

Une cause rare de diarrhée: la coccidiose à « *Isospora belli* ».

P. LIMBOS

Professeur de Pathologie tropicale à l'Institut de médecine Tropicale d'Anvers.

et A. FAIN

Professeur de Zoologie médicale à l'Institut de médecine Tropicale d'Anvers.

La coccidiose ou, plutôt, les coccidioses, affections bien connues des vétérinaires, peuvent provoquer de graves dégâts dans les élevages de lapins et de divers animaux de basse-cour; chez les poulets et les veaux, on peut observer une véritable dysenterie coccidienne, rapidement mortelle.

Chez l'homme, il existe une espèce de coccidie pathogène, *Isospora belli*, Wenyon 1923, qui est un parasite cosmopolite, mais que l'on rencontre plus fréquemment dans les régions tropicales: Orient et Amérique du Sud (Faust *et al.*, 1961); Afrique, surtout l'Afrique du Nord (Herrlich et Liebmann, 1943); elle a été signalée au Congo ex-Belge (Devignat, Legros et Vercammen-Grandjean, 1950), mais sous le nom d'*Isospora hominis*.

En Europe, sa répartition est inégale: non exceptionnelle dans certains pays d'Europe orientale et méridionale, elle est beaucoup plus rare en Europe occidentale et les cas que nous allons vous présenter sont les premiers signalés en Belgique.

Nous avons eu l'occasion, en effet, au cours des cinq dernières années, d'observer à la Clinique Léopold II, annexe de l'Institut de Médecine tropicale d'Anvers, 4 cas de coccidiose humaine dont voici les observations:

Obs. 1 (Limbos, Fain et Laarman, 1962). — V. T... est un négociant âgé de 55 ans. D'origine arménienne, mais habitant Anvers depuis son enfance, il est souvent appelé, par ses affaires, à effectuer des séjours de quelques semaines en Moyen-Orient.

Nous le voyons pour la première fois, en janvier 1962, au retour d'un bref voyage en Iran, se plaignant de troubles divers, attribuables d'une part à une légère insuffisance hépatique, d'autre part à une arthrose de la colonne dorsolombaire. Parmi les examens de laboratoire faits à cette occasion, signalons un examen microscopique des selles négatif, en date du 19 janvier.

Le patient est suivi régulièrement, pour son traitement, jusque fin avril 1962 et

est alors perdu de vue jusqu'au 25 juin, où il revient nous consulter après un nouveau voyage.

Au début du même mois, se trouvant en Iran, il a présenté un épisode diarrhéique assez violent, qui, sans examen de selles préalable, a été traité par la prise de



FIG. 1. — Oocyste jeune contenant un sporoblaste étalé.

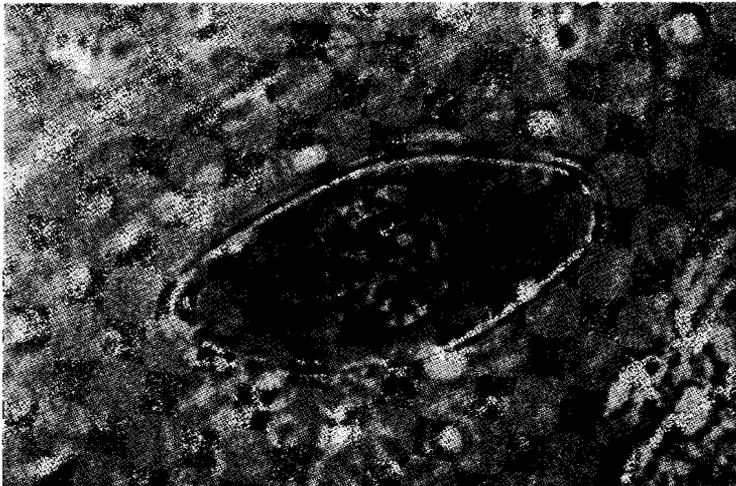


FIG. 2. — Oocyste plus évolué, avec contraction du sporoblaste.

terramycine. Il se sent actuellement amélioré, mais la diarrhée n'est pas entièrement terminée et il émet encore plusieurs selles liquides tous les jours. L'état général n'est pas altéré et l'examen clinique est négatif.

