

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 07 octobre 2024

Par Ines ZEMMOUR

Contribution au diagnostic biologique de la Neurocysticercose en France

Thèse dirigée par le Professeur Hélène YERA

Examineurs :

Mme le Professeur Sylvie ROGEZ, PU-PH, Bactériologie-Virologie-Hygiène, Faculté de Pharmacie, Université de Limoges

M. le Professeur Bertrand COURTIOUX, Doyen de la Faculté de Pharmacie, Université de Limoges

M. le Professeur Pierre-Marie PREUX, PU-PH, Faculté de Médecine, Université de Limoges

Mme le Docteur Marie-Fleur DURIEUX, PH, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Limoges



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 octobre 2024

Par Ines ZEMMOUR

Contribution au diagnostic biologique de la Neurocysticercose en France

Thèse dirigée par le Professeur Hélène YERA

Examineurs :

Mme le Professeur Sylvie ROGEZ, PU-PH, Bactériologie-Virologie-Hygiène, Faculté de Pharmacie, Université de Limoges

M. le Professeur Bertrand COURTIOUX, Doyen de la Faculté de Pharmacie, Université de Limoges

M. le Professeur Pierre-Marie PREUX, PU-PH, Faculté de Médecine, Université de Limoges

Mme Le docteur Marie-Fleur DURIEUX, PH, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Limoges



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle (*) Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David (*) Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Aux membres du mon jury,

Madame le Professeur **Sylvie ROGEZ**,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre accompagnement au cours de mon internat. Votre bienveillance et vos conseils avisés m'ont été précieux à chaque moment où j'en ai eu besoin. Veuillez recevoir l'expression de mon respect et de mon entière reconnaissance.

Monsieur le Professeur **Bertrand COURTIoux**,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de mon jury de thèse. Je suis également reconnaissante pour votre lecture avisée et vos futurs retours éclairés sur mon travail. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma grande gratitude.

Monsieur le Professeur **Pierre-Marie PREUX**,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience et votre point de vue épidémiologique sur ce sujet. Pour l'attention que vous porterez à mon travail, veuillez recevoir mes sincères remerciements.

Au Docteur **Marie-Fleur DURIEUX**,

Je te remercie pour l'enthousiasme avec lequel tu as accepté de faire partie du jury de ma thèse. Je suis également reconnaissante pour la compassion, l'écoute et la pédagogie dont tu as toujours fait preuve ainsi que pour ton immense gentillesse à mon égard.

À ma directrice de thèse,

Madame le Professeur **Hélène YERA**,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre précieux soutien tout au long de cette expérience de thèse. Votre expertise, vos conseils éclairés et votre disponibilité ont été des piliers essentiels dans la réalisation de ce travail. Travailler sous votre direction a été une expérience enrichissante et inspirante, dont je garderai des souvenirs précieux. Merci infiniment, pour votre soutien indéfectible et votre mentorat précieux. C'est avec une profonde gratitude que je termine cette étape de ma vie académique, sachant que j'ai eu la chance de bénéficier de votre guidance exceptionnelle.

Aux membres du service de Parasitologie-Mycologie,

Docteur **Etienne HERAULT**,

Merci pour tes enseignements et pour tes relectures toujours minutieuses de mes diaporamas. Merci aussi pour ta joie et ta bonne humeur à chaque fois.

À Mickael, Vicky et Mickael,

Je tiens à vous adresser mes sincères remerciements pour votre aide technique tout au long de cette thèse. Votre efficacité et votre gentillesse ont grandement facilité mes démarches pour ce travail de thèse.

À Hélène Bressy, Annabelle et Valérie

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux lors de mon stage en parasitologie-mycologie. Ce fut une expérience enrichissante qui m'a permis de plonger dans l'univers fascinant des parasites et des champignons. Votre passion pour la parasitologie et la mycologie a été une source d'inspiration pour moi.

Ensemble, vous formez une équipe exceptionnelle.

À tous mes collègues,

Merci à l'équipe du centre de prélèvement, je tiens à vous remercier pour votre bienveillance et votre bonne humeur.

Docteur **Marine DUPONT**, merci pour tes précieux enseignements, de l'hématologie à la virologie, sans oublier les prélèvements infectieux. Tu as su m'apprendre avec patience et bienveillance tous les gestes essentiels en biologie.

Un grand merci à tous **les biologistes de Bactériologie, Virologie et Hygiène** pour votre formation précieuse. Vous m'avez ouvert les portes du monde fascinant de l'infectiologie, qui est aujourd'hui une véritable passion pour moi. Je tiens également à remercier toutes les techniciennes, techniciens et secrétaires.

Aux membres du Laboratoire du CH de Guéret,

Merci à tous les biologistes, **Docteur Odile SEVIN, Docteur Yohan DARRIEUX, Docteur Aurélie GEORGAIS, Docteur Juliette ROUX, Docteur Batiste SIMONET**, un grand merci pour votre dévotion à ma formation ainsi que pour votre sympathie, qui m'ont permis de m'intégrer facilement dans le service et d'apprécier d'autant plus la biologie polyvalente. Je n'oublierais jamais ce stage.

Merci aux techniciens, techniciennes et secrétaires, j'ai passé 6 petits mois à vos côtés incroyables. Merci à **Saida, Oumaima, Stéphanie, Aurélia et Margaux**.

À mes co-internes,

Lucie, Je tiens à te remercier pour tous les moments partagés, pour tes encouragements constants et pour ta foi en moi. Tu es devenu un véritable soutien pour moi. Et bien que notre internat touche à sa fin, je sais que notre amitié continuera de grandir, peut-être même par-delà les frontières, jusqu'au royaume des chats et là-haut dans le nord.

Manon, je voulais te dire un énorme merci pour ces années qu'on a passées ensemble en tant que co-interne et co-présidentes du tutorat. Même si on vient d'horizons différents, toi du

sud et moi du nord, j'ai adoré découvrir ton univers. Même si tu n'as pas encore réussi à me transmettre ta passion du ski, je reste ouverte à cette possibilité dans le futur !

Emilien, je te remercie pour ton sens de l'humour ! Tu as vraiment su mettre de la bonne humeur dans nos journées à l'hôpital. Le monde a besoin de plus de gens comme toi, capables de mettre un peu de joie dans le quotidien. Merci à l'intermittent du spectacle !

Cassandra, je te remercie pour ton soutien et ton accompagnement précieux depuis le tout début de notre rencontre en tant que baby interne. Que nos chemins se croisent à nouveau dans nos parcours professionnels respectifs, et que notre amitié perdure au-delà des murs de l'hôpital.

Lalla Chainez, merci de m'avoir fait rire pendant 6 mois, même à Guéret. À nos repas à l'internat, je pense que nous sommes prêtes pour ouvrir un restaurant, future chef cuisto. A ton futur mariage avec...

Marie-Sarah, Alix, Franck à nos week-ends au ski, à mes innombrables chutes, et à tous nos repas partagés en dehors de l'internat. Merci pour votre bonne humeur et nos fous rires dans le BDI.

Tom, merci à toi, le grand professeur de bactériologie ! Plus sérieusement, j'ai vraiment apprécié tous les semestres passés ensemble. Tu es une personne exceptionnelle, drôle, mature, et franchement, tu es tout simplement notre super-héros Thor de la bactério !

Thibaut, Lucas à nos débuts d'internat ensemble, à nos repas à thème et à toutes les bêtises que nous avons pu faire en garde en baby interne.

Anissa, Charlotte, Chloé, merci les filles pour votre incroyable bonne humeur et notre belle rencontre. J'espère que nos chemins se recroiseront dans nos carrières respectives. Vous êtes des personnes en or, et je suis contente de vous avoir rencontrées !

Selena, Sarah Decheiver, Nisrine, Augustin, Alice, je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour ces années inoubliables que nous avons partagées ensemble. Nos midis à l'internat, vos parties de baby-foot interminables, nos pauses café et nos longs débats sans fin dans le bureau resteront gravés dans ma mémoire comme des moments précieux. **Sarah Nass**, merci, tu as été là pour répondre à mes questions, me conseiller et me guider dans les méandres du monde de la biologie.

À mes co-interne de BVH, **Flavien, Benoit, Audrey, Valentin** et **Ludivine**, merci pour ces six derniers mois passés ensemble. Entre nos quiz du midi, les minutes culture et le bacteria-game.

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

À mes amis,

Samia, depuis le collège, nous avons grandi ensemble. Nos voyages ont été le théâtre de moments inoubliables, de fous rires interminables et de souvenirs qui resteront gravés dans nos mémoires pour toujours. De nos escapades à Oman, en passant par l'Espagne, jusqu'à nos périples au Cap-Vert, au Portugal, en Turquie. Chaque voyage a été une aventure unique,

teintée de complicité et de partage. Que notre amitié continue de grandir et de s'épanouir, enrichissant nos vies de moments précieux et de souvenirs magiques.

Kaw et Hodalah, à nos longues heures passées dans les BU, jusqu'à nos aventures récentes lors de nos voyages. Votre amitié, votre soutien et nos échanges fructueux ont enrichi mes années d'études. Chaque discussion, chaque débat et chaque moment partagé ont contribué à façonner mes idées et ma vision du monde.

À ma famille,

A mes frères et sœurs, je voulais juste vous dire à quel point vous êtes géniaux. Vous êtes les meilleurs frères et sœurs du monde (MDR). On a traversé tellement d'épreuves ensemble, et chaque fois, on en est sortis plus forts, plus unis que jamais. Notre relation est spéciale et indescriptible. On a cette connexion unique qui fait qu'on se comprend sans même se parler, qu'on rit des mêmes bêtises. Je voulais juste vous dire merci. Merci d'être vous, merci d'être là. Je vous aime du plus profond de mon cœur, et je sais qu'on sera toujours là les uns pour les autres, quoi qu'il arrive.

A Rayane, merci pour tout, vraiment. Depuis le premier jour, tu as su me faire sourire, et ça n'a pas changé. Merci pour ton soutien, ta patience quand j'en avais besoin et surtout pour être toujours à mes côtés. J'ai tellement hâte de voir ce que l'avenir nous réserve, entre nos voyages, nos projets, et tous ces moments simples mais précieux. Tu rends tout meilleur, et je suis tellement chanceuse de partager ma vie avec toi (et notre petite Nami).

A ma deuxième mère, **Nora**, merci pour tous tes précieux conseils et tes bons plans, passés et futurs. Ta bonne humeur contagieuse et tes talents de négociatrice hors pair font de toi une belle-mère vraiment cool. Merci d'être toujours là, avec ton énergie positive.

Ma maman, je souhaite profiter de cette opportunité pour t'adresser un message rempli d'amour et de gratitude. Le chemin qui m'a mené jusqu'à cette thèse, jusqu'à ce moment de réussite, est le reflet de ton dévouement, de ton amour et de ton soutien indéfectible. Alors, je voudrais te dire merci. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ton amour inconditionnel, pour ta patience et ta compréhension. Cette thèse est dédiée à toi, à ton amour infini, à ta force incroyable qui m'a guidé à chaque étape de ce parcours. Je t'aime plus que les mots ne puissent le dire, maman.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AVC : Accident vasculaire cérébral

CCH : Cochin

CDC : Center for Disease Control

CI : Contrôle interne

Cox1 : Cytochrome c oxydase 1

Ct : Cycle Threshold – Cycle seuil

CHU : Centre-Hospitalo-Universitaire

dNTPs : désoxyribonucléosides triphosphates

ELISA : Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay

EPS : Examen Parasitologique des Selles

et al. : et collaborateurs

HD : Hôte définitif

HI : Hôte intermédiaire

HTIC : Hypertension intracrânienne

IL-2 : Interleukine-2

IC : Intervalle de confiance

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IRM : Imagerie par résonance magnétique

J.-C. : Jésus Christ

LCS : Liquide cérebrospinal

LMG : Limoges

MF : Metacestode Factor

NCC : Neurocysticercose

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Pb : paires de base

PCR : Polymerase Chain Reaction

SNC : Système nerveux central

TDM : Tomodensitométrie

T. solium : *Taenia solium*

UNG : Uracil-DNA Glycosylase

WB : Western Blot

WHO : World Health Organization

Table des matières

Introduction.....	20
I. Le parasite <i>Tænia solium</i>	22
I.1. <i>Tænia solium</i>	22
I.1.1. Histoire du <i>Tænia</i>	22
I.1.2. Classification.....	25
I.1.2.1. Définition.....	25
I.1.2.2. Plathelminthes.....	25
I.1.2.3. Cestodes.....	25
I.1.2.4. Cyclophyllidea.....	26
I.1.2.5. Taeniidae.....	26
I.1.3. Description morphologique.....	27
I.1.3.1. Adulte.....	27
I.1.3.2. Œuf.....	31
I.1.3.3. Forme larvaire.....	32
I.1.4. Cycle biologique.....	34
I.1.5. Interaction hôte-parasite.....	36
I.2. Cysticercose et neurocysticercose.....	37
I.2.1. Épidémiologie.....	37
I.2.1.1. Amérique.....	38
I.2.1.2. Asie.....	38
I.2.1.3. Afrique.....	38
I.2.1.4. Europe.....	39
I.2.1.5. Océanie.....	39
I.2.2. Variabilité génétique.....	40
I.2.2.1. Génotype Africain.....	40
I.2.2.2. Génotype Américain.....	41
I.2.2.3. Génotype Asiatique.....	41
I.2.3. Manifestations cliniques.....	41
I.2.3.1. Signes de la neurocysticercose.....	41
I.2.3.2. Formes de la neurocysticercose.....	42
I.2.3.2.1. Forme épileptogène ou intra-parenchymateuse.....	42
I.2.3.2.2. Forme ventriculaire.....	42
I.2.3.2.3. Forme racémeuse ou sous arachnoïdienne.....	44
I.2.3.2.4. NCC spinale.....	45
I.2.3.3. Autres formes.....	46
I.2.3.3.1. Sous-cutanée.....	46
I.2.3.3.2. Musculaire.....	47
I.2.3.3.3. Cysticercose ophtalmique.....	48
I.2.3.3.4. Localisations disséminées.....	49
I.2.4. Diagnostic.....	50
I.2.4.1. Diagnostic clinique.....	50
I.2.4.1.1. Interrogatoire du patient.....	50
I.2.4.1.2. Examen du patient.....	51
I.2.4.2. Diagnostic radiologique.....	51
I.2.4.2.1. Radiographies.....	51

