

PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Le parasite *Capillaria hepatica*

A. Éléments de classification

Capillaria hepatica (syn. *Hepaticola hepatica* ou *Calodium hepaticum*) appartient à l'embranchement des Némathelminthes (Figure 1) : il s'agit d'un ver rond, non segmenté, à sexes séparés et possédant une épaisse cuticule dont le développement se fait par mues successives (BUSSIERAS et CHERMETTE, 1995).

Figure 1 : Taxinomie de *Capillaria hepatica* (d'après SCHMIDT, 2001)

Règne : Eucaryote

Embranchement : Némathelminthes ou vers ronds

Classe : Nématodes

Ordre : Trichinellida

Famille : Capillariidés (MORAVEC, 1982)

Genre : *Capillaria* (ZEDER, 1800)

Espèce : *Capillaria hepatica* (BANCROFT, 1893)

B. Morphologie de *Capillaria hepatica*

Les premières descriptions du parasite datent de 1890 par Leidy et de 1893 par Bancroft.

a. Adultes

Malgré la forte prévalence de la capillariose chez les rongeurs, la morphologie de l'adulte de *Capillaria hepatica* n'a jamais été parfaitement décrite. En effet, l'obtention d'individus entiers est difficile car les adultes sont insérés dans le parenchyme hépatique de l'hôte.

Les études morphologiques ont donc été uniquement menées sur des fragments de parasites (WRIGHT, 1961). *Capillaria hepatica* est un nématode long et filiforme. La taille des adultes mâles et femelles est indiquée dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Taille des adultes de *Capillaria hepatica* selon plusieurs auteurs
(d'après SCHMIDT, 2001)**

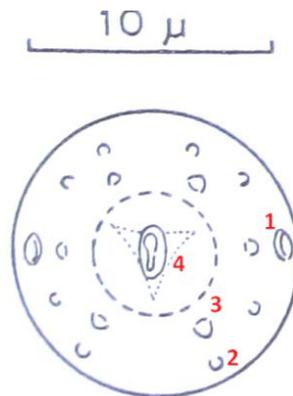
Auteurs	Femelles		Mâles	
	Longueur (mm)	Diamètre (mm)	Longueur (mm)	Diamètre (mm)
BANCROFT, 1893	40 - 50	0,1 - 0,12	40 - 50	0,06
FÜLLEBORN, 1924	27	-	15	-
HALL, 1916	40 - 50	-	-	-
LUTTERMOSER, 1938b	78	0,2	37	0,10
PAVLOV, 1955	98,74	0,19	17 - 32	0,04 - 0,08
WRIGHT, 1961	69	0,89 - 0,16	-	0,07 - 0,08
Moyenne calculée	58	0,27	27	0,07

Son corps s'affine aux extrémités, la partie postérieure n'étant que très légèrement effilée. La cuticule possède de fines striations transversales. Deux bandes basilaires latérales situées dans l'hypoderme s'étendent nettement sur toute la longueur du parasite. Elles possèdent des cellules vacuolisées et mononucléées caractéristiques des nématodes aphasmidés¹ (RESENDES *et al.*, 2009). La cavité buccale est ovale avec une orientation dorso-ventrale et est suivie d'une fente orale de même orientation. La papille céphalique est constituée de deux cercles papillaires : le plus interne comporte six papilles et le plus externe huit.

¹ Aphasmidé : nématode qui ne possède pas d'organe sensoriel postérieur.

Deux amphides (organes sensoriels des nématodes) latéraux sont également présents en partie antérieure (Figure 2).

Figure 2 : Extrémité antérieure d'une femelle adulte de *Capillaria hepatica* dessinée à partir d'un individu vivant (d'après WRIGHT, 1961)

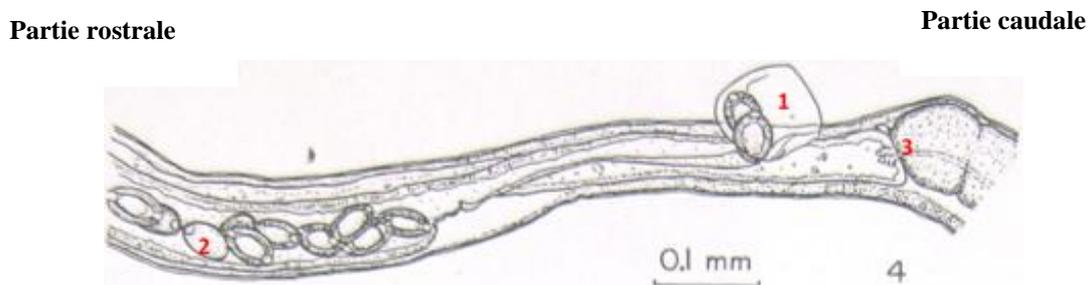


Vue de face : 1. Amphide latéral. 2. Papille externe. 3. Papille interne. 4. Cavité buccale

L'œsophage est un muscle fin dont les parties antérieure et postérieure sont entourées d'environ 20 à 30 stichocytes formant le stichosome (tissu glandulaire non incorporé dans la paroi de l'œsophage chez les nématodes (ALI, 2009)). La partie antérieure mesure environ $1/10^{\text{ème}}$ de la partie postérieure. Des anneaux nerveux sont disposés en partie antérieure de l'œsophage. La jonction œsophage-intestin est composée d'une cellule unique. Tout juste adjacente à elle, une valve constituée de six cellules est située dans la lumière de l'intestin.

La longueur des femelles est en moyenne supérieure à celle des mâles (Tableau 1). La vulve se situe juste derrière l'œsophage et possède un appendice cuticulaire en forme de cloche. Le vagin contient une simple rangée d'œufs. L'utérus a une longueur de 12 mm (environ dix fois celle du vagin) et est relié à l'ovaire par l'intermédiaire d'un oviducte. L'ovaire est hologonique, c'est-à-dire que les gamètes ne se distinguent pas des cellules somatiques. Sa longueur équivaut à un peu moins de trois fois celle de l'utérus et il se termine juste ventralement au rectum, l'anus étant subterminal. Contrairement aux mâles, les femelles possèdent une troisième bande basilaire dans l'hypoderme de la ligne ventrale (Figure 3).

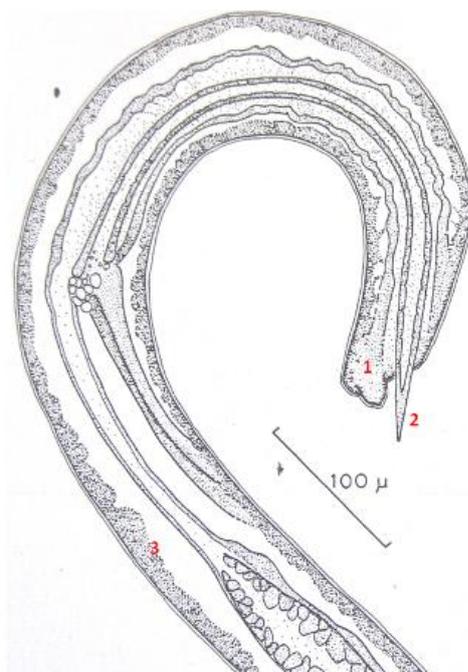
Figure 3 : Schéma d'une portion de femelle adulte de *Capillaria hepatica* montrant l'appendice vulvaire (d'après WRIGHT, 1961)



Coupe longitudinale : 1. Appendice vulvaire. 2. Œufs. 3. Jonction œsophage-intestin.