L'examen microscopique direct des selles met en évidence, outre de nombreux cristaux de Charcot-Leyden, d'assez nombreux oocystes non sporulés de Coccidies,

mesurant en moyenne $31,3 \mu$ sur $14,7 \mu$ (pour dix spécimens examinés). La mise en incubation à 24°C provoque l'apparition, après quarante-huit heures, de nombreuses formes mûres, c'est-à-dire contenant deux sporocystes, avec chacun quatre sporozoïtes (fig. 1 à 4); il s'agit donc d'oocystes d'*Isospora belli*, Wenyon, 1923.



FIG. 3. — Le sporoblaste s'est divisé en deux sporocystes.



FIG. 4. — Oocyste encore plus évolué, contenant deux sporocystes, chacun avec deux sporozoïtes.

Comme traitement, il est prescrit au patient la prise quotidienne de 300 mg de chloroquine pendant cinq jours : nous ne l'avons malheureusement plus revu ultérieurement et n'avons donc pu pratiquer d'examen coprologique de contrôle.

Obs. 2 (Limbos, Fain et De Mulder, 1964). — D... G..., 34 ans, officier à bord d'un navire belge, effectuée régulièrement depuis quelques années le trajet Anvers-Matadi et retour. Le 24 avril 1964, il se présente à la consultation de la Clinique Léopold II. Il est malade depuis trois semaines, l'affection ayant commencé au début d'avril, pendant les premiers jours d'un voyage de retour, par une fièvre continue entre 39° et 40° et l'émission quotidienne de plusieurs selles diarrhéiques. Après cinq ou six jours de fièvre, la température est revenue à la normale, mais le patient a continué à présenter trois ou quatre selles diarrhéiques par jour, accompagnées de coliques et renfermant des aliments non digérés. En outre, il ressentait des douleurs épigastriques, à horaire irrégulier.

Il s'agit d'un homme corpulent — 77 kg pour une taille de 1,70 m — quoiqu'il déclare avoir perdu 7 ou 8 kg depuis le début de la maladie. A la palpation, l'épigastre et les deux fosses iliaques sont sensibles de façon diffuse.

Examens de laboratoire : sang : goutte épaisse négative ; hémoglobine : 16,97 g ou 97,5 % ; nombre de globules rouges : 5.600.000 ; volume globulaire moyen : 0,87 ; volume globulaire total : 48,5 ; vitesse de sédimentation : 8 mm ; nombre de globules blancs : 8.400 ; formule leucocytaire : basophiles : 0,5 ; éosinophiles : 31,5 ; neutrophiles segmentés : 25,5 ; lymphocytes : 41,5 ; monocytes : 1.

L'examen biochimique de routine du sang ne met rien de particulier en évidence, à part un taux d'urée assez bas : de 15 mg %.

Des coprocultures pour *Shigella* et *Salmonella* furent négatives, de même que l'examen parasitologique des selles, quoiqu'on notât l'existence de nombreux cristaux de Charcot-Leyden.

Un régime et un traitement symptomatique furent prescrits, sans que l'état du patient se modifiât.

Le 11 mai, un deuxième examen parasitologique des selles fut fait et montra de nouveau de nombreux cristaux de Charcot-Leyden, en l'absence de parasites et d'œufs de parasites. Le nombre de globules blancs était de 6.100 et l'éosinophilie sanguine avait notablement diminué, la formule leucocytaire étant devenue : basophiles : 0,5 ; éosinophiles : 7,5 ; neutrophiles non segmentés : 0,5 ; neutrophiles segmentés : 49 ; lymphocytes : 42,5.

Comme les plaintes du patient persistaient sans changement et qu'il souffrait beaucoup de l'épigastre, un examen radiographique du tube digestif fut fait par le docteur Colaert, dont voici les conclusions :

« Vésicule normale. Pas de lésions organiques apparentes de l'estomac et du duodénum. Léger degré de gastrite. Transit intestinal normal. »

Un troisième examen de selles, le 19 mai, donna finalement un résultat positif, en mettant en évidence, outre des cristaux de Charcot-Leyden en grand nombre, quelques rares oocystes d'*Isospora belli*.

Un traitement à la chloroquine, à raison de 300 mg par jour, pendant sept jours, fut alors prescrit et sembla avoir un effet favorable sur les symptômes qui diminuèrent rapidement et notablement, quoique la diarrhée persistât encore un certain temps. Du sous-nitrate de bismuth fut prescrit à titre symptomatique.

Des examens de selles furent encore faits les 3, 16 et 26 juin ; les oocystes, toujours rares, avaient un aspect dégénéré ; lors du dernier examen, il ne fut plus trouvé de cristaux de Charcot-Leyden.

