réservoirs asymptomatiques : ils ne développent pas la maladie mais la transmettent par leurs urines. C'est le cas des rongeurs (rats, souris...) ;
- Réservoirs susceptibles de développer la maladie : ils développent la maladie et la transmettent par leurs urines. C'est le cas des chiens, porcs, bovins, porcins et chevaux.

Les réservoirs hébergent le germe dans les tubules rénaux (WHO, 2003b).

V.2.3. Caractères généraux

Leptospira est une bactérie Gram négatif aérobie stricte, elle est fin, allongée avec un diamètre de 0,22 μm et de longueur de 6 à 25 μm et présentent un grand nombre de spires (entre 18 et 30) d'aspect très serré et orientées dans le sens horaire avec des extrémités recourbées : pour la plupart des souches, une ou deux extrémités sont en forme de crochets caractéristiques. Les leptospires sont spontanément mobiles et les

mouvements se décomposent en trois coordonnées : flexion du corps, rotation sur l'axe, et translation.

Les leptospires ne poussent pas sur les milieux de culture usuels mais uniquement sur des milieux spécifiques tels que les milieux de Fletcher, Korthoff, Noguchi, Stuart ou EMJH (Ellinghausen modified Jonhson Harris) qui est le plus utilisé. Ces milieux peuvent être solides, semi-liquides ou liquides. Leur incubation se fait à 28/30 °C à l'obscurité. Ils utilisent des acides gras à longue chaîne comme source de carbone, transformés grâce à une réaction d'oxydation (Houpikian *et al.*, 2002).

V.2.4. Facteurs de virulence

- **Mobilité**

C'est un facteur de pathogénicité important, qui permet aux bactéries de coloniser l'hôte et de se déplacer dans l'organisme infecté. En effet les endoflagelles permettent aux leptospires de se déplacer dans des milieux visqueux, de franchir les barrières cutanéomuqueuses, sans créer d'inflammation (Barocchi *et al.*, 2002).

- **Mécanisme d'adhérence et d'échappement à la réponse immunitaire**

Plus de 200 protéines de la membrane externe des leptospires ont été identifiées, certaines ont un rôle important dans l'adhésion et l'invasion des cellules hôte : les protéines LigA et LigB (protéines immunoglobulin-like), Lsa24 (leptospiral surface adhesin 24), LenA (leptospiral endostatin-like protein), LenB (leptospiral endostatin-like proteinB), etc (Ko *et al.*, 2009).

- **Facteurs intrinsèques**

Les leptospires possèdent un fort pouvoir enzymatique, responsable des lésions cellulaires observées lors d'une infection. Les enzymes identifiées chez ces bactéries sont des lipases, des protéases, phospholipases, des hémolysines, etc (Greene, 2012).

V.3. Transmission

Après une semaine de leptospirémie, l'animal élimine les leptospires dans les urines (plusieurs semaines à quelques mois), contaminant l'environnement. La transmission peut se faire par voie directe ou par voie indirecte. La voie directe se fait en contact avec des urines excrétées par des animaux contaminés. L'exposition indirecte, par

contact avec l'eau, le sol ou des aliments contaminés par l'urine d'animaux réservoirs est le mode d'infection principal : eaux douces, eaux d'égout, sols boueux contaminés et aliments souillés.

Les eaux douces sont responsables de la majorité des contaminations humaines que ce soit lors d'activités de loisirs ou professionnelles. La porte d'entrée des bactéries dans l'organisme humain peut être les muqueuses intactes telles que la conjonctive, les muqueuses naso-pharyngées, soit des plaies et peau lésée.

Les leptospires survivent assez facilement plusieurs mois dans de l'eau ou des sols boueux dont le pH est neutre ou légèrement alcalin, d'une salinité nulle ou très faible et en l'absence d'exposition aux ultraviolets. La transmission interhumaine est exceptionnelle (Daoudal *et al.*, 1997).

V.4. Epidémiologie

La leptospirose est endémique dans les régions tropicales (Asie, Inde, Amériques Centrale et Latine) à forte pluviosité avec un sol neutre ou alcalin. En Europe, la France est l'un des pays les plus touchés avec environ 700 personnes chaque année dont 300 cas en métropole soit une incidence annuelle de 0,50 cas pour 100 000 habitants métropolitains (WHO, 2003b).

En 2008, 342 cas ont été diagnostiqués, la répartition annuelle confirme le caractère saisonnier de la leptospirose avec un pic estivo-automnal (60% des cas de leptospirose se répartissent sur les mois de juillet à novembre).

En 2009, 197 cas ont été recensés en France métropolitaine (séro groupe *Icterohaemorrhagiae* 35 %, *Sejroe* 18 %, *Grippotyphosa* 15 %, *Australis* 8 % et *Canicola* 7 %, pour les plus fréquents).

V.5. Physiopathologie et clinique

La dynamique de la pathogenèse de la leptospirose est complexe et multifactorielle. La mobilité et la morphologie des leptospires favorisent leur pénétration par la peau lésée et les muqueuses, de même que leur dissémination rapide dans le sang et les tissus de l'hôte.

La durée d'incubation varie en moyenne de 5 à 14 jours, avec des extrêmes allant de 2 à 30 jours. La maladie se caractérise par deux phases (WHO, 2003b):

- **Phase bactériémique**

Après l'infection, la période de bactériémie est variable et peut durer de 3 à 10 jours en moyenne. Elle se caractérise par de nombreux symptômes peu spécifiques ([Estavoyer et al., 2001](#)):

- Sepsis avec des frissons, de la fièvre (jusqu'à 40°C), hypotension artérielle, splénomégalie.
- Syndrome algique diffus avec myalgies, arthralgies, céphalées.
- Signes cutanéomuqueux, rash cutané.
- Syndrome méningé, plus rarement.

- **Phase leptospirurique**

Cette phase dure d'une semaine à plusieurs mois. Plusieurs formes sont distinguées ([Daoudal et al., 1997](#) ; [Droulle, 2007](#)):

- **Atteinte hépatique :** Elle se manifeste par un ictère entre le deuxième et le neuvième jour, associée à des selles décolorées et d'une hépatomégalie douloureuse avec fréquence variable. Sa durée varie de dix à vingt jours mais peut s'étendre jusqu'à un mois.
- **Atteinte rénale :** Elle apparaît dans plus de 50% des cas et débute vers le septième jour. Elle se manifeste par une insuffisance rénale aiguë.
- **Atteinte neurologique :** Dans 50% des cas apparaissent des signes neuroméningés au cours de la première semaine. Cela peut aller d'un simple méningisme (céphalées, raideur de la nuque, vomissement) sans anomalie du liquide céphalorachidien. Cependant, il est possible que le liquide céphalorachidien soit perturbé sans signe de méningisme. Une ponction lombaire est donc primordiale dès l'apparition de symptôme ou le début de la maladie.
- **Atteinte pulmonaire :** Une souffrance pulmonaire est présente dans 30% des cas. Les manifestations pulmonaires sont une toux et des hémoptysies. Dans des atteintes plus graves, une hémorragie alvéolaire diffuse est remarquée conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), qui peut aboutir au décès du malade.
- **Atteinte cardiaque :** Cette atteinte peut s'observer dès les premiers jours et touche 5% des cas. Elle se manifeste par une hypotension artérielle.

- **Atteinte musculaire :** L'atteinte musculaire se manifeste par des myalgies diffuses. Elle est fréquente et précoce au cours de la maladie.
- **Atteinte oculaire :** Seulement 5% des cas présentent cette atteinte et elle survient précocement au cours de la maladie. une hyperhémie conjonctivale avec une photophobie et des douleurs rétro-orbitaires sont observés. Des hémorragies conjonctivales sont possibles.

V.6. Diagnostic

Chez l'Homme, l'agent étiologique peut être isolé dans le sang pendant la première semaine puis dans les urines.

Le diagnostic bactériologique met directement en évidence le germe et repose sur l'examen direct des leptospires, en microscope à fond noir avec un prélèvement frais ou par des techniques de coloration et sur cultures.

Le diagnostic moléculaire repose sur la recherche d'ADN par Polymerase Chain Reaction (PCR), de gènes spécifiques comme *hapI* est de plus en plus utilisée (Ristow, 2007).

Le diagnostic sérologique permet la mise en évidence indirecte du germe par la détection d'anticorps dans le sérum. Les différents tests utilisés sont : le test d'agglutination microscopique (MAT) (agglutination par sérum des IgM agglutinants), le test Enzyme-Liked immunoSorbent Assay (ELISA) avec les IgM, le test de macroagglutination sur lame (Il met en évidence les anticorps agglutinants à l'aide de suspension antigénique sur lame) et le test sur bandelette (immunoabsorption sur membrane, l'IgM sera détectée par un réactif colore) (Ristow, 2007).

V.7. Traitement

Le traitement actuellement recommandé est une antibiothérapie par voie veineuse. La pénicilline G est l'antibiotique de choix pour des leptospiroses sévères. L'amoxicilline, l'ampicilline, les tétracyclines comme la doxycycline et les macrolides sont également indiqués dans les cas graves de leptospiroses. Pour les leptospiroses mineures, l'administration par voie intraveineuse n'est pas nécessaire. Ainsi l'antibiothérapie est effectuée par voie orale (Greene, 2012).

V.8. Prophylaxie

Des mesures d'hygiène comme des restrictions de contact avec des eaux stagnantes potentiellement souillées, des urines d'animaux infectés ou suspects, des animaux sauvages...sont conseillées.

La prophylaxie médicale passe par la vaccination. Des vaccins à base de leptospires entiers inactivés sont utilisés couramment chez les humains, les animaux de rente et les animaux domestiques.

La vaccination n'est que partiellement efficace, de part l'immunité spécifique de sérovar induite par le vaccin. Elle permet de diminuer l'excrétion urinaire de bactéries, ce qui permet une diminution du risque de contamination des personnes en contact avec les animaux, mais des formes chroniques ou subcliniques de la maladie peuvent atteindre des animaux vaccinés s'il s'agit de souches bactériennes très infectieuses ([Greene, 2012](#)).

Chapitre II :
Maladies hydriques
d'origine virale

I. Poliomyélite

I.1. Définition et historique

La poliomyélite (du Grec : polios «gris», myelos «moelle» et ite «inflammation») est une maladie infectieuse virale, provoquée par trois Poliovirus, sérotypes 1, 2 et 3, et caractérisée par une atteinte des neurones moteurs de la moelle épinière et parfois du bulbe rachidien. La lyse de ces neurones entraîne des paralysies flasques atteignant de façon asymétrique et apparemment aléatoire des muscles moteurs des membres et du tronc. La paralysie des muscles respiratoires peut entraîner le décès (De Jesus, 2007).

La première description de la poliomyélite, remontant à l'Égypte Ancienne. La première description clinique de la poliomyélite remonte à 1789 par Michel Underwood, pédiatre londonien, qui, sous l'appellation « *Débilités des extrémités inférieures* » décrit une maladie, restreinte aux enfants, caractérisée par l'apparition soudaine de faiblesse des extrémités après un épisode de fièvre (De Jesus, 2007).

Au début du 19ème siècle, la poliomyélite était le plus souvent une maladie des enfants âgés de 6 mois à 4 ans en zone rurale. A la fin du 19ème siècle et au début du 20ème, le nombre de cas de poliomyélite a atteint des seuils épidémiques : 1031 cas ont été rapportés en Suède en 1905 et 9000 cas ont été décrits à New York en 1916 (Sutter *et al.*, 2008).

L'agent responsable, le Poliovirus, a été isolé en 1908 par Karl Landsteiner et Erwin Popper. En 1941, Albert Sabin et Robert Ward montrèrent que le Poliovirus ne pénétrait pas par voie nasale, selon l'hypothèse de Simon Flexner, mais par la bouche, qu'il atteignait le système digestif et passait dans le sang avant d'atteindre éventuellement le système nerveux central (SNC) (WHO, 2004).

I.2. Agent responsable

I.2.1. Classification

Les Poliovirus, agents de la poliomyélite, appartiennent à l'ordre des *Picornavirales*, à la famille des *Picornaviridae* et au genre des *Enterovirus*. Ce genre comprend 10 espèces (Human Enterovirus A à D, Human Rhinovirus A à C, Bovine Enterovirus, Porcine Enterovirus B et Simian Enterovirus A). Les 3 sérotypes de

Poliovirus, qui formaient auparavant une espèce à part, ont été récemment reclassés dans l'espèce des Human Enterovirus C (HEV-C) qui contient 21 sérotypes (Nathanson, 2008).

I.2.2. Structure du virion

Le Poliovirus est un virus nu, de diamètre de 27-30 nm, constitué d'une capsidie à symétrie icosaédrique, sans enveloppe lipo-protéique (Fig. 6). Le génome est composé d'un seul brin d'ARN de polarité positive avec une masse moléculaire de l'ordre de $8,2 \times 10^6$ Da (Zeichhardt et Grunert, 2004).

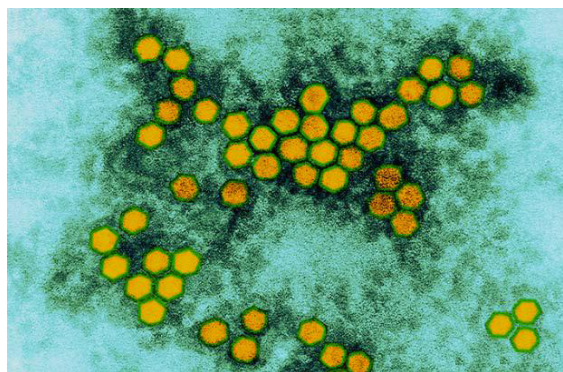


Figure 6 : Microscopie électronique à transmission du Poliovirus (x 46 500)

(Source: <http://www.historyofvaccines.org>).

I.2.3. Propriétés physico-chimiques du virus

Les Poliovirus étant des virus non enveloppés, ils sont résistants dans le milieu extérieur. Les particules infectieuses sont stables à des pH allant de 3 à 10 et résistent à de nombreux agents chimiques comme le savon, les détergents non ioniques (triton, polysorbate), les surfactants cationiques (ammoniums quaternaires à 1%), etc. Le virus est stable pendant plusieurs semaines à 4°C et pendant plusieurs jours à température ambiante.

Les agents permettant d'inactiver le virus sont : les rayons ultraviolets, la température supérieure à 50°C, le séchage, les aldéhydes (0,3% formaldéhyde, glutaraldéhyde), les halogènes (chlore, iode) et les oxydants (acide peracétique et hypochlorite de sodium 0,1M) (Bourhrara, 2009).

I.2.4. Antigénicité

La particule virale existe sous deux formes antigéniques ; l'antigène D correspondant aux particules virales complètes infectieuses de 156S et l'antigène C correspondant aux capsides vides de 70 à 80S ([Wood *et al.*, 1997](#)).

Les sérums de patients convalescents réagissent principalement avec l'antigène D, qui est donc considéré comme l'antigène induisant une réponse protectrice. Les anticorps dirigés contre l'antigène C sont retrouvés dans les sérums des malades en phase aiguë ([Rezapkin *et al.*, 2005](#)).

I.3. Transmission

Les Poliovirus sont des virus entériques à transmission principalement féco-orale. Dans la nature, ils sont spécifiques de l'Homme et la transmission est exclusivement interhumaine, de manière directe (mains sales) ou indirecte (ingestion d'eau contaminée ou d'aliments souillés par les selles de personnes infectées). L'Homme est donc le seul réservoir naturel du virus. La survenue des cas de poliomyélite est directement liée aux conditions d'hygiène. Les anticorps maternels transmis pendant la grossesse sont protecteurs mais leur demi-vie ne dépasse pas 21 jours. A 6 mois, les enfants non vaccinés ne sont plus protégés ([Plotkin et Vidor, 2008](#)).

I.4. Épidémiologie

Le sérotype 1 est le plus neurovirulent et le responsable des principales épidémies, suivi par les sérotypes 3 et 2. La circulation du Poliovirus sauvage de type 2 n'a pas été détectée dans le monde depuis 1999 ([Bourhrara, 2009](#)).

Dans les régions tempérées, la poliomyélite avait une incidence estivale avec un pic épidémique entre août et septembre dans l'hémisphère Nord. Dans les zones tropicales et semi-tropicales, la circulation du Poliovirus avait lieu toute l'année avec des pics à la saison des pluies. Actuellement, les régions où la poliomyélite est encore présente sont celles socioéconomiquement défavorisées et où la couverture vaccinale est limitée ([Skern, 2010](#)).

I.5. Physiopathologie

La période d'incubation entre l'infection et la survenue des premiers symptômes, non spécifiques, est de 3 à 6 jours. Les paralysies surviennent généralement entre 7 et 21 jours après la contamination mais l'intervalle peut varier de 2 à 35 jours. Le Poliovirus est présent dans les sécrétions pharyngées après 36 heures et dans les selles après 72 heures. Les personnes infectées peuvent transmettre le virus tant que celui-ci persiste dans la salive (l'excrétion dure presque 2 semaines) et dans les selles (excrétion pendant 3 à 6 semaines). Au 10^{ème} jour, le virus ne peut plus être isolé du sang tandis que les anticorps neutralisants peuvent être détectés. Cependant, cette réponse humorale survient trop tardivement pour enrayer la virémie qui précède l'atteinte du SNC ([Sutter et al., 2008](#)).

Le site de réplication primaire du Poliovirus n'est pas connu : épithéliums puis extension aux formations lymphoïdes (amygdales, ganglions mésentériques) ou bien directement dans ces formations. De là, il gagne la circulation sanguine par voie lymphatique et provoque une virémie transitoire. Il se multiplie également dans d'autres tissus (système réticuloendothélial, graisse brune, muscles) ce qui augmente la probabilité d'entrée dans le SNC (Fig. 7) ([Racaniello, 2006](#)).

La réplication du Poliovirus dans les neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière et du tronc cérébral, qu'il lyse, entraîne des paralysies et, dans certains cas, un arrêt respiratoire et la mort. Le mécanisme par lequel le Poliovirus gagne le SNC n'est pas connu et deux hypothèses ont été proposées :

- Une extension par voie hématogène à travers la barrière hématoencéphalique ;
- Une invasion à partir du tissu musculaire par transport axonal rétrograde.

Donc les paralysies sont un évènement rare, qui touche moins de 1 % des sujets infectés ([Racaniello, 2006](#)).

I.6. Formes cliniques

Dans la plupart des cas, l'infection poliomyélitique est asymptomatique. Lorsqu'elle s'exprime, la poliomyélite est subclinique dans plus de 50% des cas, non paralytique 15%. La maladie neuroméningée n'apparaît que dans environ 1% des infections :

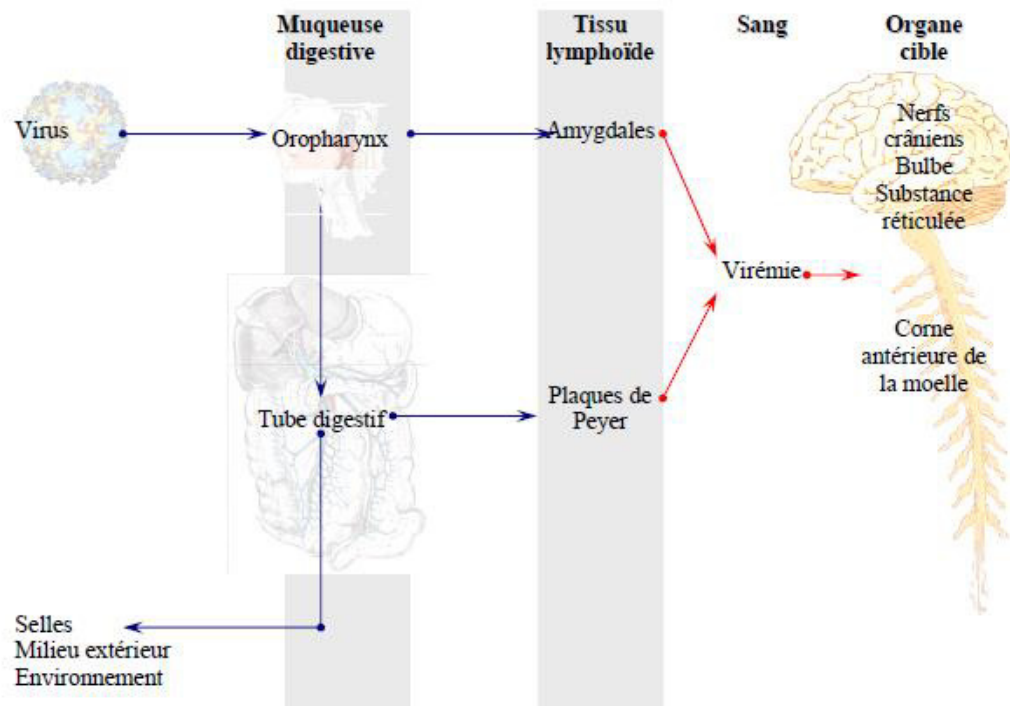


Figure 7 : Physiopathologie des infections à entérovirus du type poliovirus (Thefenne, 2008).

- **Poliomyélite subclinique**

La durée d'incubation varie de 3 à 21 jours (extrêmes : 5-35 j). La période la plus contagieuse s'étend de 7 à 10 jours avant et après l'apparition des symptômes. Lors de sa pénétration intestinale, le virus détruit beaucoup de cellules du revêtement engendrant diarrhée et troubles digestifs et douleurs abdominales. L'expression clinique est contemporaine de la virémie initiale accompagnée, à des degrés divers, de céphalées, angine, anorexie, nausées, vomissements (Guérin *et al.*, 2007).

