

I.2. Etude de la Giardiose :

I.2.1. Historique :

La première description de *Giardia* sp est réalisée en 1681 par Van Leeuwenhoek 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**). Durant la première moitié du 19ème siècle, la dénomination de ce parasite est sujette à de nombreuses controverses car les noms d'espèces sont basés soit sur l'hôte d'origine, soit sur sa morphologie.

En 1952, Filice publie une description morphologique très détaillée de ce parasite et propose trois espèces pour le genre *Giardia*. Ce micro-organisme est reconnu comme une cause de pathologie diarrhéique à partir de la fin des années 1950. La figure 1 présente les principales étapes de l'étude de *Giardia*.

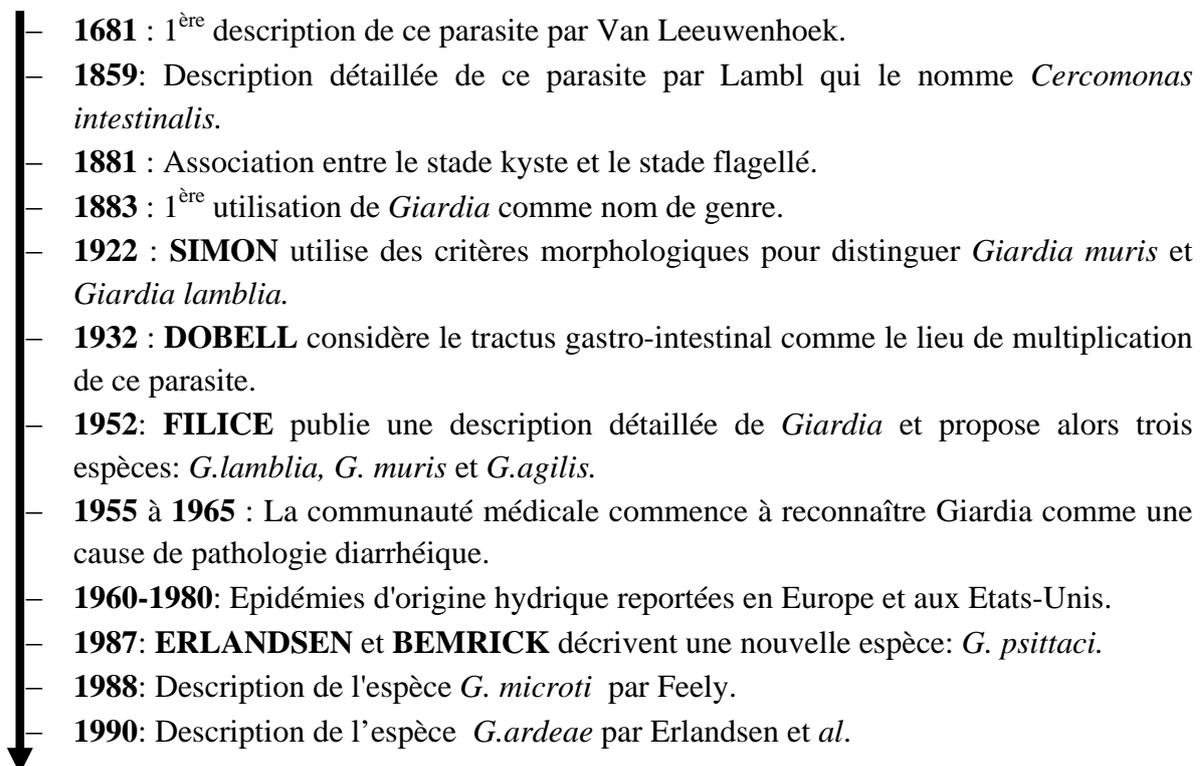
- 
- **1681** : 1^{ère} description de ce parasite par Van Leeuwenhoek.
 - **1859**: Description détaillée de ce parasite par Lambl qui le nomme *Cercomonas intestinalis*.
 - **1881** : Association entre le stade kyste et le stade flagellé.
 - **1883** : 1^{ère} utilisation de *Giardia* comme nom de genre.
 - **1922** : **SIMON** utilise des critères morphologiques pour distinguer *Giardia muris* et *Giardia lamblia*.
 - **1932** : **DOBELL** considère le tractus gastro-intestinal comme le lieu de multiplication de ce parasite.
 - **1952**: **FILICE** publie une description détaillée de *Giardia* et propose alors trois espèces: *G.lamblia*, *G. muris* et *G.agilis*.
 - **1955 à 1965** : La communauté médicale commence à reconnaître *Giardia* comme une cause de pathologie diarrhéique.
 - **1960-1980**: Epidémies d'origine hydrique reportées en Europe et aux Etats-Unis.
 - **1987**: **ERLANDSEN** et **BEMRICK** décrivent une nouvelle espèce: *G. psittaci*.
 - **1988**: Description de l'espèce *G. microti* par Feely.
 - **1990**: Description de l'espèce *G.ardeae* par Erlandsen et *al.*

Figure 1 : Principales étapes de l'étude de *Giardia*

D'après (**Adam, 2001; Erlandsen et Bemrick, 1987; Erlandsen et al. 1990 ; Feely. 1988 ; Gardner et Hill, 2001; Rose et Slifka, 1999**)

I.2.2. Taxonomie du genre *Giardia*

En 1926, Hegner (cité par LEJEUNE, 1997) pensait qu'il existait une spécificité d'hôte stricte : il considérait les populations de *Giardia* de chaque espèce hôte comme des espèces indépendantes. Mais en 1952, Filice (cité par THOMPSON, HOPKINS, HOMAN, 2000) a suggéré une nomenclature beaucoup plus simple, reposant sur trois espèces morphologiquement distinctes : *G. agilis* chez les amphibiens, *G. muris* chez les rongeurs et *G. duodenalis* chez de nombreux mammifères (dont les ruminants, les carnivores et l'homme). Depuis, à ces trois espèces se sont ajoutées *G. psittaci* et *G. ardeae* chez les oiseaux (CAMPBELL et al., 1990).