I.2.4.2.2. Tomodensitométrie (TDM) ou scanner	52
I.2.4.2.3. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	53
I.2.4.2.4. Autres techniques radiologiques.....	54
I.2.4.3. Diagnostic biologique	54
I.2.4.3.1. Examens biologiques non spécifiques.....	54
I.2.4.3.2. Examens parasitologiques des selles (EPS).....	55
I.2.4.3.3. Techniques immunologiques	55
I.2.4.3.3.1. Recherche d'anticorps.....	55
I.2.4.3.3.1.1. ELISA	55
I.2.4.3.3.1.2. Western-Blot	56
I.2.4.3.3.2. Recherche d'antigène.....	57
I.2.4.3.4. Technique d'amplification de l'ADN	57
I.2.4.3.4.1. PCR En temps réel.....	57
I.2.4.3.4.2. qPCR	57
I.2.4.3.4.3. Utilisation de la PCR dans le diagnostic de la NCC	58
I.2.4.4. Diagnostic anatomo-pathologique	58
I.2.4.5. Autres diagnostics.....	61
I.2.4.6. Diagnostic différentiel.....	61
I.2.4.7. Critères diagnostiques	62
I.2.4.8. Avantages et inconvénients des méthodes diagnostiques	63
I.2.4.8.1. Techniques de laboratoire.....	63
I.2.4.8.2. Techniques d'imagerie	64
I.2.5. Traitement.....	65
I.2.5.1. Traitements médicaux.....	65
I.2.5.1.1. Visée curative	65
I.2.5.1.2. Visée symptomatique	66
I.2.5.2. Traitement chirurgical	67
I.2.5.3. Stratégie thérapeutique.....	67
I.2.6. Prévention - Vaccination.....	67
I.2.6.1. Prophylaxie.....	68
I.2.6.1.1. Prophylaxie animale	68
I.2.6.1.2. Prophylaxie humaine.....	68
I.2.6.2. La vaccination	68
I.2.6.3. Le contrôle.....	68
II. Objectifs de l'étude.....	70
III. Évaluation d'une nouvelle technique de PCR cysticerose	71
III.1. Matériels et méthodes	71
III.1.1. Échantillons.....	71
III.1.1.1. Souches de <i>Tænia solium</i>	71
III.1.1.2. Échantillons de patients	71
III.1.2. PCR <i>T. solium</i>	71
III.1.2.1. Extraction de l'ADN.....	71
III.1.2.2. Mise au point de PCR	72
III.1.2.2.1. qPCR utilisant la nouvelle cible TsoIR13	72
III.1.2.2.1.1. Détermination de la cible	72
III.1.2.2.1.2. Méthode PCR en temps réel	72
III.1.2.2.2. qPCR utilisant l'ancienne cible pTsol9.....	74

III.1.2.2.2.1. Protocole Limoges.....	74
III.1.2.2.2.2. Protocole Cochin	75
III.1.2.2.3. Amplification	76
III.1.3. Comparaison des protocoles de PCR.....	78
III.1.3.1. Seuils de détection.....	78
III.1.3.2. Variabilité intra-espèce	78
III.1.3.3. Sensibilité	79
III.2. Résultats.....	79
III.2.1. Développement de la qPCR utilisant la nouvelle cible TsolR13.....	79
III.2.2. Sensibilité analytique	80
III.2.2.1. Seuil de détection en qPCR.....	80
III.2.2.2. Détection de différentes souches de <i>T. solium</i>	81
III.2.3. Sensibilité diagnostique	82
III.2.3.1. Classification des cas selon les critères Del Brutto.....	82
III.2.3.2. Détection de l'ADN parasitaire chez les patients	82
III.3. Discussion	83
IV. Enquête nationale sur les pratiques dans le diagnostic biologique de la cysticercose	86
IV.1. Matériels et méthodes.....	86
IV.1.1. Modalités de l'enquête	86
IV.1.2. Laboratoires contactés pour le diagnostic biologique de la cysticercose	87
IV.1.3. Questionnaire	87
IV.2. Résultats	87
IV.3. Discussion	89
Conclusion et perspectives	91
Références bibliographiques	93
Annexes.....	101
Serment De Galien.....	106

Table des illustrations

Figure 1 Histoire du <i>Tænia</i>	24
Figure 2 Caractères morphologiques des différents cestodes de l'homme.....	26
Figure 3 Classification du <i>Tænia solium</i>	27
Figure 4 Structure représentative d'un ténia, sur la base d'un <i>Tænia solium</i>	28
Figure 5 <i>Tænia</i> adulte	29
Figure 6 <i>Tænia saginata</i> (haut) et <i>Tænia solium</i> (bas) – adulte, détail des anneaux (x20) ...	29
Figure 7 <i>Tænia</i> - adulte	30
Figure 8 <i>Tænia solium</i> – adulte (détail du scolex armé) (X1000)	30
Figure 9 <i>Tænia solium</i> : détail du scolex de la larve cysticerque (X1000).....	31
Figure 10 Selles : <i>Tænia</i> spp. – embryophore (X100)	32
Figure 11 <i>Tænia</i> spp. - œuf libérant l'embryon hexacanthé (X100).....	32
Figure 12 <i>Tænia solium</i> : larve cysticerque – macroscopie	33
Figure 13 <i>Tænia solium</i> : larve cysticerque ouverte.....	34
Figure 14 Cycle évolutif de <i>Tænia solium</i>	36
Figure 15 Répartition mondiale de l'infection à <i>T. solium</i> en 2022	40
Figure 16 Kyste ventriculaire visualisé à l'IRM	44
Figure 17 Cysticerque racémique	45
Figure 18 Cysticerquose médullaire à l'IRM	46
Figure 19 Cysticerquose sous-cutanée : larve cysticerque de <i>Tænia solium</i>	47
Figure 20 Larves cysticerques musculaire	48
Figure 21 Un cysticerque de <i>T. solium</i> dans la chambre antérieure (a) et retiré du patient (b)	49
Figure 22 Cysticerque sous-rétinien	49
Figure 23 Corps entier montrant des images kystiques	50
Figure 24 Cysticerquose, aspect radiologique.....	51
Figure 25 Cerveau : cysticerquose – aspect radiologique (TDM)	52
Figure 26 Cysticerquose cérébrale : aspect radiologique (IRM : image pondérée en T1)	53
Figure 27 Cysticerquose cérébrale : aspect radiologique (IRM : image pondérée en T2)	54
Figure 28 Exemple de résultats positifs et négatifs	56
Figure 29 Cerveau : cysticerquose - larve cysticerque de <i>Tænia solium</i> - lésion macroscopique	58
Figure 30 Cerveau : cysticerquose - larve cysticerque (protoscolex) – macroscopie.....	59

Figure 31 Muscle : cysticerose - larve cysticerque - protoscolex (histologie, coloration PAS, X20)	59
Figure 32 Cerveau : cysticerose - larve cysticerque de <i>Tænia solium</i> (histologie, coloration HES, X100).....	60
Figure 33 <i>Tænia solium</i> : larve cysticerque (histologie, coloration HES, X100)	60
Figure 34 Biopsie cérébrale : <i>Tænia solium</i> - Double couronne de crochets à l'examen direct (sans coloration et calcofluor white)	61
Figure 35 Ile de la réunion : porc en liberté dans une ferme.....	69
Figure 36 Rotor-Gene Q	78
Figure 37 PCR d'amplification de la gamme de dilution du contrôle positif (protocole TsoIR13)	79
Figure 38 Courbe d'amplification de la gamme de dilution d'ADN du contrôle positif en PCR temps réel pTsoI9 (protocole Cochin)	81
Figure 39 Courbe d'amplification de la gamme de dilution d'ADN du contrôle positif en PCR temps réel pTsoI9 (protocole Limoges)	81

Table des tableaux

Tableau 1 Critères diagnostiques révisés et degrés de certitude diagnostique pour la neurocysticercose	62
Tableau 2 Tableau comparatif des trois méthodes (ELISA, Western Blot et PCR) en fonction de divers critères	63
Tableau 3 Tableau comparatif des techniques d'imagerie utilisées pour la détection de la NCC	64
Tableau 4 Amorces et sonde utilisées pour la PCR nouvelle cible (TsolR13)	73
Tableau 5 Composition du Mix réactionnel pour la PCR nouvelle cible (TsolR13)	73
Tableau 6 Amorces et sonde utilisées pour la PCR à Limoges.....	74
Tableau 7 Composition du Mix réactionnel pour la PCR à Limoges (LMG)	75
Tableau 8 Amorces et sonde utilisées pour la PCR à Cochin	75
Tableau 9 Composition du Mix réactionnel pour la PCR à Cochin (CCH).....	76
Tableau 10 Programme de thermocyclage utilisé pour les PCR <i>T. solium</i> Tso13R et pTso19	77
Tableau 11 Gamme de dilution de l'ADN du contrôle positif (cysticerque de porc, Madagascar, 1997)	78
Tableau 12 Moyennes et écarts-types des Ct obtenus avec la gamme de dilution du contrôle positif selon les protocoles de PCR	80
Tableau 13 Patients atteint de NCC dont les échantillons ont été testés en PCR	83
Tableau 14 : Résultat de l'enquête nationale sur le diagnostic biologique de la cysticercose	87
Tableau 15 Répartition des tests de diagnostiques de cysticercose par centre.....	88

Introduction

La neurocysticercose (NCC) est une maladie parasitaire du système nerveux central (SNC) causée par des larves de *Taenia solium* (*T. solium*) localisées dans le cerveau (1). Elle est reconnue comme la maladie parasitaire du SNC la plus courante à l'échelle mondiale, présentant des taux de prévalence marqués en Amérique centrale et du Sud, en Inde, en Asie de l'Est, en Europe de l'Est et en Afrique, à l'exception des nations à majorité musulmane (2). Les populations locales ont recours aux porcs d'élevage comme source de viande abordable et largement accessible (3). Malgré les mesures de prévention et de contrôle déployées, la maladie demeure un problème de santé majeur dans ces régions (4,5). De plus, la prévalence de cette maladie est plus élevée dans les régions en développement, où les pratiques d'assainissement et de traitement des eaux usées sont souvent insuffisantes (4).

La NCC est une cause majeure d'épilepsie parasitaire dans le monde (6), étant responsable de 30 à 50% des crises d'épilepsie dans les pays où elle est endémique (6,7). Les convulsions constituent la manifestation clinique principale dans les cas de NCC et sont décrites dans 79% des cas de patients présentant une NCC symptomatique (8). En plus des convulsions, la NCC peut également entraîner d'autres troubles neurologiques, tels que l'hypertension intracrânienne (HTIC), et troubles mentaux (9). La sévérité des symptômes peut varier en fonction de la localisation, du stade et du nombre de larves ou de kystes dans le cerveau. Avec l'augmentation de l'immigration en provenance des régions endémiques, le nombre de patients atteints de NCC augmente dans les pays où la transmission locale est faible (10).

En raison de ses présentations cliniques variées et des défis liés à l'accès aux tests de diagnostic, la NCC peut être difficile à diagnostiquer. (1). Il repose principalement sur l'utilisation de techniques d'imagerie telles que la tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui sont coûteuses et souvent peu accessibles dans les régions les plus affectées (9).

En plus des méthodes d'imagerie, des tests sérologiques dans le liquide cébrospinal (LCS), tels que l'Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) et les Western blots (WB), peuvent identifier les antigènes (Ag) de *T. solium* ou les anticorps (Ac) dirigés contre le parasite (méthode indirect) (11). Ils sont couramment utilisés pour confirmer le diagnostic de NCC chez les patients présentant des lésions cérébrales suspectes, et sont facilement accessibles, offrant ainsi des outils de diagnostic peu coûteux dans les zones d'endémie (9). Cependant, la sérologie peut manquer de spécificité (5,9,11). Lors de l'utilisation d'antigènes (Ag) bruts, des réactions croisées sont possibles avec d'autres helminthiases (telles que l'échinococcose kystique et l'hyménolépiose) (12). Il a été démontré que l'ELISA avait une spécificité inférieure à celle du WB dans le LCS (90% contre 100%) (11). De plus, 10 à 20% des individus dans les populations endémiques peuvent présenter des anticorps spécifiques dues à des infections du SNC par des kystes viables, mais cela peut également être dû à des infections en dehors du SNC, à un transfert passif de leur mère, à une exposition sans infection ou à des infections qui se sont résolues spontanément (5).

La confirmation du diagnostic peut nécessiter une biopsie cérébrale avec une identification anatomo-pathologique. Cette procédure invasive doit être utilisée avec prudence.

En ce qui concerne les techniques moléculaires, un test de réaction en chaîne par polymérase (PCR) dans le LCS est une technique sensible et spécifique pour le diagnostic de NCC (13). Elle présente également l'avantage d'être moins invasive qu'une biopsie cérébrale et moins coûteuse que l'imagerie.