- **Poliomyélite non paralytique**

Après la traversée de la barrière hémato-méningée, apparaissent les premiers symptômes d'ordre neurologique. L'infection prend la forme d'un tableau de méningite (céphalées, photophobie, crampes musculaires, raideur de nuque) (Guérin *et al.*, 2007).

- **Poliomyélite paralytique**

Les paralysies apparaissent après 11 à 17 jours (extrêmes : 8-36 j). Il existe deux formes (Salmon, 2008):

- Une forme par atteinte bulbaire (observée dans 5 à 35% de l'ensemble des formes neurologiques). Il s'agit de la forme la plus grave. Les dommages principaux sont au niveau du tronc cérébral, de la face, du cou et du thorax. Le tableau clinique est souvent compliqué de troubles de la conscience, de délire puis de coma ;
- **Une forme par atteinte spinale** (déficit moteur d'origine neurologique flasque asymétrique) : les dommages principaux sont au niveau de la moelle dorso-lombaire. Les symptômes observés sont : des douleurs, une hypersensibilité, diminution des réflexes, une atteinte des muscles respiratoires.

Le taux de létalité, parmi les cas de paralysie, se situe entre 2% et 20% notamment chez les adolescents et les adultes.

I.7. Diagnostic

Le diagnostic direct est assuré par (WHO, 2004):

- La recherche de Poliovirus dans les selles, le prélèvement à effectuer le plus tôt possible, au mieux dans les 7 jours après le début des signes cliniques, suivi d'un second prélèvement à 24-48h d'intervalle. L'identification du virus peut être assuré par plusieurs techniques telle que : la technique immunoenzymatique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) avec des antisérums croisés, l'amplification du génome viral par RT-PCR en utilisant des amorces spécifiques du groupe des Entérovirus, la RT-PCR-RFLP (Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism) correspond à l'amplification de la partie du génome codant les protéines de capsid ;
- La recherche du génome d'Entérovirus dans le liquide céphalorachidien (LCR). La mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR (« Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction ») dans le LCR permet le diagnostic rapide d'une méningite à entérovirus et la distinction entre Poliovirus et Entérovirus non polio.

I.8. Traitement

Il n'y a actuellement pas de traitement curatif de la poliomyélite. Des molécules antivirales développées de manière générale pour les infections à Entérovirus ont montré des activités anti-Poliovirus *in vitro*.

Le traitement est uniquement symptomatique et consiste à soulager le patient, maintenir ses fonctions vitales et améliorer sa qualité de vie. Pour les formes paralytiques avec atteinte respiratoire, le patient nécessite une assistance respiratoire dès les premiers signes. La rééducation fonctionnelle est très importante par des exercices musculaires afin d'augmenter la force des muscles sous-utilisés et de mettre au repos les groupes musculaires les plus sollicités ([Salmon, 2008](#)).

I.9. Prophylaxie

La prévention non spécifique repose sur les mêmes principes que pour les maladies féco-orales, c'est-à-dire le respect des règles universelles d'hygiène sans oublier de meilleures conditions sociales et sanitaires. Qu'elle soit individuelle ou collective, la prévention repose essentiellement sur l'hygiène hydrique et alimentaire et sur la propreté des mains.

La vaccination a longtemps été un outil privilégié dans la lutte contre les infections virales car pour celles-ci les possibilités thérapeutiques sont limitées. L'OMS a lancé un programme d'éradication de la poliomyélite envisageable du fait de l'existence de deux vaccins d'efficacité comparable : le vaccin inactivé IPV « Inactivated Polio Vaccine » (administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire) ou le vaccin vivant OPV « Oral Polio Vaccine ». Cependant, si le nombre de cas de poliomyélite a considérablement diminué dans le monde, les quelques foyers d'endémie qui subsistent restent un souci pour la santé mondiale et obligent à poursuivre la vaccination systématique ([WHO, 2010](#)).

II. Hépatite A

II.1. Définition et mode de transmission

L'hépatite A est une maladie infectieuse aiguë du foie causée par le VHA. Autrefois, cette hépatite virale était appelée « hépatite infectieuse » pour son caractère contagieux et épidémique (Connor, 2005).

La transmission de cette maladie virale se fait par l'eau, les aliments, les boissons ou les objets contaminés directement ou indirectement par les fèces de personnes contaminées (contamination féco-orale). Le risque de propagation est aggravé en cas d'hygiène défectueuse et souvent lié au péril fécal avec une grande importance du portage et de la transmission manuelle (transmission directe mais également dans la récontamination des surfaces).

Les personnes infectées sont contagieuses avant l'apparition des premiers symptômes, soit à peu près 10 jours après l'infection (Ryan et Ray, 2004).

II.2. Agent responsable

II.2.1. Classification et structure du virus

Le VHA a été découvert en 1973, par Feinstone en microscopie électronique dans des selles de patients atteints d'hépatite aiguë. Le VHA est un *Hepatovirus* appartient à la famille des *Picornaviridae*. Il n'a aucune communauté antigénique avec d'autres virus hépatiques. Un seul antigène actuellement est connu avec 3 géotypes humains (IA et IB, IIA et IIB, IIIA et IIIB) (Payan et Lunel, 1999).

Le VHA est un petit virus, très résistant, de 27 nm de diamètre, non enveloppé, à ARN monocaténaire, non segmenté et de polarité positive (Fig. 8).

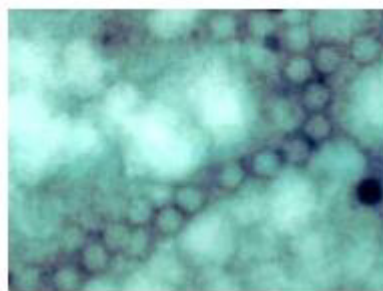


Figure 8 : Microscopie électronique à transmission du virus de l'hépatite A (x 46 500)
(Source: <http://www.microbes-edu.org/hépatite A>).

II.2.2. Propriétés physico-chimiques du virus

Le VHA est très résistant dans le milieu extérieur : il résiste relativement à la chaleur : il est stable 1 heure à 60°C. Par ailleurs, le virus reste infectieux de plusieurs jours à plusieurs mois au niveau des sols et des sédiments marins, de l'eau douce et de l'eau de mer (Murray *et al.*, 2005).

Il résiste également au froid, au pH acide (3 heures à pH 3), aux solvants des lipides (éther, chloroforme), aux concentrations de chlore présentes dans les eaux de piscine ou l'eau de boisson (0,1 à 0,2 ppm) . L'alcool à 70°C est inefficace. Il n'est pas détruit dans le cycle d'épuration biologique des eaux usées : en effet leur désinfection au chlore ou à l'ozone n'est pratiquée qu'en amont des zones de baignades ou des parcs conchylicoles.

En revanche, il est inactivé par l'autoclavage (120°C pendant 20 min), un chauffage à 100°C pendant 5 min, les concentrations de chlore de 2 à 2,5 mg/l ainsi que par le formol, la β -propiolactone et les ultraviolets. Parmi les produits capables d'inactiver le VHA en moins de 3 min, l'hypochlorite de sodium à 4mg/l et la solution de Dakin (5 mg/l de chlore) (Murray *et al.*, 2005).

II.3. Épidémiologie

Le VHA représentent 20-25% des hépatites cliniquement apparentes dans le monde entier avec une incidence annuelle en France d'environ 5 à 15 cas pour 100 000 habitants. Les formes symptomatiques, sévères voire mortelles sont retrouvées préférentiellement chez les sujets plus âgés (Payan et Lunel, 1999).

Depuis 30 ans, diminution de l'incidence du VHA dans les pays industrialisés, dans lesquels il sévit de façon sporadique (épidémies dans les établissements pour enfants handicapés, les grands ensembles d'habitation et les garderies) du fait de l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène.

Dans le monde, l'hépatite A est associée au manque d'eau potable et au manque de moyens d'assainissement, c'est pourquoi dans les pays en voie de développement l'hépatite A est endémique.

Le risque de contamination par le virus de l'hépatite A pendant un voyage dans un pays (sub) tropical est très réel, mais varie fortement et a diminué fortement ces dernières années: 1 à 2 par 10.000 voyageurs par mois pour des voyages touristiques ordinaires, mais ce taux peut atteindre 1 à 50 voyageurs par mois dans des circonstances d'hygiène précaires (Cuthbert, 2001).

II.4. Physiopathologie

Le VHA pénètre habituellement dans l'organisme par la voie orale. Sa résistance au pH acide lui permet de traverser l'estomac, après quoi il se répliquerait dans les cellules de l'intestin grêle avant de gagner le foie, où il se multiplie dans le cytoplasme des hépatocytes après son adsorption sur des récepteurs mucine-like HAVcr-1. Les particules virales nouvellement synthétisées sont entraînées dans la circulation générale par le sang des sinusoides hépatiques et des veines centrolobulaires, et vers l'intestin par la bile ([Murray et al., 2005](#)).

L'excrétion du virus dans les selles débute quinze jours environ après l'ingestion du virus, puis diminue rapidement après l'apparition de l'ictère.

La phase de virémie a lieu en même temps que l'excrétion fécale et persisterait en moyenne 79 jours après ([Murray et al., 2005](#)).

II.5. Manifestations cliniques

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les formes asymptomatiques d'hépatite A sont les plus fréquentes (70 %). Pour les enfants plus âgés et chez les adultes, la proportion de formes symptomatiques augmentent avec l'âge. Un ictère est présent dans plus de 70 % des cas à l'âge adulte. La sévérité de l'hépatite A augmente généralement avec l'âge ([Cuthbert, 2001](#)).

L'incubation est en moyenne de 28-30 jours (extrêmes 15-50 jours). L'excrétion virale dans les selles est élevée 15 jours avant l'apparition de l'ictère, puis elle diminue rapidement dans les jours suivant son apparition.

Deux formes de l'hépatite A ([Murray et al., 2005](#)):

- **Forme symptomatique avec ictère**

Elle comprend :

- Une phase pré-ictérique de 1 à 3 semaines, marquée par une anorexie, des nausées, des douleurs intermittentes de l'hypocondre droit, un syndrome d'allure grippale (avec fièvre, céphalées et myalgies), des arthralgies et de l'urticaire ;

- Une phase ictérique : l'ictère s'accompagne d'une décoloration des selles, d'urines foncées, très rarement d'un prurit. Les signes de la phase pré-ictérique s'atténuent puis disparaissent dans les jours qui suivent l'installation de l'ictère. L'examen clinique est par ailleurs normal, en dehors d'une légère hépatomégalie sensible avec parfois splénomégalie.

- **Formes anictériques**

À côté de cette forme ictérique, les formes asymptomatiques et les formes anictériques, réduites aux seules manifestations extrahépatiques, sont fréquentes. Le diagnostic est alors évoqué devant l'augmentation des transaminases. Cependant, il existe des formes asymptomatiques sans augmentation des transaminases.

Plus rarement, d'autres formes peuvent être observées :

- Des formes prolongées (15 % des cas) se caractérisant par une évolution sur plusieurs semaines ou mois, avec persistance des signes cliniques (asthénie) et/ou biologiques. Il n'y a pas de passage à une forme chronique ;
- Des formes avec rechutes : une rechute peut survenir, dans 1 à 2% des cas, après une guérison apparemment complète ou après une rémission partielle. Cette rechute, en général unique, mais parfois multiple, survient généralement moins d'un mois après la guérison apparente ;
- Les formes fulminantes, mortelles ou nécessitant une greffe hépatique sont peu fréquentes et surviennent dans probablement moins de 1% des cas. La létalité de l'hépatite A est de 0,6 % ; elle est plus élevée parmi les 60 ans et plus (1,5%) et parmi ceux ayant une maladie chronique du foie.

II.6. Diagnostic

Avant l'identification des génomes viraux, les seuls moyens diagnostiques étaient fondés sur la mise en évidence du virus par immuno-électromicroscopie dans les selles des patients et par recherche d'antigènes par immunofluorescence sur biopsie hépatique (Payan et Lunel, 1999).

Le diagnostic est donc indirect et repose en pratique sur la détection des IgM anti-VHA par méthode ELISA. Ces anticorps apparaissent quelques jours avant le début de la symptomatologie puis atteignent leur maximum au bout d'une semaine environ pour

disparaître en 3 à 6 mois. Il a été démontré dans un nombre restreint de cas (5%) que ces anticorps peuvent persister près de 1 an ([Murray et al., 2005](#)).

II.7. Traitement et prophylaxie

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'hépatite A. Les formes graves, fulminantes peuvent nécessiter une transplantation hépatique en urgence. Le traitement est avant tout préventif.

Comme toutes les maladies du péril fécal, la lutte contre l'hépatite A repose avant tout sur l'amélioration des conditions d'hygiène, à la fois sur le plan individuel et collectif ([Payan et Lunel, 1999](#)).

Le vaccin contre l'hépatite A (Havrix, Vaqta) est très efficace : la formation rapide d'anticorps protecteurs confère une protection complète dans plus de 75 % des cas déjà quelques semaines après la première injection (intramusculaire). Après 1 mois il y a une protection de quasiment 100%. Le schéma de vaccination complet est de 2 injections à un intervalle de 6-12 mois. L'administration de la deuxième dose garantit donc une protection de 100% pendant au moins 40-50 ans ; mais des études scientifiques montrent qu'il s'agit d'une protection à vie ([Cuthbert, 2001](#)).

Le Twinrix, un vaccin combiné contre les hépatites A et B, peut être également utilisé.

La vaccination contre l'hépatite A est absolument conseillée pour tous les voyageurs non immuns – indépendamment de la durée du voyage (donc même en cas d'une escapade de très courte durée) – qui se rendent en Afrique, en Amérique latine ou en Asie ([Murray et al., 2005](#)).

III. Hépatite E

III.1. Définition et historique

L'hépatite E est une maladie virale aiguë due au virus VHE. Ce n'est qu'en 1983 que Mikhaïl S. Balayan, médecin Russe, fit la démonstration expérimentale de l'existence d'un agent d'hépatite non A transmissible par voie orale.

Pendant des années, cette hépatite était une maladie des pays en voie de développement, classiquement liée au péril fécal. La plupart du temps, les épidémies étaient liées au mélange des eaux usées et des eaux de consommation, ceci à cause de la mauvaise qualité des infrastructures. Ce n'est qu'en 1997, aux Etats-Unis, qu'ont été décrits les premiers cas d'hépatite E autochtones, c'est-à-dire survenant chez des personnes n'ayant pas voyagé dans des pays en zone d'endémie. Depuis lors, le nombre de cas d'hépatite E autochtones décrites dans les pays industrialisés n'a cessé d'augmenter, si bien que le virus de l'hépatite E est à présent considéré comme un virus émergent. Aujourd'hui, il s'avère que la source de contamination est alimentaire dans la plupart des cas, ou liée à la consommation d'eau non surveillée biologiquement. Physiopathologie du virus de l'hépatite E dans l'organisme (Thomassin, 2011)

III.2. Agent responsable

III.2.1. Classification et structure du virus

Depuis 2002, le VHE est classé dans la famille des *Hepeviridae*, genre *hepevirus*, dont il est le seul représentant (Il a tout d'abord été classé dans la famille des *Calciviridae*, genre *Hepevirus*) (Van Regenmortel *et al.*, 2002). Les 5 génotypes du VHE mis en évidence ont de 72 à 77% d'homologie en nucléotides, ces 5 génotypes se nomment génotype 1, 2, 3, 4, 5 (Pavio *et al.*, 2008).

C'est un virus non enveloppé à ARN monocaténaire de 7,2 à 7,5 kb. Il possède une capsidie icosaédrique de 27 à 34 nm de diamètre, constituée par une seule protéine de 660 acides aminés, associée en 60 exemplaires. La capsidie joue un rôle protecteur pour l'ARN et permet la liaison du virus avec un récepteur spécifique de la cellule hôte. En microscopie électronique il présente une forme sphérique avec des spicules et des indentations (Fig. 9) (Castera et Pawlotsky, 2001).

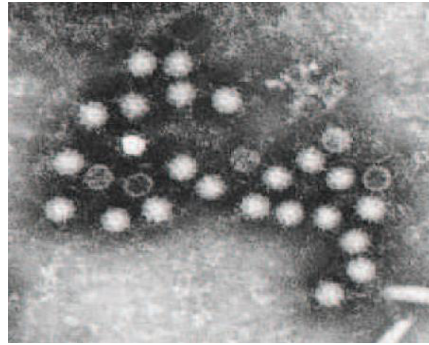


Figure 9 : Virus de l'hépatite E en immunomicroscopie électronique (x163 300)
(Castera et Pawlotsky, 2001).

Les sous-types, quant à eux, présentent une homologie en nucléotides comprise entre 85 et 90% (Nicand *et al.*, 2009):

- Le génotype 1 compte 5 sous-types : 1a, 1b, 1c, 1d et 1e ;
- Le génotype 2 compte 2 sous-types : 2a et 2b ;
- Le génotype 3 compte 10 sous-types : 3a à 3j ;
- Le génotype 4 compte 7 sous-types : 4a à 4g.

Le réservoir du VHE est longtemps resté inconnu, ainsi, les porcs sont mis en cause par plusieurs études.

III.2.2. Propriétés physico-chimiques du virus

Le VHE tolère des températures de 5 à 10°C moindres que le VHA. La plupart des souches (95%) du VHE sont inactivées en 15 minutes par une température de 60°C. Il est assez stable à 4°C. Ainsi, un autoclavage à 120°C permet de détruire à coup sûr le VHE. Le VHE est sensible aux rayons ultraviolets et infrarouges (AFSSA, 2007).

La résistance du VHE aux agents chimiques, comme celle envers les agents physiques, est moindre pour le VHE que le VHA. Cependant il est neutralisé par les mêmes produits : chlore, hypochlorite de sodium, glutaraldéhyde 2%, ozone à 0,25 mg/l durant 20 minutes, iode, sels d'argent (AFSSA, 2007).

III.3. Transmission

Le mode de transmission principal du VHE dans les pays en voie développement est la contamination oro-fécale. La transmission du virus se fait classiquement selon le modèle du péril fécal : eau de boisson peu ou pas traitée, puisée dans des puits contaminés

ou directement dans le fleuve ou la rivière, fuites dans les canalisations d'eau potable qui entraînent la contamination de l'eau circulante par le milieu environnement (champs...) ou encore les inondations et autres catastrophes naturelles, les guerres, entraînant un dysfonctionnement du système hydraulique (AFSSA, 2007).

La possibilité d'une transmission verticale mère-enfant a été confirmée dès les années 1990 (Kumar *et al.*, 2004).

III.4. Épidémiologie

La première épidémie connue fut celle de Delhi, Inde, en Décembre 1955. Elle fit suite à de graves inondations qui ont contaminées le réseau d'eau de consommation par les eaux usées. 29300 personnes ont été atteintes, durant les six semaines de l'épidémie (Thomassin, 2011).

Les zones d'endémie de l'hépatite E sont l'Asie du sud-est, où tous les pays à l'est du Pakistan jusqu'à l'Indonésie (Chine et Inde comprises) sont touchés dans une grande proportion. L'Afrique est également largement touchée par le VHE : 80% du territoire présente plus ou moins fréquemment des épidémies d'hépatites E. En Amérique, seul le Mexique et les pays d'Amérique centrale présentent des épidémies. Les cas isolés et groupés touchent tous les autres pays en voie de développement (Okamoto, 2007).

Globalement les génotypes 1 et 2 sont responsables des épidémies dans les pays en voie de développement, le génotype 3 est responsable des cas sporadiques dans les pays industrialisés, le génotype 4 n'est retrouvé qu'en Asie du sud-est. Quant au génotype 5 il est strictement aviaire (Okamoto, 2007).

Au cours des décennies précédentes, de nombreuses épidémies ont été recensées à travers le monde : en 1980 – 1981 Algérie a connu une épidémie d'hépatite E à cause d'eau contaminé, 788 cas ont été recensés. D'Octobre 2007 à Novembre 2009, une épidémie d'hépatite E a touché le Nord de l'Ouganda : elle a fait 121 morts en près de deux ans (Thomassin, 2011).

III.5. Physiopathologie

Le début de la maladie commence dans l'immense majorité des cas par une contamination orale. Absorbé le long du tractus intestinal, le VHE se réplique probablement au niveau de l'intestin, ce dernier devenant de fait un site de réplication primaire. Les néo particules virales rejoindraient la circulation sanguine, et notamment la veine porte, par laquelle les virus arriveraient au niveau du foie. Ensuite, les virus suivent sa réplication au niveau du cytoplasme des hépatocytes et probablement aussi dans celui des cellules épithéliales biliaires. Les virus nouvellement synthétisés sont ensuite déversés dans l'intestin par les canalicules biliaires pour être rejetés dans les selles (Fig. 10) (Péron et Mansuy, 2009).