Les mâles sont en moyenne plus fins que les femelles (Tableau 1). Ils possèdent un testicule unique et hologonique qui s'étend de la partie postérieure de l'œsophage à l'ouverture du cloaque, au même niveau que l'intestin. Le spicule (0,5 mm de long, 0,01 mm de large) peut se dilater à l'extérieur et ainsi dépasser l'extrémité postérieure. Il doit alors être différencié des deux lobes ventro-latéraux postérieurs (Figure 4).

Figure 4 : Schéma de l'extrémité postérieure d'un mâle adulte de *Capillaria hepatica* dessinée à partir d'un spécimen vivant (d'après WRIGHT, 1961)



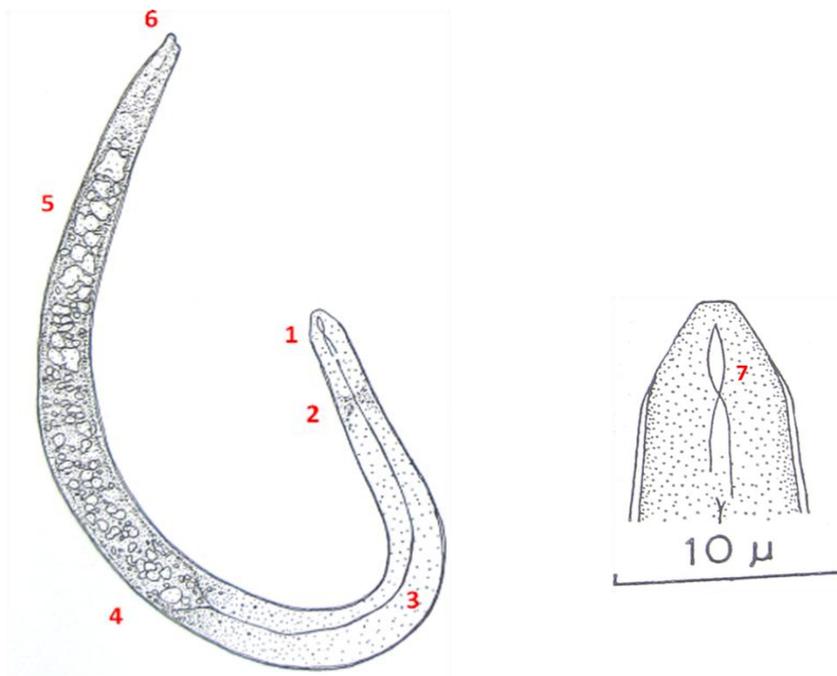
Coupe longitudinale : 1. Lobes ventro-latéraux postérieurs. 2. Spicule. 3. Bande basilaire latérale

b. Premier stade larvaire

La description morphologique des larves de stade 1 a été permise grâce à l'obtention d'individus à partir d'œufs embryonnés, de caecum ou du foie de souris.

Les larves précoces et tardives de stade 1 ont la partie postérieure plus effilée que la partie antérieure. La partie antérieure possède déjà sa forme caractéristique en tête d'épingle épointée avec un stylet² (Figure 5).

Figure 5 : Larve précoce de stade 1 de *Capillaria hepatica* obtenue à partir d'un œuf embryonné. Agrandissement de la partie rostrale (d'après WRIGHT, 1961)



Coupe longitudinale : **1.** Partie antérieure avec la forme caractéristique en tête d'épingle épointée. **2.** Anneau nerveux en cours de formation. **3.** Région de l'œsophage, aspect éclairci. **4.** Début de la zone intestinale : globules réfringents de taille moyenne. **5.** Globules réfringents de grande taille. **6.** Partie postérieure. **7.** Stylet.

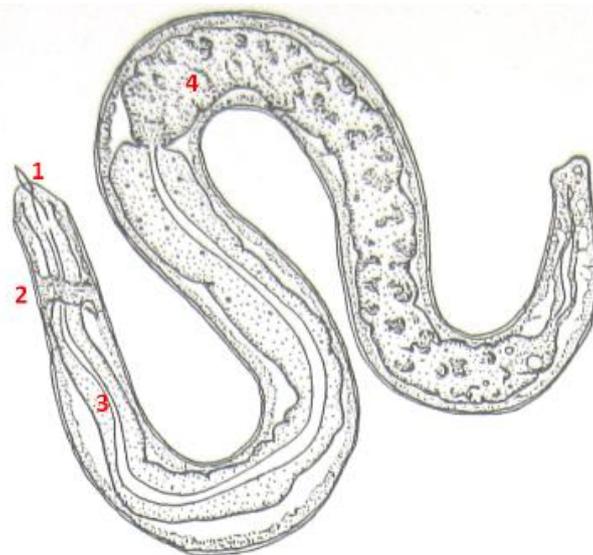
Au stade précoce, la moitié antérieure du corps apparaît plus claire. C'est dans cette zone que se situera l'œsophage dans les stades plus tardifs.

² Stylet : pièce buccale piqueuse en forme de soie rigide, allongée dans la cannelure du rostre.

L'œsophage est quant à lui réduit à une fine lumière partant du stylet et se terminant à l'entrée de l'intestin. Distingué par des globules réfringents, l'intestin apparaît au contraire plus foncé et occupe la moitié postérieure du corps. L'anneau nerveux n'est pas encore totalement formé et semble correspondre à une zone plus foncée en région antérieure.

Au stade tardif, les larves sont plus différenciées (Figure 6). L'œsophage est nettement délimité et parfois le diamètre de sa lumière est plus important. L'intestin est également formé et les globules réfringents disparaissent. Ces structures globulaires auraient un rôle de stockage des nutriments, et ce, jusqu'à l'ouverture de la bouche et de l'anus. À ce stade tardif, la cuticule ne se prolonge toujours pas dans le caecum.

Figure 6 : Larve tardive de stade 1 de *Capillaria hepatica* (d'après WRIGHT, 1961)



Coupe longitudinale (larve obtenue à partir d'un foie de souris 2 jours après l'infestation) : **1.** Stylet en partie rostrale. **2.** Anneau nerveux. **3.** Œsophage. **4.** Intestin

c. Deuxième stade larvaire

Les larves de stade 2 ont été obtenues à partir de foies de souris 3 à 7 jours après ingestion des œufs embryonnés. Elles sont globalement de la même taille qu'au stade précédent (Tableau 2), et l'absence de cuticule à l'intérieur du caecum est caractéristique.

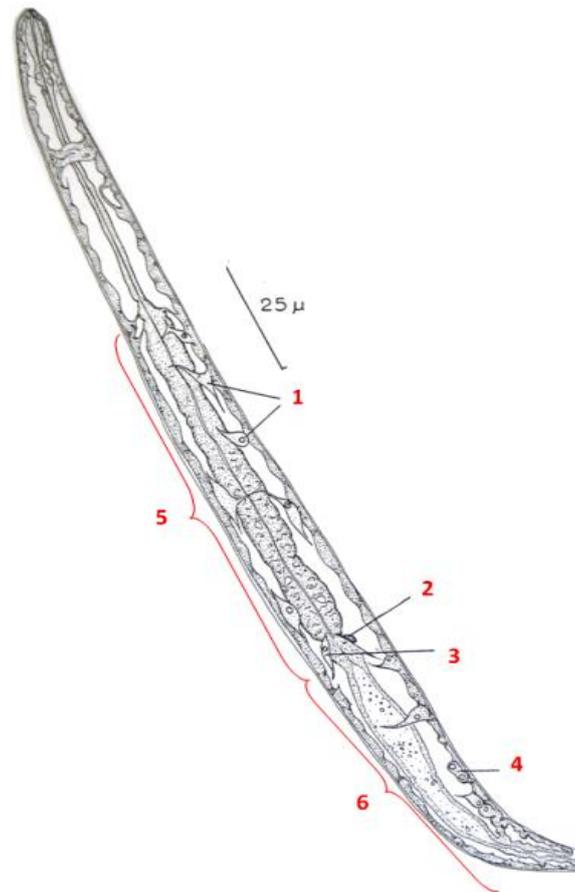
Tableau 2 : Longueur des larves de *Capillaria hepatica* selon leur stade et selon plusieurs auteurs (d'après SCHMIDT, 2001)