Au cours de ma thèse, nous avons cherché à développer au laboratoire une nouvelle technique PCR en temps réel décrite par O'Connell, et al. (14). Puis, nous avons évalué cette nouvelle PCR à partir de quelques cysticerques de différentes origines géographiques et quelques échantillons cliniques du service de Parasitologie-Mycologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) du Limoges, sélectionnés sur la base de critères épidémiologiques, radiologiques et sérologiques de Del Brutto, et al. (15).

Dans un second temps, nous avons collecté et analysé des données biologiques sur le diagnostic de la cysticercose pendant une période de cinq ans, de 2019 à 2023, dans des laboratoires d'analyses et de biologie médicale (LABM) en France.

Cette thèse présente une étude du diagnostic biologique de la NCC dans une zone non endémique et cherche à évaluer les techniques de diagnostic disponibles.

I. Le parasite *Tænia solium*

I.1. *Tænia solium*

I.1.1. Histoire du *Tænia*

L'infection par le *Tænia solium*, dont le nom latin "tænia" signifie bande, bandeau ou bandelette, est documentée depuis l'Antiquité. L'origine du terme "tænia" remonte probablement à l'époque de Pline l'Ancien (23-79 après J.-C.)(16). La ladrerie ou cysticercose chez le porc était déjà connue dans l'Antiquité et a donné lieu à des interdictions alimentaires et religieuses, notamment dans les traditions judaïques et musulmanes. En effet, les premiers écrits sur ce parasite remontent à 2000 avant J.-C., retrouvés dans les célèbres papyrus égyptiens d'Eber, où l'existence de parasites intestinaux, notamment de vers plats, était mentionnée.

Dans l'Antiquité, Hippocrate (460-380 av. J.C.) reconnaissait déjà trois types de vers parasites chez les humains : les vers plats, les vers ronds et les "ascarides". La première catégorie se rapporte aux cestodes (ténias), dont Hippocrate décrivait la grande longueur, l'expulsion par segments et également les segments contenant des œufs (17).

Dans son ouvrage *Historia animalium*, Aristote (384-322 av. J.-C.), souvent considéré comme le père de la parasitologie, est le premier à décrire la cysticercose du porc, qu'il a nommée "rougeole du porc". Il remarque que les jeunes porcs, nourris exclusivement au lait, semblent être épargnés par cette maladie. Cette observation a été rapportée ultérieurement par Oribase (325-403) et Albert le Grand dans son ouvrage *De animalibus* (1193-1280) (18).

Un cas de cysticercose a été documenté chez une momie égyptienne datant de la période ptolémaïque (305-30 av. J.-C.) (19). En 1550, Paranolus fut probablement le premier à rapporter un cas de NCC chez l'homme, notant la présence de vésicules rondes, blanches et remplies d'un liquide clair dans le "corps calleux" d'un individu.

En 1558, Rumler fut le premier à décrire la cysticercose humaine, observant des kystes dans la dure-mère d'un épileptique lors d'une autopsie(17).

Marcello Malpighi (1628-1694), pionnier de l'anatomie microscopique, a décrit le scolex des ténias en 1681 et établi une relation claire entre les stades larvaires et adultes de *T. solium* en 1687 (20).

Rudolphi (1771-1832) a décrit 116 espèces de ténias dans son "traité des entozoaires" et nommé le stade larvaire de *T. solium* "*Cysticercus cellulosae*", en raison de sa présence dans les tissus sous-cutanés (21). En 1800, Zeder a été le premier à utiliser le terme "cysticercus", dérivé du grec "cystis" pour vésicule et "cercos" pour queue, pour décrire la larve de *tænia hydatigena*.

En 1853, Benden a été le premier à suspecter le lien entre les cysticerques et *Tænia spp.* Cependant ce fut le gynécologue allemand Freidrich Küchenmeister, en 1855 qui apporta la preuve que *Cysticercus cellulosae* était bien la forme larvaire de *T. solium* (22), en faisant ingérer, d'abord à des chiens puis à un prisonnier condamné à mort, des cysticerques prélevés sur un porc parasité, et chez qui on a retrouvé dans son intestin, après sa mort, un *tænia* adulte (23).

Cobbold, en 1864, apparaît comme le premier à attirer l'attention du danger de l'infection humaine résultant de l'infection d'œufs de *tænia*, la transmission étant possible par l'eau ou les mouches. Nieto tente en 1942 de diagnostiquer la maladie au moyen d'une réaction de fixation du complément dans le LCS (24).

Plus tard, l'imagerie médicale deviendra couramment utilisée : TDM ou scanner depuis 1978 (Rodriguez) et l'IRM depuis 1986 (25). En 1982, Diwan et Cocker-Vann adaptent la technique ELISA pour diagnostiquer la cysticercose (26).

La première intervention chirurgicale est réalisée en 1901 par Kramer Stiepen. En 1980, la thérapie a connu une avancée majeure avec l'utilisation du praziquantel (Biltricide®). Dès 1983, il a été utilisé seul ou en association avec des corticoïdes. D'autres antiparasitaires ont suivi : albendazole, flubendazole.

TAENIA

HISTOIRE

PAPYRUS ÉGYPTIEN

2000 avant J.-C.)

- Première mention de parasites intestinaux, notamment les vers plats.



HIPPOCRATE

460–380 av. J.C.

Classification des vers parasites en vers plats (cestodes), vers ronds et ascarides. Description des cestodes.



ARISTOTE

384–322 av. J.-C.

Décrit la cysticerose du porc ("rougeole du porc"), note que les jeunes porcs nourris au lait sont épargnés.



MARCELLO MALPIGHI

1628–1694

Décrit le scolex des ténias, établit la relation entre les stades larvaires et adultes de *Taenia solium*.



KÜCHENMEISTER

1855

Prouve que *Cysticercus cellulosae* est la forme larvaire de *Taenia solium* en faisant des expériences sur des chiens et des porcs.



Figure 1 Histoire du *Taenia*

Présentation personnelle à l'aide du site Biorender

I.1.2. Classification

I.1.2.1. Définition

Le « ténia du porc », *Taenia solium* Linnaeus, 1758 est une espèce de vers plats appartenant au règne animal, à l'embranchement des Plathelminthes, à la classe des Cestodes, à l'ordre des Cyclophyllidea, et à la famille des Taeniidae (27). Ce parasite joue un rôle crucial dans la santé humaine, étant responsable du taeniasis et de la cysticercose. Les Taeniidae sont des parasites des mammifères, qui ont des carnivores pour hôtes définitifs (HD) et des herbivores comme hôtes intermédiaires (HI).

I.1.2.2. Plathelminthes

L'embranchement des Plathelminthes, comprenant les vers plats, se caractérise par une symétrie bilatérale, prenant un aspect subcylindrique, foliacé, rubané, et l'absence de cavité coelomique dont les organes sont inclus au sein d'un tissu mésenchymateux (28). Leur corps aplati favorise la diffusion des gaz respiratoires et des nutriments. Ils disposent d'un système digestif généralement ramifié, avec un unique orifice : la bouche, située ventralement ou subventralement, et un pharynx souvent particulier. Leur système nerveux ganglionnaire comprend un cerveau et deux chaînes longitudinales reliées par des plexus. Ils ne possèdent ni appareil respiratoire ni appareil circulatoire. Les plathelminthes peuvent être hermaphrodites ou avoir des sexes séparés, et leur reproduction peut être soit sexuée soit asexuée. (28).

I.1.2.3. Cestodes

La classe des Cestodes, communément appelés ténias, appartenant à l'embranchement des Plathelminthes, regroupe des vers plats de deux ordres principaux :

- Cyclophyllidae : *Taenia* spp, *Echinococcus* spp *Hymenolepis* spp
- Pseudophyllidae : *Dibothriocephalus* spp (ex *Diphyllobotrium* spp)

Ce sont des Plathelminthes endoparasites de l'intestin de vertébrés. Ils sont caractérisés par un corps allongé et segmenté en proglottis, dépourvu de système digestif fonctionnel. Ces parasites sont souvent spécifiques à un hôte particulier, avec un cycle de vie complexe impliquant généralement des hôtes intermédiaires. Le scolex, partie antérieure du corps, est équipé de crochets et de ventouses pour l'attachement à la paroi intestinale de l'hôte. Chaque segment renferme un organe reproducteur hermaphrodite dont la maturation se fait progressivement le long des proglottis, d'avant en arrière. La reproduction, souvent par fécondation croisée, aboutit à la libération d'œufs dans l'environnement par les proglottis matures (29).



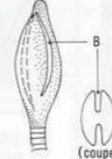



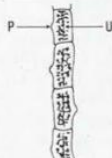


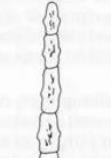


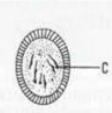

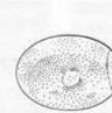

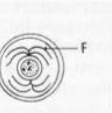

Nom	<i>Taenia saginata</i>	<i>Taenia solium</i>	<i>Diphyllobothrium latum</i>	<i>Dipylidium caninum</i>	<i>Hymenolepis nana</i>	<i>Hymenolepis diminuta</i>
Répartition géographique	Cosmopolite	Cosmopolite	Europe du Nord	Cosmopolite	Afrique du Nord	Italie Amérique du Sud
Longueur	6-8 m	6-8 m	2-10 m	0,15-0,40 m	0,10-0,25 m	0,30-0,70 m
Scolex V : ventouse R : rostre B : bothridie						
Anneaux P : pore génital U : utérus						
Œuf C : crochet F : filament						
Taille	50 µm	40 µm	80 × 50 µm	40 µm	50 × 60 µm	70 µm
Forme	Ovale	± Arrondie	Ovale	Arrondie	Arrondie	Arrondie
Couleur	Marron	Marron	Jaune clair	Jaune clair	Incolore	Incolore
Coque interne	Epaisse (4-5 µm) striée	Epaisse (5-6 µm) striée	Mince operculée	Lisse	Fine, avec deux mamelons	Lisse, mamelon inconstant
Contenu	Embryon hexacanthé	Embryon hexacanthé	Cellules vitellines	Embryon hexacanthé	Embryon hexacanthé	Embryon hexacanthé
Délai d'apparition dans les selles	3 mois	3 mois	45 jours	20 jours	20 jours	15 jours

Figure 2 Caractères morphologiques des différents cestodes de l'homme

Source Hôpital Cochin, P. Bourée - Revu Francophone des laboratoires

I.1.2.4. Cyclophyllidea

L'ordre des Cyclophyllidea, au sein de la classe des Cestodes, présente des spécificités notables, comprenant des proglottis hermaphrodites, un scolex équipé d'organes d'attachement tels que des crochets et 4 ventouses, ainsi qu'un cycle de vie complexe impliquant plusieurs hôtes spécifiques (30).

I.1.2.5. Taeniidae

La famille des Taeniidae, au sein de l'ordre des Cyclophyllidae, regroupe trois espèces pathogènes de l'homme :

- *Taenia saginata* : tenia du bœuf (cosmopolite, dont France métropolitaine) (3)
- *Taenia solium* : ténia du porc (Amérique du sud et centrale, Asie, Afrique)
- *Taenia asiatica* : tenia du porc (uniquement retrouvé en Asie)

Actuellement, 42 espèces sont décrites au sein du genre *Taenia* (31).

Elles se caractérisent par la segmentation en proglottis, chaque segment contenant des organes reproducteurs mâles et femelles, et possèdent un scolex ventosé et des pores génitaux latéraux alternes. Le scolex, partie antérieure du corps, est souvent spécialisé avec des structures d'attachement, telles que des crochets et des ventouses, permettant au parasite de s'ancrer solidement à la paroi intestinale de l'hôte définitif. Le cycle de vie des Taeniidae implique généralement plusieurs hôtes, avec des larves infectant des mammifères herbivores en tant qu'hôtes intermédiaires, tandis que les adultes résident dans le tractus intestinal des carnivores, souvent les hôtes définitifs (32).

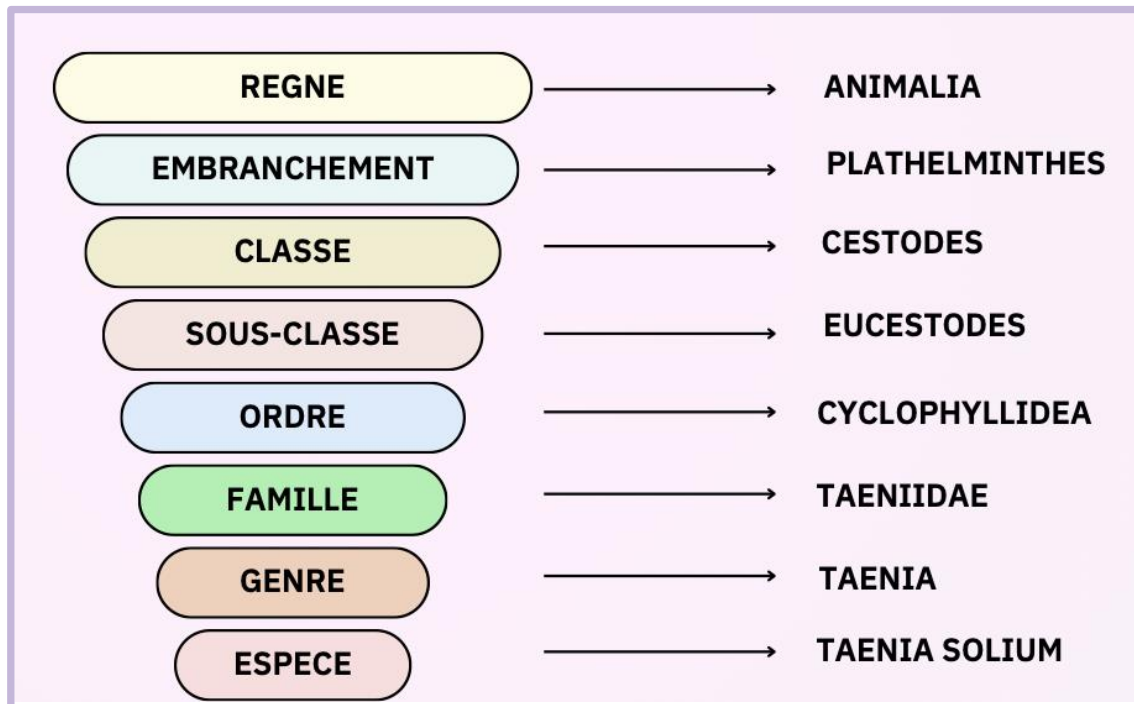


Figure 3 Classification du *Taenia solium*

Présentation personnelle à l'aide du site Biorender

I.1.3. Description morphologique

I.1.3.1. Adulte

La forme adulte de *T. solium*, le ténia du porc, est un ver plat segmenté de 2 à 10 mètres de longueur (33), retrouvé dans l'intestin grêle de l'homme.