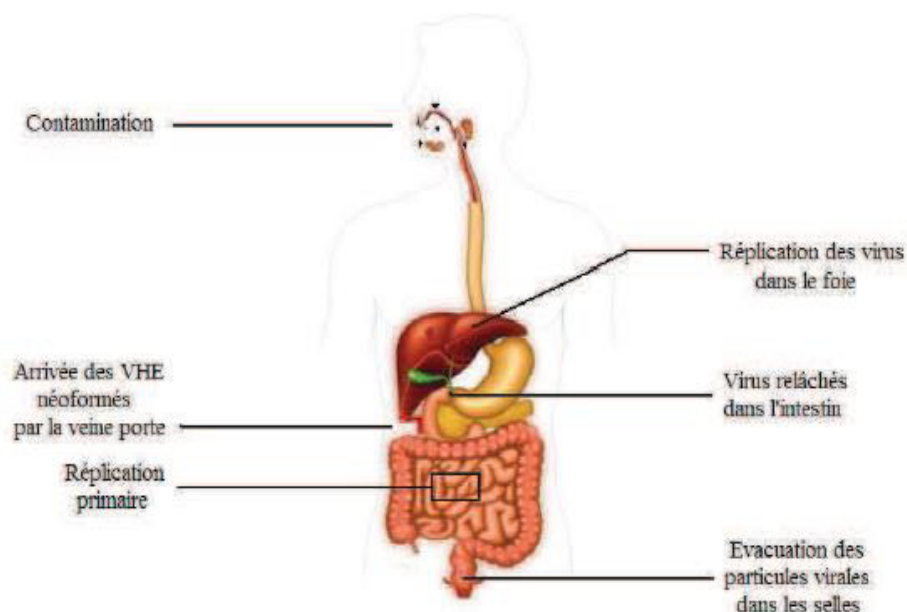


Figure 10 : Physiopathologie du virus de l'hépatite E dans l'organisme (Thomassin, 2011).

III.6. Manifestations Cliniques

Les formes asymptomatiques sont fréquentes, environ la moitié des cas (Péron et Mansuy, 2009).

Les formes aiguës sont en fait très proche à l'hépatite A. Après une incubation de 15 à 50 jours, le malade va pouvoir présenter différents symptômes, mais de manière inconstante : asthénie fébrile, troubles digestifs... L'ictère est du même type que celui rencontré lors d'autres hépatites virales, et régresse au bout de 1 à 2 semaines. Cet ictère

n'est pas dû à la cytotoxicité directe du virus, mais plutôt à la réponse immunitaire de l'hôte qui va détruire les hépatocytes montrant un signe d'infection (Péron et Mansuy, 2009).

Les formes fulminantes entraînent la destruction massive du parenchyme hépatique : le foie n'est donc plus apte à assumer ses fonctions principales que sont la synthèse (notamment celle des facteurs de la coagulation) et la détoxification. Cette forme atteint le plus souvent les femmes enceintes. Ainsi, le taux de mortalité chez l'adulte est compris entre 1 et 3%, soit 10 fois plus que dans le cas d'une hépatite A (Péron et Mansuy, 2009).

III.7. Diagnostic

Le diagnostic direct est basé sur la RT-PCR qui consiste à amplifier une partie du génome du VHE. Les échantillons sont constitués soit de sérum, soit de surnageant de lavage de selles.

Le diagnostic indirect vise à caractériser la présence d'IgG ou d'IgM dans le sérum. La méthode la plus utilisée est la technique ELISA. L'antigène correspondant à une protéine de la capsid du VHE, est adsorbé dans les puits de la microplaque du kit de détection. Lorsque la solution est versée avec les anticorps à doser, ceux-ci vont se lier naturellement avec l'antigène, et donc seront solidaires de la microplaque (Renoua *et al.*, 2009).

III.8. Traitement et prophylaxie

Comme c'est le cas de l'hépatite A, l'hépatite E n'a pas un traitement curatif.

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite E est une maladie liée au péril fécal, donc les mesures collectives visant à réduire le nombre et l'importance des épidémies, ainsi que celui des cas isolés, sont celles qui vont permettre une meilleure séparation entre les eaux usées et les eaux de consommation. Ainsi, les pays en voie de développement doivent mettre en place des dispositifs de traitement des eaux usées plus performants, des techniques de production d'eau potable efficaces et prévoir des travaux afin de compartimenter les réservoirs d'eaux usées et d'eau potable (Thomassin, 2011).

La vaccination est à la fois un moyen de prophylaxie individuel et collectif. Un essai clinique (de phase II) de vaccination contre le VHE à été réalisé au début des années 2000 par la firme Glaxo-Smith-Kline sur environ deux milles volontaires recrutés au sein de l'armée népalaise. Ainsi, la protection contre la survenue d'une hépatite E symptomatique a été efficace dans 95,5% des cas pour les sujets ayant reçu trois doses. A l'heure actuelle, des études sur ce vaccin sont en cours ([Shrestha et al., 2007](#)).

IV. Gastro-entérites virales

IV.1. Définition

La gastro-entérite aiguë virale se définit comme une inflammation, une infection simultanée de la muqueuse intestinale et de l'estomac. Les virus représentent l'étiologie la plus fréquente dans les pays développés, où ils sont à l'origine de 75% des cas. Les rotavirus sont à l'origine de plus de la moitié des gastro-entérites sévères. Les calicivirus, et plus spécifiquement les norovirus sont des agents majeurs de gastro-entérites communautaires de sévérité modérée et d'épidémies d'origine hydriques ou alimentaires. Les adénovirus et les astrovirus restent minoritaires, en dehors d'une immunodépression sous-jacente. Les co-infections par plusieurs virus sont fréquentes (5 à 15 % des cas) ([Alain et Denis, 2007](#)).

IV.2. Principaux virus responsables de gastro-entérites

IV.2.1. Rotavirus

Le genre *Rotavirus* appartient à la famille des *Reoviridae*. Le terme latin -rota- a été choisi en raison de la ressemblance entre le virus observé en microscope électronique et une roue. Les rotavirus sont de petits virus non enveloppés à ARN segmenté, découverts par Ruth Bishop en 1973. Les protéines de la capsid sont organisées en triple couche : protéines internes: VP1, VP2 et VP3, couche intermédiaire constituée d'une seule protéine: VP6 et protéines externes: VP4 et VP7 (Fig. 11) ([Lorrot et al., 2005](#)).

Les *Rotavirus* sont divisés en 6 sérogroupes (de A à F) à partir de VP6, qui porte les structures antigéniques de groupe et de sous-groupe. Chez l'homme, les infections sont provoquées par les *Rotavirus* des groupes A, B ou C, les groupes A et C étant en particulier associés à la pathologie infantile. Parmi les *Rotavirus* humains du groupe A,

deux sous-groupes antigéniques sont distingués (notés I et II). À partir de VP7, protéine la plus immunogène de la capside externe, sont déterminés 14 sérotypes G (G pour glycosylés), dont 10 sont rencontrés en pathologie humaine. Seuls les sérotypes G1 à G4 sont retrouvés avec une importance significative. À partir de VP4, sont déterminés 20 sérotypes P (P pour sensibles à la protéase), dont 9 sont rencontrés en pathologie humaine (Lorrot *et al.*, 2005).

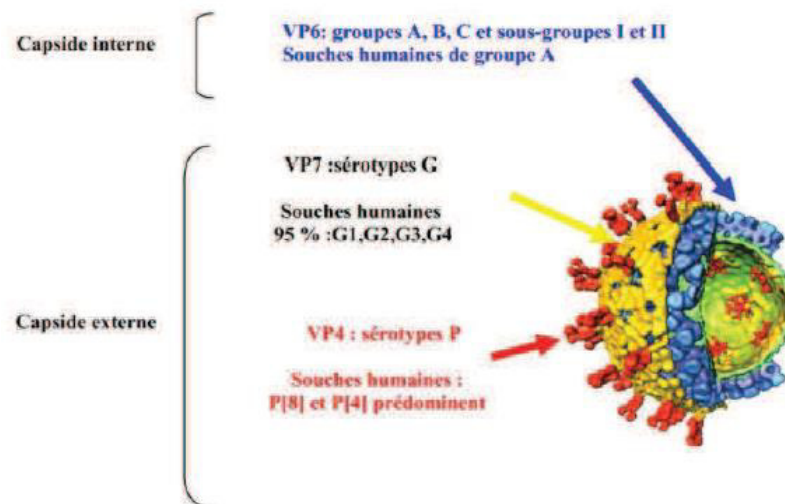


Figure 11 : Structure du rotavirus (Lorrot *et al.*, 2005).

Les *Rotavirus* sont très résistants aux solvants des lipides, aux enzymes digestives et aux détergents non ioniques. L'alcool à 95° ainsi que les produits chlorés et le formaldéhyde dégradent très rapidement les *Rotavirus*. L'alcool à 95°, qui agit sur la capside externe, est peut être l'agent le plus efficace. Ils restent stables 24 heures à température ambiante, une heure à 37°C, mais sont détruits après 30 minutes à 50°C. Ils résistent à des pH compris entre 3 et 9, mais sont rapidement inactivés à un pH compris entre 1,8 et 2,1 (pH de l'estomac). Il faut savoir que les aliments protègent les *Rotavirus* de l'action du pH gastrique en augmentant ce dernier (Bajolet et Chippaux-Hyppolite, 1998).

IV.2.2. Adénovirus

Les *Adenovirus* font partie de la famille des *Adenoviridae*, qui comprend les genres *Mastadenovirus* (qui infectent les mammifères) et *Aviadenovirus* (qui infectent les

oiseaux). Parmi les *Mastadenovirus*, 47 sérotypes humains sont dénombrés : les *Adenovirus* entériques correspondent aux sérotypes 40 et 41 (Green *et al.*, 2001).

C'est un virus à ADN double brin, non enveloppés, de 80 à 110 nm de diamètre. Parmi les nombreux sérotypes d'adénovirus humains retrouvés dans les selles de patients ou d'individus sains, seul les types 40 et 41 sont indiscutablement des agents de gastro-entérites. Chez l'homme, ils sont responsables de GEA d'incubation plus longues que les GEA à rotavirus. Les GEA à adénovirus touchent essentiellement les enfants en bas âge, avec un pic entre 11 et 15 mois.

Les *Adenovirus* sont insensibles aux solvants des lipides car non enveloppés. Leur pouvoir infectieux est neutralisé après chauffage 10 minutes à 56°C (Green *et al.*, 2001).

IV.2.3. Astrovirus

Le genre *Astrovirus* appartient à la famille des *Astroviridae*. Les astrovirus sont de petits virus ARN simple brin, mesurent 28 à 30 nm de diamètre, non enveloppés. Leur organisation génomique particulière les classe dans une famille à part, le genre *Astrovirus* demeure le seul représentant à ce jour. Leur nom reflète leur morphologie en étoile en microscopie électronique (Ford-Jones *et al.*, 1990).

Huit sérotypes d'*Astrovirus* humains ont déjà été déterminés. Le sérotype 1 est de loin le plus répandu. Ubiquitaire à l'échelle du globe, ils sont responsables de cas de GEA sporadiques, mais peuvent être à l'origine d'épidémies dans des collectivités. Les astrovirus représentent la troisième cause de diarrhée infectieuse nosocomiale en pédiatrie après le rotavirus et les calicivirus.

Les *Astrovirus* résistent aux solvants des lipides car ils ne possèdent pas d'enveloppe. Ils survivent pendant 1 heure à un pH de 3,5 et ils sont inactivés après 5 minutes à 60°C (Ford-Jones *et al.*, 1990).

IV.2.4. Calcivirus

La famille des *Caliciviridae* est aujourd'hui divisée en 4 genres nommés *Lagovirus*, *Vesivirus*, *Norwalk-like viruses* (NLVs ou *Norovirus*) et *Sapporo-like viruses* (SLVs ou *Sopovirus*). NLVs et SLVs correspondent aux *Calicivirus* humains, responsables d'épidémies de gastro-entérites (Alain et Denis, 2007).

Les *Calicivirus* (et principalement les *Norovirus*) sont la cause majeure des gastro-entérites. C'est notamment l'agent infectieux le plus fréquemment responsable des épidémies de gastro-entérites survenant en collectivités notamment celles d'origine alimentaire ou hydrique.

Les calicivirus humains sont de petits virus à ARN simple brin, non enveloppés, qui doivent leur nom aux dépressions régulières en forme de calice (Kohli *et al.*, 2005).

Le virus de Norwalk (le genre *Norovirus*) est la souche prototype d'un groupe de virus nus de 26 à 35 nm de diamètre tous impliqués dans des épidémies de gastro-entérites. Leur génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin à polarité positive. La capsid des virus de type Norwalk a la particularité d'être constituée d'une protéine unique, comme celle de tous les *Caliciviridae*. Les virus du groupe Norwalk résistent à la chaleur (30 minutes à 60°C), au pH acide (3 heures à pH 2,7) et à l'éther. Ils résistent à un traitement par le chlore à des concentrations comprises entre 3,75 et 6,25 mg/L. Par contre, ils sont inactivés à une concentration de 10 mg/L de chlore, cette concentration est utilisée pour traiter l'eau lorsqu'une contamination par un virus du groupe Norwalk est détectée (Clarke et Lambden, 2000).

Le groupe *Sapporo* (ou *Sapovirus*) est constitué de virus nus de 30 à 38 nm de diamètre. Leur génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin à polarité positive. Les SLVs constituent le génogroupe III des *Calicivirus* humains. Des travaux récents les subdivisent en au moins 3 génotypes distincts: Sapporo virus 82 (SV82), London/92 et Parkville (PV). Les propriétés physico-chimiques de ce genre est sensiblement identique à celle des NLVs (Nakata *et al.*, 2000).

IV.3. Transmission

Les virus responsables des gastro-entérites se transmettent par voie orofécale, soit par contact direct de personne à personne, soit indirectement à partir de l'environnement hydrique souillé par les matières fécales (Alain et Denis, 2007).

Le risque de contamination résulte de plusieurs facteurs : la concentration des virus dans les selles, la durée d'excrétion virale, la capacité des virus à conserver leur pouvoir infectieux hors d'un organisme, enfin la capacité d'être transmis par l'eau, les fruits de mer, voire les produits maraîchers (Alain et Denis, 2007).

IV.4. Épidémiologie

Les *Rotavirus* et les NLVs sont la cause de la majorité des gastro-entérites virales. En effet, l'incidence des infections à *Astrovirus* est estimée entre 2,5 et 9%, et celle des infections à *Adenovirus* 40 et 41 entre 3 et 9%, quel que soit le statut économique du pays. Le taux d'excrétion des SLVs chez les jeunes enfants varierait entre 0,2 et 6,6%.

Un tiers des enfants de moins de 5 ans hospitalisés pour diarrhée excrètent des *Rotavirus*, quel que soit le pays. Dans les pays développés, presque tous les enfants ont été infectés par le virus avant l'âge de 3 à 5 ans. Dans les pays en voie de développement, les enfants contractent la maladie plus jeunes: en moyenne vers l'âge de 6 à 11 mois. L'incidence et la gravité des gastro-entérites virales infantiles sont majorées dans les populations de faible niveau socio-économique, en partie à cause du moins bon suivi des protocoles de réhydratation, mais aussi suite à la malnutrition et au phénomène "d'entéropathie tropicale" résultant d'interactions entre la malnutrition, l'environnement microbiologique et l'allergie digestive (Brasseur *et al.*, 2000).

IV.5. Physiopathologie

Les cellules-cibles des virus que nous étudions sont les entérocytes matures de l'intestin grêle, qui constituent l'épithélium des villosités intestinales. Les protéines virales (exemple VP4 des rotavirus) seront responsables de l'attachement aux récepteurs membranaires portés par les entérocytes. Les entérocytes immatures seraient résistants à l'infection en raison de l'absence chez ces cellules.

En effet, la bordure en brosse des entérocytes subit une altération fonctionnelle avec diminution de l'activité enzymatique des lactases, sucrases, maltases. Il s'agirait d'un mécanisme de blocage du transport des enzymes au niveau de la bordure en brosse par altération du cytosquelette (Dickman *et al.*, 2000).

La structure des jonctions serrées, qui assurent normalement la continuité de la barrière épithéliale au niveau du rapprochement entre les cellules, serait également altérée et la perméabilité s'en trouverait donc accrue (Dickman *et al.*, 2000).

Les virus augmenterait spécifiquement la concentration de calcium intracellulaire, modifierait les phénomènes de transport membranaire ionique et serait à elle seule capable d'induire la diarrhée. Par ailleurs, l'augmentation du calcium à l'intérieur de la cellule infectée entraîne des mécanismes de sécrétion accrue en particulier d'ions chlorure et d'eau (Perez *et al.*, 1999).

IV.6. Signes cliniques

Une diarrhée d'origine virale n'est jamais sanglante, et elle débute souvent de façon brutale avec l'émission de selles d'emblée très liquides. Chez le jeune enfant, la gravité de la diarrhée tient au fait qu'elle favorise l'apparition d'une déshydratation aiguë. La perte de poids est le principal symptôme de la déshydratation avec le pli cutané. D'autres signes cliniques évoquent la déshydratation extracellulaire comme les cernes oculaires et l'hypotension artérielle (Denis *et al.*, 1997).

IV.6.1. Gastro-entérite à *Rotavirus*

La cible privilégiée est l'enfant entre 6 mois et 2 ans. L'expression clinique des gastro-entérites à *Rotavirus* est plus marquée que pour les autres étiologies (aussi bien bactériennes que virales). Par contre, l'infection est généralement inapparente chez les adultes, les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 4 mois. La période d'incubation est très brève (1 à 3 jours) suivie de l'apparition brutale d'une gastro-entérite fébrile (température supérieure à 38°C).

En général plus de 6 selles par 24 heures sont observés. Les vomissements associés sont un trait caractéristique de la gastro-entérite à *Rotavirus*: ils précèdent la diarrhée de 2 à 36 heures, sont plus fréquents que pour les gastro-entérites d'autres origines et durent également plus longtemps. La guérison intervient en général après 4 à 7 jours. Les particules virales sont excrétées dans les selles pendant les 10 jours suivant l'apparition des symptômes (Alain et Denis, 2007).

IV.6.2. Gastro-entérite à *Adenovirus*

La cible privilégiée est l'enfant entre 5 et 20 mois. Environ une infection sur deux reste subclinique voire asymptomatique. La période d'incubation est longue (8 à 10 jours) suivie d'une infection prolongée et très fébrile. *L'Adenovirus 41* entraîne des symptômes cliniques particulièrement persistants (2 semaines voire plus).

En général plus de 8 selles par 24 heures sont observés. Les vomissements ne sont pas présents de façon systématique, et restent modérés. L'excrétion virale peut persister en moyenne de 5 à 12 jours (Green *et al.*, 2001).

IV.6.3. Gastro-entérite à *Astrovirus*

Les enfants sont concernés depuis le nourrisson jusqu'à l'âge de 7 ans. 70% des adultes sont porteurs d'anticorps *anti-Astrovirus*, ce pourcentage élevé témoignant d'un grand nombre d'infections inapparentes. La période d'incubation est courte (1 à 2 jours) suivie d'une infection de courte durée et d'expression clinique modérée : la diarrhée en est le symptôme principal et les vomissements sont rares. En général 4 à 5 selles par 24 heures sont observés, la guérison intervenant après 1 à 3 jours. Cependant, l'excrétion fécale des particules virales peut persister pendant 12 jours (Ford-Jones *et al.*, 1990).

IV.6.4. Gastro-entérite à *Calicivirus*

Les virus de type Norwalk atteignent préférentiellement le grand enfant et l'adulte.

La période d'incubation est courte (48 heures) et suivie d'une infection très courte également (24 à 48 heures). Des vomissements intenses prédominent chez les enfants alors que les adultes souffrent essentiellement de diarrhée. Des crampes abdominales, des myalgies sont fréquemment exprimées. Le virus entraîne une malabsorption du lactose, du xylose et des graisses qui se normalise en deux semaines. La guérison intervient en général après 2 à 3 jours, l'excrétion virale ne persistant pas au-delà de 72 heures (Rockx *et al.*, 2002).

Les SLVs ont pour cible aussi bien le nourrisson que l'enfant plus âgé voire l'adulte. Chez le nourrisson, la diarrhée prédomine, alors que chez les enfants de 4 ans ou plus surtout des vomissements. L'évolution est un peu plus longue que pour les virus de type Norwalk (4 jours en moyenne). L'excrétion virale persiste encore chez plus de 50%

des malades entre les 5^{èmes} et 9^{èmes} jours suivant le début de la maladie (Rockx *et al.*, 2002).

IV.7. Diagnostic

Différentes techniques ont été mises en place pour détecter la présence des virus cités précédemment ou leurs antigènes dans les échantillons de selles, qui constituent le prélèvement de choix.

- Microscopie électronique: Les virus impliqués dans les épisodes de GEA présentent des caractères morphologiques particuliers qui facilitent leur reconnaissance au microscope électronique. Mais les selles peuvent contenir des particules *virus-like*, de formes et de dimensions compatibles avec celles des virus. L'identification des virus n'est donc pas toujours possible ;
- Immunomicroscopie électronique : Elle est plus spécifique que la microscopie électronique et peut permettre l'observation d'amas viraux et une caractérisation des antigènes viraux ;
- Recherche des antigènes viraux : Les techniques, utilisant des anticorps polyclonaux ou monoclonaux, permettent une recherche directe des antigènes dans les selles. Les techniques les plus utilisées sont : L'immunofluorescence, ELISA, agglutination de particules de latex sensibilisées... ;
- Recherche de génome viral : la méthode la plus utilisée est l'amplification génique (PCR) (Nicand *et al.*, 1998).

IV.8. Traitement et Prévention

Le traitement d'une gastro-entérite aiguë a deux objectifs essentiels:

- Prévenir ou corriger la déshydratation ;
- Empêcher la dénutrition.

Sauf en cas de déshydratation sévère (>10%) ou de vomissements rebelles imposant la réhydratation par voie intraveineuse, il est préconisé de recourir aux SRO (Guarino, 2000).