Auteurs	LARVE 1 Longueur (mm)	LARVE 2 Longueur (mm)	LARVE 3 Longueur (mm)	LARVE 4 Longueur (mm)
BANCROFT, 1893	0,15	-	-	-
FÜLLEBORN, 1924	0,21 - 0,25	0,20 - 0,40	0,20 - 1,45	-
LUTTERMOSER, 1938b	0,17	0,22 - 0,26	1,10 - 1,56	1,79 - 1,86
WRIGHT, 1961	0,14 - 0,19	0,16 - 0,22	0,27 - 0,67	1,10 - 3,60
Moyenne calculée	0,18	0,24	0,87	2,08

La croissance la plus importante est celle de l'œsophage. Avec l'intestin, ce sont les structures les plus différenciées à ce stade. Une petite élévation en forme de collier autour de l'ouverture buccale se met en place de façon concomitante à la perte du stylet. L'œsophage est divisé en une large partie musculaire et un stichosome postérieur, considéré comme une zone de séparation. En partie rostrale, juste derrière la cavité buccale, il est plus épaissi et est immédiatement suivi par quatre noyaux de taille importante. On retrouve un épaississement semblable juste en avant du stichosome. Dans la suite du développement, ces structures s'atténuent progressivement. L'intestin est petit et occupe environ 1/5^e de la longueur totale du parasite. Les primordia³ génitaux binucléés sont situés environ à mi-distance entre la jonction œsophage-intestin et l'extrémité postérieure de la larve. *Capillaria hepatica* possède un pseudo-cœlome contenant de nombreux cœlomocytes. Une cellule unique ne comportant pas les caractéristiques des cœlomocytes apparaît ventralement à la jonction œsophage-intestin (Figure 7).

³Primordium : ébauche d'organe.

Figure 7 : Larve de stade 2 de *Capillaria hepatica* (d'après WRIGHT, 1961)

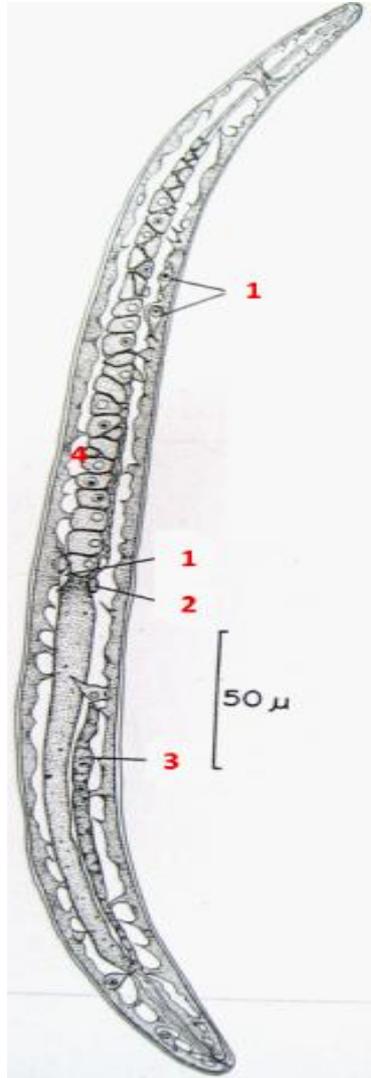


Coupe longitudinale (larve obtenue à partir du foie d'une souris quatre jours post-infestation) : **1.** Cœlomocytes. **2.** Cellule ventrale unique. **3.** Cœlomocyte. **4.** Primodium génital. **5.** Stichosome. **6.** Intestin.

d. Troisième stade larvaire

Le troisième stade larvaire a été obtenu à partir du foie d'une souris 5 jours après l'infestation. À ce stade, la cuticule se prolonge à l'intérieur du rectum. Le collier rostral est plus écrasé et plus large qu'auparavant. L'appareil génital est indifférencié et l'intestin occupe 1/3 du corps. La valve œsophago-intestinale est plus nette et le stichosome plus long. Les bandes basilaires latérales sont nettement visibles (Figure 8).

Figure 8 : Larve de stade 3 de *Capillaria hepatica* (d'après WRIGHT, 1961)



Coupe longitudinale (larve obtenue à partir du foie d'une souris cinq jours post-infestation) : **1.** Cœlomocytes. **2.** Cellules ventrale unique. **3.** Gonade indifférenciée. **4.** Stichosome.

e. Quatrième stade larvaire

Les larves de stade 4 ont été retrouvées dans le foie de souris neuf jours après l'infestation. Femelles et mâles sont distinguables. Les organes génitaux sont bien développés et les larves ont nettement grandi par rapport au stade précédent (Tableau 2). Les larves sont considérées comme adultes lorsque la gaine cuticulaire disparaît, environ 18 jours après l'infestation pour les mâles et 20 jours environ pour les femelles. Ces dernières portent des œufs dans les jours qui suivent.

La durée de vie des femelles atteint 60 à 70 jours post-infestation tandis que les mâles ne survivent qu'aux alentours de 40 jours.

f. Œufs de *Capillaria hepatica*

Les œufs sont doliiformes (en forme de tonneau). La paroi, couche la plus externe, est épaisse (bicouche) et constituée de protéines formant des stries radiales visibles au microscope. La Figure 9 les schématise à partir des images microscopiques de la Figure 10.

Figure 9 : Œufs de *Capillaria hepatica* : non-embryonné (gauche) et embryonné (droite) (d'après SCHMIDT, 2001)

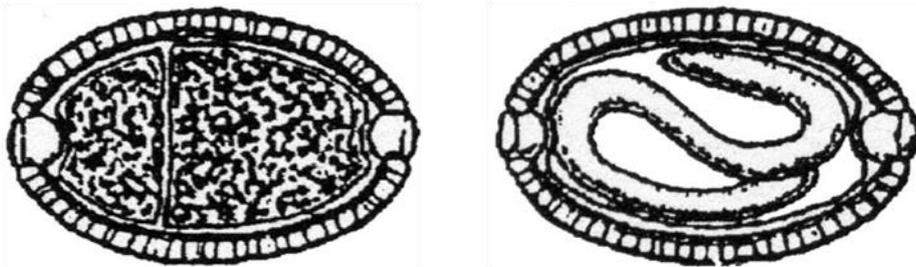
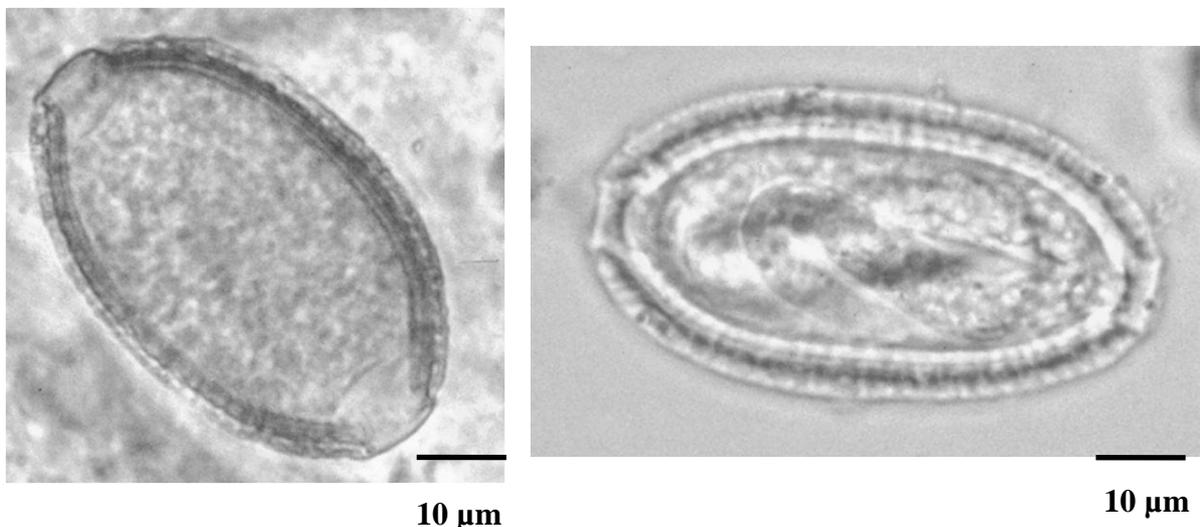