Son corps est divisé en 3 parties, à savoir la tête ou scolex, le cou, et le tronc ou corps constitué d'anneaux ou proglottis. La tête, de forme globuleuse et quadrangulaire, mesure environ 1 mm de diamètre et est dotée de 4 ventouses arrondies lui permettant de se fixer à la muqueuse de l'intestin grêle de l'homme. Elle présente également un rostre court portant une double couronne de 20 à 30 crochets, alternant entre gros (160 à 180 µm) et petits crochets (110 à 140 µm), d'où le nom de "tænia armé". Chaque crochet est constitué de trois éléments caractéristiques des Taeniidae : le manche, la lame et la garde. Le cou, quant à lui, est grêle et court, donnant naissance aux anneaux. Enfin, le tronc ou corps, composé d'anneaux ou

proglottis. Au début de la croissance du ténia, ces segments sont plus larges que longs, mais à mesure qu'ils se développent, ils deviennent plus longs que larges. Chaque proglottis contient le système nerveux, l'appareil excréteur, ainsi que les organes de reproduction. Il est caractérisé par la présence de deux lobes ovariens, d'un utérus clos dépourvu d'orifice de ponte, et d'une dizaine de ramifications utérines épaisses et dendritiques, le tout entouré d'un amas de glandes testiculaires permettant la reproduction hermaphrodite. Chaque proglottis renferme entre 30 000 et 50 000 œufs (34).

Les proglottis matures, localisés à l'extrémité postérieure, abritent les organes reproducteurs mâles et femelles. Une fois remplis d'œufs, ces proglottis matures se détachent du corps principal et sont éliminés avec les selles de l'hôte.

Concernant leur morphologie, au niveau de la microscopie, lors d'un examen parasitologique des selles (EPS) ou d'un scotch-test de Graham (ou scotch-test anal), les anneaux se caractérisent par des ramifications utérines épaisses et peu nombreuses, avec des pores génitaux alternés régulièrement.

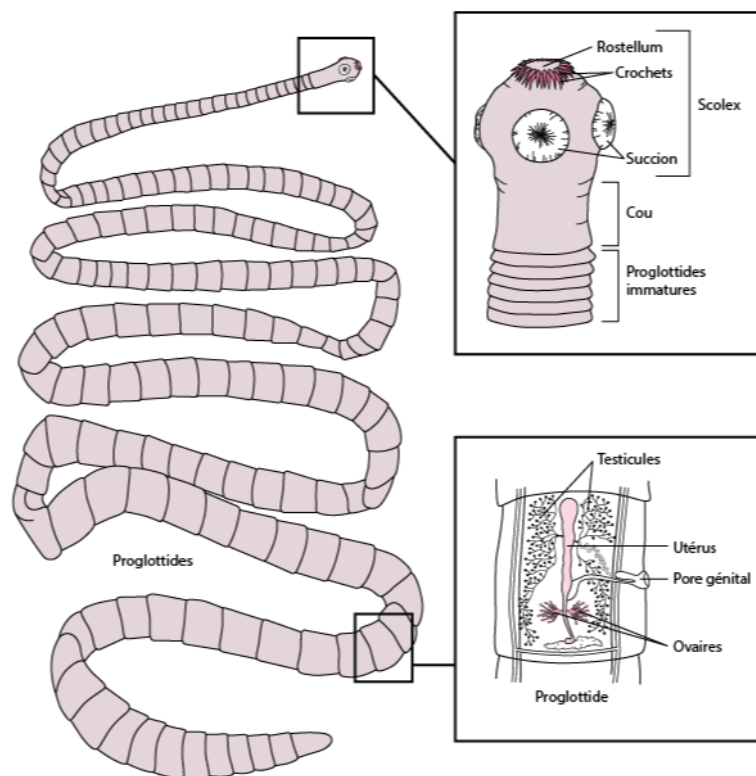


Figure 4 Structure représentative d'un ténia, sur la base d'un *Tænia solium*

Source University of Virginia – PhD Chelsea Marie

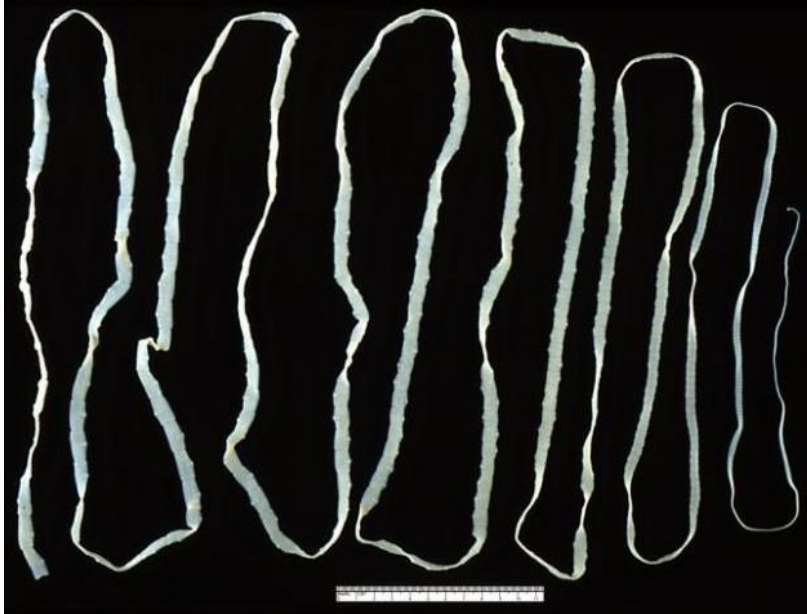


Figure 5 *Tænia* adulte

Source CDC (Center for Disease Control)

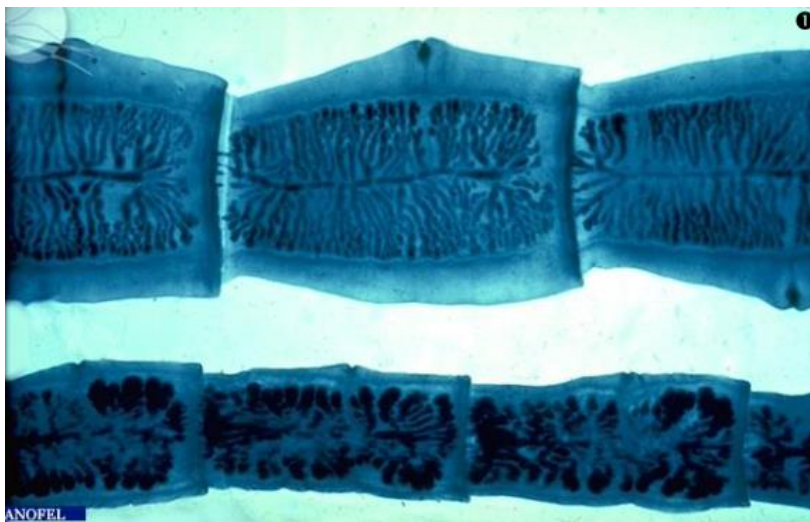


Figure 6 *Tænia saginata* (haut) et *Tænia solium* (bas) – adulte, détail des anneaux (x20)

Source Parasitologie-Mycologie – CHU – Lille – E. Dutoit



Figure 7 *Tænia* - adulte

Source Parasitologie-Mycologie – CHU – Nice/Reims – M. Gari-Toussaint

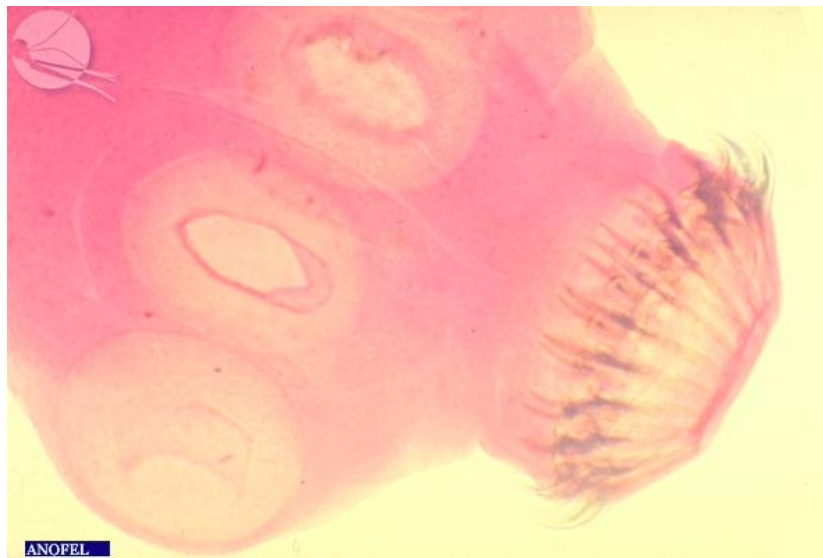


Figure 8 *Tænia solium* – adulte (détail du scolex armé) (X1000)

Source Parasitologie-Mycologie – CHU Purpan – Toulouse – J.-F. Magnaval

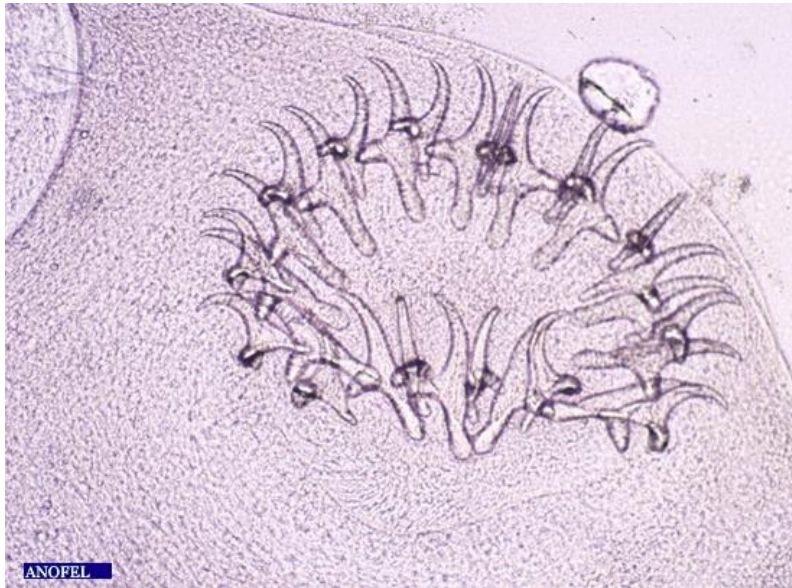


Figure 9 *Tænia solium* : détail du scolex de la larve cysticerque (X1000)

Source Parasitologie-Mycologie – CHU – Reims – D. Toubas

I.1.3.2. Œuf

Les œufs de *T. solium* sont caractéristiques et jouent un rôle crucial dans le cycle de vie du parasite. Les adultes peuvent survivre plusieurs années dans l'intestin de l'homme et produisent environ 50 000 œufs par jour (35).

Les œufs de *T. solium* sont sphériques et généralement translucides. Leur taille varie en moyenne de 30 à 40 micromètres de diamètre. Chaque œuf contient un embryophore, une coque mince et souple qui protège le contenu interne (embryon). La coque est souvent munie de petites excroissances ou de spicules, ce qui peut aider à les différencier des œufs d'autres parasites.

À l'intérieur de la coque, on trouve une structure embryonnaire appelée oncosphère ou embryon hexacanthé interne (28). L'oncosphère est équipée de petits crochets à l'extérieur, qui jouent un rôle essentiel lors du processus d'infection. Ces crochets aident l'oncosphère à perforer la paroi intestinale de l'hôte intermédiaire, souvent un porc, où ils évoluent ensuite en larves cysticerques.



Figure 10 Selles : *Tænia* spp. – embryophore (X100)

Source Parasitologie – Faculté de Médecine Necker – Paris



Figure 11 *Tænia* spp. - œuf libérant l'embryon hexacante (X100)

Source Parasitologie-Mycologie – CHU – Nice – M. Gari-Toussaint

Chez l'hôte intermédiaire, la larve hexacante (ou oncosphère), libérée de l'œuf dans le tube digestif, traverse la paroi, avant d'être entraînée dans le courant circulatoire et dispersée dans l'organisme (36).

I.1.3.3. Forme larvaire

La larve équivaut au cysticerque, étant à la fois monocéphalique et monokystique.