La réalimentation doit être précoce: elle débute après 12 à 24 heures de repos digestif au maximum.

Afin de soulager les autres symptômes, des antispasmodiques et des antiémétiques sont parfois utilisés.

La prophylaxie doit intervenir à tous les niveaux de la chaîne de transmission des microorganismes, depuis le réservoir jusqu'au malade. Il faut empêcher que les virus éliminés avec les selles des porteurs, symptomatiques ou non, puissent contaminer d'autres individus, les aliments qu'ils consomment ou l'eau qu'ils boivent. La plus importante pratique hygiénique de routine est le lavage des mains avant et après chaque contact ([Denis *et al.*, 1997](#)).

Chapitre III :
Maladies hydriques
d'origine
parasitaire

I. Amibiase

I.1. Définition et mode de transmission

L'amibiase est une parasitose liée au péril fécal humain, due à un protozoaire, *Entamoeba histolytica*. Sa prévalence est très élevée en milieu tropical en raison principalement des mauvaises conditions d'hygiène fécale.

La transmission est consécutive à l'ingestion de kystes présents dans l'eau ou les aliments contaminés. Durant le passage dans le tractus gastro-intestinal, chaque kyste libère huit formes végétatives appelées trophozoïtes qui vont se loger dans le côlon (Stanley, 2003).

I.2. Agent responsable

I.2.1. Taxonomie et morphologie du parasite

Le parasite responsable de la maladie est *Entamoeba histolytica*, c'est un protozoaire formant des pseudopodes appartenant à la super classe des *Rhizopodes*, phylum *Amoebozoa*, classe *Lobosa*, ordre *Amoebida*. Parmi ceux-ci, elle appartient à la famille des *Endamoebidae* (Stanley, 2003).

L'homme étant le seul réservoir de ce parasite. Ce dernier se présente sous trois formes (Espinosa-Cantellano et Martinez-Palomo, 2000 ; Stanley, 2003):

- Une forme kystique (Fig. 12a) qui est la forme de résistance et de dissémination car les kystes sont éliminés dans les selles. Son portage traduit l'amibiase infestation. A ce stade-là, il est impossible de différencier morphologiquement *E. histolytica* (forme pathogène) d'*E. Dispar* (forme non pathogène) ;
- Deux formes végétatives ou trophozoïtes (Fig. 12b) :
 - La forme *minuta*, non pathogène et non hématophage qui traduit l'amibiase infection ou portage asymptomatique ;
 - La forme *histolytica*, hématophage, pathogène qui traduit l'amibiase maladie, caractérisée par son potentiel invasif et cytotoxique. C'est la présence d'une ou plusieurs hématies dans l'amibe, sa mobilité et sa taille qui permettent d'affirmer le diagnostic d'amibiase à *E. histolytica* (Fig. 13).

Les facteurs permettant le passage de la forme *minuta* à la forme *histolytica* ne sont pas encore tous connus. Des études ont démontré que certains génotypes du parasite entraînent une plus forte probabilité d'apparition de la maladie. Notamment, il a été démontré l'implication de certains gènes dans le passage à la forme *histolytica*. Ces gènes ont été retrouvés de façon plus répétée chez les souches les plus virulentes d'*E. histolytica*. (Ralston et Petri, 2011).

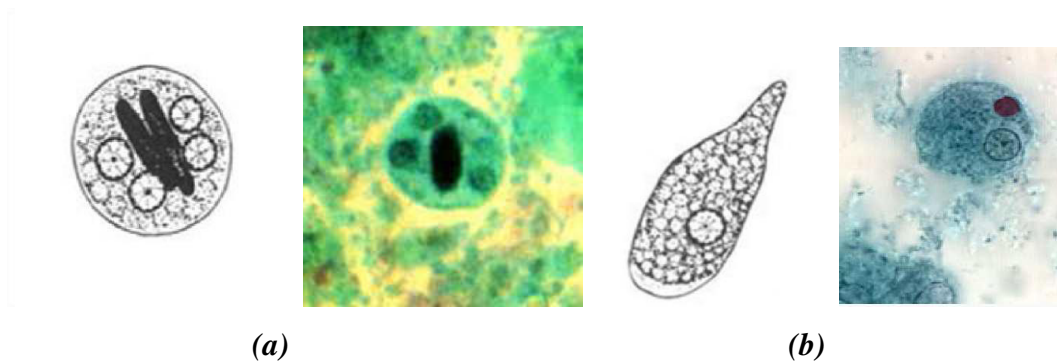


Figure 12 : (a) Kyste et (b) Trophozoïte d'*Entamoeba histolytica* (X100) (D'après Fotedar *et al.*, 2007).

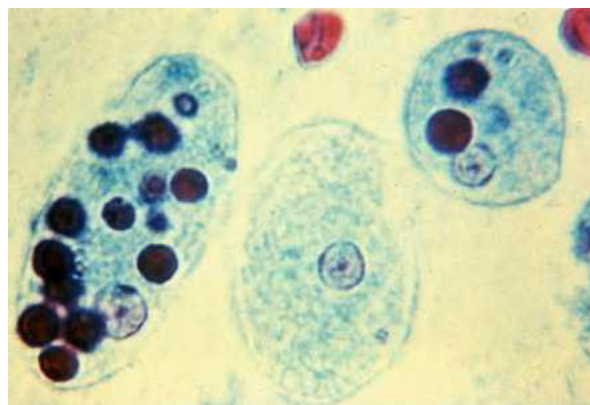


Figure 13 : Trophozoïtes d'*Entamoeba histolytica* phagocytant des hématies (X100) (D'après Fotedar *et al.*, 2007).

I.2.2. Cycle évolutif

Le cycle débute par l'ingestion de kystes présents dans les aliments contaminés (surtout les crudités), dans le sol et l'eau souillée par les excréta des porteurs sains et sur

les mains des personnes infestées (Fig. 14). Les mouches peuvent également transporter des kystes des selles sur les aliments (Faussart et Danis, 2008).

L'ingestion d'un kyste entraîne, suivant les relations hôte-parasite, soit un cycle non pathogène (kyste - trophozoïte non hématophage - kyste), soit un cycle pathogène (kyste – trophozoïte hématophage).

Le kyste de 10 à 15 mm de diamètre, très résistant dans le milieu extérieur, contient 4 noyaux. Une fois dans l'intestin, il se divise en 8 trophozoïtes uninucléés de 20-30 mm de diamètre. Ils ont la capacité de se déplacer grâce à leurs pseudopodes. Ils migrent jusqu'au côlon où ils s'y multiplient par fission binaire et adhèrent à la muqueuse par l'intermédiaire de lectines et d'adhésines. Ils se nourrissent en phagocytant des particules alimentaires.

Dans le cadre d'un cycle non pathogène, l'infection est asymptomatique, certains trophozoïtes s'enkystent dans une paroi de chitine et se divisent deux fois pour donner des kystes à 4 noyaux qui seront éliminés dans les selles.

Dans le cadre d'un cycle pathogène (colite amibienne ou abcès du foie), il n'y a pas d'excrétion de kystes dans le milieu extérieur. Les trophozoïtes évoluent dans ce cas vers la forme *histolytica*. Ils phagocytent des hématies et libèrent des enzymes protéolytiques, cytotoxiques pour l'épithélium intestinal, à l'origine de multiples ulcérations de la paroi (il est à noter que *E. dispar* ne possède pas ces protéines, c'est pourquoi elle n'est pas pathogène) (Faussart et Danis, 2008).

I.3. Épidémiologie

Environ 500 millions d'individus sont porteurs de kystes du complexe *E. histolytica/E. dispar*, et qu'en moyenne, 10% sont porteurs de kystes d'*E. histolytica* (Leger et Danis, 1995).

La prévalence de la maladie est élevée en milieu tropical car elle est principalement liée aux mauvaises conditions d'hygiène fécale et d'éducation sanitaire. Dans certaines régions, comme en Egypte, 20% de la population est porteur sain. En effet, la répartition géographique de l'amibiase correspond aux zones du globe où la densité de population est la plus forte. L'Amérique centrale, l'Afrique et l'Asie du sud sont les zones où la population croît le plus vite. Les problèmes d'hygiène et d'accès à l'eau salubre, liés à cette surpopulation, favorisent les infections à transmission fécale telle que l'amibiase.

Dans les pays développés, les cas d'amibiase concernent les immigrants, les touristes revenant des pays à forte endémicité (Paris *et al.*, 2007).

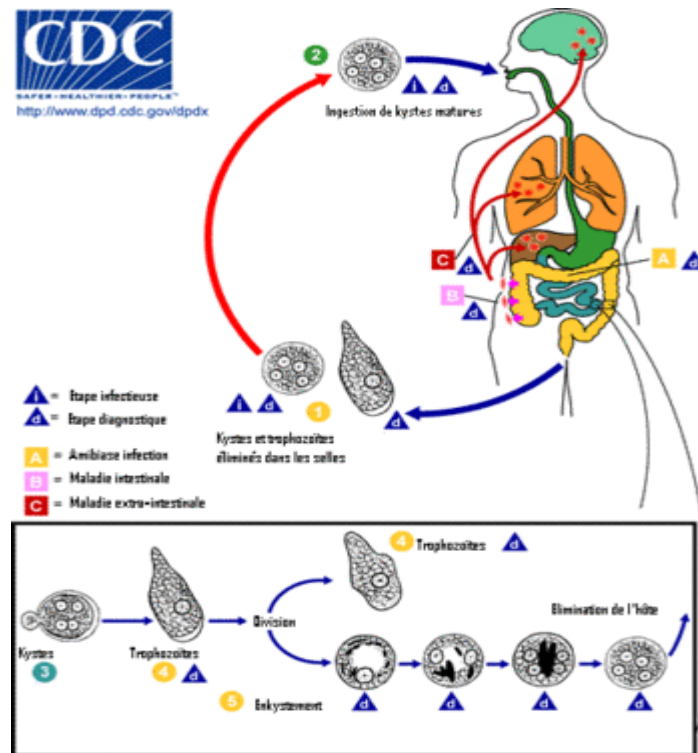


Figure 14 : Schéma du cycle de vie d'*Entamoeba histolytica* (Source : www.dpd.odc.gov/dpdx).

I.4. Physiopathologie et signes cliniques

L'amibiase se manifeste uniquement en présence de la forme *histolytica* de l'espèce *E. histolytica*. Deux types d'amibiase peuvent être observés (Stanley, 2003):

- **La dysenterie amibienne** ou amibiase colique ou colite amibienne ou amibiase intestinale (10). Elle se manifeste par des diarrhées glairo-sanglantes avec douleurs abdominales, l'état général est généralement bien conservé. Le nombre de selles est limité au maximum à 10 par jour. Les complications, fréquentes, sont des appendicites, des perforations et des abcès de la muqueuse colique. Ce processus est rendu possible en raison des adhésines et des lectines qui permettent l'adhésion de l'amibe sur l'épithélium intestinal. De rares formes graves peuvent

évoluer en choc septique, voire en amœbome colique. Il s'agit d'une pseudotumeur inflammatoire du côlon ;

- **L'amibiase viscérale** ou invasive ou encore tissulaire. Cette forme peut atteindre différents organes, elle touche environ 50 millions de personnes dans le monde et est responsable de 40 000 à 100 000 décès par an. C'est la seconde cause de mortalité par infection parasitaire dans le monde après le paludisme. Elle se présente sous plusieurs formes :
 - **L'amibiase hépatique** ou l'abcès amibien du foie. Elle se traduit cliniquement par: douleur, fièvre et hépatomégalie. L'état général est altéré. Ce processus est rendu possible grâce à des protéases qui détruisent la membrane de l'entérocyte permettant ainsi le passage des parasites dans la circulation sanguine et leur localisation dans le foie par l'intermédiaire de la veine porte. C'est le cas le plus fréquent d'amibiase viscérale ;
 - **L'amibiase pleuro-pulmonaire** souvent secondaire à une amibiase hépatique par passage intra-thoracique ou propagation vasculaire ;
 - **L'amibiase cérébrale** transmise par voie hématogène est rare ;
 - **L'amibiase cutanée** qui provoque des lésions ulcéreuses souvent localisées dans la région ano-génitale.

I.5. Diagnostic

Plusieurs techniques sont utilisées (Yau *et al.*, 2001):

- **Microscopie** : la recherche de kystes dans les selles ne permet pas d'affirmer que *E. histolytica* est la cause de la maladie. Pour affirmer le diagnostic d'amibiase à *E. histolytica* il faut mettre en évidence des trophozoïtes hématophages mobiles dans les selles ;
- **Recherche d'antigènes** : les kits ELISA pour la recherche de coproantigènes permettent de détecter spécifiquement *E. histolytica* grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-adhésines. Ces tests ont une très forte sensibilité et une bonne spécificité. Ils sont utilisés en cas de suspicion d'amibiase intestinale. Cependant, ils ne sont pas utilisables dans les amibiases viscérales car il n'y a pas ou peu d'émission de parasites dans les selles ;

- **PCR** : elle apparaît plus sensible que la recherche de coproantigènes par méthode ELISA (92% vs 80%) dans le diagnostic de l'amibiase intestinale ;
- **Sérologie** : c'est la recherche d'anticorps dans le sérum pour affirmer une amibiase tissulaire. Le plus souvent, une recherche d'anticorps spécifiques par agglutination de particule de latex est demandée en urgence, elle sera ensuite complétée par une ELISA

I.6. Traitement et prévention

Pour les porteurs de kystes ou de trophozoïtes non hématophages d'*E. histolytica*, un amoebicide de contact est préféré, d'une part pour éviter le passage à une forme invasive, et d'autre part pour prévenir la contamination de l'entourage par transmission féco- orale. La classe thérapeutique utilisée est les hydroxyquinoléines méthylées comme l'Intetrix®, à raison de 4 gélules par jour en 2 prises pendant 10 jours (Edouard *et al.*, 2005).

Pour l'amibiase intestinale en phase aiguë, ce sont des amoebicides diffusibles qui sont utilisés. Les 5-nitro-imidazolés sont utilisés en première intention, exemple : Flagyl®, 1,5 g/j en 3 prises pendant 10 jours ou Flagentyl® 1,5 g/j en une prise pendant 5 jours. En cas d'amibiase viscérale, la prise seule de 5-nitro-imidazolés pendant 5 à 10 jours permet une guérison dans 50% des cas. Une ponction de l'abcès peut être envisagée si le patient est dans un état grave (Edouard *et al.*, 2005).

De nombreuses études concernant la recherche d'un vaccin pour prévenir l'amibiase ont été menées. A ce jour, il n'y a pas de résultats qui tendent vers la découverte d'un vaccin efficace dans les prochaines années.

L'éducation de la population est un enjeu important car de simples mesures d'hygiène pourraient permettre de diminuer le nombre d'infections pour cette maladie qui cause jusqu'à 100 000 décès par an (Stanley, 2003).

II. Giardiase

II.1. Définition

La giardiase, appelée également giardiase ou lambliaose, est une protozoose digestive qui atteint de nombreuses espèces animales, notamment les carnivores domestiques ainsi que l'Homme, causé par le parasite *Giardia*. Souvent asymptomatique, elle peut être à l'origine d'une entérite chronique accompagnée d'un syndrome maldigestion-malabsorption notamment chez les personnes immunodéprimées. La giardiase est généralement caractérisée par une prévalence élevée chez les enfants, surtout lorsque les conditions d'hygiène s'avèrent insuffisantes. Les structures de garde collectives et les voyages en zones endémiques constituent également des facteurs de risque plus marqués pour cette parasitose (Adam, 2001).

II.2. Agent responsable

II.2.1. Taxonomie

La première description de *Giardia* est réalisée en 1681 par van Leuwenhoek à partir de ses propres selles diarrhéiques. Il faut toutefois attendre 1859 pour qu'une description plus détaillée de ce parasite soit effectuée par Lambl (Adam, 2001).

Dans la classification basée sur sa morphologie, *Giardia* appartient à l'embranchement *Sarcomastigophora*, au sous-embranchement *Mastigophora* (ou Flagellés), à la classe *Zoamastigophorea* (ou Zooflagellés), à l'ordre *Diplomonadida* et à la famille *Hexamitidae* (six à huit flagelles, deux noyaux, symétrie bilatérale et parfois axostyles, corps médians) (Thompson, 2000; Adam, 2001).

En se basant sur l'analyse de l'ARN ribosomal et sur la morphologie, en 1996, Cavalier-Smith et Chao ont proposé une nouvelle classification dans laquelle *Giardia* ne serait plus classé dans la famille *Hexamitidae*. *Giardia* appartiendrait alors à la sous-classe *Diplozoa* ou *Diplomonadida*, à l'ordre *Giardiida* et à la famille *Giardiinae*. Toutefois, la plupart des auteurs continuent à classer *Giardia* dans la famille *Hexamitidae* (Slifko *et al.*, 2000).

Le genre *Giardia* est composé de six espèces (*G. lamblia*, *G. psittaci*, *G. agilis*, *G. muris*, *G. ardeae*, et *G. microti*) parmi lesquelles une seule est pathogène pour l'Homme:

Giardia lamblia. Les termes *Giardia duodenalis* et *Giardia intestinalis* sont également employés comme synonymes pour cette espèce complexe qui comporte sept génotypes ou assemblages (A à G). Seuls deux génotypes, A et B, sont isolés chez l'Homme, mais aussi chez de nombreux mammifères domestiques d'élevage ou sauvages. Les cinq autres assemblages présentent une plus grande spécificité d'hôte, ainsi le génotype E est détecté uniquement chez les animaux d'élevage (bovins, porcins,...) (Thompson, 2000 ; Adam, 2001).

II.2.2. Morphologie

Giardia duodenalis se présente sous deux formes : le trophozoïte, forme active et mobile, et le kyste, forme de résistance :

- Le trophozoïte : possède un corps piriforme avec une extrémité antérieure arrondie et une extrémité postérieure effilée (Fig. 15). Il mesure approximativement 9 à 21 μm de longueur sur 5 à 15 μm de largeur pour une épaisseur de 2 à 4 μm . La face dorsale du parasite est convexe tandis que la face ventrale est concave. Sur la face ventrale se trouve un disque adhésif de forme subcirculaire. En fonctionnant comme une ventouse, il intervient dans le mécanisme de fixation du parasite aux cellules intestinales. Il est composé de plusieurs éléments de cytosquelette (8 flagelles, microtubules). Le trophozoïte contient deux noyaux ovales, munis chacun d'un volumineux nucléole. Elle ne renferme ni mitochondries, ni Golgi. Les trophozoïtes vivent dans l'intestin grêle de leur hôte (Lanfredi-Rangel *et al.*, 1999).
- Le kyste : de forme subsphérique (Fig. 15), il mesure 7 à 10 μm de large pour 8 à 12 μm de long. Il est entouré par une paroi mince et réfringente et il contient 2 à 4 noyaux, selon le stade de maturité (2 dans les kystes récemment formés, 4 dans les plus matures). Il renferme également des résidus de flagelles et de corps médians correspondant à 2 trophozoïtes incomplètement formés. Les kystes sont trouvés en majorité dans le gros intestin (Lujan *et al.*, 1998).

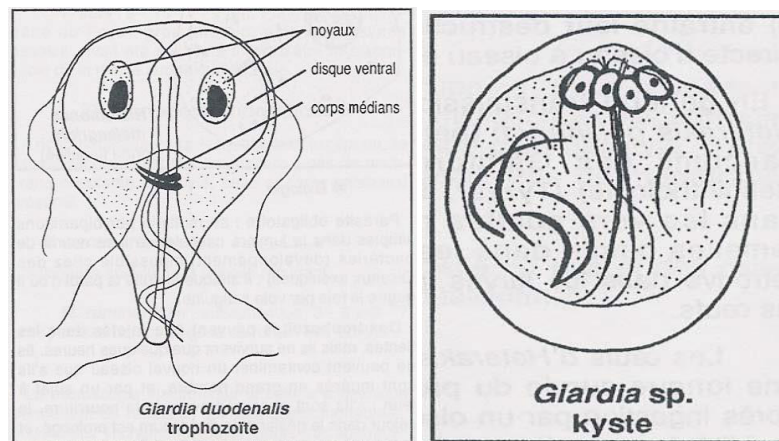


Figure 15 : Trophozoïte et kyste de *Giardia duodenalis* (D'après [Bussieras et Chermette, 1992](#)).

II.2.3. Cycle parasitaire

Le cycle parasitaire de *Giardia* (Fig. 16) est simple, direct, monoxène (pas d'hôte intermédiaire). L'infestation d'un nouvel hôte a lieu lors de l'ingestion de kystes contaminant le milieu extérieur (nourriture ou eau de boisson souillées le plus souvent).

Le dékystement est induit par les enzymes gastriques (pepsine), pancréatiques puis duodénales. La sortie des trophozoïtes est un mécanisme actif qui nécessite le mouvement des flagelles d'une part et la libération des enzymes contenues dans les vacuoles kystiques d'autre part. Un kyste donne naissance à 4 trophozoïtes immatures. Ce dernier a lieu principalement dans le gros intestin (cæcum et côlon chez le chien) mais également dans la partie terminale de l'iléon. Les facteurs environnementaux tels que le pH, la concentration en sels biliaries, en acide lactique ou en acides gras semblent intervenir dans l'activation du phénomène de dékystement. Les trophozoïtes matures vont alors coloniser la muqueuse du duodénum de leur hôte. Ils se multiplient par fission ou division binaire ([Barr et Bowman, 1994](#)).