G. duodenalis fait partie de :

- l'embranchement des Protozoaires (cellule animale unique)
- Sous-embranchement des *Sarcomastigophora* (ou rhizo-flagellés : présence de flagelles et/ou pseudopodes)
- Phylum des *Mastigophora* (ou flagellés)
- L'ordre des *Diplomonadida* (corps paraissant dédoublé : 2 noyaux, 8 flagelles, parfois 2 axostyles, pas de mitochondries et d'appareil de Golgi, production de kystes)
- La famille des *Hexamitidés* (8 flagelles)
- Genre *Giardia* (présence d'un disque adhésif ventral).

La taxonomie actuelle de *Giardia* devrait certainement être amenée à évoluer suite aux différents travaux réalisés sur le métabolisme et le génome de ce parasite (LLOYD et HARRIS, 2002).

Jusque dans les années 1920, le nombre d'espèces constituant le genre *Giardia* est sujet à de très nombreuses controverses. Ainsi, plus de 40 espèces sont décrites sur la base de l'espèce d'hôte (VAN KEULEN et al., 1993). Actuellement, le genre *Giardia* est subdivisé en six espèces.

En 1952, Filice propose la distinction de trois premières espèces: *G. lamblia*, *G. muris* et *G. agilis* en se basant seulement sur des critères morphologiques observés par microscopie optique, le critère principal étant alors la morphologie du corps médian (ADAM, 2001; THOMPSON et al., 2000). D'autres caractéristiques morphologiques permettent également la différenciation des espèces, il s'agit de la position du ou des corps médians, de la forme globale des trophozoïtes, de la dimension du disque ventral par rapport à la taille globale du

trophozoïte et de caractéristiques observables par microscopie électronique (**MONIS et THOMPSON, 2003**).

Deux nouvelles espèces se sont ensuite ajoutées *G. psittaci* et *G. ardeae* décrites respectivement par **ERLANDSEN et BEMRICK (1987)** et **ERLANDSEN et al. (1990)** à la base de caractères ultrastructuraux observés par microscopie électronique. Une sixième espèce, *G. microti* est caractérisée par la présence de deux trophozoïtes matures mis en évidence dans chaque kyste par observation en microscopie électronique. Le tableau 1 regroupe les caractéristiques morphologiques des six espèces du genre *Giardia*, ainsi que leur hôte.

Tableau 1 : Hôtes et caractéristiques morphologiques des différentes espèces du genre *Giardia* (Adam. 2001 ; Erlandsen et Bemriek. 1987 ; Feely. 1988 ; McRoberts et al., 1996 ; Thompson et al., 2000)

Espèce	Hôte	Microscopie optique		Microscopie électronique	Dimensions des trophozoïtes
		Aspect général des trophozoïtes	Corps médian		
<i>G. lamblia</i>	Mammifères, dont l'Homme	Piriforme ou en cerf-volant	1 à 2 corps médians, transverses,		Longueur: 12 à 15 µm Largeur: 6 à 8 µm
<i>G. psittaci</i>	Oiseaux		en forme de griffe	Trophozoïtes: repli ventro latéral incomplet en position antérieure, pas de rainure marginale	
<i>G. microti</i>	Rats musqués et campagnols			Kystes: deux trophozoïtes matures (avec leur disque ventral) dans chaque kyste	
<i>G. ardeae</i>	Hérons		arrondi en forme de griffe	Trophozoïtes : Flagelle Caudaux de tailles différentes	
<i>G. muris</i>	Rongeurs	Court arrondi	et Petit arrondi	et	Longueur: 9 à 12 µm Largeur : 5 à 7 µm
<i>G. agilis</i>	Amphibiens	Long mince	et En forme de larme		Longueur: 20 à 29 µm Largeur: 4 à 5 µm

Parmi ces espèces susmentionnées, *Giardia duodenalis* semble être la plus cosmopolite, et infecte un très large éventail de mammifères et inclut selon les références six (THOMPSON et al., 2000) à une douzaine (SOLARCZYK, 2009) de génotypes différents. Deux d'entre eux seulement (génotypes A et B) ont un spectre d'hôte large, comprenant les carnivores domestiques et l'homme, les autres étant plus spécifiques (MONIS et al., 2003).

Le génotype A quant à lui-même, il se divise en deux groupes : A-I et A-II. Le premier, (A-I) correspond à un génotype retrouvé à la fois chez l'homme et l'animal (EY *et al.*, 1996), tandis que le second, (A-II) était longtemps connu pour être retrouvé exclusivement chez l'homme (THOMPSON *et al.*, 2000). C'est sur A-I que s'est donc concentrée l'attention concernant une potentielle transmission zoonotique du protozoaire. Toutefois, plus récemment, une étude a montré l'existence du groupe A-II chez des animaux domestiques au Mexique (PONCE-MACOTELA *et al.*, 2002).

L'espèce *G. lamblia*, est capable d'infecter une grande variété de mammifères. La caractérisation moléculaire de cette espèce a démontré l'existence d'assemblages génétiquement distincts : les assemblages A et B infectent les humains et d'autres mammifères, tandis que les autres assemblages, soit C, D, E, F et G, n'ont pas encore été isolés chez des humains et semblent avoir un spectre d'hôtes limité, ils représentent probablement différentes espèces ou groupes (voir le tableau 2) (ADAM, 2001; THOMPSON, 2004; THOMPSON et MONIS, 2004; XIAO *et al.*, 2004; SMITH *et al.*, 2007). En plus des différences génétiques, ces variantes présentent également des variations phénotypiques, incluant une sensibilité aux médicaments et des taux de croissance différents (HOMAN et MANK, 2001; READ *et al.*, 2002). On s'est fondé sur ces différences génétiques pour distinguer l'espèce de *Giardia* infectieuse pour les humains d'autres espèces ou souches (AMAR *et al.*, 2002; CACCIO *et al.*, 2002; READ *et al.*, 2004).