Les formes larvaires de *T. solium*, sont essentielles dans le cycle de vie complexe de ce parasite.

Les cysticerques se développent à partir des embryophores ingérés par l'hôte intermédiaire, souvent un porc dans le cas de *T. solium*. Initialement, les embryophores libérés dans

l'environnement contaminent les sols ou d'autres surfaces, où ils peuvent être ingérés par les hôtes intermédiaires lorsqu'ils consomment de la végétation contaminée ou de l'eau.

Une fois ingérés, les embryophores de *T. solium* libèrent des oncosphères dans l'intestin de l'hôte intermédiaire. Ces oncosphères ont la capacité de traverser la paroi intestinale et de migrer vers d'autres tissus, notamment les muscles, où elles se transforment en larves cysticerques.

Les cysticerques sont de petites structures en forme de sac, généralement de couleur blanche et translucide de 6 à 18 mm de long, remplies de liquide clair (aussi appelé « eau de roche »). Ils ont une tête équipée de crochets rétractables, qui leur permettent de se fixer fermement aux tissus de l'hôte intermédiaire. Leur corps est composé de plusieurs segments, chacun contenant des organes internes en développement.

Au fur et à mesure que les cysticerques se développent, ils forment des kystes ou des cysticerques dans les tissus de l'hôte intermédiaire, en particulier dans les muscles squelettiques. Ces kystes peuvent persister pendant des mois voire des années, ils évoluent vers la nécrose et se calcifient. Constituant une source potentielle d'infection pour l'hôte définitif, généralement un être humain, lorsque la viande contaminée est consommée.



Figure 12 *Taenia solium* : larve cysticerque – macroscopie

Source Parasitologie-Mycologie – CHU – Nice – P.Marty



Figure 13 *Taenia solium* : larve cysticerque ouverte

Source Parasitologie-Mycologie – CHU – Limoges – M-L. Dardé

Le cysticerque de *T. solium* abrite un seul scolex invaginé présentant, comme celui de l'adulte, un rostre et une double couronne de crochets. Les tissus avoisinants sont comprimés lors de la croissance de la larve. Il en résulte la cysticercose, infection de l'homme par le stade larvaire (36).

I.1.4. Cycle biologique

Le cycle de vie de *T. solium* comporte trois phases : l'œuf, la larve et l'adulte (37). Il se déroule entre deux hôtes : les humains et les porcs ; les deux servent d'hôtes intermédiaires (HI) pour la forme larvaire, mais les humains sont le seul hôte définitif (HD) pour le ténia adulte (38). L'HD est l'organisme qui porte la forme sexuée du parasite. Les HI sont essentiellement le porc domestique, mais également d'autres suidés : le sanglier (*Sus scrofa*) et le phacochère (*Phacochoerus* spp).

Les proglottis matures de *T. solium*, présents dans l'intestin grêle de l'hôte humain infecté, libèrent des milliers d'œufs qui sont excrétés dans l'environnement par les selles de l'hôte. La coque externe des œufs est fragile ; aussi, on retrouve principalement les embryophores dans les selles.

Ces embryophores, une fois dans l'environnement, contaminent les sols, les eaux et les surfaces environnantes, formant une source potentielle d'infection pour les HI.

Lorsque des porcs, en se nourrissant, ingèrent des végétaux ou des eaux contaminés, les embryophores éclosent dans leur tube digestif.

Les oncosphères, les larves mobiles libérées par les embryophores, traversent la paroi intestinale du porc et passent dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Ces embryons migrent vers les muscles striés, mais aussi dans la langue, l'œil et le cerveau, où elles se transforment en larves cysticerques (vésicules) (4).

Ces larves cysticerques se développent en kystes caractéristiques dans les muscles et atteignent leur développement complet deux mois après la contamination : conduisant ainsi à la cysticercose. La survie des cysticerques ne dépasse que quelques années, après quoi ils se nécrosent puis se calcifient. La longévité des cysticerques semble dépendre de la localisation tissulaire ainsi que de l'animal (39).

Lorsque les humains, HD, consomment de la viande de porc mal cuite contenant des cysticerques, celles-ci sont libérées dans leur tube digestif. Grâce à son scolex, la larve s'accroche à l'intestin et se développent en ténia adulte capable de se reproduire au bout de 5 à 12 semaines : c'est le taeniasis. Habituellement, l'humain héberge un seul individu adulte d'où l'appellation de « ver solitaire ».

Chaque ténia adulte résidant dans l'intestin grêle produit des proglottis ou anneaux. En devenant matures, ils sont éliminés passivement dans les selles et contiennent chacun 50 000 à 60 000 œufs (38). Le cycle est complet quand les embryophores sont retrouvés dans l'environnement après contamination par les selles humaines.

Bien que l'homme soit le seul HD de *T. solium*, le parasite se développe expérimentalement chez le hamster (40), le chinchilla (41), ou encore la souris NOD-scid (42). Le stade larvaire se développe principalement chez le porc, mais la cysticercose a également été signalée chez l'ours (43), le phoque (44), et divers mammifères. En Asie, le chien peut servir d'HI et contribue à maintenir le cycle biologique du parasite, car certaines tribus consomment sa viande (45).

Les embryophores sont aussi infectants pour l'humain se substituant ainsi au porc et devenant HI : c'est la cysticercose humaine.

Ce cycle complexe souligne l'importance des bonnes pratiques d'hygiène, de l'assainissement environnemental et de la sécurité alimentaire pour prévenir la transmission de *T. solium* entre les hôtes humains et animaux, et ainsi réduire l'incidence de la cysticercose et d'autres maladies parasitaires associées.

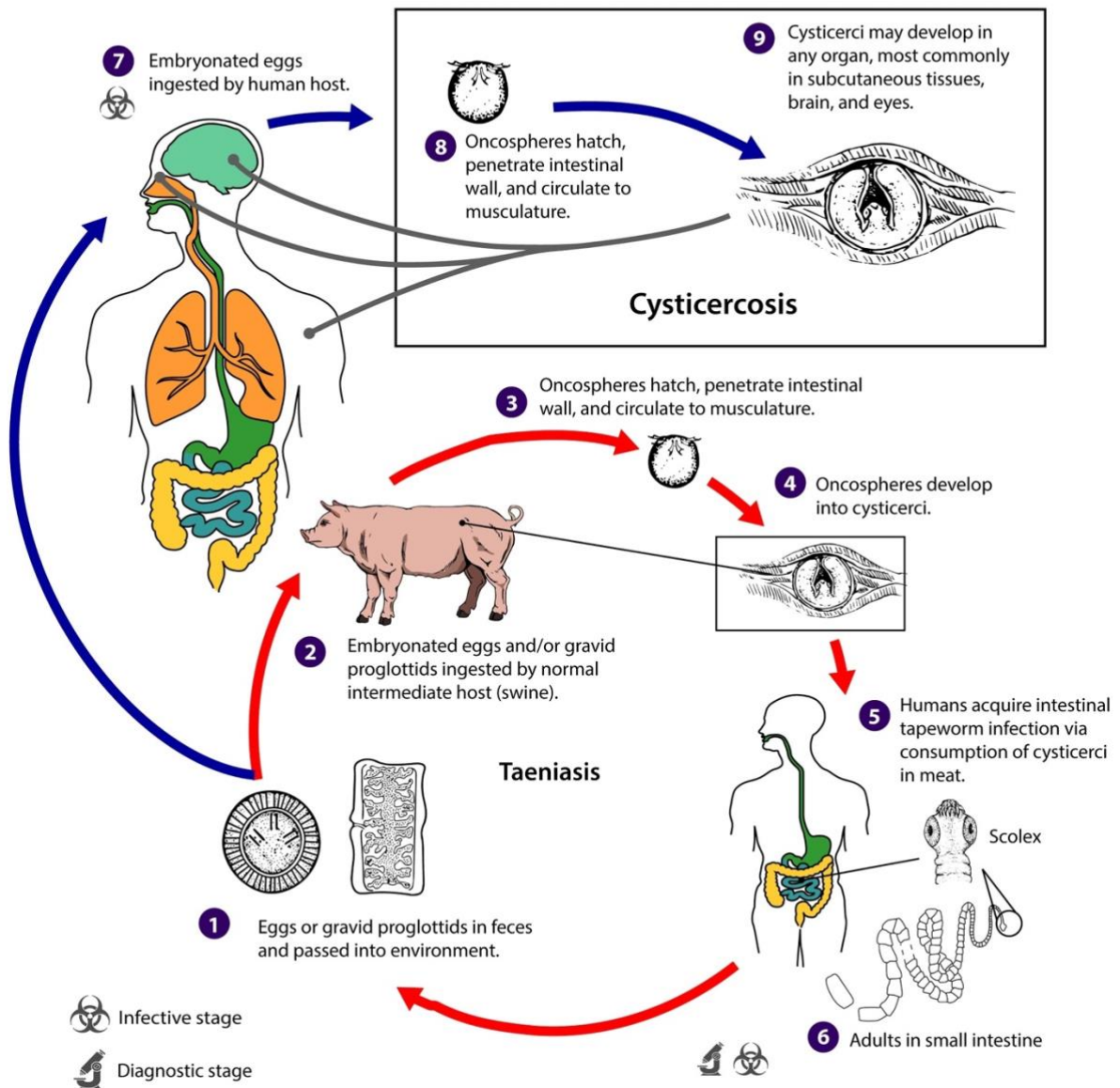


Figure 14 Cycle évolutif de *Taenia solium*

Source CDC

I.1.5. Interaction hôte-parasite

L'interaction entre l'hôte et le parasite est un aspect crucial dans la compréhension de la cysticercose. Tout d'abord, il est important de noter que le taeniasis est une maladie strictement humaine, tandis que la cysticercose peut affecter aussi bien le porc que l'humain. Cette différence fondamentale souligne la complexité des interactions entre le parasite et son hôte (46).

En ce qui concerne la réponse immunitaire de l'hôte, l'infection par les embryophores de *T. solium* entraîne une réponse humorale chez l'humain. Les immunoglobulines d'isotype G (IgG) peuvent être détectées dans le sérum et le LCS, avec une réponse en anticorps

proportionnelle à l'intensité et à la durée de l'infection (47). Des études in vitro ont démontré que les sérums de patients atteints de NCC peuvent détruire les oncosphères après addition de complément (48). Chez les animaux immunisés, la destruction des oncosphères fait appel à la voie classique du complément.

Il existe une phase de latence entre le début de l'infection et l'apparition des signes cliniques, où le parasite n'est pas reconnu par l'hôte. Les oncosphères qui parviennent à échapper aux défenses de l'hôte et se développent en métacestodes en environ huit semaines, survivant dans les tissus de l'hôte en déjouant et modulant son immunité. Un équilibre s'établit entre le métacestode vivant et son hôte (47). Les symptômes apparaissent lorsque les mécanismes de défense du parasite font défaut dans un kyste en dégénérescence ou détruit après un traitement kysticide.

Le parasite utilise différents mécanismes pour échapper à la réponse immune de l'hôte :

- 1- Il se localise préférentiellement dans des sites immunologiquement privilégiés, comme l'œil et le cerveau.
- 2- Il peut se dissimuler : en effet les antigènes du cysticerque peuvent présenter à leur surface des Ig de l'hôte.
- 3- Le parasite synthétise des Ag similaires à ceux de l'hôte, c'est le mimétisme moléculaire.
- 4- La suppression ou la déviation de la réponse immunitaire de l'hôte sont d'autres stratégies utilisées par le parasite pour se soustraire à la réponse immune.

Le tégument des larves possède la capacité de fixer les immunoglobulines de l'hôte, ainsi que d'autres protéines telles que l'albumine (comme source d'acides aminés), pour fabriquer ses propres protéines de structure (49). De plus, le parasite libère diverses molécules impliquées dans la détoxification des radicaux libres (50). L'antigène B, considéré comme principal dans la NCC, a la capacité de fixer le fragment C1q du complément, inhibant ainsi la cascade du complément autour du parasite (51). La larve libère également des cystéines protéases, induisant l'apoptose des lymphocytes de l'hôte (52).

Une autre molécule intervenant dans la modulation de l'immunité de l'hôte, le Metacestode Factor (MF), sécrétée par les métacestodes (53), inhibe les réponses immunes humorale et cellulaire, ainsi que la réaction inflammatoire autour des métacestodes. Des expériences in vitro ont montré qu'elle inhibe également la production d'interféron gamma, d'interleukine-2 (IL2) et d'IL4 (53). Dans un modèle murin, il a été observé que les stades plus avancés entraînaient une réaction de type Th2, dans laquelle le parasite favorisait la production d'éosinophiles, d'IL4 et d'IL10 (54).

I.2. Cysticercose et neurocysticercose

I.2.1. Épidémiologie

T. solium est largement répandu dans les régions où l'élevage porcin est pratiqué et où l'hygiène est précaire.

On estime qu'environ 50 millions de personnes dans le monde sont infectées par *T. solium*. La NCC provoque environ 50 000 décès chaque année (55), principalement dans les zones rurales des pays en développement. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on estime que le nombre total de personnes atteintes de NCC, qu'elles soient symptomatiques

ou asymptomatiques, se situe entre 2,56 et 8,30 millions (56). En 2010 la cysticerose a été ajoutée par l’OMS à la liste des maladies tropicales négligées.

Les discordances de prévalence entre les études, illustrent la mesure dans laquelle la NCC demeure une maladie tropicale insuffisamment étudiée, mal comprise et négligée (56).