Revu le 13 août, après son retour de vacances, le patient ne se plaignait plus de rien ; la diarrhée avait complètement disparu. À signaler que le poids n'avait pas varié depuis la date de sa première visite à la clinique.

Un examen de selles pratiqué ce jour là ne mit en évidence que des levures. Un nouvel examen, en date du 3 septembre, donna un résultat complètement négatif et le patient fut considéré comme guéri. Un dernier examen, un mois plus tard, fut de nouveau négatif.

Les deux autres observations sont inédites :

Obs. 3. — D... F..., 65 ans, a séjourné quinze ans en Afrique, notamment dans les régions de Bunia (Nord-Est du Congo), d'Usumbura (Ruanda) et de Léopoldville, qu'il n'a pas quitté ces dernières années.

Dans ses antécédents, on note une tuberculose pulmonaire pendant la guerre de 1940-1945 et plusieurs accès de paludisme.

En juillet 1966, à Léopoldville, il présente une diarrhée (quatre à cinq selles non moulées par jour), sans douleurs abdominales et sans fièvre ; un examen des selles aurait été négatif ; un traitement par divers antibiotiques, ne donne guère de résultats et le malade rentre en Belgique au début d'août, présentant toujours les mêmes symptômes de diarrhée, sans atteinte de l'état général et pour lesquels il va consulter le docteur Delcourt ; ce dernier fait pratiquer le 18 septembre au laboratoire de la Clinique Léopold II un examen de selles, qui met en évidence, outre de nombreux cristaux de Charcot-Leyden, de rares oocystes d'*Isospora belli*, lesquels se développeront à partir d'un nouvel échantillon, fourni quelques jours plus tard.

Un traitement à la chloroquine (300 mg par jour pendant sept jours) est prescrit à ce patient, qui repart en Afrique aussitôt après et est depuis lors perdu de vue.

Obs. 4. — J... P..., 40 ans, séjourne au Congo depuis douze ans ; il a résidé dans diverses régions et habite Léopoldville depuis mars 1965, tout en se déplaçant fréquemment à l'intérieur du pays. Rien de spécial dans ses antécédents, notamment au point de vue affections tropicales.

Début novembre 1966, il est pris d'une diarrhée s'accompagnant de coliques et émet de quatre à sept selles liquides par jour. Divers examens de selles pratiqués à Léopoldville ne semblent rien avoir mis de spécial en évidence, et il est traité successivement par le Mexaforme, l'Humatin et le Bemarsal. Les troubles ne s'améliorant pas, il rentre en Belgique pour raisons de santé ; un examen de selles fait dans un laboratoire bruxellois montre alors des parasites que le technicien ne peut identifier et le patient nous est adressé le 7 décembre 1966.

Il s'agit d'un sujet en excellent état général, dont l'examen clinique est négatif, quoiqu'il signale la persistance de la diarrhée.

Une coproculture ne met en évidence aucun germe pathogène ; l'examen parasitologique des selles montre de très nombreux cristaux de Charcot-Leyden et de nombreux oocystes d'*Isospora belli* (un tous les 2 à 3 champs).

Une numération des globules blancs donne un chiffre de 5.650 par mm³, avec formule : basophiles : 0,5 ; éosinophiles : 4 ; neutrophiles segmentés : 55,5 ; lymphocytes : 38,5 ; monocytes : 1,5.

Un traitement à la chloroquine est prescrit (3 comprimés de 100 mg par jour, pendant sept jours) ; rentré immédiatement au Congo, le malade nous écrit, trois semaines plus tard, que ses troubles digestifs ont totalement disparu et qu'un nouvel examen de selles n'a plus mis en évidence d'oocystes d'*Isospora belli*.

La guérison clinique et parasitologique de la coccidiose est confirmée par de nouveaux examens faits à Anvers le 3 mars 1967 ; à ce moment, l'éosinophilie sanguine est de 2,5 %.

Manson-Bahr (1943) pense qu'*Isospora belli*, protozoaire de la famille des sporozoaires — comme les divers plasmodia humains, qui provoquent le paludisme — effectue probablement sa schizogonie, c'est-à-dire sa division asexuée, dans la muqueuse des villosités de l'iléon.