Tableau 2: Espèces de *Giardia* (THOMPSON et MONIS, 2004)

Espèces (assemblage)	Principaux hôtes
<i>G. lamblia</i> (A)	Humains, animaux d'élevage et autres mammifères
<i>G. lamblia</i> (B)	Humains
<i>G. lamblia</i> (C)	Chiens
<i>G. lamblia</i> (D)	Chiens
<i>G. lamblia</i> (E)	Bovins et autres ongulés d'élevage
<i>G. lamblia</i> (F)	Chats
<i>G. lamblia</i> (G)	Rats
<i>G. agilis</i>	Amphibiens
<i>G. muris</i>	Rongeurs
<i>G. microti</i>	Rats musqués, campagnols
<i>G. psittaci</i>	Oiseaux
<i>G. ardea</i>	Oiseaux

L'utilisation de techniques de biologie moléculaire permet depuis une dizaine d'années d'améliorer et de confirmer la classification pour les quatre autres espèces du genre *Giardia* au niveau des espèces. Toutefois, aucune donnée n'est actuellement disponible concernant le génome de *G. psittaci* et *G. agilis*.

Plusieurs gènes sont entièrement ou partiellement séquencés et permettent de valider la distinction de ces espèces basées initialement sur des différences phénotypiques. Les premiers travaux de comparaison de séquence sont réalisés sur la petite sous-unité du gène de l'ARNr ou ARNr 18S.

Ainsi, par comparaison des séquences complètes de la petite sous-unité de l'ARNr pour trois espèces: *G. lamblia*, *G. muris* et *G. ardeae*. VAN KEULEN *et al.* (1993) constatent que ces trois espèces sont bien distinctes et que *G. muris* est génétiquement plus proche de *G. ardeae* que de *G. lamblia*. Les pourcentages d'homologie de séquence de l'ARNr de *G. muris* avec ces deux espèces sont respectivement de 80 et 76 %.

I.2.3. Morphologie

Giardia intestinalis se présente sous deux formes : le trophozoïte qui est la forme active et mobile, et le kyste qui correspond au stade quiescent et immobile.

I.2.3.1. Trophozoïte

Le trophozoïte possède un corps piriforme avec une extrémité antérieure arrondie et une extrémité postérieure effilée (figure 2). Il mesure approximativement 9 à 21 µm de longueur contre 5 à 15 µm de largeur pour une épaisseur de 2 à 4 µm (BARR *et al.*, 1993, DUBEY ,

1993). La face dorsale du parasite est convexe tandis que sa face ventrale est concave, cela lui donne une forme de croissant sur les coupes histologiques (**EUZEBY, 1986**).

Quant à sa 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 (**BEUNET et al., 2000, BOURDEAU, 1993, LANFREDI-RANGEL et al., 1999**). Il est composé de plusieurs éléments de cytosquelette (flagelles, microtubules), dont la base moléculaire serait des protéines de type giardines et occupe les deux tiers de la face ventrale du parasite (**HEYWORTH et al., 1999**). Son fonctionnement est complexe ; il résulte d'une force d'aspiration créée par le flux de liquide généré par le mouvement des flagelles ventraux (**LEJEUNE, 1997**).

Le trophozoïte contient deux noyaux ovales, munis chacun d'un volumineux nucléole. Ils sont situés dans le tiers antérieur de la cellule et sont symétriques l'un par rapport à l'autre (**BARR, BOWMAN, 1994, BOURDEAU, 1993, DUBEY, 1993**).

La mobilité du protozoaire est assurée par les 4 paires de flagelles (8 flagelles au total) qui prennent naissance au niveau des kinétoosomes, entre les 2 noyaux.

Les corps médians, agrégats denses de microtubules et de protéines contractiles, sont situés dorsalement au disque adhésif dans le tiers postérieur de la cellule.

Sur le plan ultrastructural, le protozoaire contient tous les organites entrant dans la composition des cellules animales : ribosomes libres, polysomes, granules de réticulum endoplasmique granuleux. Elle ne renferme ni mitochondries, ni appareil de Golgi (**THOMPSON et al., 1993**).

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 (**FARTHING, 1996**).

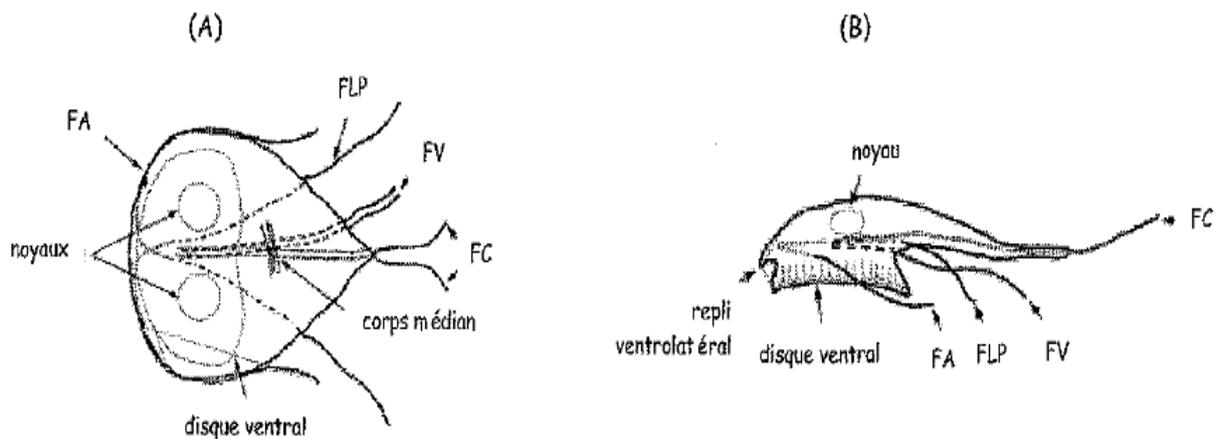


Figure 2 : Représentation schématique d'un trophozoïte de *G. lamblia*. (A) vue dorsale, (B) vue latérale. FA : flagelles antérieurs (x2), FC : flagelles caudaux (x2), FLP : flagelles latéro-postérieurs (x2) et FV : flagelles ventraux (x2) (ELMENDORF et al., 2003)

I.2.3.2. Kyste

De forme ovale à subsphérique (figure 3), il mesure 7 à 10 μm de large contre 8 à 12 μm de long (BEUNET, 1996). 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 des corps médians correspondant à 2 trophozoïtes incomplètement formés (DANG et BEUNET, 2000).