I.2.1.1. Amérique

L'Amérique latine est considérée comme une région endémique pour *T. solium*. En effet des pays comme le Mexique, le Pérou, le Brésil et le Guatemala ont signalé des cas significatifs de cysticerose et de taeniasis. De plus en Amérique latine, on estime que 75 millions de personnes sont exposées au risque de NCC, dont 400 000 présentent des symptômes neurologiques (37).

Dans une étude clinique de patients épileptiques à Curitiba, au sud du Brésil, la NCC représentait 7,5% (57).

Aux États-Unis, l'infection par *T. solium* n'est pas endémique. Les cas de NCC y sont principalement dus à l'immigration en provenance de pays endémiques plutôt qu'à une transmission locale (58). Malgré cela, la prévalence de la NCC est de 0,2-0,6 pour 100 000 habitants dans certains États de l'ouest des États-Unis, et elle est diagnostiquée chez plus de 2% des patients qui se rendent aux urgences pour des crises d'épilepsie (59).

Cela a débuté dans les années 1980 avec une immigration massive en provenance d'Amérique latine, conduisant à une augmentation des cas dans le sud-ouest du pays. Par la suite, la maladie s'est propagée à d'autres régions avant de toucher des autochtones, qui représentent maintenant environ 5% des patients diagnostiqués. Au total, plus de 5 000 cas ont été signalés au cours des dernières années (60).

I.2.1.2. Asie

L'Inde, le Népal, la Chine et certaines régions de l'Asie du Sud-Est ont signalé des taux élevés de cysticerose et de taeniasis. Ces statistiques indiquent une propagation significative du parasite dans la région. Les pratiques d'élevage porcin et les conditions sanitaires précaires contribuent largement à cette propagation. Par exemple au Cambodge le taux est de 9,5%, et au Vietnam, il est de 5% (62). De même le porc cru est couramment consommé dans le cadre de cérémonies sacrificielles au sein des communautés Tai Dam dans le nord de la République Démocratique Populaire Lao. Les prévalences signalées de taeniasis humaine dans tout le pays varient de 0 à 14%, bien que peu d'entre eux aient été diagnostiqués de manière définitive comme étant dus à *T. solium* (63).

En Chine, Henan, à la suite d'un programme de contrôle de 6 ans, le taeniasis à *T. solium* a diminué de 90,8% et la cysticerose de 96,8% (64).

Dans l'Uttar Pradesh, en Inde, 27 des 72 sujets humains (37,5%) d'une communauté d'éleveurs de porcs présentaient des troubles intestinaux et 7 (9,7%) avaient signalé des crises d'épilepsies causées, dans trois cas, par la NCC (3).

I.2.1.3. Afrique

L'Afrique subsaharienne est également touchée par *T. solium*, en particulier dans les régions où l'élevage porcin est courant et où l'accès aux soins de santé est limité. Des pays comme le Kenya, la Zambie et le Nigéria ont signalé des cas de cysticerose et de taeniasis.

En effet Le sud de la Zambie est l'une des zones où la prévalence est la plus élevée au monde (65). Selon l'étude de Phiri et al. 2002 en Zambie, sur les 1 316 porcs examinés à l'abattoir, 143 (10,9%) étaient positifs à l'examen lingual et 217 (20,6%) étaient positifs par inspection de la viande (65).

De même à l'ouest du Cameroun, la prévalence de la cysticerose porcine est de 11%, tandis que celle du taeniasis humaine est de 0,13%, cela pose la question d'une maladie endémiques mais négligée (66).

En Afrique, les personnes atteintes de cysticerose ont un risque 3,4 fois plus élevé de développer une épilepsie (67). Cette région est propices au maintien du cycle complet de *T. solium* en raison des conditions favorables et d'autres facteurs associés à la pauvreté (68). La séroprévalence du taeniasis et de la cysticerose humaine de *T. solium* en Afrique varie de 0 à 17,25% et de 0,68 à 34,5%, respectivement (69).

Madagascar a été sélectionné par l'OMS pour piloter la lutte contre *T. solium* dans la région, mettant ainsi en lumière l'importance de l'action internationale contre cette maladie négligée (69).

L'apparition de *T. solium* et de la cysticerose en Afrique orientale et australe présente un défi sérieux pour l'agriculture et représente un risque significatif pour la santé publique (60).

I.2.1.4. Europe

En Europe, les cas sont plus sporadiques qu'ailleurs en raison de meilleures conditions sanitaires globales et de contrôles vétérinaires réguliers, souvent obligatoires. Les régions les plus touchées sont l'Europe de l'Est (Russie, Roumanie, Pologne, Yougoslavie, Hongrie) et la péninsule ibérique, bien que ces zones ne soient pas considérées comme endémiques.

Ces données mettent en évidence l'importance de la surveillance continue, de la sensibilisation et de la mise en œuvre de mesures de contrôle pour réduire la charge de morbidité associée à *T. solium* dans le monde. Dans les pays développés, où l'inspection des viandes et l'élevage des animaux sont l'objet de contrôles stricts, le complexe taeniasis /cysticerose humaine endémique a quasiment disparu. En effet, les cas de cysticerose peuvent être le fait retrouvé chez les migrants ou chez les expatriés, ce qui souligne l'importance des mesures de prévention, telles que le dépistage ou la sensibilisation des voyageurs, pour limiter la propagation de la maladie. Cela aide à empêcher la réintroduction du cycle de transmission dans des régions où il a été éradiqué (46).

I.2.1.5. Océanie

L'Océanie est comme l'Europe relativement préservée.

En Papouasie, Irian Jaya (Indonésie), près de la capitale locale de Wamena, 8,62% (5/58 individus) de la population locale se sont révélés porteurs de *T. solium* adulte (70).

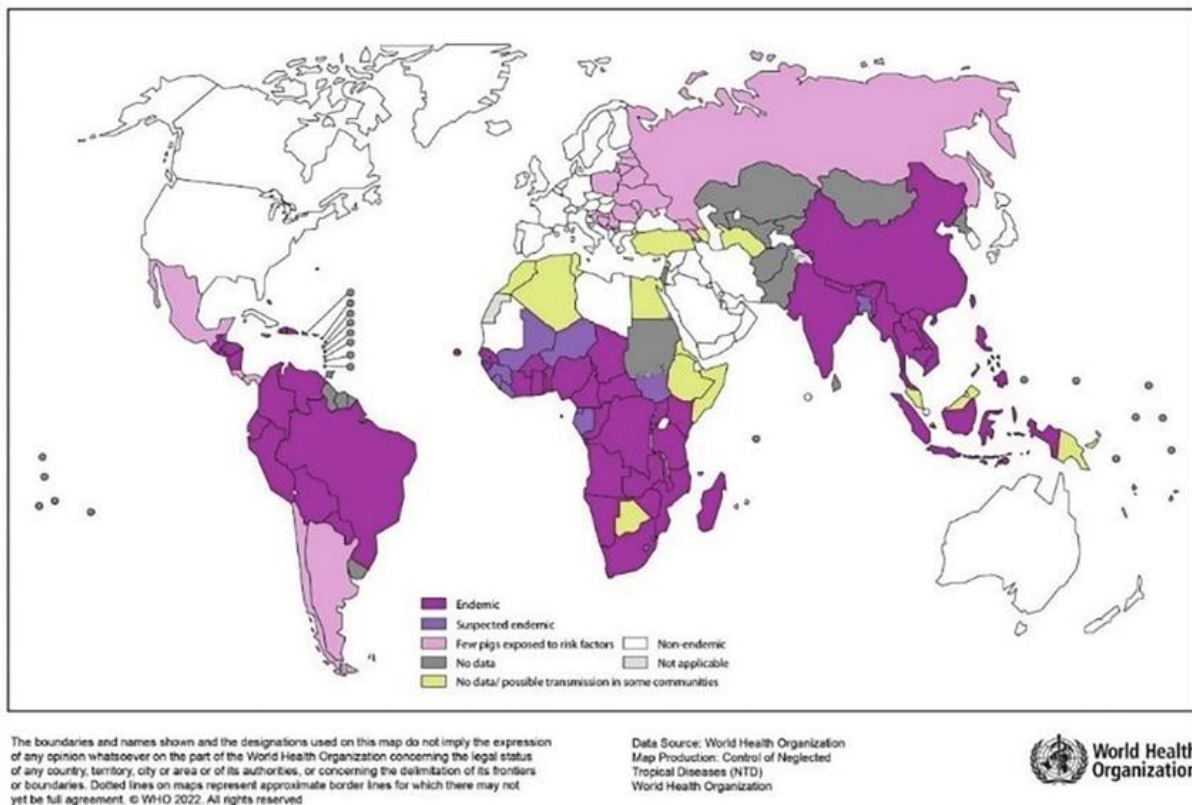


Figure 15 Répartition mondiale de l'infection à *T. solium* en 2022

Source World Health Organization WHO

I.2.2. Variabilité génétique

Les études phylogénétiques révèlent l'origine de la diversité des espèces, l'histoire des interactions entre les hôtes et leurs parasites, ainsi que la répartition géographique de ces complexes hôte-parasite (71). La variabilité génétique de son génome mitochondrial est liée à l'origine géographique du spécimen (71).

Les séquences d'ADN mitochondrial de *T. solium* ont été entièrement analysées. L'examen complet des gènes de la sous-unité 1 de la cytochrome c oxydase (*cox1*) (1620 pb) et du cytochrome b (1068 pb) de *T. solium* a permis de mettre en évidence 2 génotypes (45). Le premier regroupe les séquences asiatiques tandis que les séquences d'Amérique latine forment un groupe avec les séquences africaines (72). On a estimé que ces deux génotypes ont émergé il y a 25 000 à 160 000 ans (45).

I.2.2.1. Génotype Africain

Ce génotype est principalement trouvé en Afrique subsaharienne, avec une présence notable dans des pays comme le Mozambique, l'Ouganda et le Cameroun.

Le génotype africain de *T. solium* présente des séquences de *cox1* et de la sous-unité 1 de la NADH déshydrogénase (*nad1*) distinctes (73), avec des haplotypes spécifiques qui diffèrent des haplotypes trouvés en Asie et en Amérique.

Plus récemment, selon une étude de Jimenez et al. (2022) (72) une subdivision du génotype afro-américain en deux sous-groupes a été identifiée : l'un concerne les pays d'Afrique de l'Est, et l'autre ceux d'Afrique de l'Ouest. La présence de marqueurs génomiques du sous-lignage

de l'Afrique de l'Est dans les génomes américains suggère un lien entre c'est deux régions, qui pourrait remonter à la traite des esclaves entre le Mozambique portugais et les Amériques (72).

À Madagascar, où ils coexistent de manière sympatrique, des cas de croisements entre les génotypes afro-américain et asiatique ont été identifiés (74).

I.2.2.2. Génotype Américain

Ce génotype est prévalent en Amérique latine, particulièrement au Mexique, au Pérou, au Brésil et en Colombie.

Les isolats américains montrent une variabilité limitée par rapport aux génotypes asiatiques, mais ils sont distincts du génotype africain. Les séquences du gène *cox1* des isolats américains sont proches de celles du génotype asiatique, suggérant une dispersion plus récente ou des échanges génotypiques entre ces régions.

Les génotypes afro-américains pourraient être issus de vagues de dispersion plus récentes, liées à des événements historiques comme le commerce transatlantique, la colonisation et l'introduction de pratiques agricoles basées sur l'élevage de porcs (45).

I.2.2.3. Génotype Asiatique

Ce génotype est le plus diversifié génétiquement et est largement répandu en Asie, notamment en Inde, en Chine, en Corée du Sud, au Japon, et en Asie du Sud-Est.

Les séquences des gènes mitochondriaux, en particulier le gène *cox1*, montrent une plus grande diversité au sein des isolats asiatiques. Des études ont révélé plusieurs haplotypes uniques à cette région. Le génotype asiatique est souvent caractérisé par des substitutions nucléotidiques spécifiques qui ne se retrouvent pas dans les génotypes africain et américain.

Le génotype asiatique est souvent considéré comme la lignée ancestrale de *T. solium*, ayant potentiellement été dispersé vers d'autres régions via les migrations humaines et le commerce de porcs (75).

I.2.3. Manifestations cliniques

I.2.3.1. Signes de la neurocysticercose

Les manifestations cliniques de la NCC peuvent varier considérablement, allant d'une infection totalement asymptomatique à une maladie grave pouvant conduire au décès.

Les caractéristiques cliniques de la NCC dépendent de plusieurs facteurs, notamment le nombre, le type, la taille, la localisation et le stade de développement des cysticerques, ainsi que de la réponse immunitaire de l'hôte contre le parasite (76). Il est important de noter que les manifestations cliniques de la NCC ne dépendent pas de la viabilité du parasite et peuvent survenir pendant ou après le processus inflammatoire, causé par la présence de formes vivantes ou mortes, dégénérées ou calcifiées dans le parenchyme nerveux. L'épilepsie est le symptôme le plus fréquent, se manifestant en moyenne deux à cinq ans après l'infection, mais parfois jusqu'à trente ans après (60).

Les signes de la NCC sont divers. Les crises convulsives surviennent chez 70 à 90% des patients (76). Les premières crises sont souvent liées à un kyste actif, tandis que l'épilepsie chronique est associée à des granulomes calcifiés, les kystes en cours de dégénérescence étant les plus épileptogènes (77). Les manifestations cliniques de la NCC les plus fréquentes sont des convulsions, HTIC, des déficits neurologiques (16%). La NCC est également responsable de plus de 50% des cas d'épilepsie tardive dans les pays en développement (46).