Figure 10 : Vues microscopiques (microscope optique) d'œufs de *Capillaria hepatica* : œuf non embryonné (à gauche) et œuf embryonné (à droite) (d'après SCHMIDT, 2001)



Les œufs mesurent environ 30 x 50 µm (Tableau 3) et possèdent une capsule polaire à chaque extrémité (SAMUEL *et al.*, 2001) : on parlera d'œufs bipolaires. Contrairement à *Trichuris trichiura*, les deux bouchons polaires ne sont pas protubérants (TESANA *et al.*, 2007).

Tableau 3 : Taille des œufs de *Capillaria hepatica* (d'après SCHMIDT, 2001)

Auteurs	Longueur (µm)	Largeur (µm)
BANCROFT, 1893	55	30-35
BAYLIS, 1931a	52-67	30-35
FAUST u. MARTINEZ, 1935	55-59	27-30
HALL, 1916	40-52	30-35
MORGAN, 1932	51-62	28-34
PAVLOV, 1955	48-54	28-32
Moyenne calculée	54	31

C. Biologie du parasite

a. Cycle évolutif

Le cycle de *Capillaria hepatica* est direct (SPRATT et SINGLETON, 1986). Suite à l'ingestion d'œufs embryonnés par l'hôte dit définitif, la larve de stade 1 éclot dans le tube digestif au niveau de l'intestin grêle ou du caecum. Elle traverse ensuite la barrière caecale et migre *via* les veines mésentériques et portale hépatiques en direction du foie où se produisent toutes les mues :

- J3 - J4 Post-Infestation (PI) : mue de larve de stade 1 (L1) à L2
- J4 - J5 PI : mue de L2 à L3
- J7 - J9 PI : mue de L3 à L4
- J18 PI : mue de L4 au mâle adulte ; J20 PI : mue de L4 à la femelle adulte (SAMUEL *et al.*, 2001).

Capillaria hepatica est la seule espèce de nématode dont les adultes, femelles et mâles, logent dans le foie (MOWAT *et al.*, 2009). Chez la souris, l'espérance de vie des adultes dans le foie varie de 26 à 72 jours (SAMUEL *et al.*, 2001). Les œufs sont pondus par les femelles principalement en région périportale. Ils sont non segmentés et non infestants. La réaction inflammatoire chronique de l'hôte les encapsule progressivement dans le parenchyme hépatique (MOWAT *et al.*, 2009). En conséquence, les œufs ne peuvent être libérés directement par l'hôte dans l'environnement. Un processus d'ingestion-digestion-excrétion par cannibalisme ou prédation est donc nécessaire à leur dissémination et à leur maturation. L'hôte disséminateur est dit paraténique⁴. D'après l'expérience de FARHANG-AZAD, 1977b), l'examen de trois foies décomposés de cadavres de rats isolés, a mis en évidence la présence d'œufs segmentés. Ceci suggère donc la possibilité d'une segmentation des œufs au sein des foies de rats morts sans avoir recours à un hôte disséminateur. Cela étant, ce processus est extrêmement lent, probablement à cause du manque d'oxygène ou des basses températures durant l'hiver. L'ingestion des restes de cadavre de rat par un conspécifique ou un prédateur disséminateur accélère nettement le processus (FARHANG-AZAD, 1977b). Les œufs non embryonnés sont rejetés dans l'environnement environ 40 heures après leur ingestion par une souris, *Mus musculus*, jouant le rôle d'hôte disséminateur (SPRATT et SINGLETON, 1986). Dans un environnement humide et à température ambiante (20°C), les œufs se développent en 35 à 45 jours (GOMES *et al.*, 2006).

La ponte débute à des moments différents selon les espèces. Par exemple :

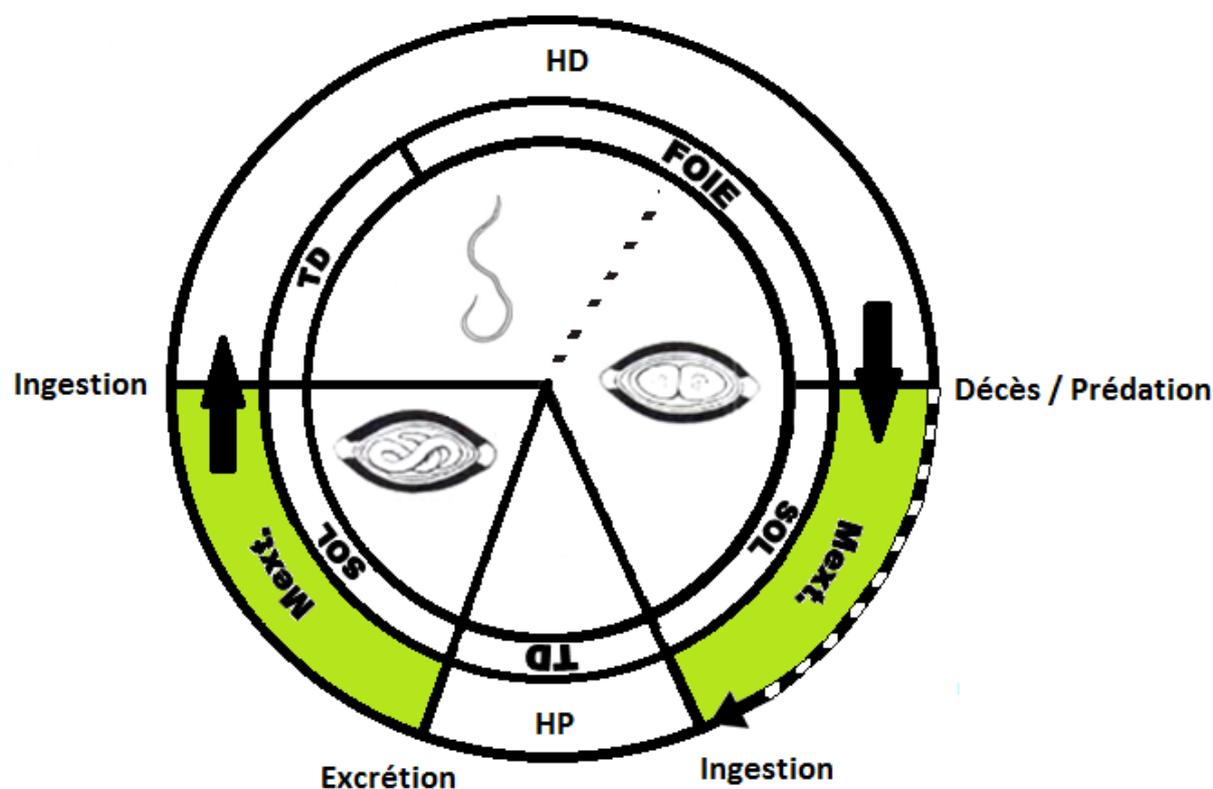
- 18^{ème} au 23^{ème} jour Post-Infestation (PI) chez la souris domestique (*Mus musculus*),
- 20^{ème} jour PI chez le rat natal (*Mastomys natalensis*),
- 21^{ème} au 33^{ème} jour PI chez le rat gris (*Rattus norvegicus*).