Au niveau ultrastructural, on trouve dans le kyste de nombreuses vacuoles, des kinétoosomes, des ribosomes, des microtubules du disque, les axonèmes des flagelles. Il n'y a ni appareil de Golgi, ni mitochondries, ni réticulum endoplasmique.

L'observation par microscopie électronique de la paroi du kyste met en évidence deux composantes: une couche externe filamenteuse et une autre couche interne comprenant deux membranes. La couche externe mesure 0,25 à 0,3 μm d'épaisseur, elle est constituée de filaments de 7 à 20 nm de diamètre. Au niveau de son organisation, des filaments épais sont reliés entre eux par des filaments plus fins et plus courts, l'ensemble formant ainsi un maillage très serré (ERLANDSEN et al., 1989; ERLANDSEN et al., 1996). Contrairement à ce qui était couramment admis pour l'ensemble des protozoaires, la paroi des kystes de *Giardia* n'est pas constituée de chitine. En effet, des études ont démontré que les filaments de la couche externe sont constitués de 63 % d'hydrates de carbone sous forme d'un polymère de N-acétyl-D-galactosamine (GalNAc) et 37 % de protéines riches en leucine (GERWIG et al., 2002).

Trois protéines de paroi, Cwp 1, 2 et 3 (Cyst wall proteins) sont notamment identifiées, leur poids moléculaire est respectivement de 26,39 et 27,3 KDa (JARROLL et SENER, 2003).

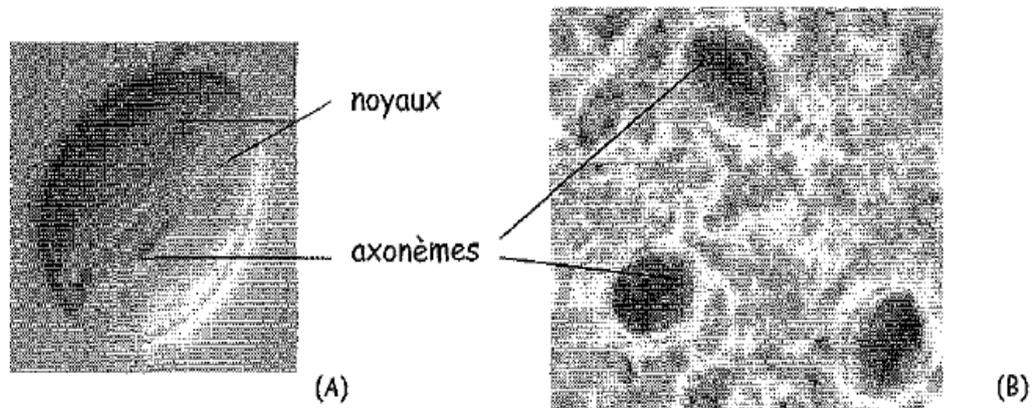


Figure 3 : Observation de kystes de *Giardia* en microscopie électronique (A), en microscopie optique (B) (<http://www.ksu.edu/parasitology/625tutorials/Protozoa04.html> ; août 2004).

I.2.4. Cycle parasitaire

Le cycle parasitaire de *Giardia* (figure 4) est simple, direct, monoxène. 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).

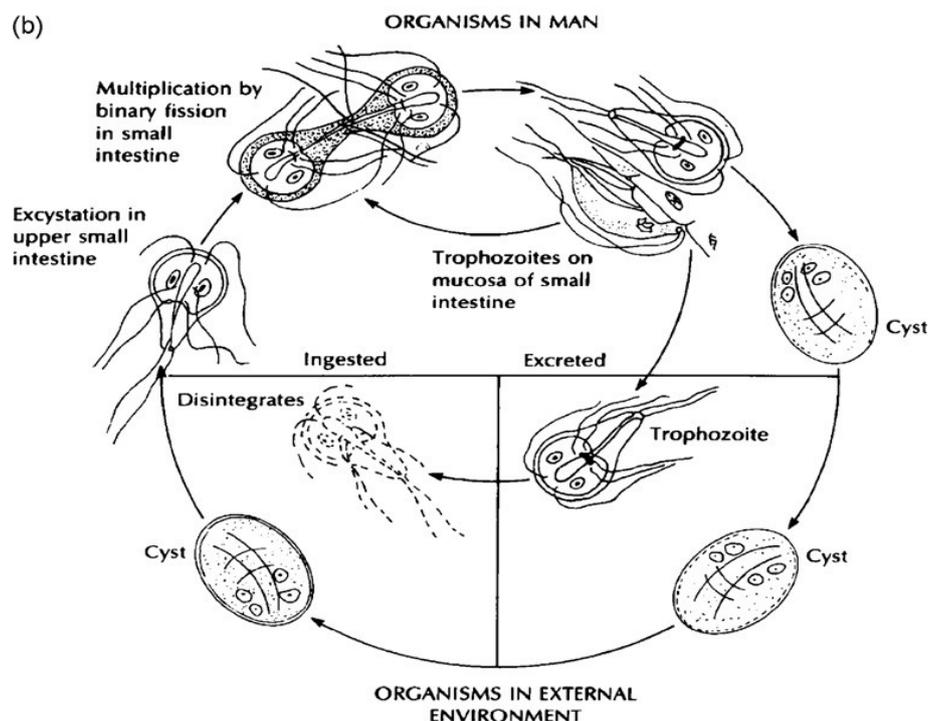


Figure 4 : Représentation schématique du cycle de vie de *Giardia* (Smith et al., 2007)

Expérimentalement, **GILLIN et al. (1989)**, ont montré que l'induction de l'excystement avait lieu *in vitro* dans un milieu où régnait un pH compris entre 1,3 et 2,7. Ces conditions sont retrouvées *in vivo* lors du passage du kyste au niveau stomacal puis intestinal : l'excystement est induit par les enzymes gastriques (pepsine), pancréatiques puis duodénales (**BARR et BOWMAN, 1994, BOURDEAU, 1993, THOMPSON et al., 1999**).