Lors de l'enkystement, les trophozoïtes subissent des modifications biologiques très intenses afin de pouvoir survivre en dehors de l'intestin de leur hôte. Durant cette phase, pour chaque trophozoïte, deux réplifications de l'ADN, séparées par une division nucléaire, vont permettre la formation d'un kyste mature contenant 4 noyaux tétraploïdes ($4 \times 4N$) ([Svard et al., 2003](#)).

Ensuite, les kystes sont rejetés dans le milieu extérieur où ils peuvent survivre plusieurs mois, notamment en milieu humide et frais. Ils résistent aux procédés standards

de chloration de l'eau de boisson mais sont sensibles à la dessiccation et aux températures supérieures à 50°C (Svard *et al.*, 2003).

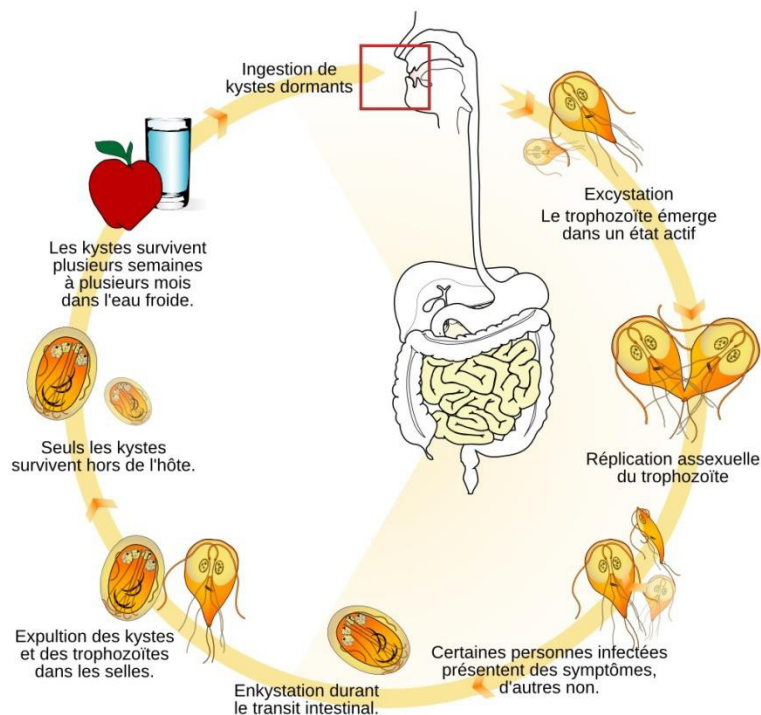


Figure 16 : Cycle évolutif de *Giardia* (Source : www.dpd.odc.gov/dpdx).

II.3. Transmission

La transmission se fait par voie oro-fécale, suite à l'ingestion de kystes car ils sont immédiatement infectant dès leur émission. Elle peut se faire soit par contact direct avec les selles d'un animal excréteur, soit de façon indirecte. Le pelage des animaux ou les mouches peuvent représenter des vecteurs mécaniques (Slifko *et al.*, 2000).

II.4. Épidémiologie

Entre 1988 et 1992, les parasites représentent 2% des micro-organismes mis en cause dans les épidémies d'origine alimentaire. Parmi les 17 épidémies dues à des parasites, *Giardia* est incriminé dans 41% des cas (Rose et Slifko, 1999). Entre 1986 et 1988, Levine *et al.*, (1990) comptabilisent neuf épidémies de giardiase par consommation d'eau dont six sont dues à un traitement de potabilisation mettant en œuvre une chloration en l'absence d'un système de filtration.

D'après l'OMS, environ 200 millions de personnes en Asie, en Afrique et en Amérique latine ont des infections symptomatiques. La prévalence de la giardiose est généralement plus faible dans les pays développés avec des prévalences de 0,4 à 7,5% (structures de garde collective des jeunes enfants), que dans les pays en développement avec des prévalences de 8 à 30 % (poussées épidémiques) (Slifko *et al.*, 2000).

II.5. Physiopathologie

Les trophozoïtes se placent généralement à proximité de la surface apicale des entérocytes. Ce protozoaire n'est pas un micro-organisme invasif, il n'est que très rarement observé à l'intérieur de la muqueuse intestinale (Faubert, 2000).

La pathogénicité de *Giardia* n'est pas complètement élucidée. Plusieurs hypothèses incluent une altération des microvillosités des entérocytes associée à une hyperplasie des cryptes de la paroi intestinale, l'induction d'une réponse immunitaire provoquant une sécrétion liquidienne et une atteinte de la paroi intestinale. De plus, l'altération de la flore duodénale et la perturbation de la sécrétion biliaire pourraient contribuer au déclenchement d'une diarrhée (Ali et Hill, 2003).

Le phénomène de malabsorption-maldigestion semble résulter à la fois d'une action mécanique et biochimique du parasite. Le tapis de *Giardia* à la surface des entérocytes forme une barrière physique qui gêne l'absorption des nutriments (Faubert, 2000).

II.6. Signes cliniques

Les symptômes de la giardiose apparaissent habituellement une à trois semaines après l'ingestion de kystes viables (Gardner et Hill, 2001).

La majorité des giardiases seraient asymptomatiques, dans les autres cas le tableau clinique est constitué de très nombreux signes relativement peu caractéristiques tels que selles pâteuses, diarrhées, malaises, crampes abdominales, météorisme, ballonnement, malabsorption des graisses. D'autres symptômes couramment observés sont une anorexie et une perte de poids. En l'absence de traitement la giardiose évolue soit vers une résolution spontanée, soit vers un passage à la chronicité caractérisée par une aggravation des symptômes digestifs (Gardner et Hill, 2001 ; Hoque *et al.*, 2002).

Une corrélation a été mise en évidence entre le génotype et la sévérité des signes diarrhéiques, une diarrhée persistante étant associée au génotype B (Homan et Mank, 2001).

II.7. Diagnostic

Plusieurs techniques permettent de diagnostiquer une giardiose à partir d'échantillons de selles fraîches ou fixées au formaldéhyde. La filtration, la floculation (les kystes sont retenus par le maillage d'un floculat constitué généralement par des particules de carbonate de calcium qui sédimentent rapidement) et la centrifugation en flux continu sont trois méthodes envisageables pour la concentration des kystes de *Giardia* présents dans les eaux (Johnston *et al.*, 2003).

- **Méthode œuf et parasite :** Cette méthode conventionnelle comprend trois types d'analyse microscopique une analyse directe au microscope, une analyse après concentration (membrane) par sédimentation (tamisage du mélange selles-eau physiologique puis récupération du culot après centrifugation) ou flottation (séparation des particules qui flottent et celles qui sédimentent par une solution de densité supérieure à celles des éléments à purifier) et une analyse après coloration de l'échantillon (au Lugol) (Aziz *et al.*, 2001) ;
- **Techniques immunologiques :** sont soit des méthodes d'immunofluorescence, ces techniques de marquage des kystes font intervenir des anticorps poly- ou monoclonaux couplés à une molécule fluorescente, soit des techniques immunoenzymatiques qui font appel à des anticorps sur lesquels est fixée une enzyme (ELISA) (Johnston *et al.*, 2003) ;
- **Diagnostic moléculaire :** Le développement de techniques de type PCR a permis d'amplifier et d'identifier l'ADN de certains parasites digestifs comme *Cryptosporidium* ou *Giardia*. Cependant, ces méthodes ne font pas partie des examens de routine pour le diagnostic d'affections parasitaires, malgré leur excellente spécificité (Mcintyre *et al.*, 2000).

II.8. Traitement

Actuellement, le traitement de la giardiose est encore le sujet de nombreuses controverses. La furazolidone et surtout le métronidazole constituent les principaux traitements utilisés pour cette parasitose (Campanati et Monteiro-Leal, 2002).

Le métronidazole est un anti-parasitaire qui entraîne la perte de la structure hélicoïdale de l'ADN et inhibe les étapes de réplication et transcription provoquant la mort des trophozoïtes. De plus, le métronidazole inhibe totalement la respiration et la mobilité des trophozoïtes.

La furazolidone (synonymes: furaxone, nifurazolidone) est un antibactérien intestinal appartenant à la classe des nitrofuranes. Il est utilisé contre la giardiose depuis 1950, sa toxicité serait due notamment à la production de radicaux toxiques lors de sa réduction (Gardner et Hill, 2001).

II.9 Prophylaxie

La prévention de la giardiose passe essentiellement par le respect de mesures d'hygiène strictes. La plus grande résistance de *Giardia* aux désinfectants notamment par rapport aux virus entériques, pose le problème de la dose à utiliser et du temps de contact. La destruction des kystes par la chaleur (ébullition) pour l'eau contaminée est également une des possibilités envisageables (Rose et Slifko, 1999).

Dans le domaine vétérinaire, un vaccin destiné aux animaux domestiques ou d'élevage, est justifié par la prévalence élevée de *Giardia* chez certains animaux et le risque de transmission zoonotique. En Amérique du nord, des vaccins destinés aux chiens et aux chats sont actuellement commercialisés sous les noms GiardiaVax® et Fel-O-Vax®. Le vaccin GiardiaVax® a notamment montré son efficacité sur les jeunes animaux qui présentent généralement des prévalences plus élevées. Dans le cas où la protection n'est pas totale, la vaccination permet de limiter l'intensité des signes cliniques, la durée du portage et donc la quantité de kystes excrétés (Oison *et al.*, 2000).

III. Cryptosporidiose

III.1. Définition

La cryptosporidiose est une maladie parasitaire due au *Cryptosporidium*, elle se caractérise chez les mammifères par des signes cliniques intestinaux, essentiellement de la diarrhée. Il existe une grande différence dans l'intensité de la clinique en fonction du statut immunitaire de l'hôte, homme ou animal.

En 1976, *Cryptosporidium* sp. est mis en évidence chez deux patients humains présentant une diarrhée sévère. L'espèce *Cryptosporidium parvum* a été recensée chez 79 à 152 espèces de mammifères parmi lesquelles les ruminants sont les plus représentés. D'autres cas de cryptosporidiose humaine sont ensuite décrits essentiellement chez des patients immunodéprimés. Depuis la cryptosporidiose est reconnue comme une cause primaire, fréquente et grave de diarrhée chez de nombreux mammifères dont l'homme (Fayer *et al.*, 2000).

III.2. Agent responsable

III.2.1. Taxonomie et morphologie du parasite

Le genre *Cryptosporidium* est décrit pour la première fois en 1907 par Tyzzer qui observe ce protozoaire parasite dans les glandes gastriques d'une souris de laboratoire (*Mus musculus*). L'espèce découverte est nommée *Cryptosporidium muris*. Cinq ans plus tard, Tyzzer découvre chez la souris également, une autre espèce du genre morphologiquement identique mais plus petite et localisée à l'intestin grêle : il s'agit de *Cryptosporidium parvum* (O'Donoghue, 1995).

Cryptosporidium est un eucaryote unicellulaire (protozoaire) se classe parmi l'embranchement des *Apicomplexa*, la classe des *Coccidea*, l'ordre des *Eimeriida*, et la famille des *Cryptosporidiidae* (Xiao et Ryan, 2004).

Depuis 2002, *C. parvum* a été officiellement divisé en deux espèces : *C. parvum* (le génotype bovin infectant plus de 150 espèces de mammifère dont l'humain) et *C. hominis* (le génotype humain restreint, sauf pour quelques rares exceptions, à l'humain) (Morgan-Ryan *et al.*, 2002). Les espèces reliées de près à l'humain se limitent à *C. parvum* et *C. hominis*. Dans de quelques rares cas, spécialement chez des populations

immunodéprimées, *C. muris*, *C. felis*, *C. canis* et *C. meleagridis* ont contaminé des humains (Xiao et Ryan, 2004).

Au total, six espèces sont aujourd'hui considérées comme valides d'après O'Donoghue (1995) : *C. muris*, *C. parvum*, *C. meleagridis*, *C. baileyi*, *C. serpentis* et *C. nasorum*. Certains auteurs incluent également les espèces suivantes : *C. felis*, *C. saurophilum*, *C. wrairi* et *C. andersoni* localisée à la caillette des bovins (Xiao et al., 2000).

Le parasite a une forme sphérique à elliptique et sa taille varie de 2 à 6 µm de diamètre ce qui est relativement petit par rapport aux autres coccidies. Il occupe une position dans la cellule épithéliale très particulière, en zone apicale, jamais en profondeur (Fig. 17). Les espèces du genre *Cryptosporidium* possèdent un cycle monoxène où tous les stades de développement se déroulent chez un même hôte. Le stade exogène est représenté par les oocystes qui contiennent 4 sporozoïtes nus c'est à dire non contenus dans des sporocystes. Leur forme est ovoïde à elliptique. Pour *Cryptosporidium parvum*, la taille des oocystes varie de 4,5 à 5,4 µm en longueur à 4,2 à 5,0 µm en largeur avec un indice de taille (rapport longueur/largeur) variant de 1,0 à 1,3. Pour exemple, *Cryptosporidium muris* est plus grand avec une taille variant de 8,0 à 9,2 µm en longueur à 5,8 à 6,4 µm en largeur. Ces différences de taille sont un critère majeur dans la taxonomie pour la nomenclature des espèces (Xiao et al., 2000).

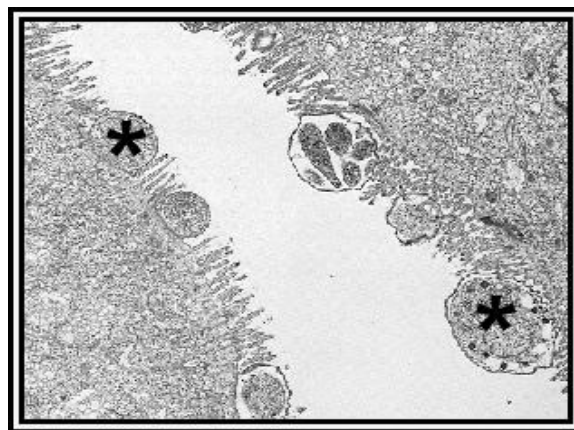


Figure 17 : Photographie au microscope électronique montrant plusieurs stades (marqués par une étoile) de *Cryptosporidium* dans l'épithélium intestinal d'un mouton (Source : <http://www.biosci.ohio-state.edu/~parasite/cryptosporidium.html>).

III.2.2. Cycle évolutif

La figure 18 représente le cycle de vie de l'espèce type *C. parvum* (Ward et Cevallos, 1998) :

- **Excystation** : Après l'ingestion, les oocystes libèrent dans le tractus digestif les sporozoïtes ; les conditions du milieu intestinal (température, enzymes, sels biliaires, milieu réducteur...) altèrent la paroi de l'oocyste qui se fend. Chaque oocyste libère 4 sporozoïtes nus. Cette excystation se fait très facilement ce qui permet au parasite d'envahir rapidement le tractus intestinal. Les sporozoïtes s'attachent à l'épithélium de la bordure en brosse, de préférence dans la région de l'iléon où ils se transforment en trophozoïtes et s'enferment dans une vacuole parasitophore ;
- **Mérogonie** : La 1ère génération de la reproduction asexuée ou mérogonie donne des mérontes de type I qui contiennent 8 mérozoïtes. Ces mérozoïtes sont libérés de la vacuole parasitophore et envahissent les cellules épithéliales voisines. Ils y évoluent alors en mérontes de type II qui contiennent 4 mérozoïtes (2^{ème} génération de la reproduction asexuée) ;
- **Gamétogonie** : Les mérozoïtes de 2ème génération produisent des microgamontes mâles et des macro-gamontes femelles qui évolueront en micro et macro gamètes ;
- **Sporogonie ou sporulation** : La sporogonie se fait chez l'hôte : le zygote évolue en oocyste sporulé directement dans le tractus intestinal. Il existe deux sortes d'oocystes en fonction de l'épaisseur de leur paroi. Les oocystes à paroi épaisse sont directement éliminés avec les fèces ; ceux à paroi plus fine (environ 20 %) libèrent leurs sporozoïtes directement dans le tractus digestif et donnent lieu à une autoinfestation et à un nouveau cycle de développement chez le même hôte ;
- Dans le milieu extérieur, les oocystes excrétés déjà sporulés sont directement infectants. Ils bénéficient d'une grande résistance et survivent facilement sur de nombreux supports pendant plusieurs mois.

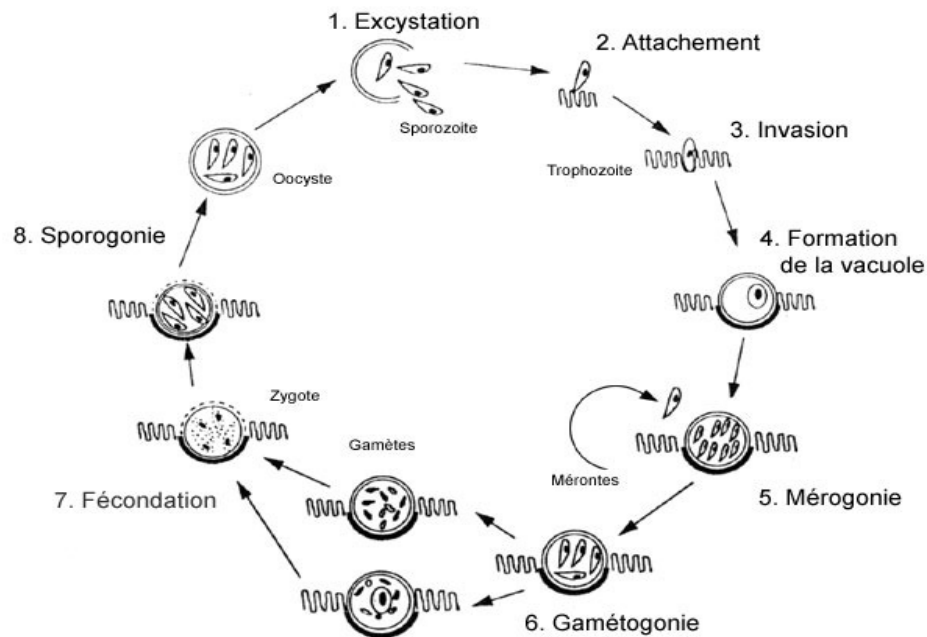


Figure 18 : Cycle biologique de *Cryptosporidium parvum* (D'après [Ward et Cevallos, 1998](#)).

III.3. Transmission

Cryptosporidium parvum peut être transmis à l'homme par différentes voies : par l'eau du robinet, le contact avec un animal ou un homme infecté, la consommation de nourriture contaminée, l'ingestion d'eau de source ou de piscine contaminée....

De nombreux facteurs favorisent la propagation de la cryptosporidiose par la voie hydrique. Tout d'abord l'ubiquité du parasite (recensé chez plus de 79 espèces de mammifères) et sa très faible spécificité d'hôte augmentent son potentiel infectieux. Ensuite, le nombre d'oocystes répandus par un individu infecté est très élevé : 10^9 à 10^{10} oocystes répandus dans le milieu extérieur par un homme au cours de sa maladie. Les animaux aussi participent à cette diffusion du parasite et notamment les bovins ([Smith and Rose, 1998](#)).

III.4. Épidémiologie

Les cas de cryptosporidiose sont présents partout dans le monde. Plus d'un million de cas en Europe et en Amérique du Nord ont été rapportés et il est estimé que 60% des eaux de surface nord américaines contiennent des oocystes de *Cryptosporidium* ([Cacciò et al., 2005](#)). L'eau potable contaminée par *Cryptosporidium* peut-être blâmée dans 23,7%

des épidémies hydriques causées par des protozoaires recensées dans le monde entre 1954 et 2002 (Karanis *et al.*, 2007). Aux États-Unis, de 1991-2002, il fût l'agent étiologique le plus identifié (7%) lors de maladie d'origine hydrique relié à l'eau potable (Craun *et al.*, 2006).

La prévalence de la cryptosporidiose parmi les autres maladies diarrhéiques varie de 0,5 à 1 % dans les pays développés jusqu'à 10 % dans les pays en voie de développement. Les enfants de 1 à 5 ans sont les plus atteints. Les taux de prévalence sont variables en fonction de la population étudiée, de son niveau d'hygiène... Ils sont évidemment plus élevés dans les populations d'enfants souffrant de diarrhée. La saison exerce également une influence : l'incidence est plus élevée lors des saisons chaudes et humides. Dans les pays en voie de développement, la cryptosporidiose est beaucoup plus fréquente parmi les enfants souffrant de malnutrition. En Inde, plus de la moitié des enfants atteints de cryptosporidiose aiguë ou chronique souffrent de malnutrition ; au Gabon, 31,8 % des enfants mal nourris sont atteints de cryptosporidiose contre 16,8 % des enfants correctement nourris (Karanis *et al.*, 2007).

III.5. Physiopathologie et signes cliniques

La physiopathologie de *Cryptosporidium* est liée à son cycle évolutif; les sels biliaires, spécialement le sodium taurocholate, semblent accroître le pouvoir envahissant des sporozoïdes en augmentant leurs sécrétions protéiques et leur glissement (Feng *et al.*, 2006). La trypsine, dont son précurseur est libéré par le pancréas, est une activatrice d'excystation (Johnson *et al.*, 2007).