Le cycle est complet lorsqu'un nouvel hôte ingère des œufs embryonnés.

Le cycle de *Capillaria hepatica* (Figure 11) est original car les œufs restent piégés dans le foie alors que chez les autres parasites hépatiques, ils s'échappent du foie *via* le tractus biliaire et peuvent être ainsi dispersés dans l'environnement (SPRATT et SINGLETON, 1986).

⁴ paraténique : hôte d' « attente », non obligatoire, accidentel.

Figure 11 : Cycle évolutif de *Capillaria hepatica*



Légende : HD : hôte définitif, HP : hôte paraténique, TD : tube digestif, Mext. : milieu extérieur.

b. Résistance des œufs dans l'environnement

Les œufs de *Capillaria hepatica* sont non segmentés *in utero* mais ils peuvent tout de même atteindre le stade quatre voire huit cellules après avoir été déposés dans le foie de l'hôte. Les segmentations ultérieures ne sont possibles qu'une fois les œufs libérés dans l'environnement et dans les conditions adéquates (WRIGHT, 1961). La libération a lieu soit par cannibalisme (ingestion-digestion-excrétion), soit par liquéfaction et désintégration du tissu hépatique lors de la décomposition. Cette dernière est plus rapide en été (1 à 2 semaines) qu'en hiver (2 mois environ) (FARHANG-AZAD, 1977b) mais elle altérerait la viabilité des œufs (MOBEDI et ARFAA, 1971).

L'humidité, la température et l'oxygénation sont trois facteurs critiques du développement embryonnaire de l'œuf. En effet, les mécanismes apoptotiques de l'œuf, actifs à 35°C, sont inhibés par le manque d'oxygène, ce qui expliquerait leur résistance jusqu'à 8 semaines dans le foie. Par ailleurs, lorsqu'ils sont conservés à 37°C, le stade morula est rapidement atteint mais un processus de dégénérescence se met en place après 4 semaines. D'autres expériences menées par Wright ont mis en évidence la résistance des œufs à des températures proches de 0°C voire même des températures nettement négatives pendant de très longues périodes. Notons également que la neige joue un rôle d'isolant thermique, protégeant ainsi des températures négatives les œufs à la surface du sol (WRIGHT, 1961).

Dans les conditions de température, d'oxygénation et d'humidité optimales, les œufs peuvent rester viables et infestants jusqu'à 3 ans dans l'environnement (PIZZI *et al.*, 2008). La dessiccation ne semble pas affecter le développement de l'œuf mais la viabilité de la larve qui en éclos, l'empêchant ainsi d'infester les rongeurs qui l'ingèrent (FAIN, 1953).

Par ailleurs, après un séjour dans l'eau entre 4 et 8 mois, l'infestation expérimentale de souris est encore possible. L'eau est donc l'un des principaux supports contaminants (FAIN, 1953).

II. La capillariose hépatique chez les rongeurs

A. Épidémiologie

c. Épidémiologie descriptive

1. Espèces cibles et prévalence de la capillariose hépatique

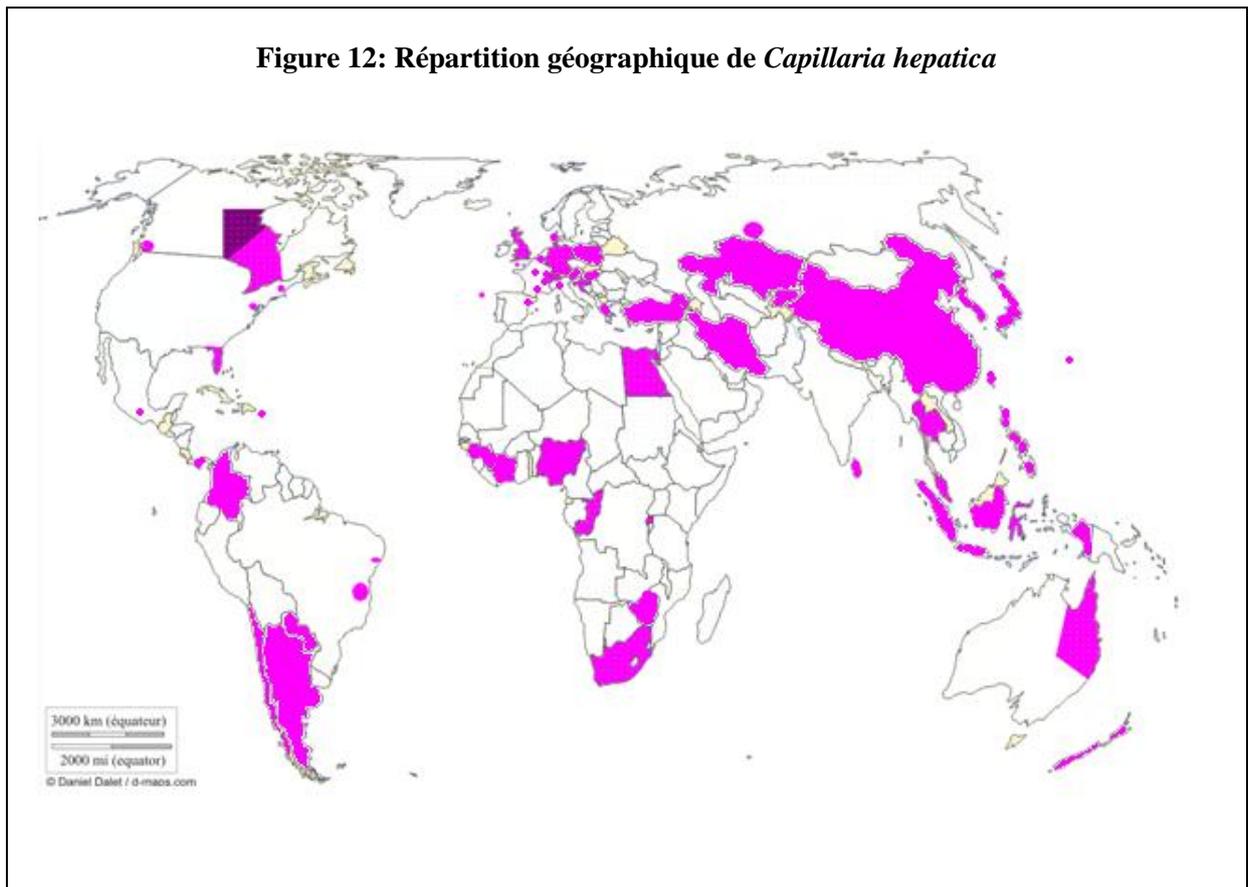
Capillaria hepatica parasite un très grand nombre d'espèces de rongeurs et plus généralement de Mammifères tels que les lagomorphes, les marsupiaux, les insectivores, les artiodactyles, les périssodactyles, les Carnivores, les Primates dont l'Homme (MOWAT *et al.*, 2009). Chez les animaux domestiques, tels que les chiens, les chats et les chevaux, la capillariose à *Capillaria hepatica* a rarement été diagnostiquée. L'Homme, quant à lui, est un hôte accidentel car il est moins sensible et moins exposé que les rongeurs ou les animaux des parcs. Les enfants de moins de cinq ans sont particulièrement à risque (REPERANT et DEPLAZES, 2005).