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 (**LEJEUNE, 1997**). Un kyste donne naissance à 2 trophozoïtes immatures.

Après leur séparation (cytodiérèse), ils subissent une phase de maturation (**BOURDEAU, 1993**). Une fois dans l'intestin grêle, les trophozoïtes se multiplient activement. Certains se fixeront à la bordure en brosse des cellules intestinales et seront à l'origine de l'expression clinique de la maladie, d'autres poursuivront leur chemin le long du tube digestif pour subir l'enkystement (**GILLIN et al., 1987**).

Ce dernier a lieu principalement dans le gros intestin (cæcum et côlon chez le chien) mais également dans la partie terminale de l'iléon (**BOURDOISEAU, 1993, LUJAN et al., 1998**). Les facteurs environnementaux tels que le pH, la concentration en sels biliaires, en acide lactique ou en acides gras semblent intervenir dans l'activation du phénomène (**BOURDEAU, 1993, GILLIN et al., 1987, GILLIN et al., 1989**). Lujan, Mowatt et Nash ont montré que lorsque l'environnement était pauvre en cholestérol, la membrane plasmique du trophozoïte devenait perméable, ce qui induisait une cascade enzymatique (transduction du signal) à l'origine de l'expression des gènes impliqués dans le phénomène d'enkystement (**LUJAN et al., 1998**). Au niveau morphologique, le trophozoïte adopte une forme ovale, le disque adhésif se désorganise, les corps médians disparaissent, la paroi du kyste apparaît (**LEJEUNE, 1997**).

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

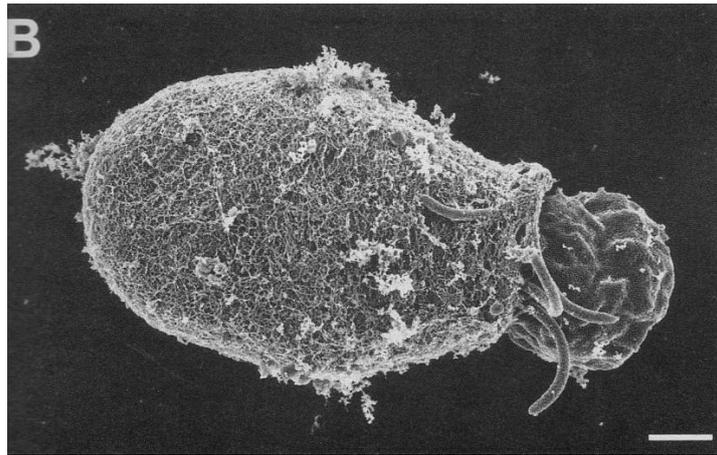


Figure 5 : Désenkystement de *Giardia*, échelle 2 μm (ERLANDSEN et al., 2002)

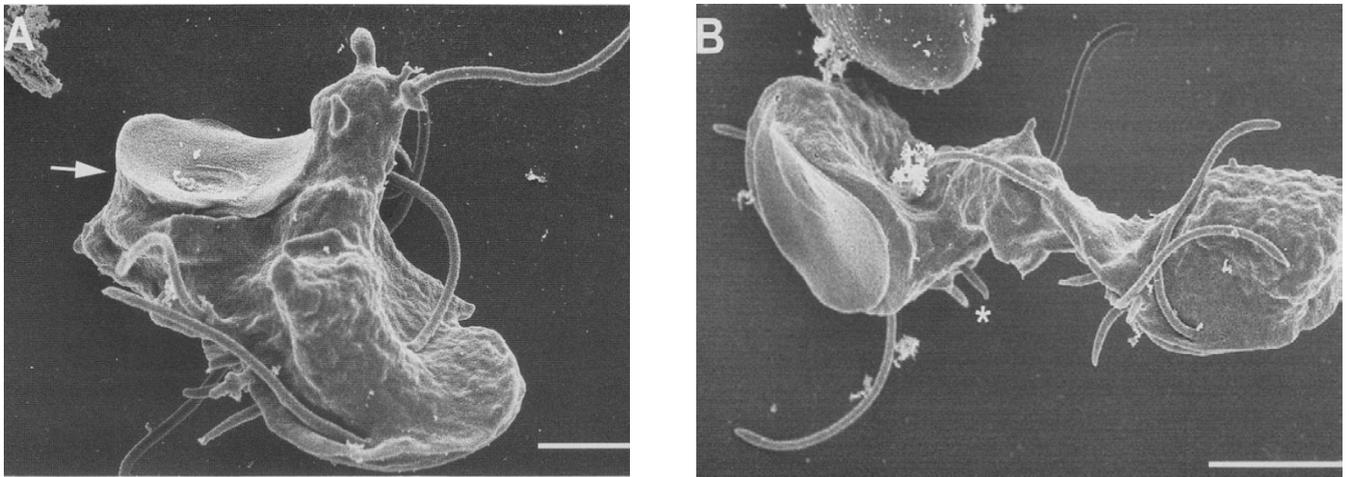


Figure 6 : Division binaire et obtention des trophozoïtes (ERLANDSEN et al., 2002).

La flèche et l'astérisque correspondent respectivement à un disque ventral et une paire de flagelles en formation, échelle 5 μm .