- **Chez l'homme**

La cryptosporidiose chez l'homme peut prendre quatre formes intestinales différentes (Griffiths, 1998) :

- **Forme asymptomatique** : Le portage intestinal asymptomatique d'oocystes est peu fréquent chez les personnes au statut immunitaire normal mais semble plus important chez les personnes immunodéprimées ;
- **Forme transitoire (ou aiguë)** : Cette forme concerne la plupart des hôtes normaux sur le plan immunitaire qui présente une diarrhée limitée dans le temps et autorésolutive en quelques jours. La durée d'incubation est d'environ 6 jours et les principaux signes cliniques sont une diarrhée aqueuse souvent accompagnée de

crampes abdominales, de maux de tête, nausées, myalgies et vomissements. Cette forme s'apparente parfois à une diarrhée virale ;

- **Forme chronique :** Cette forme est fréquente chez les personnes atteintes du SIDA ou souffrant de malnutrition. La clinique précédente s'accompagne de déshydratation et de perte de poids ;
- **Forme fulminante :** C'est une forme dramatique qui n'arrive quasi exclusivement que sur des personnes ayant le SIDA ou souffrant d'une immunodépression sévère suite à une chimiothérapie. La diarrhée est très intense (parfois supérieure à 1 L/heure) et provoque un déséquilibre électrolytique. Les patients sont parfois présentés en état de profonde hypovolémie et de choc et nécessitent une réanimation ; cependant la mortalité est très élevée et l'espérance de vie ne dépasse pas quelques semaines.

Remarque : L'extension à l'appareil respiratoire est fréquente mais le plus souvent asymptomatique. Elle est fréquente chez les enfants et peut provoquer toux et dyspnée chez les personnes atteintes du SIDA. Chez les personnes souffrant de cryptosporidiose chronique, la maladie peut s'étendre au tractus hépato-biliaire ainsi qu'aux canaux pancréatiques (Griffiths, 1998).

- **Chez l'animal**

La présence du genre *Cryptosporidium* est pour la première fois décrite chez les ruminants dans les années 1970 et son rôle pathogène confirmé dans les années 1980. C'est le groupe d'espèces parmi les mammifères le plus concerné par la cryptosporidiose avec l'espèce humaine.

La maladie s'exprime cliniquement essentiellement chez les animaux nouveaux-nés. La principale manifestation clinique est une diarrhée aqueuse profuse, de couleur jaune pâle et ayant une odeur désagréable. Elle est précédée d'une phase d'abattement et d'anorexie. Cette diarrhée s'accompagne de l'excrétion d'oocystes. Elle débute 3 à 5 jours après l'infection. Chez les petits ruminants, elle dure en moyenne 3 à 5 jours (O'Donoghue, 1995).

III.6. Diagnostic

Le diagnostic fait appel à des techniques de concentration et de coloration à partir des matières fécales (une goutte de matière fécale déposée sur une lame avec une goutte de solution de Sheather puis observation entre lame et lamelle, les oocystes de *Cryptosporidium parvum* mesurent 4,5 à 5,5 μm et apparaissent légèrement rosés). Ces techniques sont suffisantes pour le diagnostic de cryptosporidioses cliniques mais pas pour des échantillons contenant un très petit nombre de parasites. Des techniques plus sensibles comme l'immunofluorescence ou l'ELISA sont utilisées; des kits sont disponibles mais ces techniques sont plus coûteuses et ne permettent pas la distinction entre les différents génotypes. La PCR apporte une grande facilité d'usage et une grande spécificité, la capacité d'analyser un grand volume d'échantillons et de distinguer les différents génotypes de *Cryptosporidium* (Griffiths, 1998).

III.7. Traitement et Prévention

Le traitement symptomatique occupe la première place : fluidothérapie intraveineuse, rétablissement de l'équilibre électrolytique et apport nutritionnel sont essentiels dans les formes fulminantes de cryptosporidiose.

La réduction de la diarrhée améliore la qualité de vie et permet de lutter contre des pertes d'eau excessives. Les agents antispasmodiques ou spasmolytiques comme les opiacés et les analogues de la somatostatine sont particulièrement utilisés.

La résistance naturelle de *Cryptosporidium parvum* aux agents antibiotiques et antiprotozoaires est très largement répandue aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Certains agents montrent quand même une efficacité contre *C. parvum* dans certaines situations. Les macrolides ont une efficacité variable contre *C. parvum*. L'azithromycine et la clarithromycine permettent d'accéder à une forte concentration intracellulaire et peut être ainsi d'atteindre le parasite. La paromomycine, un aminoglycoside, est l'agent le plus régulièrement efficace contre la cryptosporidiose humaine (Griffiths, 1998).

De nombreuses recommandations ont été données dans le but de prévenir la transmission des oocystes de *Cryptosporidium*, faire bouillir l'eau de consommation au-delà de 65°C et le respect des règles d'hygiène sont les moyens les plus efficaces pour lutter contre les oocystes de *Cryptosporidium* (Griffiths, 1998).

IV. Bilharziose

IV.1. Définition et mode de transmission

La bilharziose est une anthroponose parasitaire due aux vers du genre *Schistosoma*. Elle est considérée comme la seconde endémie parasitaire mondiale derrière le paludisme et sévit principalement en Afrique sub-Saharienne. Plus de deux cent millions de personnes sont infectées à travers le monde et huit cent mille personnes en meurent chaque année. La transmission des schistosomes est étroitement liée à la nature des contacts de l'homme avec l'eau douce. La contamination de l'eau par l'hôte définitif est assurée par l'absence de dispositifs d'assainissement des eaux usées des populations ainsi que la possibilité d'accès à ces points d'eau par des espèces animales réservoirs de parasites. Les contacts mollusque (hôte intermédiaire)-homme sont liés aux activités professionnelles (pêche, agriculture, riziculture), aux activités ménagères et ludiques de la population (Anofel, 2006)

En 2010, l'OMS estimait à 700 millions le nombre de personnes vivant dans des zones d'endémie à risque du fait de leurs activités agricoles, domestiques ou de leurs loisirs qui les exposent à des eaux infestées, principalement dans les milieux ruraux et péri-urbains, et à 207 millions le nombre de personnes infectées par la bilharziose (Billard, 2010).

IV.2. Agent responsable

IV.2.1. Taxonomie

Les schistosomes sont des métazoaires appartenant à l'embranchement des Plathelminthes (« vers plats »), à la classe des Trématodes (du grec *trema* : trou, faisant référence à leurs ventouses ventrale et buccale), l'ordre de *Prosostomata*, sous-ordre *Strigaeta* et la famille des *Schistosomatidae* (Chevalier *et al.*, 2002).

Cinq espèces de schistosomes sont adaptées à l'Homme (Ross, 2002) :

Schistosoma haematobium, *S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum* et *S. mekongi*.

Schistosoma haematobium est l'agent de la bilharziose uro-génitale. L'homme étant le seul réservoir du parasite. Les hôtes intermédiaires obligatoires sont des mollusques gastéropodes pulmonés appartenant au genre *Bulinus*.

Schistosoma mansoni est l'agent de la bilharziose intestinale et à fréquence moindre hépato-splénique. L'homme est le principal réservoir du parasite, mais une trentaine d'espèces animales ont été trouvées infestées. L'hôte intermédiaire est un mollusque gastéropode pulmoné du genre *Biomphalaria*.

S. japonicum est considéré comme l'espèce la plus pathogène pour l'homme, elle est responsable de la bilharziose artério-veineuse. L'hôte intermédiaire est un mollusque prosobranche amphibie du genre *Oncomelina*.

S. intercalatum provoque des bilharzioses rectales chez l'homme. L'hôte intermédiaire est un mollusque gastéropode pulmoné du genre *Bulinus*.

S. mekongi est quant à lui strictement asiatique Son hôte intermédiaire est un mollusque prosobranche : *Tricula aperta*.

IV.2.2. Morphologie du parasite

IV.2.2.1. Vers adultes

Les schistosomes sont des Trématodes, c'est-à-dire des vers plats non segmentés, blanchâtres, digénétiques (à sexes séparés) chez l'hôte définitif (Chevalier *et al.*, 2002). Ils sont hémato-phages et se déplacent à contre-courant sanguin chez l'homme. Leur morphologie est très proche d'une espèce à l'autre. Ils sont distomes, c'est-à-dire qu'ils sont pourvus de deux ventouses (Anofel, 2006):

- Une ventouse antérieure péribuccale assurant la fixation ainsi que la nutrition par absorption de sang qui est digéré dans un tube borgne ;
- Une ventouse ventrale ou acétabulum assurant la fixation.

Les vers mâles mesurent de 1 à 2 cm de long et de 0,8 à 1,5 mm de large dont le corps est allongé en feuillet. Le ver femelle mesure entre 7 et 34 mm (figure 7) et possède un corps plus long que celui du mâle ainsi qu'une forme quasi cylindrique et filiforme (Chevalier *et al.*, 2002).

IV.2.2.2. Œufs

Les œufs pondus par les schistosomes femelles ont des caractéristiques communes: ils sont ovoïdes, clairs avec une coque transparente, lisse et percée de nombreux pores microscopiques. Leurs tailles varient d'une espèce à une autre (Gentilini *et Dufflo*, 2000).

IV.2.2.3. Formes larvaires

- **Le miracidium** : Les œufs embryonnés lors de la ponte contiennent une larve entre 150 et 180 µm de long. Cet organisme est muni de cils vibratils sur toute sa surface ce qui lui permet de se déplacer dans le milieu extérieur. Il se déplace en ligne droite dans l'eau et est attiré par de nombreux mollusques aquatiques qu'il va infester. Cette forme larvaire poursuit son développement au sein de l'organisme du mollusque cible. Les miracidiums de chaque espèce de schistosomes se développent chez des mollusques spécifiques (Anofel, 2006).
- **Le sporocyste** correspond à la masse cellulaire irrégulière résultant de la transformation du miracidium au sein de l'hépatopancréas du mollusque. Le sporocyste donne naissance à des sporocystes de stade I et II (Anofel, 2006).
- **Les cercaires** constituent les formes larvaires infectantes pour l'hôte définitif. Ils sont de formes allongées, mesurent environ 500 µm de long. Au niveau de la partie postérieure, ils possèdent une « queue » bifide d'où ils tirent leur nom : les furcocercaires. Les furcocercaires sont émis par le mollusque dans l'eau dans des conditions spécifiques de température (environ 20°C) et de luminosité. La durée de vie des furcocercaires est courte (quelques heures). Une fois au contact de la peau de l'hôte définitif, la pénétration se réalise en quelques minutes seulement. Le furcocercaire migre alors dans les tissus, il est entraîné par la voie lymphatique dans la grande circulation et devient schistosomule (Anofel 2006).
- **Les schistosomules** : A partir de la 48ème heure, et pendant plusieurs jours les schistosomules sont dans les capillaires pulmonaires puis gagnent le coeur, et par l'intermédiaire de la circulation abdominale et des veines du système porte, les parasites parviennent au foie où ils deviennent adultes vers le 2ème mois (Anofel 2006).

IV.2.3. Hôte intermédiaire

Les hôtes intermédiaires des schistosomes sont des mollusques gastéropodes aquatiques, Ils vivent dans des eaux douces, tièdes (20 à 25°C) peu profondes, immobiles ou animées d'un faible courant. Le développement du parasite au sein du mollusque dépend de la température : une température inférieure à 25 °C inhibe la phase de

multiplication asexuée et une température trop importante déparasite le mollusque et augmente leur mortalité (Brooker, 2007).

IV.2.4. Cycle parasitaire

Les schistosomes sont des parasites hétéroxènes qui présentent deux phases de multiplication, l'une asexuée chez l'hôte intermédiaire, l'autre sexuée chez l'hôte définitif (Fig 19). Le passage entre l'un et l'autre s'effectue via le milieu aquatique.

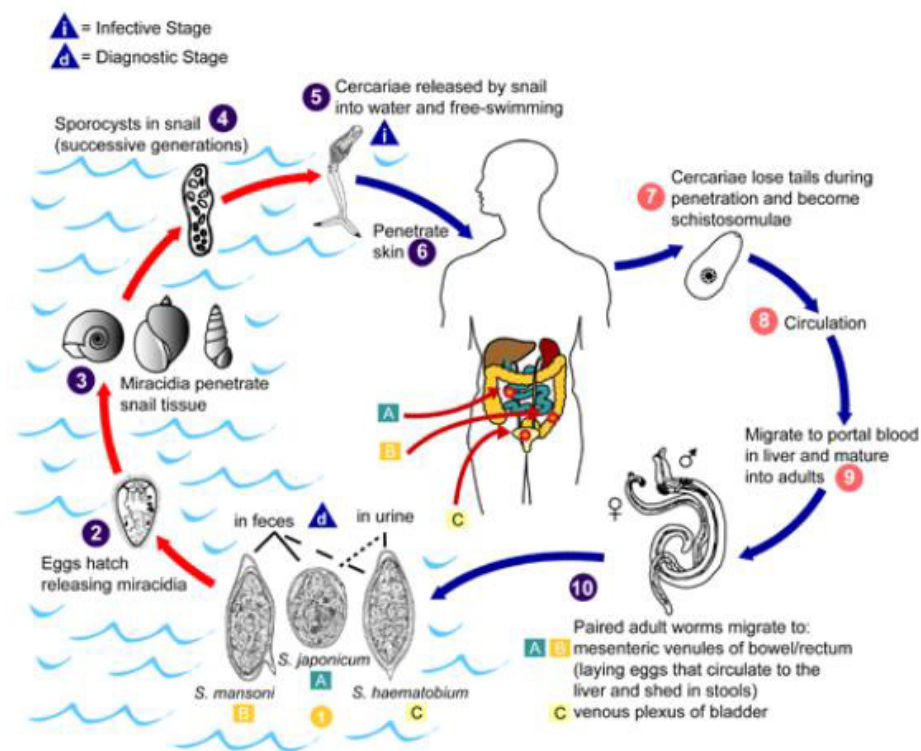


Figure 19 : Cycle parasitaire des schistosomes (Source : www.dpd.odc.gov/dpdx).

Cycle chez l'hôte intermédiaire (Chevalier *et al.*, 2002):

1. Les œufs sont éliminés dans les selles ou urines ;
2. Dans les conditions optimales de température et luminosité, les œufs éclosent et libèrent le miracidium ;
3. Le miracidium nage et pénètre dans les tissus de l'hôte intermédiaire : le mollusque cible ;
4. A l'intérieur du mollusque, le miracidium se transforme en sporocyste ;
5. Et en cercaire qui est relâché dans le milieu aquatique ;

Cycle chez l'hôte définitif (Gentilini et Dufflo, 2000):

6. Le cercaire nage et infecte l'Homme ;
7. Le cercaire perd sa queue lors de la pénétration dans l'épiderme et devient un schistosomule ;
- 8-9. Le schistosomule migre dans la circulation et se transforme en adulte dans la veine porte hépatique ;
10. Les vers adultes migrent dans les veines mésentériques ainsi que dans différents organes.

IV.3. Épidémiologie

Les zones de forte prévalence des schistosomoses se situent dans les régions tropicales et subtropicales, notamment dans les communautés démunies qui n'ont pas accès à une eau de boisson salubre et à un assainissement satisfaisant. La schistosomiase est endémique dans 76 pays à travers le monde, et parmi les 207 millions de personnes ayant une schistosomiase, 85% vivent en Afrique (OMS, 2011).

La bilharziose est provoquée par cinq espèces de schistosomes provoquant trois formes de schistosomiasis chez l'homme, l'intestinale, l'urogénitale et l'artério-veineuse. Ces affections sont réparties principalement dans les régions tropicales et subtropicales de trois continents : l'Afrique, l'Amérique tropicale et l'Asie du Sud-Est (OMS, 2011).

IV.4. Physiopathologie

Deux modes d'action distincts sont à l'origine des manifestations pathologiques de la bilharziose :

- Au sein de l'organisme de l'hôte définitif, la libération de substances antigéniques issues du métabolisme du parasite est à l'origine de toutes les manifestations cliniques dans les stades initiaux de l'infection. Par la suite, les embryons contenus dans les œufs vont libérer des substances protéolytiques et cytotoxiques dont le caractère antigénique important induit une réaction immunitaire locale. Elles vont être responsables de la formation de granulomes bilharziens, lésions caractéristiques et élémentaires dont l'accumulation réalise tous les aspects caractéristiques de la phase d'état (Chevalier *et al.*, 2002) ;
- La phase d'état résulte donc de la réaction immunitaire de l'hôte aux sécrétions des œufs de schistosomes et de la réaction granulomateuse entraînée par les

antigènes qu'ils sécrètent. Il s'en suit une fibrose obstructive chronique dont l'intensité et la durée déterminent la sévérité de la pathologie (Ross, 2002).

IV.5. Signes cliniques

Les manifestations cliniques impliquées par la pathologie évoluent classiquement en trois phases correspondant aux différents stades évolutifs du parasite chez l'Homme :

- **Phase initiale de contamination ou d'infection cercarienne**

Cette phase correspond à la pénétration transcutanée des furcocercaires après un bain en eau douce infestée. Elle se traduit cliniquement par une dermatite allergique causée par la réaction aux enzymes (sérines protéases) secrétées par des cercaires, celle-ci survenant 15 à 30 minutes après le bain infestant. Bien qu'elles puissent affecter toutes les parties du corps, les lésions se localisent surtout au niveau des membres inférieurs et des mains qui ont été immergées dans l'eau infestée. Ces réactions peuvent rester prurigineuses plusieurs jours (10 à 15 jours) et disparaître en laissant une tâche pigmentée (Chevalier *et al.*, 2002).

- **Phase d'invasion ou phase toxémique**

Cette phase correspond à la migration des schistosomules à l'intérieur de l'organisme et leur maturation en vers adultes survenant après une période variable de 2 à 10 semaines. Les manifestations cliniques liées aux réactions immunoallergiques sont d'intensité variable, la fièvre supérieure à 39°C dominant le tableau. Elle est irrégulière, parfois isolée ou accompagnée de signes fonctionnels : digestifs avec douleurs abdominales et diarrhées, pulmonaires avec toux sèche persistante, cutanées et neurologiques (céphalées). La durée totale de ces manifestations est d'en moyenne 1 à 3 semaines, excédant rarement 3 mois (Klotz et Debonne, 1996).

- **Phase d'état**

Cette phase correspond à l'installation des vers adultes dans leur site définitif environ deux mois après l'infestation. Les manifestations cliniques sont fonction des territoires de ponte de chaque espèce :

- La bilharziose urogénitale due à *S. haematobium* : la ponte entraîne des lésions au niveau des voies urinaires basses, de l'appareil génital et du rectum (Chevalier *et al.*, 2002 ; Ross, 2002).

- La bilharziose intestinale due à *S. mansoni* et rectale due à *S. intercalatum* : La migration des œufs de schistosomes à travers la muqueuse intestinale provoque une inflammation granulomateuse de la muqueuse, des pseudo-polypes, des micro-ulcérations ainsi que des hémorragies superficielles. La plupart des lésions sont situées dans le côlon et le rectum (Gryseels, 2006).
- La bilharziose artério-veineuse dues à *S. japonicum* et *S. mekongi* : marquée par une atteinte hépatosplénique survenant de façon précoce mais l'évolution vers un ictère, des hémorragies digestives par hypertension portale est systématique. L'état général du malade s'altère dû à la fièvre, l'amaigrissement et l'anémie. Les schistosomes adultes vivent dans le système porte et dans les artères pulmonaires ce qui explique le terme de « bilharziose artério-veineuse » (Chevalier et al., 2002).

- **Phase de complications**

Cette phase correspond à la rétention des oeufs dans les tissus qui entraine une réaction inflammatoire aboutissant à la formation du granulome bilharzien (Anofel, 2006).

IV.6. Diagnostic

Le diagnostic indirect en phase d'invasion et de croissance repose sur les méthodes immunologiques qui permettent la mise en évidence des anticorps spécifiques et procurent souvent une orientation diagnostique de bonne valeur aboutissant parfois à la décision thérapeutique malgré l'absence de preuve parasitologique directe. Les tests disponibles reposent sur la détection d'anticorps de type IgM ou IgG (technique ELISA, immunofluorescence) dirigés contre les antigènes de vers adultes ou d'œufs (Aubry, 2007).

Le diagnostic direct en phase d'état repose essentiellement sur des méthodes parasitologiques. Il s'agit de mettre en évidence les œufs de schistosomes par examen microscopique à partir de prélèvements d'urines, de selles et de certains prélèvements biopsiques (rectaux, vésicaux, ...). Généralement, les prélèvements biologiques doivent être concentrés par sédimentation, centrifugation ou filtration avant d'être examinées en microscopie (Anofel, 2006).

D'autres méthodes diagnostiques sont utilisées pour dresser un bilan d'extension lésionnel notamment une endoscopie, une échographie, un uroscanner, etc (Aubry, 2007).

IV.7. Traitement

Les principales molécules utilisées pour lutter contre la bilharziose sont le praziquantel (Biltricide ®, Droncit ®) et l'oxamniquine (Vansil ®, Mansil ®).

Le praziquantel (2-cyclohexylcarbonyl-1, 2, 3, 6, 7,11b-héxahydro- 4H pyrazino (2,1-a)-isoquinoline-4-one) est aujourd'hui le traitement de référence pour lutter contre les bilharzioses en raison de son spectre étendu aux cinq espèces de schistosomes pathogènes pour l'homme. Son mécanisme est peu connu. Chez le ver, des perturbations du métabolisme glucidique et des dégâts tégumentaires sont observés (Kusel et Hagan, 1999).