Brumpt, dans son « Précis de Parasitologie » (1949), donne les précisions suivantes : les oocystes trouvés dans les selles sont ovoïdes ;

ils mesurent 25 à 33 μ de long sur 12,5 à 16 μ dans leur plus grande largeur ; leur paroi est lisse. Dans le milieu extérieur, il se fait rapidement une segmentation, avec production de deux spores à double paroi ; c'est la sporogonie ou reproduction sexuée, chaque spore produisant quatre sporozoïtes, ainsi qu'une grosse masse résiduelle.

Ce même auteur insiste sur la faible durée des infections humaines, habituellement de l'ordre de quelques semaines, rarement de trois ou quatre mois.

On connaît peu de chose de l'épidémiologie d'*Isoospora belli* et la question de l'existence d'un réservoir animal, à côté du réservoir humain, est encore discutée. Herrlich et Liebmann (1944), après avoir étudié de nombreux cas de coccidiose humaine, sont d'avis qu'*Isoospora belli* est un parasite spécifique de l'homme, sans pouvoir cependant exclure l'existence d'un hypothétique réservoir animal. Ces auteurs ont réalisé, sur des volontaires, la transmission d'homme à homme au moyen d'oocystes mûrs, tandis que leurs résultats ont été négatifs avec des oocystes jeunes. Des tentatives pour infecter, avec les mêmes produits, des chiens, des chats, des lapins, des souris et des cobayes ne donnèrent que des résultats négatifs. On peut donc se demander s'il existe vraiment un réservoir animal et si l'infection de l'homme ne se produit pas à partir des oocystes, qui seraient capables de survivre longtemps dans le milieu extérieur ; l'épidémiologie de la coccidiose humaine se rapprocherait ainsi de celle de l'amibiase et de la giardiasse.

Symptômes

Deux traités récents (Davies, Joynes et Kendall, 1963 ; Pellerdy, 1965), consacrés à la question des coccidioses, passent en revue notamment les publications consacrées à la coccidiose humaine, et l'on peut en tirer les données suivantes, en ce qui concerne le tableau clinique de la maladie chez l'homme.

Il est d'abord à noter que même des infections naturelles massives ne provoquent habituellement pas, chez l'homme, des conséquences aussi graves que chez les animaux et que les symptômes sont d'ordinaire bénins.

L'infection expérimentale de volontaires a démontré que l'ingestion de 2.500 à 3.000 oocystes est suffisante pour provoquer des symptômes, qui commencent huit jours après l'ingestion des oocystes. Ces sujets présentent quatre ou cinq selles diarrhéiques par jour, contenant du mucus, mais pas de sang ; des céphalées, des nausées, des douleurs abdominales et, habituellement, une fièvre légère, rarement

élevée, qui persiste huit à dix jours. La guérison survient chez beaucoup de patients sans intervention thérapeutique, après quoi des oocystes sont encore éliminés par les selles pendant une quinzaine de jours.

On observe régulièrement une éosinophilie sanguine, qui peut être légère (6 ou 7 %), modérée (10 à 20 %) et parfois importante (jusqu'à 42 %).

Le pronostic est dans l'ensemble bénin.

Il serait évidemment bien présomptueux de vouloir décrire un tableau clinique de la coccidiose humaine à propos de nos 4 cas ; il n'est cependant pas inutile de faire remarquer qu'ils se ressemblent fort.

Le symptôme principal est la *diarrhée*, qui ne manquait chez aucun de nos malades ; il s'agit habituellement de l'émission quotidienne de plusieurs selles liquides, sans présence de sang, mais s'accompagnant parfois de coliques, comme chez les patients 2 et 4. C'est une diarrhée de longue durée, pouvant se prolonger pendant plusieurs semaines, au cours desquelles on observe parfois des rémissions.

L'état général n'est pratiquement pas altéré, il n'est signalé de fièvre et d'amaigrissement que chez un seul patient (obs. 2), pour lequel on peut d'ailleurs se demander s'il n'a pas présenté au début de sa maladie une entérite d'autre nature.

L'éosinophilie sanguine était importante dans l'observation 2 (31,5 %) et légère dans l'observation 4 (4 %) ; elle n'a pas été recherchée dans les deux autres cas, où il n'a pas été fait d'examen hématologique.

L'examen parasitologique des selles après concentration met en évidence :

1° Des cristaux de Charcot-Leyden, présents dans chacune de nos observations, où ils étaient d'ailleurs fort nombreux. La constatation de ces cristaux peut précéder de plusieurs semaines celle des oocystes (obs. 2).