I.2.5. Epidémiologie

I.2.5.1. Prévalence

Giardia est un protozoaire cosmopolite. Sa prévalence de portage est cependant très variable selon le statut des sujets considérés (enfant/adultes), leur mode de vie, la zone géographique, le niveau d'hygiène du pays et la méthode de détection employée. Dans les pays développés la prévalence est généralement comprise entre 1 et 5% alors qu'elle varie de 20 à 50 % dans les pays en voie de développement (**GENDREL et al., 2003**). Toutefois, des études réalisées au Vietnam ou en Jamaïque relèvent des prévalences nettement inférieures à 20 % . Par contre, les populations vivant dans des conditions d'hygiène non satisfaisantes présentent des prévalences élevées chez les adultes (12,5 %) et surtout chez les enfants (32,1 %) (**MELONI et al., 1993**).

Pour les études réalisées en France, les enfants présentent une prévalence plus élevée que les adultes (**ISABELLE BERTRAND, 2005**). En Espagne, **Rodriguez –Hernandez et al. (1996)** constatent que 25,3 % (soit n =170) des enfants d'une crèche sont porteurs de *Giardia*. Ainsi, **Guimaraes et al. (2002)** observent une prévalence de 63,3% pour 147 enfants brésiliens.

En Inde, **Kang et al. (1998)** observent une prévalence supérieure ou égale à 60% chez les enfants jusqu'à 15 ans. Dans ce pays, **Traub et al. (2004)** montrent une prévalence plus élevée chez les enfants entre 0 et 15 ans, avec un pic de prévalence de 21 % pour les enfants âgés de 6 à 9 ans. En Arabie Saoudite **AI-Tukhi et al. (1996)** constatent que 76,8 % des enfants et 17,8 % des adultes sont porteurs de *Giardia*. Les prévalences sont généralement élevées chez les enfants, quelque soit le pays étudié.

I.2.5.2. Sources du parasite : L'environnement peut être contaminé par des espèces domestiques ou bien par des espèces sauvages qui servent alors de réservoirs à l'infection. Certains oiseaux, certains cervidés, les castors ou encore les lions de mer peuvent être porteurs de kystes de *Giardia duodenalis* qui peuvent ensuite contaminer les autres mammifères (**DENG et CLIVER, 1999, DENG et al., 2000, MCINTYRE et al., 2000 , WILLIAMSON et al.,2000**).

Les sources de parasites sont représentées par les animaux excréteurs de kystes, qu'ils soient malades ou porteurs sains, les jeunes constituant la source majeure de kystes (**BOURDOISEAU, 1993, SPAIN et al., 2001**).

Le milieu extérieur constitue également une source de kystes lorsqu'il est contaminé : l'eau de boisson et les aliments souillés sont très fréquemment à l'origine de l'infection (**THOMPSON, 2000**).

Pour évaluer le taux de contamination de l'environnement aquatique, une étude a montré que le lamellibranche *Corbicula fluminca* se révélait être un excellent marqueur biologique car ses tissus renferment des kystes giardiens (**GRACZYK et al., 1999**).

De plus, des techniques d'électrorotation permettent de préciser si les kystes en cause sont viables ou non (**DALTON et al., 2001**). Ceci est important à considérer lorsque l'on sait que les kystes restent viables, même après leur exposition à l'eau de mer (**BROWN et al., 1999**).

I.2.5.3. Voies de transmissions

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, SMITH, ROSE, 2000, THOMPSON et al., 1999**).

I.2.5.3.1. La voie alimentaire

De nombreux fruits, légumes et condiments peuvent être contaminés par des kystes de *Giardia*. La menthe et la coriandre apparaissent comme fréquemment contaminées avec des concentrations élevées de kystes. Ces chiffres pourraient être expliqués par la densité de leur feuillage offrant une surface de contamination plus importante et une protection des kystes vis-à-vis des conditions environnementales (**AMAHMID et al., 1999**).

Actuellement, l'augmentation de l'exportation de fruits et légumes associée à la consommation de ces aliments crus ou insuffisamment cuits entraînent un risque accru de contamination par la voie alimentaire (**ROBERSTON et GJERDE, 2001**). L'utilisation d'eaux souterraines pour l'irrigation, la généralisation des mesures d'hygiène lors du conditionnement, l'irradiation de certains produits sont proposés pour limiter le niveau de contamination des aliments (**ROSE et SLIFKO, 1999**).

I.2.5.3.2. La transmission de personne à personne

Ce mode de transmission par la voie féco-orale semble prépondérant lorsque les conditions d'hygiène ne sont pas suffisantes. Ainsi les crèches peuvent constituer une structure idéale pour la transmission de *Giardia* par la présence d'un grand nombre d'enfants dans un même endroit où il est plus difficile de maintenir des conditions d'hygiène adéquates (**READ et al., 2002**). Une seule étude est publiée concernant la prévalence de *Giardia* dans une crèche française par **DUPOUY-CAMET et al. (1990)** qui montrent un risque de contamination des enfants par contact avec les poubelles contenant les couches. **LINNANE et al. (2001)** suggèrent également une transmission par la voie féco-orale lors d'une épidémie dans une crèche britannique concernant 56 personnes dont 37 enfants. La transmission d'enfants à adultes a également été envisagée dans des épidémies alimentaires mettant en cause des personnes élevant des enfants porteurs asymptomatiques.

I.2.5.3.3. La transmission zoonotique

La transmission zoonotique de *Giardia* reste actuellement une voie de contamination peu étudiée. Lors d'une étude réalisée dans une communauté aborigène australienne, **HOPKINS et al. (1997)** classent les kystes de *Giardia* isolés de chiens dans des génotypes spécifiques et non dans les génotypes A et B. Le regroupement des animaux pourrait alors expliquer la transmission sélective de certains génotypes. **TRAUB et al. (2004)** réalisent une étude au sein d'une communauté indienne où les contacts entre les personnes et leurs animaux sont très fréquents. En comparant les séquences de l'ARNr, de l'EF1A et de la TPI de kystes de *Giardia* d'origine humaine et canine les auteurs concluent alors à une transmission zoonotique confortée par le niveau de prévalence chez les personnes vivant au contact d'un animal porteur. Ainsi, si le risque de transmission zoonotique semble relativement limité, il ne peut être exclu notamment lorsque les conditions d'hygiène s'avèrent insuffisantes.