L'oxamniquine est une molécule de tétrahydroquinoleine qui a eu son autorisation de mise sur le marché en 2005 en France. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé mais il semblerait que son activité antischistosomiale s'exercerait par inhibition de la synthèse d'acides nucléiques chez le parasite et par modification de la perméabilité membranaire (Kave, 1999). La résistance à l'oxamniquine est apparue au Brésil après son emploi à grande échelle, cette résistance chez les vers femelles se transmettrait aux générations successives ce qui fait craindre une sélection des souches insensibles à cette molécule (Cioli *et al.*, 1993).

Un traitement chirurgical est souvent le recours aussi bien pour corriger les lésions urogénitales (Kave, 1999).

IV.8. Prophylaxie

La lutte contre la maladie impose une stratégie globale comprenant une prophylaxie individuelle et collective mais aussi la lutte contre les mollusques (par utilisation de molluscicide : le niclosamide).

Plusieurs vaccins contre *S. haematobium*, *S. mansoni* et *S. japonicum* sont en cours de développement. Le vaccin Bilhvax destiné principalement aux enfants, permettrait de contrôler la pathologie et de réduire de façon significative l'incidence de l'infection dans les zones d'endémie en évitant les réinfections multiples (Klotz *et al.*, 2002).

Conclusion

- Les maladies d'origine hydrique constituent un problème majeur de santé publique, aussi bien dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés. Leur importance se chiffre en terme d'incidence annuelle, de nombre d'hospitalisations et malheureusement de décès, essentiellement dans les pays en voie de développement ;
- Il apparaît clairement que les responsables des maladies hydriques sont essentiellement des bactéries, des virus et des protozoaires ;
- La voie de contamination majeure est la voie oro-fécale ;
- Les manifestations cliniques de ces pathologies sont variées, leur diagnostic est parfois difficile et les récurrences après traitement sont fréquentes;
- Le diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de l'agent causal. Les techniques de biologie moléculaire présentent les avantages majeurs d'augmenter de façon considérable la rapidité, la sensibilité et la spécificité de détection des micro-organismes ;
- L'aspect thérapeutique doit devancer la recherche étiologique ;
- En terme de prophylaxie, l'hygiène individuelle et collective est la mesure la plus efficace pour lutter contre les MTH. L'approche vaccinale est un enjeu majeur mais n'aura de valeur qu'à un coût supportable par les pays en voie de développement.

Références bibliographiques

A

- Ackers M.L., Schoenfeld S., Markman J., Smith M.G., Nichols M.A. and Dewitt W. (2000). An outbreak of *Yersinia enterocolitica* O:8 infections associated with pasteurised milk. *J. Infect. Dis.* 181: 1834-1837.
- Achtman M., Wain J., Weill F.X., Nair S. and Zhou Z. (2012). Multilocus sequence typing as a replacement for serotyping in *Salmonella enterica*. *PLOS Pathogens*. 8(6): 1002776.
- Adam R.D. (2001). Biology of *Giardia lamblia*. *Clin. Microbio. Rev.* 14(3): 447-475.
- AFSSA. (2004). Appréciation des risques alimentaires liés aux *Campylobacter*. Application au couple poulet / *C. jejuni*. In: Rapport technique de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). Maisons-Alfort (France): AFSSA; 96 p .
- AFSSA. (2007). Bilan des connaissances relatives aux virus transmissibles à l'homme par voie orale. Maisons-Alfort (France): AFSSA; 90 p.
- Alain S. et Denis F. (2007). Épidémiologie des diarrhées infectieuses en France et en Europe. *Arch. pédiatrie*. 14 : 132-134.
- Ali S.A. and Hill D.R. (2003). *Giardia intestinalis*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 16(5): 453-460.
- Ali M., Nelson A.R., Lopez A.L. and Sack D. (2015). Updated global burden of cholera in endemic countries. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9(6): e0003832. doi:10.1371/journal.pntd.0003832.
- Alizon and van Baalen M. (2008). Transmission-virulence trade-offs in vector-borne diseases. *Theoretical Population Biology*. 74:6–15, 2008.
- Anofel L. (2006). Parasitologie et Mycologie. 2ème édition, Lavoisier, 123p.
- Ansart S. and Garré M. (2008). Fièvre typhoïde. Ed. EMC (Elsevier Masson SAS paris), maladies infectieuses, 8-019-A-10.
- Aminot A. et Kérouel R. (2004). Hydrologie des écosystèmes marins. Paramètres et analyses. Edition Ifremer.
- Ashbolt (2004). Microbial contamination of drinking water and disease outcomes in developing regions. *Toxicol.* 198(1-3): 229–238.
- Aubry P. (2007). Diagnostic des bilharzioses en phase d'invasion place de la sérologie. In: lettre d'information du diplôme et de la capacité de médecine tropicale des pays de l'océan indien, n°10, disponible sur <http://medecinotropical.free.fr/cours/letinfo10.htm> (consulté le 22 août 2018).
- Aumaître H., Lecaillon E., Ollivier S. and Bouchaud O. (2004). Diarrhées bactériennes. *EMC Chirurgie*. 1 : 437–454.

Avocetien A.C. (2012). Conservation de l'eau de puits dans les maisons dans la commune de Soava : cas de So-Tchanhoue et de Sozounko. Mémoire de licence professionnelle EPAC/UAC, 50 p.

Ayéna G.M. (2009). Problématique de l'eau potable dans l'arrondissement de lissazounmè (Commune d'Agbangnizou). Mémoire de maîtrise FLASH/UAC, 81 p.

Aziz H., Beek C.E., Lux M.F. and Hudson M.J. (2001). A comparison study of different methods used in the detection of *Giardia lamblia*. *Clin. Lab. Sei.* 14(3): 150-154.

B

Babadjidé C. H. (2011). Pollution, ses conséquences, ses causes et ses incidences sur la santé humaine dans le bassin du fleuve Mono au Bénin. Thèse de doctorat, Université de Lyon, 222 p.

Bajolet O. et Chippaux-Hyppolite C. (1998). Les rotavirus et autres virus de diarrhées. *Bull. Soc. Path. Ex.* 91(5): 432-437.

Baumler A.J., Tsois R.M., Bowe F.A., Kusters J.G., Hoffmann S. and Heffron F. (1996). The *pef* fimbrial operon of *Salmonella typhimurium* mediates adhesion to murine small intestine and is necessary for fluid accumulation in the infant mouse. *Infect. Immun.* 64: 61-68.

Barocchi M.A., Ko A.I., Reis M.G., McDonald K.L. and Riley L.W. (2002). Rapid translocation of polarized MDCK cells monolayers by *Leptospira interrogans*, an invasive but non intracellulaire pathogen. *Infect. Immun.* 70 (12): 6926-6932.

Barr S.C. and Bowman D.D. (1994). Giardiasis in dogs and cats. *Compendium Cont. Educ.* 16 (5): 603-610.

Batjom E., Koulmann P., Grasser L. et Rousseau J.M. (2005). Cas clinique Une étiologie rare de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte : la leptospirose. *Annal. Franç. Anesthés. Réanimat.* 24 : 637-639.

Benhamou D., Bru J.P., Chidiac C., Etienne J., Léophonte P., Marty N., Poirier R. et Rouquet R.M. (2005). Légionellose : définition, diagnostic et traitement. *Med. Mal. Infect.* 35(1) : 1-5.

Benlala A. (1995). Mobilisation des ressources en eau- Rapport Santé plus, 25p.

Berk S.G., Ting R.S., Turner G.W. and Ashburn R.J. (1998). Production of respirable vesicles containing live *Legionella pneumophila* cells by two *Acanthamoeba spp.* *Appl. Environ. Microbiol.* 64: 279-286.

Bern C., Martines J., de Z I., Glass R.I. (1992). The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull. World Health Organ.* 70(6):705-714.

Billard M. (2010). *Paléopathologie et paléoépidémiologie : principes et méthodes*. Mémoire de Master en Histoire, philosophie et didactique des sciences. Université Lyon 1, France.

Blackburn C.W. and McClure P.J. (2002). Hazards, risk analysis and control, Foodborne pathogens. CRC Press; 1ère édition. Woodhead Publishing in Food Science and Technology, 521p.

Blaser M.J. (1997). Epidemiologic and clinical features of *Campylobacter jejuni* infections. *J. Infect. Dis.* (supplément 2).

Bolin C.A. (1996). Diagnosis of Leptospirosis: a reemerging disease of companion animals. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.* 11 (3): 166-171.

Bolla J.M. et Garnotel E. (2008). Infections à campylobacter. *Revue Francophone des Laboratoires-Mars-N°400*.

Bourhrara S. (2009). Vers une éradication de la poliomyélite. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Paris Sud, France. 91 p.

Brasseur D., Goyens P. et Vis H.L. (2000). Diarrhée chez l'enfant dans les pays en voie de développement. In: Gastro-entérologie pédiatrique. 2ème ed. Navarro J., Schmitz J. Ed. Flammarion, Paris, p : 286-302.

Brenner F.W., Villard R.G., Angulo F.J. and Tauxe R. (2000). *Salmonella* nomenclature. *J. Clinical Microbiology*. 38: 2465-2467.

Bronfin D.R. (2002). *Yersinia enterocolitica* infection. En ligne : <http://www.emedecine.com/ped/topic2465.htm> (Consulté le 3 Aout 2018).

Brooker S. (2007). Spatial epidemiology of human schistosomiasis in Africa : risk models, transmission dynamics and control. *Transac. Royal Soci. Tropical Med. Hyg.* 101(1):1-8.

Brusch JL, Garvey T, Corales R and Schmitt SK. Typhoid fever. *Med. Infect. Dis.*, Sep 2, 2009.

Buckle G.C., Walker C.L. and Black R.E. (2012). Typhoid fever and paratyphoid fever: Systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010. *J. Glob. Health* 2(1): 010401.

Bussieras J. et Chermette R. (1992). Protozoologie Vétérinaire, Abrégé de Parasitologie Vétérinaire, Fascicule II, Ed Service de Parasitologie ENVA-Maisons-Alfort-- 186p.

C

Cacciò S.M., Thompson R.C.A., McLauchlin J. and Smith H.V. (2005). Unravelling *Cryptosporidium* and *Giardia* epidemiology. *Trends Parasitol.* 21: 430-437.

Clarke I.N. and Lambden P.R. (2000). Organization and expression of Calicivirus genes. *J. Infect. Dis.* 181(S2): 309-316.

- Campanati L. and Monteiro-Leal L.H. (2002). The effects of the antiprotozoal drugs metronidazole and furazolidone on trophozoites of *Giardia lamblia* (P1 strain). *Parasitol. Res.* 88: 80-85.
- Campos J., Martinez E., Marrero K., Silva Y., Rodriguez B.L., Suzarte E., Ledon T. and Fando R. (2003). Novel type of specialized transduction for CTXphi or its satellite phage RS1 mediated by filamentous phage VGJphi in *Vibrio cholera*. *J. Bacteriol.* 185: 7231-7240.
- Carbon C., Van Rensburg D., Hagberg L., Fogarty C., Tellier G. and Rangaraju M. (2006). Clinical and bacteriologic efficacy of telithromycin in patients with bacteremic community-acquired pneumonia. *Respire. Med.* 100: 577-85.
- Castera L. and Pawlotsky J.M. (2001). Hepatitis E virus infection: epidemiology and prevention. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 25: 521-537.
- Cazalet C. and Buchrieser C. (2005). What do we learn from the genome of *Legionella pneumophila* ? *M/S: Médec. Sci.* 21 (5): 455-457.
- Chaudhry R., Laxmi B.V., Nisar N., Ray K. and Kumar D. (1997). Standardisation of polymérase chain réaction for the détection of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *J. Clin. Pathol.* 50: 437-439.
- Chevalier B., Martet G., Nicolas X. and Klotz F. (2002). Schistosomoses. *Encyclopédies Médico- Chirurgicale*. Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Maladies infectieuses. 8-513- A-10, 20 p.
- Chin J. and American Public Health Association (dir.). (2000). Control of Communicable Diseases Manual. 17th Edition éd. American Public Health Association. 623 p.
- Cioli D., Pica-Mattocia L. and Archer S. (1993). Drug resistance in schistosomes. *Parasitol. Today.* 9: 162-166.
- Connor B.A. (2005). Hepatitis A vaccine in the last-minute traveler. *Am. J. Med.* vol. 118 Suppl 10A: 58S–62S
- Connor B.A. and Schwartz E. (2005). Typhoid and paratyphoid fever in travelers. *Lancet Infect Dis.* 5(10): 623-8.
- Cornelis G.R., Boland A., Boyd A.P., Geuijen C., Iriarte M., Neyt C. et al. (1998). The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 62: 1315-1352.
- Crump J.A., Luby S.P. and Mintz E. D. (2004). The global burden of typhoid fever. *Bull. World Health Organ.* 82(5): 346-353.
- Crump J.A., Kretsinger K., Gay K., Hoekstra R.M., Vugia D.J., Hurd S. et al. (2008). Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype *typhi* with decrescendo susceptibility to fluoroquinolones: a United States Food Net Multicenter Retrospective cohort Study. *Antimicrob. Agents chemother.* 52:1278-1284.

Craun M.F., Craun G.F., Calderon R.L. and Beach M.J. (2006). Waterborne outbreaks reported in the United States. *J. Water Health*. 4: 19-30.

Cuthbert J.A. (2001). Hepatitis A: old and new. *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 14, n° 1: p 38-58.

D

Daoudal P., Langrenon C., Tiberghien E., Elcadit T., Delacour JL., Floriot C. and Wagschal G. (1997). Les leptospiroses : maladies d'actualités. *Sem. Hop.* 73 : 1087-1092p.

De Jesus N.H. (2007). Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. *Virolog. J.* 4 : 70-8.

Denis F., Barriere E., Venot C., Ranger-Rogez S., Durepaire N., Martin C. et Ploy M.C. (1997). Virus et infections gastro-intestinales. *Ann. Biol. Clin.* 55(4) : 275-287.

Diarra M. (1993). Diarrhée aiguë à *Campylobacter* chez les enfants vietnamiens suivis de 0 à 24 mois dans leur milieu naturel : incidence et immunité. Thèse de Doctorat. Université Bordeaux 2, France.

Dickman K.G., Hempson S.J., Anderson J., Lippe S., Zhao L., Burakoff R. and Shaw R.D. (2000). Rotavirus alters paracellular permeability and energy metabolism in Caco-2 cells. *Am. J. Physiol.* 279(4) : 757-766.

Dietrich C., Heuner K., Brand B.C., Hacker J. and Steiner M. (2001). Flagellum of *Legionella pneumophila* positively affects the early phase of infection of eukaryotic host cells. *Infect. Immun.* 69 (4): 2116-22.

Direction du service de santé. (1998). L'œuvre du service de santé militaire en Algérie. Ed. Charles-Lavauzelles et Cie, Paris.

Dobrindt U., Hochhut B., Hentschel U. and Hacker J. (2004). Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2: 414-424.

Dodds W.K. (2002). Freshwater ecology, concepts and environmental applications Academic Press, San Diego, California.

Dromigny E. (2007). *Campylobacter*, monographie de microbiologie. Éditions Lavoisier, p 38 et p 123.

Droulle M. (2007). La leptospirose en France métropolitaine et Outre-Mer. Thèse de doctorat. Université Nancy I, 105p.

E

Edouard B., Bohand X. and Maslin J. (2005). Médicaments des infections à protozoaires (paludisme exclu). *Encycl. Med. Chir. Maladie infectieuses*. Elsevier Paris, 8006-G-15, 7 p.

EFSA. (2006). The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial Resistance and Foodborne Outbreaks in the European Union in 2005. (Journal TE, ed): EFSA; 94.

El Anbassi S., Bianchi V., et Duployer N. (2010). Bactériologie-virologie. Edition De Boeck. ISBN : 978280411796. 172 p.

Espinosa-Cantellano M. and Martinez-Palomo A. (2000). Pathogenesis of intestinal amebiasis: from molecules to disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 13: 318-331.

Estavoyer J., Tranta M. and Hoen B. (2001). Leptospiroses. *Rev. Prat.* 51: 2086-2090.

F

Farmer J.J., Kelly M.T. (1991). *Enterobacteriaceae*. In : Manual of clinical microbiology. Washington, DC: American Society for Microbiology. p: 371-373.

Faruque S.M. and Mekalanos J.J. (2003). Pathogenicity islands and phages in *Vibrio cholerae* evolution. *Trends Microbiol.* 11: 505-510.

Faubert G. (2000). Immune response to *Giardia duodenalis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 13(1): 35-54.

Faussart A. and Danis M. (2008). Parasitoses digestives. *Rev. Praticien.* 58: 79-85.

Fayer R., Morgan U.M. and Upton S. (2000). Epidemiology of *Cryptosporidium*: transmission, detection and identification. *I. J. Parasitol.* 30: 1305-22.

Feng H., Nie W., Sheoran A., Zhang Q. and Tzipori S. (2006). Bile acids enhance invasiveness of *Cryptosporidium* spp. into cultured cells. *Infect. Immun.* 74: 3342-3346.

Fields B.S., Benson R.F. and Besser R.E. (2002). *Legionella* and Legionnaires disease: 25 years of investigation. *Clin. Microbiol.* 15 (3): 506-526.

Ford-Jones E.L., Mindorff C.M., Gold R. et al. (1990). The incidence of viral-associated diarrhea after admission to a pediatric hospital. *Am. J. Epidemiol.* 131:711-8.

Foster J.S., Apicella M.A., and McFall-Ngai M.J. (2000). *Vibrio fischeri* lipopolysaccharide induces developmental apoptosis, but not complete morphogenesis, of the Euprymna scolopes symbiotic light organ. *Dev. Biol.* 226: 242-254.

Fotedar R., Stark D., Beebe N. et al. (2007). Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clin. Microbiol. Rev.* 20(3): 511-32.

Fournier J.M., (1996). Choléra. *Encycl. Méd. Chir.* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-026-F-10, 5p.

Fullner K.J., Boucher J.C., Hanes M.A., Haines I., Meehan B.M., Walchle C., Sansonetti P.J. and Mekalanos J.J. (2002). The contribution of accessory Toxins of *Vibrio cholerae*

O1 El Tor to the proinflammatory response in a murine pulmonary Cholera model. *J. Exp. Med.* 195 : 1455-1462.

Fournier J.M. et Quilici M.L. (2002). Infections à *Vibrions* non cholériques. *Encycl. Méd. Chir.* Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, 8-026-F-15, 7p.

G

Gallay A., Prouzet-Mauleon V., De Valk H., Vaillant V., Labadi L., Desenclos J.C. et Megraud F., (2005). Les infections à *Campylobacter* chez l'homme en France : bilan des trois années de surveillance 2001-2003. *Bull. Académ. Vétér. France.* 185:369-376.

Gao L.Y. and Abu Kwaik Y. (1999). Apoptosis in macrophages and alveolar epithelial cells during early stage of infection by *Legionella pneumophila* and its role in cytopathogenicity. *Infect. Immun.* 67: 862-870.

Garduño R.A., Faulkner G., Trevors M.A., Vats N. and Hoffman P.S. (1998). Immunolocalization of Hsp60 in *Legionella pneumophila*. *J. Bacteriol.* 180 (3): 505-13.

Gardner T.B. et Hill D.R. (2001). Treatment of giardiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 14(1) : 114-128.

Geffray L. (1996). Le choléra. *Rev. Praticien.* 2 : 197-203.

Gentilini M. et Dufflo B. (2000). Les maladies parasitaires : les schistosomes. *Médecine tropicale.* 5 : 123-132.

Gofti-Laroche L. (2001). Evaluation du risque microbiologique hydrique : validation épidémiologique des fonctions dose-réponse du risque viral et parasitaire. Etude E.MI.R.A. Thèse de doctorat. Université Joseph Fourier - Grenoble1, Faculté de Pharmacie. 259 p.

Gouali M. et Weill F.X. (2013). Les *Escherichia coli* entérohémorragiques: des entérobactéries d'actualité. Tome 42- n° 81.

Green K.Y., Chanock R.M. and Kapikian A.Z. (2001). Human caliciviruses. *Fields virology.* Philadelphia : LWW, vol 1.

Greene C.E. (2012). Leptospirosis In: Infectious diseases of dog and cat, Greene CE Editor, Fourth Edition, Elsevier Saunders, St Louis, Missouri, 431-447.

Griffiths J.K. (1998). Human cryptosporidiosis: epidemiology, transmission, clinical disease, treatment, and diagnosis. *Advanc. Parasitol.* 40: 37- 85.

Gryseels B. (2006). Human schistosomiasis. *Lancet.* 368: 1106-1118.

Guarino A. (2000). Oral rehydration for infantile diarrhoea: toward a modified solution for the children of the world. *Acta. Paediatr.* 89 : 764-767.

Guérin N., Delpeyroux F. et Rey M. (2007). Poliomyélite. In: *Encycl. Med. Chir.* (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris). Pédiatrie, 8-058-A-10, 14p.

Guiserix M. (2012). Mécanismes d'émergence des maladies infectieuses : étude par la modélisation du rôle de la protection de groupe, dans des populations hôtes homogènes ou structurées spatialement. Thèse de Doctorat, Université Claude Bernard - Lyon 1, France. P : 35.

H

Halpern M., Raats D., Lavion, R. and Mittler S. (2006). Dependent population dynamics between chironomids (nonbiting midges) and *Vibrio cholerae*. *FEMS Microbiol. Ecol.* 55 : 98-104.

Hartemann. (2004). Contamination des eaux en milieu professionnel EMC. *Toxicol. Pathol.* Volume 1(2): 63-78.