La prévalence est mal connue en France. Un foyer a cependant été mis en évidence à Marseille en 1997 : sur 82 rats (*Rattus norvegicus* et *Rattus rattus*) piégés, 44 % étaient porteurs de *Capillaria hepatica* (DAVOUST *et al.*, 1997).

2. Répartition géographique

Capillaria hepatica est un parasite à répartition cosmopolite retrouvé en Europe, en Amérique du Nord et du Sud, en Afrique, en Asie et en Australie (MOWAT *et al.*, 2009).

Le planisphère (Figure 12) donne une indication des différents sites où le parasite a pu être mis en évidence à plusieurs reprises chez des Mammifères.



d. Épidémiologie analytique

1. Sources de contamination et réservoirs

Les espèces du genre *Rattus*, en particulier *Rattus norvegicus* ou rat gris, sont considérées comme le principal réservoir en Europe et en Australie (REPERANT et DEPLAZES, 2005). Cependant, RESENDES *et al.*, 2009) ont montré que de forts taux de prévalence peuvent être rencontrés chez les souris (*Mus musculus*). Elles sont potentiellement une source importante de contamination pour d'autres Mammifères.

2. Modes de transmission

En théorie, tous les Mammifères peuvent être à l'origine de la transmission orofécale du parasite. Ce processus s'avère extrêmement efficace entre les souris. Le taux de mortalité étant élevé chez cette espèce, le parasite a été utilisé en Australie avec un succès mitigé comme agent de contrôle des populations de souris (GRACZYK *et al.*, 1999).

La transmission aux espèces de Mammifères tenues en captivité dans les parcs zoologiques s'effectue aussi bien dans les foyers primaires (terriers présents dans les enclos) que secondaires (zones de circulation) des micro-rongeurs (rats, souris,...) qui se faufilent facilement dans les enclos, soit directement, soit en passant par l'intérieur des bâtiments. L'ingestion d'œufs infestants présents dans leurs matières fécales, dans le sol, sur des aliments ou dans de l'eau contaminée (FAIN, 1953) est responsable de l'infestation (FARHANG-AZAD, 1977b, RESENDES *et al.*, 2009). Le toilettage pourrait également être à l'origine de l'ingestion d'œufs embryonnés présents sur le pelage souillé de certains individus (SPRATT et SINGLETON, 1986). L'ingestion directe des micro-rongeurs est également fréquente et efficace, notamment chez les Primates et les fauves, mais également entre les rongeurs eux-mêmes. Le cannibalisme accélère le développement des œufs. Plus la population de rongeurs est dense, plus la compétition intraspécifique est importante et favorise le cannibalisme (REPERANT et DEPLAZES, 2005). On comprend aisément pourquoi la transmission est favorisée durant l'hiver car les animaux sont alors regroupés dans les terriers. Aucune transmission trans-séminale, transplacentaire ou transmammaire (lactation) n'a été décrite (SPRATT et SINGLETON, 1986).

Les insectes et autres Arthropodes nécrophages pourraient être d'importants disséminateurs du parasite durant la décomposition des carcasses, en particulier durant la saison chaude (MOMMA, 1930, MOBEDI et ARFAA, 1971, FARHANG-AZAD, 1977b). Plus précisément, les carabes, coléoptères terrestres insectivores, seraient responsables de la contamination du sol par les œufs du parasite (MOBEDI et ARFAA, 1971). Cependant, aucune espèce ne serait capable de conserver les œufs intacts sans les digérer. L'ingestion directe par les souris de ces Arthropodes contenant les œufs dans leur tractus intestinal est écartée. En effet, pour se défendre, ces insectes sécrètent une molécule volatile très repoussante pour les souris (HERMAN, 1981). La dissémination des œufs de *Capillaria hepatica* par les carabes dans

l'environnement reste une hypothèse. En revanche, il est certain qu'ils entrent en compétition avec les souris dans l'ingestion des œufs présents sur les cadavres.

3. Facteurs favorisant la fréquentation des enclos par les micro-rongeurs

Aucune corrélation n'a été mise en évidence par FARHANG-AZAD, 1977a, entre la prévalence et la couverture végétative, le type de sol, la pluviosité, la température journalière ou la nourriture disponible pour les rats. Seule la dynamique des populations de rats semble jouer un rôle important quant à la transmission du parasite *Capillaria hepatica*.

4. Réceptivité et sensibilité des différents hôtes

Malgré la diversité des espèces de rongeurs en Australie, *Capillaria hepatica* n'a été rapportée que chez trois d'entre elles : *Mus musculus*, *Rattus norvegicus* et *Rattus rattus*.

Ceci met clairement en évidence la différence de réceptivité chez les différents hôtes. Le parasite a été découvert plus récemment chez la souris à pattes blanches d'Australie, *Peromyscus australis*, et le rat des buissons, *Rattus fuscipes* (SPRATT et SINGLETON, 1986).

Le pouvoir pathogène de *Capillaria hepatica* se manifeste par une franche diminution de la reproductivité des souris femelles BALBc⁵ de laboratoire environ 4 semaines après la mise à la reproduction. Cela se traduit par une diminution des nombres de nouveau-nés et de jeunes sevrés. Le délai entre la première et la deuxième portée se trouve également allongé.

En revanche, la période séparant la seconde et la troisième portée est la même pour les individus sains et infestés. Ceci met en évidence une atténuation des effets du parasite sur l'hôte avec le temps. Son pouvoir pathogène s'exprime dès le pic de ponte des adultes dans le foie de l'individu infesté (SINGLETON et SPRATT, 1986).

La sensibilité des souris aux agents infectieux, et notamment aux parasites, est génétiquement déterminée et diffère selon les souches. Les souris sauvages représentent par ailleurs un patrimoine génétique différent des souris de laboratoire étudiées. Malgré cela, on constate une faible différence de réceptivité entre les différentes souches lors l'infestation par *Capillaria hepatica* (SINGLETON et SPRATT, 1986).

⁵ Souris BALBc : souris *Mus musculus* albinos de laboratoire mutée pour le gène BALBc et dont dérivent plusieurs souches.

Rajoutons également que les jeunes souris sont plus sensibles que les adultes aux infestations aiguës, cela se traduisant par une mortalité plus élevée (HERMAN, 1981).

Chez la souris, pour laquelle la morbidité est élevée, le pouvoir pathogène est beaucoup plus faible que chez le rat, *Rattus norvegicus*, pour lequel la mortalité est élevée (SPRATT et SINGLETON, 1986).

Les Mammifères autres que les micro-rongeurs sont des hôtes accidentels au même titre que l'Homme. Compte-tenu des modes de contamination principaux que sont la nécrophagie et le cannibalisme (SPRATT et SINGLETON, 1986), on pourrait s'attendre à ce que les Mammifères strictement végétariens soient exempts de l'infestation à *Capillaria hepatica*. Plusieurs cas de capillariose ont cependant été décrits dans de telles espèces (DESMAREST, 1822).

5. Risque zoonotique

Le mode de transmission du parasite à l'Homme est exactement le même qu'entre deux Mammifères, à savoir l'ingestion d'œufs embryonnés présents dans l'environnement.

Des conditions d'hygiène précaire dans un environnement où la densité en rongeurs est élevée sont des facteurs de risque important de transmission à l'Homme. Les enfants sont particulièrement à risque car ils ont pour habitude de mettre les mains, ou les objets d'une manière générale, à la bouche. Entre 1924 et 1996, 15/37 cas (40%) au total dans le monde sont survenus en Europe (JUNCKER-VOSS *et al.*, 2000). La prévalence dans les autres continents est probablement sous-estimée.