2° Des oocystes d'*Isospora belli*, avec leur morphologie caractéristique. Ces oocystes sont habituellement rares (ils n'étaient nombreux que dans l'observation 4) et n'apparaissent parfois que lorsque la diarrhée dure déjà depuis un certain temps (obs. 2).

Diagnostic

Le diagnostic différentiel doit se faire avec les autres causes de diarrhée, principalement avec celles que l'on observe dans les régions

tropicales : Amibiase, Shigelloses, Salmonelloses, Giardiase et Helminthiases variées (notamment l'ankylostomiase, l'anguillulose et la bilharziose), ces dernières affections s'accompagnant également d'éosinophilie sanguine.

Un examen parasitologique des selles, direct et après concentration, est toujours indispensable ; des coprocultures, pour recherche de *Shigella* et de *Salmonella*, sont fréquemment indiquées.

Le *diagnostic de certitude* se fera par la mise en évidence des oocystes, avec leur morphologie caractéristique et leurs dimensions propres ; leur rareté et leur apparition parfois tardive doivent inciter à répéter les examens parasitologiques de selles dans les cas de diarrhée d'étiologie non évidente, surtout s'ils s'accompagnent d'éosinophilie sanguine et si de nombreux cristaux de Charcot-Leyden sont mis en évidence dans les selles. Il ne faut évidemment pas commettre l'erreur grossière qui consisterait à prendre les oocystes d'*Iso spor a belli*, qui représentent un stade du cycle asexué d'un protozoaire, pour des œufs d'helminthes, par exemple d'Ankylostomes, d'Oxyures ou de Schistosomes ; on ne perdra pas de vue que les oocystes d'*Iso spor a belli* sont de dimensions beaucoup plus petites que les divers œufs en question.

Un œuf d'*Ankylostoma duodenale* est deux fois plus long qu'un oocyste d'*Iso spor a belli* et un œuf de *Schistosoma mansoni* trois ou quatre fois.

D'autre part, si l'examen parasitologique des selles est fait à un grossissement faible, les oocystes peuvent facilement être confondus avec des cellules de levures.

Thérapeutique

Nous avons signalé plus haut que, d'ordinaire, la coccidiose humaine évoluait spontanément vers la guérison ; la diarrhée au long cours, qui constitue la plainte principale du malade, exige cependant un traitement ; le sous-nitrate de bismuth a fréquemment été utilisé, avec de bons résultats.

La quinacrine antipaludique autrefois fort utilisé, notamment pendant la guerre 1940-1945, est considérée comme efficace dans certaines coccidioses animales ; nous basant sur cette constatation et sur le fait qu'*Iso spor a belli* est une Coccidie, c'est-à-dire appartient à la classe des sporozoaires, comme les Plasmodia, qui provoquent le paludisme, il nous a paru intéressant d'essayer la chloroquine dans le traitement de nos patients, et le résultat semble avoir été favorable, chez les deux que nous avons pu suivre.

Remarquons, pour terminer, qu'aucun de nos cas, quoique observés tous les quatre en Belgique, ne semble avoir contracté la coccidiose dans notre pays ; l'un d'eux paraissait s'être infecté en Moyen-Orient et les trois autres au Congo, rentrant donc dans le cadre de ce que l'on a appelé la « pathologie exotique d'importation » (Limbos, 1964), c'est-à-dire les maladies observées en Belgique, mais contractées dans les pays lointains, à l'occasion de voyages ou de séjour, même de brève durée.

La fréquence et la rapidité actuelles des déplacements, surtout par avion, ainsi que le grand nombre de sujets originaires de pays tropicaux séjournant à notre époque en Europe, font que tout médecin, y compris les gastro-entérologues, peut être confronté journallement avec une de ces maladies exotiques, parmi lesquelles la coccidiose humaine à *Isoospora belli* nous semble devoir mériter une modeste place.

RÉSUMÉ

Relation de quatre cas observés en Belgique, mais contractés dans des régions tropicales, de coccidiose humaine à *Isoospora belli*, protozoaire de la famille des sporozoaires.

Les symptômes de l'infection humaine sont :

- la diarrhée de longue durée, sans atteinte de l'état général,
- l'éosinophilie sanguine,
- la présence dans les selles de nombreux cristaux de Charcot-Leyden, et d'oocystes d'*Isoospora belli*, habituellement rares.