I.2.5.4. Résistance du parasite dans l'environnement

Les kystes sont la forme de résistance du parasite dans le milieu extérieur. Ils demeurent toutefois relativement fragiles. Dans un environnement humide à froid positif, ils peuvent survivre pendant plusieurs semaines (2 mois à 8°C, 1 mois à 21°C, 4 jours à 37°C). Ils sont par contre sensibles à la sécheresse et désinfectants usuels comme les ammoniums quaternaires (**KIRKPATRICK, 1984 et 1986 ; BEUGNET et al., 2004**). Les kystes résistent

également au traitement de l'eau courante par le chlore ou le permanganate de potassium ; en revanche, l'eau de mer diminue leur viabilité (BOURDEAU, 1993 ; BROWN *et al.*, 1999).

I.2.6. Pathogénie et réponse immunitaire

I.2.6.1. Pathogénie

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 modification de la composition de la bile pourraient contribuer au déclenchement d'une diarrhée (ALI et HILL, 2003 ; FAUBERT, 2000).

I.2.6.2. Réponse immunitaire

Le statut immunitaire de l'hôte influence sa susceptibilité à l'infection et la sévérité des signes cliniques. Le risque d'infection sévère ou chronique est plus élevé chez personnes immunodéprimées. Par contre, les personnes immunocompétentes vivant en zone endémique pour *Giardia* présentent parfois une moins grande sensibilité à l'infection, ce qui suggère la possibilité d'une immunité contre ce protozoaire (OLSON *et al.*, 2000).

La réaction immunitaire vis-à-vis de *Giardia* fait intervenir les médiations humorales et cellulaires. Les lymphocytes T-CD4 et la sécrétion d'immunoglobulines de type A au niveau de la muqueuse intestinale semblent jouer un rôle majeur dans l'élimination des trophozoïtes (ECKMAN, 2003; FAUBERT, 2000). D'autres éléments notamment la synthèse de protéines par les polynucléaires neutrophiles et l'excrétion d'oxyde nitrique (NO) pourraient également intervenir dans l'élimination des trophozoïtes (ECKMANN, 2003).

L'évaluation des mécanismes intervenant dans la réponse immunitaire vis-à-vis de *Giardia* basée sur l'utilisation de modèle murin rend délicate leur transposition à l'homme. Des expérimentations ont également été conduites *in vitro*, mais elles ont été réalisées avec un milieu de culture favorable aux cellules lymphoïdes et non aux trophozoïtes (FAUBERT, 2000).

Dans certaines communautés, un taux élevé de réinfestation a été observé, ce phénomène pourrait notamment être expliqué par des variations d'expression des variants spécifiques des protéines de surface (VSP) qui représentent une fraction majeure des protéines de la surface

des trophozoïtes. Ces variations d'expression sont détectées pendant et après le dékystement. Ainsi, l'expression de la TSA 417 qui est largement prédominante chez les kystes, diminue très fortement lors de la deuxième étape du dékystement alors que l'expression de nouvelles VSP est induite (SVARD *et al.*, 1998).

I.2.7. Etude clinique de la giardiose

La giardiose est une infection entérotrope due au parasitisme de protozoaires flagellés du genre *Giardia*, essentiellement localisés au niveau duodenum. Elle est caractérisée par un défaut d'absorption alimentaire entraînant l'émission d'une diarrhée rebelle aux thérapeutiques symptomatiques et pouvant se compliquer d'un syndrome de malabsorption. (EUZEBY, 2002).

L'expression des symptômes est très variable. Le plus souvent asymptomatique, la giardiose peut entraîner des symptômes digestifs et des troubles généraux. La durée d'incubation est variable (entre 1 à 10 semaines) (EUZEBY, 1986). L'infection peut durer des mois voire des années et certains animaux sont porteurs latents pendant de très longues périodes.

Les symptômes de la giardiose apparaissent habituellement une à trois semaines après l'ingestion de kystes viables (GARDNER et HILL, 2001). La majorité des giardioses seraient asymptomatiques, dans les autres cas le tableau clinique est constitué de très nombreux signes relativement peu caractéristiques tels les selles pâteuses, diarrhées, malaises, crampes abdominales, météorisme, ballonnement, malabsorption des graisses.

D'autres symptômes couramment observés sont une anorexie et une perte de poids (GARDNER et HILL, 2001 ; HOQUE *et al.*, 2002). 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 ; VESY et PETERSON, 1999). Chez l'adulte, RENDTORFF (1954) observe une résolution spontanée dans 86 % des cas.

La maladie peut évoluer sous deux formes : la forme aiguë assez rare mais grave et la forme chronique, beaucoup plus fréquente et bénigne. La forme aiguë se traduit par des symptômes digestifs tels que diarrhée aqueuse, colite, ballonnements, douleur abdominale s'accompagnant d'une atteinte importante de l'état général (déshydratation-léthargie-hyporexie) (BEUJNET, 1996, EUZEBY, 1986, LEIB et ZAJAC AM, 1999).

La forme chronique se caractérise par de la diarrhée qui peut être soit continue, soit interrompue par des périodes de rémission. Les selles sont molles à liquides, décolorées ou jaunes brillantes, pâteuses, malodorantes et riches en lipides non digérés (stéathorrhée). Le tableau évoque une diarrhée du grêle due à la malassimilation des nutriments (**ARPAILLANGE, 1997**). Occasionnellement, il est possible d'observer une atteinte colique se traduisant par une augmentation modérée de l'émission de selles riches en mucus et en sang (**LEIB MS, ZAJAC, 1999**).

Les vomissements sont rares mais peuvent être observés de façon aiguë, chronique ou intermittente (**LEIB et ZAJAC, 1999**).

Dans la forme chronique, on remarque une atteinte progressive de l'état général avec amaigrissement (malgré un appétit conservé) et retard de croissance chez les jeunes (**BOURDEAU P, 1993**). Il est important de signaler que les retards de croissance peuvent avoir lieu même sans l'expression d'épisodes diarrhéiques (**ASTIAZARAN- GARCIA H, 2000**). Très rarement des troubles cutanés peuvent être observés : ils sont dus à la carence vitaminique provoquée par la malabsorption (**EUZEBY, 1986, LEJEUNE, 1997**).