B. Pathogénie

Lorsque les œufs embryonnés sont ingérés par un hôte cible, ils adhèrent à la paroi intestinale de celui-ci. Six heures plus tard, des larves de stade 1 éclosent et pénètrent la barrière caecale (CHEETHAM et MARKUS, 1991). Après une migration via les veines mésentériques et porte hépatique, elles atteignent le foie. Les déplacements du parasite dans le parenchyme hépatique provoquent des lésions d'hépatite nécrosante (RESENDES *et al.*, 2009). Trois semaines plus tard, les femelles sexuellement matures commencent à pondre principalement au niveau des espaces portes, et ceci durant toute leur vie (jusqu'à soixante-dix jours). Une fois la fonction de reproduction accomplie, les parasites adultes meurent et se désintègrent progressivement

(CHEETHAM et MARKUS, 1991). La réponse de l'hôte à la présence des œufs débute par une infiltration cellulaire inflammatoire polymorphe (macrophages, cellules géantes, lymphocytes, plasmocytes et granulocytes éosinophiles) périvasculaire et la formation de granulomes apparaît rapidement (SAMUEL *et al.*, 2001). Les antigènes de la paroi des œufs sont très probablement à l'origine de cette réponse inflammatoire (SPRATT et SINGLETON, 1986).

Au centre du granulome, on retrouve tout d'abord des macrophages de type banal. Le développement d'une réaction immunitaire envers les parasites ou de leurs œufs est marqué par l'infiltration périportale et le regroupement, en périphérie du granulome, d'une riche population lymphocytaire et plasmocytaire. La présence de nombreux granulocytes, principalement éosinophiles, associée à cette population lymphoplasmocytaire est typique d'une infestation parasitaire tissulaire. La transformation épithélioïde des macrophages est provoquée par la sécrétion de lymphokines par les lymphocytes T activés situés en périphérie. Apparaissent ensuite des cellules géantes multinucléées (fusion de macrophages épithélioïdes) très caractéristiques d'une inflammation granulomateuse chronique (CRESPEAU, 2008, STEVENS *et al.*, 2004). On parle alors d'hépatite chronique granulomateuse. La couche la plus externe du granulome est ensuite progressivement colonisée par des fibroblastes.

À peu près au même moment, des lésions de fibrose septale (fibrose pontante) se mettent progressivement et systématiquement en place. Il s'agit de longs et fins septa de tissus conjonctifs reliant deux espaces portes entre eux, ou bien, un espace porte à une veine centrolobulaire. Les cellules présentes au sein de ces septa sont majoritairement des lymphocytes et des fibroblastes. 40 à 45 jours après l'ingestion d'œufs embryonnés, 100 % des rats infectés présentent une fibrose septale (DE SOUZA *et al.*, 2000) qui débute 17 à 20 jours post-infestation (SANTOS *et al.*, 2007). Cette réaction fibrotique est une manifestation non spécifique d'atteinte chronique du foie. Il s'agit d'une lésion majeure dans le cas de schistosomose⁶ humaine (FERREIRA et ANDRADE, 1993). Bien que la morphologie du foie soit clairement modifiée sa physiologie semble cependant peu altérée (SANTOS *et al.*, 2007). Le mécanisme d'apparition de la fibrose septale n'est pas clairement élucidé mais apparaît comme un mécanisme d'adaptation du foie aux affections chroniques (GOMES *et al.*, 2006). Les lésions granulomateuses focales et la fibrose septale sont reliées à la même étiologie, à savoir la présence d'adultes et d'œufs de *Capillaria hepatica*, mais leur pathogénie est différente. En effet, la fibrose septale ne se développerait qu'à partir des lésions focales (GOMES *et al.*, 2006).

⁶ Schistosomose : parasitose chronique provoquée par des vers (trématodes) du genre *Schistosoma*.

Enfin, la cicatrisation fibreuse des lésions étendues de nécrose initie une cirrhose généralement macronodulaire typique des cirrhoses post-dégénératives.

Notons qu'une minéralisation puis une destruction des œufs par les cellules géantes s'opèrent chez l'Homme, le chimpanzé (*Pan troglodytes*) et le lapin (*O. cuniculus*). En parallèle, l'importante fibrose hépatique évolue en cirrhose. Chez le rat gris (*Rattus norvegicus*), la souris (*Mus musculus*), le rat des plaines (*Pseudomys australis*), l'opossum d'Australie (*Trichosurus vulpecula*) et le rat musqué (*Ondatra zibethicus*), il n'y a pas de destruction des œufs (SAMUEL *et al.*, 2001).

C. Diagnostic

Le foie des Mammifères joue un rôle central dans la détoxification, la synthèse des protéines et le métabolisme des glucides. L'infestation parasitaire de celui-ci peut donc avoir de sévères répercussions cliniques et biochimiques.

a. Diagnostic clinique

Lorsqu'ils sont présents, les signes cliniques sont non spécifiques et en relation avec une hépatopathie. Ils se traduisent généralement par de l'anorexie, des vomissements, de la diarrhée, une polyuro-polydyspie, de l'ascite, un ictère, de la léthargie (traduisant une encéphalose), un poil brillant ou une déshydratation (HEBERT, 2006 ; SAMUEL *et al.*, 2001).

Bien que pouvant être fortement infestés, les rats atteints de capillariose hépatique demeurent généralement asymptomatiques. D'après une étude réalisée au Portugal, il semble que la situation soit similaire chez les souris (MEAGHER, 1998).

Les signes cliniques généralement décrits chez l'Homme sont : fièvre persistante (GOMES *et al.*, 2006), anémie, ascite (GRACZYK *et al.*, 1999), signes respiratoires non spécifiques et perte de poids.

b. Diagnostic de laboratoire

Les œufs de *Capillaria hepatica* sont séquestrés dans le foie de l'hôte jusqu'à sa mort. Leur recherche par coprologie est donc inutile.

La destruction des hépatocytes au cours de la migration larvaire provoque une libération massive des transaminases (Alanine Amino-Transférase (ALAT) et Aspartate Amino-Transférase (ASAT)) dans le sang (RESENDES *et al.*, 2009). Leur nette augmentation en phase chronique souligne l'aggravation des lésions hépatiques avec le temps (SAMUEL *et al.*, 2001). Par ailleurs, comme nous l'avons décrit précédemment, la réponse immunitaire de l'hôte, chez l'Homme et les Mammifères, à cette infestation parasitaire entraîne de façon quasi-systématique une leucocytose par éosinophilie.

Enfin, lors d'atteinte très sévère du foie, par exemple au stade de cirrhose, on observe une insuffisance hépatique principalement caractérisée par un défaut de production : hypoalbuminémie et hypoglycémie, et un défaut de détoxification : hyperbilirubinémie, hyperammoniémie. Chez le rat natal (*Rattus natalensis*) et le rat musqué (*Ondatra zibethicus*), on observe une coïncidence entre le pic de mortalité, l'élévation des enzymes hépatiques et la leucocytose environ 30 jours après l'infestation (SAMUEL *et al.*, 2001). Ces paramètres sanguins sont donc un bon indicateur d'infection mais demeurent non spécifiques.