Le diagnostic est à faire avec les autres causes habituelles de diarrhée, infectieuses ou parasitaires, rencontrées dans les régions tropicales ; il ne faut pas confondre les oocystes de cette coccidie avec les œufs de vers (ankylostomes et schistosomes, notamment), que l'on peut trouver dans les selles, ou avec des cellules de levures.

Quoique l'affection guérisse d'habitude spontanément, une thérapeutique par la chloroquine peut être essayée.

SAMENVATTING

Beschrijving van vier gevallen, opgemerkt in België maar opgedaan in de tropische gebieden, van menselijke coccidiose van *Isoospora belli*, protozoaire van de familie van sporozoairen.

De symptomen van de besmetting van de mens zijn :

- de langdurige diarree zonder aantasten van de algemene toestand,
- de eosinofilie in het bloed,
- de aanwezigheid in de stoelgang van talrijke kristallen van Charcot-Leyden en van oocysten van *Isoospora belli*, gewoonlijk zeldzaam.

De diagnose dient gesteld met de andere gewone oorzaken van diarree, infectieuze of parasitaire, tegengekomen in de tropische gebieden ; men mag de oocysten van deze coccidie niet verwarren met de wormeieren (te weten, ankylostomen en schistosomen), welke men kan vinden in de stoelgang, of met gistcellen.

Alhoewel de aandoening gewoonlijk spontaan geneest, kan men een therapie met chloroquine beproeven.

SUMMARY

Report of four cases of human coccidiosis, caused by *Isospora belli* observed in Belgium, while patients were infected in tropical zone.

Human infection is characterized by : long course diarrhoea without alteration of the general behaviour, eosinophilia in the blood, occurrence in the stools of many Charcot-Leyden crystals and of *Isospora belli* oocysts (generally rather seldom).

Differential diagnosis is to be made with other diarrhoeas, from infectious or parasitic origin, occurring in tropical regions ; oocysts of this coccidiosis are to be differentiated from worm eggs (ankylostomiasis and schistosomiasis especially) or from yeast cells.

The illness heals generally spontaneously, but a chloroquine therapy is recommended.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUMPT E. *Précis de Parasitologie*. Paris, Masson, 1949, p. 375.
- DAVIES S.F.M., JOYNES L.P., KENDALL S.B. *Coccidioses*. Oliver and Boyd, 1963. Edinburgh and London, pp. 178-179.
- DEVIGNAT R. LEGROS A., VERCAMMEN-GRANDJEAN. La coccidiose humaine à Costermansville. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1950, 30, 1467-1471.
- FAUST E.C., GIRALDO L.F., CAICEDO G., BONFANTE R. Human Isosporis in the Western Hemisphere. *Ann. J. Trop. Med. Hyg.*, 1961, 10, 343.
- HERRLICH A., LIEBMAN H. Zur Kenntnis der Menschliche Coccidien. *Zschr. f. Hyg. n. Infektionskrankh.*, 1943, 125, 331-333.
- LIMBOS P., FAIN A., LAARMANS J.J. Premier cas de coccidiose humaine à *Isospora belli* signalé en Belgique. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1962, 42, 883-890.
- LIMBOS P., FAIN A., DE MULDER P. Human coccidiosis caused by *Isospora belli*. A second case observed in Belgium. *Trop. geogr. Med.*, 1965, 17, 169-171.
- LIMBOS P. La pathologie tropicale d'importation en Belgique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1964, 57, 767-781.
- MANSON-BAHR Ph.H. *The Dysenteric disorders*. London-Cassel and Company, 1943.
- PELLERDY L. *Coccidia and coccidiosis*. Budapest, Akademiai Kiado, ed., 1965, pp. 581-584.

Discussion

CAROLI J. (Paris). — A-t-on, dans cette variété de coccidiose, jamais observé de granulomes hépatiques ?

LIMBOS P. — Il en existe chez les animaux, mais cela ne semble pas avoir été signalé chez l'homme, la maladie étant chez lui essentiellement bénigne.

VAN DAMME (Anvers). — Certains cas de coccidiose guérissent spontanément. Pourtant, ces diarrhées n'auraient-elles pas continué si on ne les avait pas traitées ?

LIMBOS P. — Un de ces cas était assez sérieux. La thérapeutique à la chloroquine semble avoir été couronnée de succès : les coccidies observées en cours de traitement étaient altérées. Le malade semble avoir guéri. Sinon la diarrhée peut s'installer au long cours : c'est pourquoi ces cas présentent un certain intérêt pour les gastro-entérologues.