Il n'y a pas de syndrome fébrile associé. Les paramètres biologiques restent dans les limites des valeurs usuelles (**BOURDEAU, 1993, LEIB et ZAJAC, 1999**).

Quant aux lésions, ces derniers sont d'intensité variable, elles sont localisées au niveau de l'épithélium digestif.

Microscopiquement, une augmentation de la taille des cryptes est relevée et est associée une atrophie et un épaissement des villosités (**BOURDEAU, 1993, BURET et al., 1990**). L'inflammation locale se traduit par une infiltration lymphocytaire de la *lamina propria* ainsi que par la prolifération des mastocytes dans la muqueuse intestinale (**BOURDOISEAU, 1993, LEJEUNE, 1997**).

I.2.8. Diagnostic

Le diagnostic clinique demeure difficile et aléatoire, bien que certains signes, comme une stéatorrhée, une diarrhée chronique sur plusieurs jours à semaines entrecoupée de phases de rémission, puissent orienter le praticien vers une giardiose. Un diagnostic différentiel avec les autres causes de diarrhée chronique doit être envisagé, notamment : infestation parasitaire, entérites bactériennes (généralement pyrétiques) (**LEIB et ZAJAC, 1999**).

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence dans les selles des kystes de *Giardia* (KIRKPATRICK, 1987). La positivité de l'échantillon peut être difficile à obtenir dans la mesure où l'excrétion des kystes est intermittente. Aussi, lors de suspicion de giardiose associée à un premier résultat coproscopique négatif,

Les kystes de *Giardia* peuvent également être recherchés dans du liquide d'aspiration duodénal (lors de laparotomie ou d'endoscopie par exemple) ou de lavement colique (BARR et al., 1992 ; ZAJAC, 1992). La première option demeure toutefois relativement invasive, ce qui limite son utilisation en pratique. Des méthodes immunologiques permettent aujourd'hui de diagnostiquer une giardiose.

L'immunofluorescence directe utilise un anticorps monoclonal fluorescent pour détecter les kystes de *Giardia* dans les selles. Cette technique est efficace (DECOCK et al., 2003) ; en revanche, la nécessité d'un microscope à fluorescence en limite l'utilisation aux seuls laboratoires de diagnostic.

Il existe aussi des kits ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) utilisables à des fins diagnostiques pour *Giardia*, basés sur la recherche d'antigènes spécifiques du parasite dans les matières fécales. Outre leurs excellentes sensibilités et spécificité, un intérêt majeur est que l'antigène détecté est émis de façon continue dans les selles de l'individu porteur, contrairement aux kystes dont l'excrétion est intermittente.

I.2.9. Traitement et prophylaxie

I.2.9.1. Traitement :

Selon BUTCHER et al., (1994). La giardiose se traduit habituellement par une résolution spontanée en six semaines dans 90% des cas. Toutefois, un traitement approprié permet une résorption rapide des symptômes et l'éradication du parasite dans 94 à 100 % des cas. Actuellement, le traitement de choix de la giardiose repose sur le Métronidazole (CAMPANATI et MONTEIRO-LEAL, 2002).

Les nifro-5 imidazolés : Cette classe d'agents thérapeutiques regroupant le métronidazole, le tinidazole, l'ornidazole et le secnidazole, a été découverte en 1955 et a montré son efficacité contre de nombreuses infections à protozoaires. Ainsi, l'activité antiparasitaire du métronidazole a tout d'abord été montrée contre *Trichomonas vaginalis* et *Entamoeba histolytica* (GARDNER et HILL, 2001).

Le métronidazole (MTZ), molécule dont le mécanisme d'action est le plus étudié pour cette classe thérapeutique, utilise la voie métabolique anaérobie. Après le passage de la paroi des trophozoïtes, le métronidazole est transformé en forme active suite à la réduction de son groupement nitro, il joue alors le rôle d'accepteur terminal d'électron et se lie de façon covalente à l'ADN. Ce phénomène 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, par contre les kystes et les trophozoïtes au stade d'enkystement sont résistants (**JARROLL et al., 2001**). La réduction de cette molécule entraîne également la formation de radicaux libres toxiques (**GARDNER et HILL, 2001**).

Le tinidazole, l'ornidazole et le secnidazole ont une demi-vie plus longue que le métronidazole autorisant un traitement monodose ce qui favorise la compliance et permet d'obtenir une efficacité clinique comprise entre 80 et 100% (**GARDNER et HILL, 2001**).

I.2.9.2. Prophylaxie :

La prévention de la giardiose passe essentiellement par le respect de mesures d'hygiène strictes. Le lavage soigneux des mains, le traitement des eaux potables, des surfaces et des aliments ainsi que le traitement systématique des porteurs sains doit permettre de limiter la transmission du parasite mais peu de données sont disponibles sur l'efficacité de ces pratiques vis-à-vis des protozoaires entériques. 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**).

D'après **OLSON et al.,(2000)**. Le développement d'une immuno-prophylaxie efficace serait bénéfique aussi bien pour l'Homme que pour les animaux. Un vaccin permettrait d'immuniser les réservoirs de *Giardia* constitués par l'homme et les animaux favorisant la diminution du nombre de kystes excrétés dans l'environnement. Il réduirait le risque de transmission féco-orale ainsi que le niveau de contamination environnementale de l'eau et des aliments. De telles perspectives seraient extrêmement bénéfiques dans les régions où la giardiose est endémique.

Dans le domaine vétérinaire, un vaccin destiné aux animaux domestiques ou d'élevage, est justifié par la prévalence élevée de *Giardia* sp. 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 FelO- 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. La vaccination des animaux domestiques et d'élevage devrait également permettre de limiter la transmission intra et interespèce notamment avec les animaux sauvages (**OLSON et al., 2000**).