MEAGHER, 1998) a montré que les souris sylvestres (*Peromyscus maniculatus*) infestées expérimentalement par *Capillaria hepatica* présente une diminution de l'albuminémie associée à une augmentation de la protéinémie totale, reflétant ainsi une élévation des α -, β -, ou γ -(immuno-) globulines. Toutes ces globulines peuvent en effet être augmentées en cas d'hépatite infectieuse en raison d'une production accrue d'anticorps. La production d'anticorps a été démontrée lors d'infestations répétées chez le rat albinos de l'espèce *Rattus norvegicus* qui ont mis en évidence une augmentation progressive des anticorps circulant anti-*Capillaria hepatica*. Le développement des larves et de la fibrose septale n'est cependant pas affecté par cette réaction immunitaire (GOMES *et al.*, 2006). Ceci a conduit à l'élaboration d'un test par immunofluorescence chez l'Homme (voir infra).

c. Diagnostic post-mortem et histopathologique

Chez les rongeurs, nous distinguons trois phases : la phase aiguë, la phase chronique et enfin la phase de dégénérescence.

Phase aiguë (lésions rarement retrouvées)

Les hépatites parenchymateuses nécrosantes sont caractérisées par des lésions macroscopiques généralement aiguës, se traduisant :

- soit par une congestion et une hypertrophie diffuse du foie, donnant ainsi un aspect en « peau d'orange » de sa surface,
- soit sous la forme de foyers de nécrose disséminés de répartition aléatoire, sans superposition régulière avec la topographie des lobules (FONTAINE, 2006).

L'hyperplasie des canaux biliaires est très souvent présente lors d'atteinte hépatique de type hépatite (HEBERT, 2006).

Contrairement aux rats, l'hépatomégalie se retrouve quasi-systématiquement chez les souris lors l'infestation à *Capillaria hepatica* (LUTTERMOSER, 1938b).

Phase chronique (lésions les plus fréquentes)

Les hépatites granulomateuses sont fréquentes. Dans le cas d'une capillariose hépatique, les lésions macroscopiques sont généralement fermes et de couleur jaune pâle (1-5 mm) et réparties de façon aléatoire à la surface du foie (MOWAT *et al.*, 2009). Il est important de faire la distinction avec des lésions de pseudotuberculose dues à *Yersinia pseudotuberculosis*, affection également très fréquente chez les rongeurs qui servent de réservoir, et dont les granulomes sont centrés sur des amas bactériens et non des œufs de parasites. Le diagnostic différentiel comprend également des lésions tuberculeuses à *Mycobacterium sp.*, moins fréquentes, qui se distingueront néanmoins par leur taille plus volumineuse et l'atteinte d'autres organes (FONTAINE, 2006).

A l'examen histopathologique, plusieurs populations cellulaires peuvent être mises en évidence au sein des granulomes : au centre, on observe des macrophages simples, épithélioïdes ou des cellules géantes alors que la périphérie se compose de lymphocytes, de plasmocytes et de granulocytes éosinophiles. L'ensemble est limité par une couronne de fibroblastes.

Phase de dégénérescence (cas les plus sévères)

Les lésions de cirrhose se développent comme des complications de lésions qui altèrent très sévèrement l'architecture du foie. Les zones du parenchyme détruit présentent une fibrose inflammatoire ; les hépatocytes qui subsistent tentent de compenser la perte tissulaire par une hyperplasie. La circulation sanguine étant inefficace, les pertes cellulaires s'accroissent au fur et à mesure de l'évolution de la cirrhose.

Les foyers hyperplasiques forment de larges nodules de coloration jaune ou rouille en raison d'une stéatose plus ou moins accompagnée d'hémosidérose. Les zones de fibrose sont rétractées, blanchâtres et indurées (FONTAINE, 2006).

Durant cette phase, il est également possible de mettre en évidence des foyers de régénération nodulaires (RESENDES *et al.*, 2009). Une centaine de jours après l'infection chez le rat, les lésions focales semblent diminuer de taille et sont fréquemment calcifiées alors que la fibrose septale est plus marquée et parfois associée à des zones de régénération du parenchyme hépatique (DE SOUZA *et al.*, 2000).

Chez l'Homme, l'autopsie révèle également une hépatomégalie associée à une hépatite granulomateuse et une fibrose (RESENDES *et al.*, 2009) mais également une splénomégalie ainsi qu'une néphromégalie bilatérale (PIZZI *et al.*, 2008). Le diagnostic différentiel inclut les infections à *Toxocara canis*, *Fasciola hepatica*, *Echinococcus granulosus* ou *multilocularis*.

De façon tout à fait ponctuelle, une glomérulonéphrite membraneuse a été observée à la fois chez l'Homme et chez le rat musqué infestés par *Capillaria hepatica*. Aucun lien n'est à ce jour établi (BORUCINSKA *et al.*, 1997).

En conclusion, l'examen histopathologique est le seul permettant d'obtenir un diagnostic de certitude soit par biopsie du vivant de l'animal, soit lors d'un prélèvement nécropsique. On retiendra la triade suivante chez l'Homme : fièvre persistante, hépatomégalie et leucocytose éosinophilique (JUNCKER-VOSS *et al.*, 2000).

D. Pronostic, traitement et prophylaxie

Globalement, le pouvoir pathogène de *Capillaria hepatica* chez les rongeurs est considéré comme faible bien que certains cas aient été mortels notamment chez les rats. L'espérance de vie peut cependant être réduite de 5 à 10 % (RESENDES *et al.*, 2009).

Chez l'Homme, la capillariose hépatique est une affection rare. Cependant, elle peut s'avérer grave et mortelle. Sur les 40 cas répertoriés jusqu'à aujourd'hui, environ la moitié a été diagnostiquée par biopsie hépatique et l'autre moitié à l'autopsie (JUNCKER-VOSS *et al.*, 2000).

Jusqu'à récemment, la seule méthode diagnostique permettant de détecter *Capillaria hepatica* était l'analyse histologique de biopsies hépatiques.

Une technique de détection précoce par immunofluorescence indirecte, ayant déjà montré des résultats encourageants, a été décrite par JUNCKER-VOSS *et al.*, 2000. Cependant, elle n'a pas été à ce jour généralisée ou commercialisée.

Traitement prophylactique

Quatre molécules anthelminthiques de la famille des benzimidazolés ont prouvé leur efficacité pour prévenir la ponte de *Capillaria hepatica* dans le foie de souris de laboratoire nouvellement infestées (CHEETHAM et MARKUS, 1991) :

- *Mébandazole* : 3,13 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours
- *Albendazole* : 30 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours
- *Oxfendazole* : 12,5 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours
- *Fébantel* (pro-benzimidazolé) : 30 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours

Les doses indiquées ci-dessus sont les doses minimales inhibitrices.

Traitement symptomatique de la fibrose septale

La pentoxifylline est connue pour inhiber la synthèse du collagène ainsi que son dépôt, activer les cellules de Küpffer et diminuer la formation de tissu conjonctif et de TNF- α sérique (Tumor Necrosis Factor). L'évaluation semi-quantitative de l'étendue de la fibrose septale chez des rats (*Rattus norvegicus*) infestés par *Capillaria hepatica* a démontré que la pentoxifylline (utilisée généralement dans le cas de réactions allergiques chez le chien et le chat (SCHAER, 2006)), réduit considérablement le développement des lésions de fibrose lorsqu'elle est administrée par voie intrapéritonéale. En revanche, la vitamine A n'a aucun effet. Le gadolinium (produit de contraste utilisé chez le chien et le chat, HARVEY *et al.*, 2002), a montré les mêmes résultats que la pentoxifylline. Il doit cependant être administré avant l'apparition de la fibrose septale, c'est-à-dire en tant que traitement prophylactique (DE SOUZA *et al.*, 2000).

Aucun traitement efficace n'est répertorié à l'heure actuelle. Cependant, d'après l'étude de CHEETHAM et MARKUS, 1991, le mébandazole reste le traitement prophylactique de choix pour les personnes exposées.