D'autres signes de la NCC comprennent des céphalées, une obstruction de la circulation du LCS (hydrocéphalie) (environ 60%), entraînant une HTIC (12%) accompagnée d'une hémiparésie, de crises d'épilepsie partielles ou d'autres signes neurologiques focaux. En cas d'hydrocéphalie secondaire à une méningite cysticercotique, le taux de mortalité est élevé (50%) (76). D'autres manifestations cliniques incluent un syndrome méningé et un accident vasculaire cérébral (AVC). Les troubles cognitifs et les troubles psychiatriques (anxiété, hallucination) peuvent également être observés (37).

I.2.3.2. Formes de la neurocysticercose

La présentation clinique diffère entre une maladie parenchymateuse (au sein du tissu cérébral) et une atteinte extra-parenchymateuse, le plus souvent dans les espaces sous-arachnoïdiens, les ventricules et la colonne vertébrale. Cependant, il n'est pas rare de trouver des patients présentant plusieurs lésions concomitantes de NCC de diverses formes, localisations et stades (37).

I.2.3.2.1. Forme épileptogène ou intra-parenchymateuse

Cette forme est la plus courante, présente dans 80% des cas (78) et est associée à un meilleur pronostic. Les lésions sont généralement uniques ou peu nombreuses, bien délimitées et situées dans les hémisphères cérébraux. Les symptômes associés sont extrêmement variés, mais les signes moteurs, les crises convulsives et les déficits neurologiques sont les plus fréquents.

En effet, les cysticerques se trouvent principalement dans le cortex ou à la jonction de la substance grise et de la substance blanche. L'infection dans les ganglions basaux, les pédoncules cérébraux ou le cervelet est moins fréquente. Par ailleurs, la réaction inflammatoire péri-kystique est beaucoup moins marquée que dans les localisations méningées. Toutefois, il est rare, mais possible, d'observer une HTIC, due à la présence de kystes provoquant un effet de masse (79).

I.2.3.2.2. Forme ventriculaire

L'atteinte ventriculaire, considérée comme une forme maligne de la NCC (76), représente environ 15 à 20% des NCC (80). Le quatrième ventricule est le site le plus fréquemment touché par rapport aux autres ventricules (81). Néanmoins, on peut constater la présence de larves dans d'autres régions ventriculaires telles que les ventricules latéraux, le troisième ventricule et l'aqueduc de Sylvius.

La présence d'un kyste ventriculaire mobile peut entraîner une hydrocéphalie aiguë intermittente, caractérisée par des céphalées, des vertiges, une raideur de la nuque, un

œdème papillaire, des nausées, des vomissements et des périodes de perte de conscience rapidement résolutive, suivies de longues périodes asymptomatiques. Ces symptômes sont provoqués par un mouvement rotatoire brusque de la tête, ce que l'on appelle le syndrome de Brun (82).

Les oncosphères pénètrent dans les cavités ventriculaires par les glomérules des plexus choroïdes, qui sont richement vascularisés (83). Les larves de petite taille peuvent alors migrer dans tout le système ventriculaire, y compris l'aqueduc de Sylvius, à travers les forams de Monroe et de Magendie. Cette migration peut entraîner un blocage de l'écoulement du LCS, entraînant ainsi une hydrocéphalie aiguë avec une HTIC.

Lorsque le kyste meurt, il provoque une réaction inflammatoire secondaire à la libération de substances antigéniques par la larve, ce qui entraîne une épendymite granulomateuse. Cette réaction inflammatoire peut même entraîner la fixation du kyste aux parois ventriculaires. L'augmentation de la pression intracrânienne due à l'hydrocéphalie peut se produire si l'épendymite se situe au niveau de l'aqueduc de Sylvius. Les patients peuvent alors présenter un développement plus chronique de la maladie (84).

La clinique de la maladie dépend de la taille du parasite, de sa localisation et de la présence éventuelle d'une épendymite granulomateuse (85). Les kystes localisés dans les ventricules latéraux entraînent généralement un syndrome d'HTIC, qui peut être associé à des signes focaux résultant de la compression des structures adjacentes (86). Les patients atteints de cysticercose du troisième ventricule se plaignent généralement de céphalées progressives et de vomissements, dus au développement de l'obstruction, ou peuvent présenter des pertes de conscience brutales dues à une hydrocéphalie aiguë (87). Enfin, les kystes localisés dans le quatrième ventricule peuvent également causer des hydrocéphalies subaiguës, pouvant être associées à des signes de dysfonctionnement des noyaux cérébraux secondaires à la compression du quatrième ventricule.

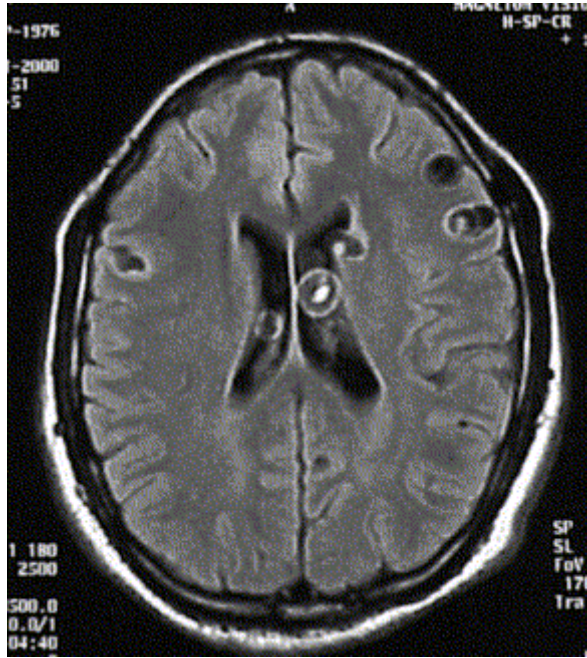


Figure 16 Kyste ventriculaire visualisé à l'IRM

Source : Garcia H.H., Del Brutto O.H doi: 10.1016/j.jns.2016.11.045

I.2.3.2.3. Forme racémeuse ou sous arachnoïdienne

La forme racémeuse est bien moins fréquente et de mauvais pronostic. Elle peut apparaître soit sous forme d'un kyste unique, ou plus fréquemment sous forme de kystes de taille variable arrangés en « grappe de raisin » (88).

Malgré sa grande taille, le kyste provoque peu de réaction inflammatoire, mais on observe un effet de masse important, causant une HTIC avec hémiparésie, crises comitiales partielles et d'autres signes neurologiques focaux. En revanche, lorsqu'il est logé au niveau de la base du crâne, il provoque une intense réaction inflammatoire granulomateuse avec un épaissement des leptoméninges.

De manière concomitante, on observe des manifestations d'artérite sévère comprenant une endo et une péri-artérite (prolifération endothéliale et nécrose hyaline). Ces artérites, observées au voisinage des kystes, peuvent être responsables d'AVC hémorragiques ou ischémiques (89).

Les nerfs crâniens exposés à l'épaississement des leptoméninges peuvent également donner des réactions inflammatoires péri-neuronales. Environ 50 à 60% des cas présentent une obstruction de l'écoulement du LCS, entraînant une hydrocéphalie, une HTIC progressive et un taux de mortalité de 20% (90). Des paralysies des nerfs crâniens et des syndromes chiasmatiques sont également observés par compression des nerfs crâniens dans l'exsudat inflammatoire de la face ventrale du cerveau (91).

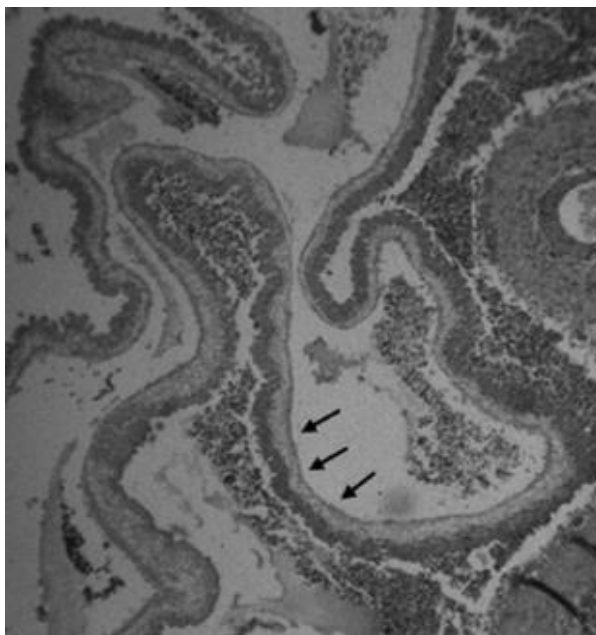


Figure 17 Cysticerque racémique

Source O.H. Del Brutto, et al. / Journal of the Neurological Sciences 372 (2017) 202–210

I.2.3.2.4. NCC spinale

C'est une forme rare qui représente moins de 5% des cas. Au niveau de la moelle épinière, dans 1 à 3% des cas, la larve se loge, soit en intra-médullaire (92), soit en extra-médullaire (93), cas le plus fréquent. Les kystes intra-médullaires sont plus courants au niveau de l'épine thoracique.

En ce qui concerne les kystes extra-médullaires (NCC leptoméningée), ils sont souvent une extension d'une NCC racémeuse qui a migré depuis les citernes basales. Isolés ou multiples, ces kystes peuvent s'étendre tout le long du canal spinal (94). Les cellules nerveuses subissent alors des modifications sous l'effet conjugué du processus inflammatoire et de la compression mécanique exercée par les kystes. Les signes cliniques incluent des douleurs radiculaires et des déficits moteurs subaigus et progressifs, tels qu'une paraparésie progressive et des dérangements sphinctériens.

Dans l'espace intra-médullaire, les kystes proviennent de la migration hémotogène des larves. Cela se manifeste par une myélopathie accompagnée de paraplégie, voire de quadriplégie sensitivomotrice et/ou de dysfonctionnements sphinctériens.

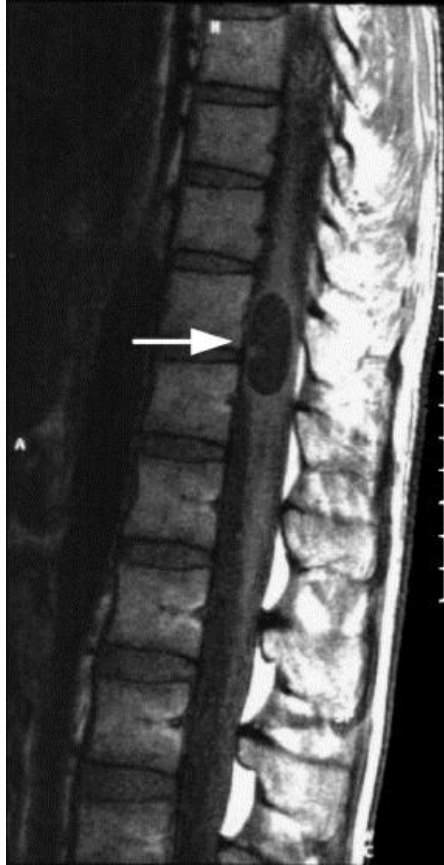


Figure 18 Cysticercose médullaire à l'IRM

Source Osvaldo M. Takayanagui O.M et Odashima N.S doi: 10.1016/j.parint.2005.11.016

I.2.3.3. Autres formes

I.2.3.3.1. Sous-cutanée

La cysticercose sous-cutanée se caractérise par de petits nodules, dont la nature est révélée par biopsie (95). Ces nodules d'une taille comprise entre 1 et 2 cm de diamètre, généralement localisés sur les bras, le dos ou le torse, sont mobiles et indolores. Progressivement, ils deviennent gonflés et inflammatoires, pour ensuite évoluer naturellement vers la calcification, pouvant être détectés sur des radiographies.

Finalement, ces nodules disparaissent progressivement en quelques mois ou quelques années.

La localisation cutanée des cysticerques est assez rare (<3%). Elle est plus souvent décrite en Afrique et en Asie, et est beaucoup plus rare en Amérique latine.

Elle doit faire rechercher une autre localisation (36).



Figure 19 Cysticercose sous-cutanée : larve cysticerque de *Tænia solium*
 Source Parasitologie-Mycologie – CHU – Limoges – B. Bouteille
 Parasitologie-Mycologie – Hôpital Avicenne – Bobigny

I.2.3.3.2. Musculaire

La cysticercose musculaire se caractérise par la localisation des cysticerques dans le muscle strié, ce qui est très fréquent. Cette condition évolue spontanément vers la calcification et est souvent découverte de manière fortuite lors de radiographies des parties molles.

Typiquement, elle se présente sous forme de calcifications ellipsoïdes, ressemblant à des grains de riz, qui suivent les faisceaux musculaires, principalement au niveau des cuisses et des bras. Même après plusieurs années de suivi radiographique, environ 75% des patients atteints de NCC montrent encore des calcifications musculaires (96).

Bien qu'elles soient le plus souvent asymptomatiques, des myalgies peuvent être observées, ainsi qu'un tableau similaire à une myosite avec des douleurs et un œdème musculaire pendant la phase aiguë de la maladie.

Le muscle cardiaque est une localisation occasionnelle des cysticerques, rencontrée chez environ 5% des patients (97), mais reste généralement asymptomatique. Cependant, dans de rares cas où la charge parasitaire est importante, elle peut entraîner une pseudohypertrophie cardiaque.



Figure 20 Larves cysticerques musculaire

Source eANOFEL

I.2.3.3.3. Cysticercose ophtalmique

Les localisations oculaires, bien que moins fréquentes que les atteintes cérébrales (représentant 1 à 3% de toutes les infections), sont considérées comme plus graves. *T. solium* est le parasite intra-orbitaire le plus fréquent (98).