Hatta M., Goris M.G.A., Heerkens G.C., Gooskens J. and Smits H.L. (2002). Simple dipstick assay for the detection of *Salmonella* typhi-spécifique immunoglobulin M antibodies and the evolution of the immune response in typhoid fever. *American J. Tropical Med. Hygiene.*66: 416-21.

Heuner K., Bender-Beck L., Brand B.C., Lück P.C., Mann K.H., Marre R., Ott M. and Hacker J. (1995). Cloning and genetic characterization of the flagellum subunit gene (flaA) of *Legionella pneumophila* serogroup 1. *Infect. Immun.* 63(7): 2499-507.

Heuner K. and Swanson M. (2008). *Legionella* : molecular microbiology. Illustrated edition. 249 p.

Homan W.L. et Monk T.G. (2001). Human giardiasis: genotype linked differences in clinical symptomatology. *Int. J. Parasitol.* 31: 822-826.

Hoogkamp-Korstanje J.A.A. and Stolk-Engelaar V.M.M. (1995). *Yersinia enterocolitica* infection in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 14: 771-775.

Hoque M.E., Hope V.T., Kjellstrom T., Scragg R. and Lay-Yee R. (2002). Risk of giardiasis in Aucklanders : a case-control study. *Int. J. Infect. Dis.* 6(3) : 191-197.

Houpikian P., Brouqui P., Perolatp., Baranton G. (2002). Leptospiroses. *Encycl. Med. Chir.*, Maladies infectieuses ; 8-039-Q-10, 14 p.

Hutin P, Picard M.B Garré. (1997). Fièvre typhoïde. *Encycl. Med. Chir.*, Maladie Infectieuse. 123 p.

J

Jarraud S. et Freney, J. (2006). *Legionella*, Editions TEC & DOC, 198p.

Jarraud S., Reyrolle M. and Etienne J. (2000). *Legionella* et Légionellose. In Précis de bactériologie clinique, ESKA Editor, 1389-1405.

Jin S., Song Y.C., Emili A., Sherman P.M. and Chan V.L. (2003). JIpA of *Campylobacter jejuni* interacts with surface-exposed heat shock protein 90 alpha and triggers signaling

pathways leading to the activation of NKKappaB and p38 MAP kinase in epithelial cells. *Cell. Microbiol.* 5: 165-74.

Johnson A., Di Giovanni G. and Rochelle P. (2007). Detection of infection *Cryptosporidium* in treated drinking water using multiple cell culture assays and genotyping, American Water Works Association-Water Quality Technology Conference Charlotte, North Carolina, USA.

Johnston S.P., Ballard M.M., Beach M.J., Causser L. and Wilkins P.P. (2003). Evaluation of three commercial assays for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* organisms in fecal specimens. *J. Clin. Microbiol.* 41(2): 623-626.

Κ

Karanis P., Kourenti C. and Smith H. (2007). Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *J. Water Health.* 5: 1-38.

Karapinar M. and Gönül S.A. (1991). Survival of *Yersinia enterocolitica* and *Escherichia coli* in spring water. *Int. J. Food Microbiol.* 13: 315-320.

Kave B. (1999). The metabolism of owamniquine : a new schistosomicide. *Annals of Tropical medicine and Parasitologis.* 324-327.

Ketley J.M. (1997). Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter*. *Microbiology.* 143(1): 5-21.

King L., Lehours P. and Mégraud F. (2008). Bilan de la surveillance des infections à *Campylobacter* chez l'homme en France en 2007. INVS.

Klotz F. et Debonne J.M. (1996). Bilharzioses. *Rev. Pratic. Méd. Générale.* 10: 43-50.

Klotz F., Chevalier B. and Debonne J.M. (2002). Bilharziose hépatique (schistosomiase hépatique). *Encycl. Med. Chir., Hépatologie.* 7-030-A-10, 16 p.

Ko A.I., Goarant C. and Picardeau M. (2009). *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nature Reviews Microbiology.* 7(10) : 736-747.

Kohli E., Bon F., Balay K. et Pothier P. (2005). Les calicivirus humains, une cause majeure de gastro-entérite aiguë. *Virologie.* 9: 93-106.

Koide M., Furugen M., Haranaga S., Higa F., Tateyama M., Yamane N. and Fujita J., (2008). Characteristics of *Legionella pneumophila* serogroup 2 strains by colony morphology.. *Jpn. J. Infect. Dis.* 61(6): 487-489.

Kumar A., Beniwal M., Kar P., Sharma J.B. and Murthy N.S. (2004). Hepatitis E in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 85: 240-244.

Kusel J. and Hagan P. (1999). Praziquantel; its use, cost and possible development of resistance. *Parasitol. Today.* 15: 352-353.

\mathcal{L}

- Lammertyn E. and Anné J. (2004). Protein secretion in *Legionella pneumophila* and its relation to virulence. *FEMS Microbiol. Lett.* 238(2): 273-9.
- Lanfredi-Rangel A., Diniz J.R. and De Souza W. (1999). Presence of a protrusion on the ventral disk of adhered trophozoites of *Giardia lamblia*. *Parasitol. Res.* 85 (12): 951-955.
- Lara-Tejero M. and Galan J.E. (2002). Cytolethal distending toxin: limited damage as a strategy to modulate cellular functions. *Trends Microbiol.* 10: 147-52.
- Le Minor L. et Véron M. (1989). Entérobactéries. Bactériologie médicale, Flammarion. Paris ; 2eme édition. P : 389-464.
- Leclercq A. (2003). Le genre *Yersinia* et son incidence dans le domaine alimentaire, Cours de l'Institut Pasteur de Lille. Institut Pasteur de Lille, 35p.
- Leger N. et Danis M. (1995). Amibes et amibiase. Encycl. Med. Chir. Maladies infectieuses. Elsevier Paris, 8-500-A-10, 14 p.
- Levine W.C., Stephenson W.T. and Craun G.F. (1990). Waterborne disease outbreaks, 1986-1988. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* 39(55-1):1-9.
- Lorrot M., Bon F., Balay K., Marc E., Moulin F., Lebon P., Pothier P. et D. Gendrel. (2005). Rotavirus : quels génotypes en France et dans le monde? *Arch. pédiatrie.* 12: 838-840.
- Lujan H.D., Mowatt M.R. and Nash T.E. (1998). The molecular mechanisms of *Giardia* encystations. *Parasitol. Today.* 14 (11): 446-450.
- Luneberg E., Zahringer U., Knirel Y.A., Steinmann D., Hartmann M., Steinmetz I., Rohde M., Kohl J. and Frosch M. (1998). Phase-variable expression of lipopolysaccharide contributes to the virulence of *Legionella pneumophila*. *J. Exp. Med.* 188: 49-60.

 \mathcal{M}

- Mcintyre L., Hoang L., Ong C.S.L., Lee P. and Isaac-Renton J.L. (2000). Evaluation of molecular techniques to biotype *Giardia duodenalis* collected during an outbreak. *J. Parasitol.* 86 (1): 172-177.
- Morgan-Ryan U.M., Fall A., Ward L.A., Hijjawi N., Sulaiman I., Fayer R., Thompson R.C., Olson M., Lal A. and Xiao L. (2002). *Cryptosporidium hominis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) from Homo sapiens. *J. Eukar. Microbiol.* 49 : 433-440.
- Mouly D. (2016). Ecologie de la santé humaine : contribution à l'étude et à la surveillance des épidémies de gastro-entérite aiguë d'origine hydrique. Thèse de Doctorat. Université Blaise Pascal, 161p.

Muder R.R. and Yu V.L. (2002). Infection due to *Legionella* species other than *L. pneumophila*. *Clin. Infect. Dis.* 35: 990-998.

Murray P.R., Rosenthal K.S., and Pfaller M.A. (2005). Medical Microbiology. 5th ed., Elsevier Mosby.

N

Nagamune K., Yamamoto K., Naka A., Matsuyama J., Miwatani, T. and Honda T. (1996). In vitro proteolytic processing and activation of the recombinant precursor of El Tor cytolysin/hemolysin (pro- HlyA) of *Vibrio cholerae* by soluble hemagglutinin/protease of *V. cholerae*, trypsin, and other proteases. *Infect. Immun.* 64: 4655-4658.

Nakata S., Honma S., Numata K.K., Kogawa K., Ukae S., Morita Y., Adachi N. and Chiba S. (2000). Members of the family *Caliciviridae* (Norwalk virus and Sapporo virus) are the most prevalent cause of gastroenteritis outbreaks among infants in Japan. *J. Infect Dis.* 181(6) : 2029-2032.

Nathanson N. (2008). The pathogenesis of poliomyelitis: what we don't know. *Adv. Virus Res.* 71 : 1-50.

Nelson W. and Harris B. (2006). Flies, fingers, fomites, and food. Campylobacteriosis in New Zealand food- associated rather than food-borne. *New Z. Med. J.* 119: U2128.

Nicand E., Teyssou R. et Buisson Y. (1998). Le risque fécal viral en 1998. *Viral.* 2(2) : 103-116.

Nicand E., Bigaillon C. et Tessé S. (2009). Hépatite E : maladie émergente? *Patho. Biol.* 57: 203-211

O

Obertin S. (2006). Etude clinique et microbiologique à propos de onze cas de Leptospirose observe au C.H.U. de Nancy entre 1996 et 2003. Thèse de Doctorat en Médecine, Université Nancy I, 113 p.

O'Donoghue P. (1995). *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis in Man and Animals. *Int. J. Parasitol.* 25 (2): 139-95.

Oison M.E., Ceri H. and Morck D.W. (2000). *Giardia* vaccination. *Parasitol. Today.* 16(5): 213-217.

Okamoto H. (2007). Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res.* 127:216-228.

Olopoenia L.A. and King A.L. (2000). Widal agglutination test – 100 years later : still plagued by controversy. *Postgrad. Med. J.* 76: 80-84.

OMS. (1999). Surveillance Programme for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe, 7th Report, Country Reports.

OMS. (2005). Décennie internationale d'action sur le thème «L'eau, source de vie» 2005-2015. REH, 80, 195-200.

OMS. (2011). Weekly Epidemiological record, n°9, 86:73-80. Disponible sur <http://www.who.int/wer> (consulté le 17 août 2018).

OMS. (2014). Surveillance de la qualité de l'eau de boisson. Genève, 1977, 143 p.

OMS. (2017). Choléra, Relevé épidémiologique hebdomadaire, n° 38, 23 septembre 2017, p. 433-440.

ℙ

Paris L., Thellier M., Faussart A. et Danis M. (2007). Epidémiologie mondiale des maladies parasitaires. *Rev. Praticien*. 57 : 131-136.

Pasquier C., Bertagnoli S. et Dunia D. (2013). Virologie humaine et zoonoses. Dunod, Paris, ISBN 978-2-10-058486-4. 257 p.

Patrick A.D. et Weill F.X. (2007). Formules antigéniques des sérovars de *Salmonella*. 9^{ème} éd. Centre collaborateur OMS de référence et de recherche sur les salmonelles. Institut Pasteur. Paris.

Pavio N., Eloit M., Di Liberto G., Boutrouille A. and Renou C. (2008). Hépatite E : une zoonose émergente? *Bull. Acad. Vet.*, tome 161 n°2.

Payan C. et Lunel F. (1999). Hépatites virales à transmission entérique : les virus des hépatites A et E. *Médecine thérapeutique*. Volume 5, numéro 7.

Pelletier G. (2007). Physiopathologie des diarrhées tropicales; Service des maladies du foie et de l'appareil digestif; tome 36 > n° 4 > avril 2007 > cahier 2.

Pepe J.F., Wachtel M.R., Wagar E. and Miller V.L. (1995). Pathogenesis of defined invasion mutants of *Yersinia enterocolitica* in a BALB/c mouse model of infection. *Infect. Immun.* 63: 4837-4848.

Perez J.F., Ruiz M.C., Chemello M.E. and Michelangeli F. (1999). Characterization of a membrane calcium pathway induced by rotavirus infection in cultured cells. *J. Virol.* 73(3): 2481-2490.

Péron J.M. et Mansuy J.M. (2009). Hépatite virale E. *Hépatologie*.7-015-B-55.

Peter H., Gleick and Palaniappan M. (2010). Peak water limits to freshwater withdrawal and use. *Proceed. Nat. Acad. Sci.* 107: 11155–11162. (doi: 10.1073/pnas.1004812107).

Plotkin S. A. and Vidor E. (2008). Poliovirus vaccine-inactivated. In : Vaccines (5th édition). De Orenstin W., Offit P. and Plotkin S. Editeurs Saunders, Philadelphia. P: 605-629.

Popoff M.Y., Bockemuhl J., and Gheesling L.L. (2002). Supplement (no. 46) to the Kauffmann-White scheme. *Research in Microbiology*. 155: 568-570.

Prescott M., Harley P. and Klein A. (1999). Microbiologie. De Boeck. Université. 981p.

Q

Quatunau G. (1998). Les maladies à transmission hydrique en Afrique. Edition Dunod. 273p.

R

Ralston K.S. and Petri W.A. (2011). Tissue destruction and invasion by *Entamoeba histolytica*. *Trend. Parasitol.* 27(6): 253-262.

Ramade F. (2003). Eléments d'écologie : Ecologie fondamentale. Paris : Dunod (ed.), 3ème édition.

Racaniello V.R. (2006). One hundred years of Poliovirus pathogenesis. *Virology.* 344: 9-16.

Recker S.N., Bull P.C., Kinyanjui S., Marsh K., Newbold C. and Gupta S. (2004). Transient cross-reactive immune responses can orchestrate antigenic variation in malaria. *Nature.* 429: 555–558.

Renoua C., Nicand E., Pariente A., Cadranel J.F. et Pavio N. (2009). Quand rechercher et comment diagnostiquer une hépatite E autochtone ? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 33S:F27-F35.

Rezapkin G., Martin J. and Chumakov K. (2005). Analysis of antigenic profiles of inactivated Poliovirus vaccine and vaccine-derived Polioviruses by block-ELISA method. *Biologicals.* 33 : 29-39.

Ristow P. (2007). La Leptospirose: les défis actuels d'une ancienne maladie. *Bull. Acad. Vet. France.* 160: 267-278.

Rockx B., De Wit M., Vennema H. et al. (2002). Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 35: 246-53.

Rose J.B. et Slifko T.R. (1999). *Giardia*, *Cryptosporidium*, and *Cyclospora* and their impact on foods: a review. *J. Food Protect.* 62(9): 1059-1070.

Ross A.G.P. (2002). Schistosomiasis. *N. Engl. J. Med.* 346(16): 1212-1220.

Rudra S. (1996). Cluster of cases of clinical cholera due to *Vibrio cholerae* O10 in east Delhi. *Ind. J. Med. Res.* 103:71-73.

Ryan K.J. and Ray C.G. (2004). Sherris Medical Microbiology, New York, McGraw Hill, 4^e éd., 541–4 p.

S

Sack D. A., Sack R. B., Nair G. B. and Siddique A. (2004). Cholera. *Lancet.* 363: 223-233.

Salmon S. (2008). Le syndrome post polio: demandes exprimées par les patients et mises en place d'une filière spécifique en Lorraine. Thèse de doctorat en médecine. Université Henri Poincaré Nancy. 139 p.

Schmid-Hempel and Frank S.A. (2007). Pathogenesis, virulence, and infective dose. *PLoS Pathogens*. 3(10):147.

Shrestha M.P., Scott R.M., Joshi D.M., Mammen Jr M.P., Thapa G.B., Thapa N. et al. (2007). Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N. Engl. J. Med.* 356: 895-903.

Skern T. (2010). 100 years poliovirus: from discovery to eradication. A meeting report. *Arch. Virol.* 5 : 1371-81.

Skirrow M.B. (1990). *Campylobacter*. *Lancet*. 336: 921-923.

Slifko T.R., Smith H.V. and Rose J.B. (2000). Emerging parasite zoonoses associated with water and food. *Int. J. Parasitol.* 30: 1379-1393.

Smith H.V. and Rose J.B. (1998). Waterborne cryptosporidiosis: current status. *Parasitol. Today*. 14: 14-23.

Stanley S.L. (2003). Amoebiasis. *Lancet*. 361 : 1025-34.

Steinert M., Hentschel U. and Hacker J. (2002). *Legionella pneumophila*: an aquatic microbe goes astray. *FEMS Microbiol. Rev.* 26: 149-162.

Stone B.J. and Abu Kwaik Y. (1998). Expression of multiple pili by *Legionella pneumophila*: identification and characterization of a type IV pilin gene and its role in adherence to mammalian and protozoan cells. *Infect. Immun.* 66 (4) : 1768-75.

Strockbine N.A., Bopp C.A., Fields P.I., Kaper J.B. and Nataro J.P. (2015). *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In: Manual of Clinical Microbiology. Jorgensen J.H. and Pfaller M.A. (editors). ASM Washington.

Sutter R.W., Knew O. M. and Cochi, S. L. (2008). Poliovirus vaccine-live. In: Vaccines (5th Edition). De Orenstin W., Offit P. and Plotkin, S. Editeurs, Saunders, Philadelphia. P: 631-685.

Svard S.G., Hagblom P. and Palm J.E.D. (2003). *Giardia lamblia* - a model organism for eukaryotic cell differentiation. *FEMS Microbiol. Lett.* 218: 3-7.

Swanson M.S. and Hammer B.K. (2000). *Legionella pneumophila* pathogenesis: a fateful journey from amoebae to macrophages. *Annu. Rev. Microbiol.* 54 : 567-613.

T

Tacket C.O., Taylor R.K., Losonsky G., Lim Y., Nataro J.P., Kaper J.B. and Levine M. M. (1998). Investigation of the roles of Toxin-Coregulated Pili and Mannose-Sensitive

Hemagglutinin Pili in the pathogenesis of *Vibrio cholerae* O139 infection. *Infect. Immun.* 66 : 692-695.

Taleb M. K. (2006). Etat de l'assainissement d'une zone cotière : Analyses et perspectives d'aménagement. Cas : Commune d'Ain El Turck. Mémoire de Magistère. Université de Tlemcen. 169 p.

Tchaba A. Y. (2012). Problématique de l'approvisionnement en eau potable dans la Commune de Comè. Mémoire de maîtrise FLASH/UAC, 77 p.

Thefenne L. (2008). Le syndrome post-poliomyélite mythe ou réalité ? Mémoire du diplôme d'études spécialisées de médecine physique et de réadaptation. Université de Paris. P : 13.

Thomassin N. (2011). L'hépatite E : Nouveautés depuis l'an 2000. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Henri Poincaré - Nancy 1. 133 p.

Thompson R.C.A. (2000). *Giardia* as a re-emerging infectious disease and its zoonotic potential. *Int. J. Parasitol.* 30: 1259-1267.

V

Van Regenmortel M.H., Fauquet C.M. and Bishop D.H.L. (2002). Virus Taxonomy, 7 th report 2002. Academic Press, San Diego, Wien New York.

Vazquez-Torres A. and Fang F.C. (2000). Cellular routes of invasion by enteropathogens. *Curr. Opinion Microbiol.* 3: 54-59.

Visser L.G., Hiemstra P.S., Van Den Barselaar M.T., Ballieux P.A. and Van Furth R. (1996). Role of YadA in resistance to killing of *Yersinia enterocolitica* by antimicrobial polypeptides of human granulocytes. *Infect. Immun.* 64: 1653-1658.

W

Ward H. and Cevallos A.M. (1998). *Cryptosporidium*: molecular basis of host parasite interaction. *Adv. Parasitol.* 40: 151-85.

Wieland M.M., Faigle M., Lang F., Northoff H. and Neumeister B. (2002). Regulation of the *Legionella* mip-promotor during infection of human monocytes. *FEMS Microbiol. Lett.* 212: 127-132.

Wood D., Heath A., Kersten G., Hazendonk T., Lantinga M. and Beuvery E. (1997). A new WHO International Reference Reagent for Use in Potency Assays of Inactivated Poliomyelitis Vaccine. *Biologicals.* 25: 59-64.

World Health Organization. (2003a). Department of Vaccines and Biologicals. *Background document: the diagnosis, prevention and treatment of typhoid fever*. Geneva: WHO: 19-23. Available from: www.who.int/entity/vaccine_research/documents/en/typhoid_diagnosis.

World Health Organization. (2003b). Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, surveillance and control, 122p.

World Health Organization. (2004). Polio laboratory manual 4th edition. WHO/IVB/04.10.

World Health Organization. (2010). Vaccination et vaccins antipoliomyélitiques au cours de la période précédant l'éradication: note d'information de l'OMS. *Weekly Epidemiol. Record*. 85: 213-28.

X

Xavier N., Hervé G. and Le Guen P. (2007). Shigellose ou dysenterie bacillaire. *J. Exp. Med.* 36: 1606–18.

Xiao L. and Ryan U.M. (2004). Cryptosporidiosis: an update in molecular epidemiology. *Curr. Opin. Infectious Diseases*. 17: 483-490.

Xiao L., Morgan U.M., Fayer R., Thompson R.C. and Lal A.A. (2000). *Cryptosporidium* systematics and implications for public health. *Parasitol. Today*. **16** (7): 287-92.

Y

Yau Y.C.W., Crandall I. and Kain K.C. (2001). Development of monoclonal antibodies which specifically recognize *Entamoeba histolytica* in preserved stools samples. *J. Clin. Microbiol.* 39: 716-719.

Z

Zeichhardt H. and Grunert, H. (2004). Chapitre 213 : Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackie viruses, Echoviruses and Enteroviruses 68-71. In : Infectious Disease (2nd Edition). De Powderly W. and Cohen J. Editeurs, Mosby, London. P: 1993-2005.