Les larves se développent soit au niveau des annexes, des muscles extra-oculaires, des paupières, des conjonctives ou de l'orbite (représentant 20-25% des cas), soit de manière plus fréquente au niveau du globe oculaire (75-80% des cas) : vitrée, rétine, iris, cristallin, chambre antérieure (99). Les cysticerques demeurent actifs et subissent des transformations constantes dans le vitré ou l'humeur aqueuse.

Dans le globe oculaire, la localisation vitréenne est la plus fréquente (100), où la larve est retrouvée flottant librement dans l'humeur vitrée ou dans l'espace sous-rétinien.

La localisation sous-rétinienne est aussi une forme fréquente de localisation intra-oculaire. Lorsque le kyste est situé au pôle postérieur, il entraîne une baisse de l'acuité visuelle. Le trouble visuel est fonction du degré de dommage aux tissus rétiniens ou au développement d'uvéite chronique (101). Certains cas de baisse d'acuité visuelle ont également été attribués à une NCC causant un œdème papillaire, une hydrocéphalie ou une compression du chiasma optique (102).

En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers des complications inflammatoires majeures, entraînant des œdèmes rétiniens, des hémorragies, des vascularites, des cataractes, une hypertension, un glaucome, une chorioretinite et un décollement rétinien.

La localisation orbitaire peut entraîner un strabisme ou une exophtalmie (rétro-oculaire). La localisation conjonctivale est la plus fréquente des atteintes annexielles, avec une évolution vers un accroissement progressif et la possibilité de fissuration. Enfin, la localisation intramusculaire entraîne un trouble oculomoteur responsable de diplopie, pouvant imiter une paralysie des nerfs crâniens (103).

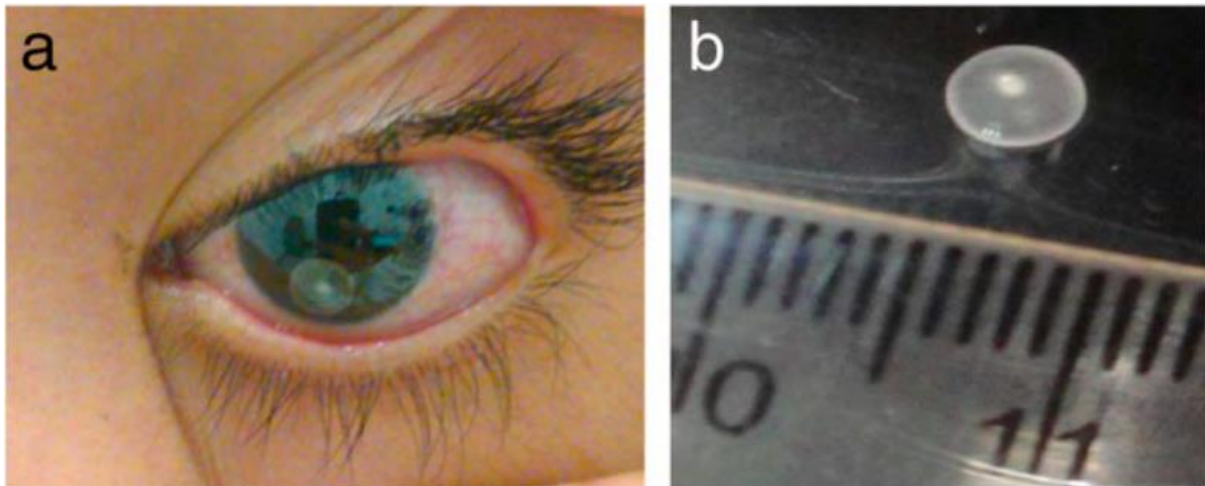


Figure 21 Un cysticerque de *T. solium* dans la chambre antérieure (a) et retiré du patient (b)

Source Kadek Swastika K.

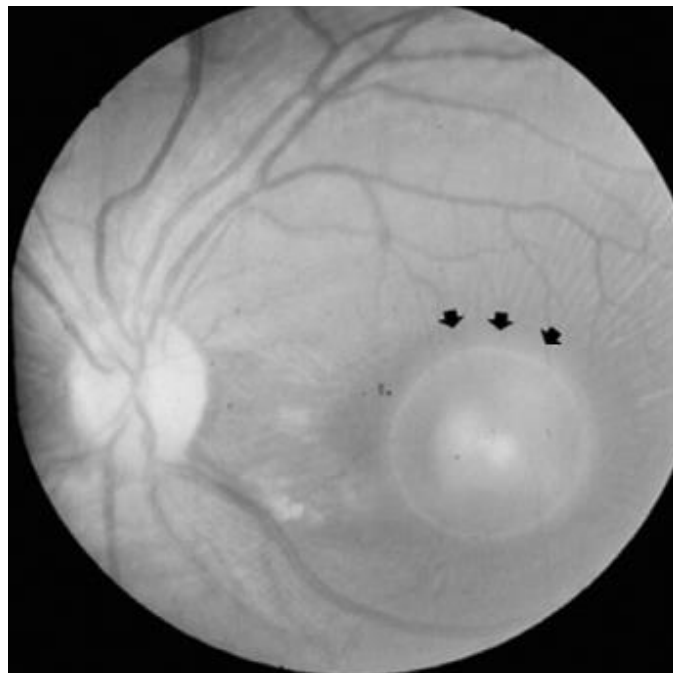


Figure 22 Cysticerque sous-rétinien

Source O.H. Del Brutto, et al. / Journal of the Neurological Sciences 372 (2017) 202–210

Aspect typique d'un cysticerque sous-rétinien (pointes de flèches).

I.2.3.3.4. Localisations disséminées

L'infestation en dehors du SNC se produit chez l'homme mais est généralement sous-estimée (37). Cependant, de manière exceptionnelle, les cysticerques peuvent se localiser au niveau hépatique, provoquant une insuffisance hépatocellulaire avec hypertension portale (104).

Des formes disséminées se caractérisent par la présence d'images kystiques dans tout le corps, des muscles de la tête aux pieds, ainsi que dans les hémisphères cérébraux et la moelle épinière (46).

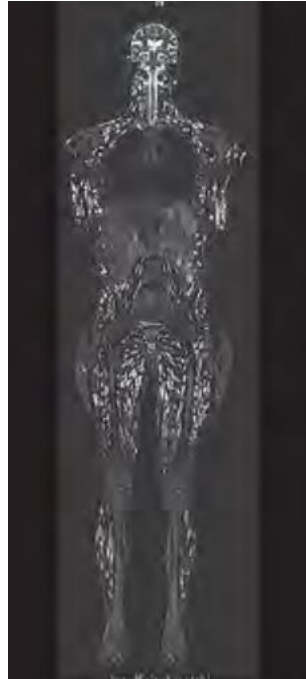


Figure 23 Corps entier montrant des images kystiques

Source Khandpur S et al. Extensive disseminated cysticercosis.
Indian J Dermatol Venereol Leprol 2014; 80(2): 137-40.

I.2.4. Diagnostic

La NCC est de diagnostic difficile. Les manifestations cliniques sont polymorphes et peu spécifiques, les examens complémentaires parfois peu contributifs. Le diagnostic de la NCC sera posé sur un faisceau d'arguments cliniques, épidémiologiques, radiologiques et biologiques.

I.2.4.1. Diagnostic clinique

I.2.4.1.1. Interrogatoire du patient

Le contexte épidémiologique est examiné en prenant en compte divers facteurs tels que l'itinéraire géographique du patient, les conditions sanitaires de son environnement, sa proximité éventuelle avec des élevages porcins, son régime alimentaire incluant la consommation possible de viande crue ou insuffisamment cuite, ainsi que la consommation de végétaux mal lavés, entre autres.

Les antécédents médicaux et familiaux sont également pris en considération, y compris les infections à *Tænia*, les cas d'épilepsie, les épisodes de céphalées, ainsi que la présence éventuelle de nodules sous-cutanés ou musculaires.

I.2.4.1.2. Examen du patient

Un examen complet est effectué, comprenant un examen neurologique approfondi et la palpation des téguments à la recherche de nodules sous-cutanés ou musculaires. De plus, un examen ophtalmologique est réalisé pour détecter d'éventuels troubles de la vision, un œdème papillaire ou des localisations cysticerquiennes. Il est déconseillé de mettre en place un traitement antiparasitaire avant cet examen en raison du risque d'inflammation locale importante et de lésions oculaires irréversibles induites par la mort du parasite.

Ces tests, bien que peu spécifiques, sont complétés par des examens supplémentaires qui permettent éventuellement de poser le diagnostic de NCC."

I.2.4.2. Diagnostic radiologique

L'imagerie cérébrale, en l'absence de prélèvement biologique, joue un rôle crucial dans la confirmation d'une suspicion de NCC en révélant la nature et le site des lésions parenchymateuses. De plus, elle permet d'exclure d'autres hypothèses diagnostiques, telle qu'une tumeur maligne. Ainsi, la neuro-imagerie est devenue la pierre angulaire du diagnostic de NCC, étant donné que la confirmation histologique est généralement impossible.

I.2.4.2.1. Radiographies

Les radiographies, offre la possibilité d'identifier facilement les granulomes calcifiés ainsi que les kystes viables ou en dégénérescence (105). Cette capacité permet un diagnostic rapide, même dans les pays disposant de ressources limitées.

L'examen radiographique des parties molles peut montrer des calcifications après 3 à 5 ans d'infection (formations allongées de 1 à 2 cm sur 0,8cm).



Figure 24 Cysticercose, aspect radiologique

Source Parasitologie — J-F. Pays

Calcifications sous-cutanées, les cysticerques sont reconnaissables par leurs formes en grain d'avoine (15x7-8mm) (36).

I.2.4.2.2. Tomodensitométrie (TDM) ou scanner

La TDM est l'examen de choix dans l'exploration de la cysticercose cérébrale. En général, elle est plus largement disponible et, dans la plupart des cas, suffisante pour la mise en évidence de la NCC. La TDM a une sensibilité et une spécificité supérieures à 95% dans le diagnostic de la NCC.

La TDM est l'examen réalisé en urgence pour visualiser les formes parenchymateuses de la NCC. Elle permet de visualiser la plupart des kystes et des calcifications, et d'évaluer les réactions inflammatoires péri lésionnelles et les contraintes mécaniques (ischémie, hydrocéphalie).

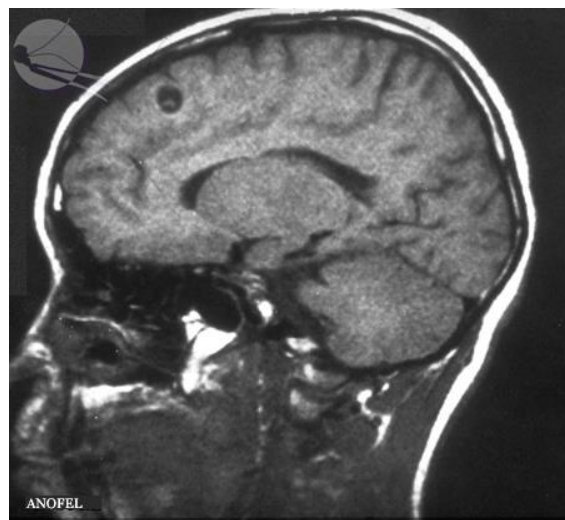


Figure 25 Cerveau : cysticercose – aspect radiologique (TDM)

Source Parasitologie-Mycologie – CHU – Nice – M. Gari-Toussaint

La lésion est arrondie, hypodense, sans prise de contraste périphérique. On distingue une petite opacité centrale correspondant au scolex unique de la larve de *T. solium* (36). La mise en évidence de ce scolex au sein d'une lésion kystique par la neuro-imagerie est considérée comme un critère absolu pour le diagnostic de NCC.

La TDM représente, avec l'imagerie par IRM, l'examen para clinique de choix pour assurer le diagnostic et le suivi des patients ; elles permettent de distinguer les diverses localisations (parenchymateuse, intra-ventriculaire, sous-arachnoïdienne) et de suivre l'évolution biologique du parasite.

Cet examen est plus performant que l'IRM quand les lésions comportent des calcifications ; néanmoins, la TDM est moins discriminante dans les formes ventriculaires et sous-arachnoïdiennes, à cause du faible écart de densité entre le parasite et le LCS (106). La TDM est adaptée à la détection des kystes calcifiés (107) tandis que l'IRM permet d'établir la localisation et le stade avec une précision accrue (25).

I.2.4.2.3. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM cérébrale, en plus de fournir des informations supplémentaires sur la réponse inflammatoire environnante et la stadification des kystes, est considérée comme la technique la plus précise pour évaluer le degré d'infection, la localisation et le stade évolutif des parasites. Cette précision est due à sa sensibilité accrue pour détecter les petits kystes, les kystes intra-ventriculaires, cérébelleux, oculaires, ainsi que ceux proches des os du crâne, les lésions de la base du crâne (avec rehaussement des leptoméniges) (108), les kystes spinaux, les kystes des noyaux cérébraux, ainsi que ceux de la fosse postérieure ou des citernes basales. Par conséquent, l'IRM est particulièrement précise pour les localisations extra-parenchymateuses (109,110). Comparativement, la sensibilité de l'IRM est de 85%, tandis que celle du scanner est de 21% dans le cas de NCC extra-parenchymateuses (108,111).

Dans le cadre d'un premier épisode convulsif non fébrile et non expliqué, une TDM ou une IRM sont recommandées en première intention, lorsque l'accès à ces techniques est possible. Une approche raisonnée suggère de réaliser d'abord une TDM, suivie d'une IRM en cas de résultats non contributifs (112).

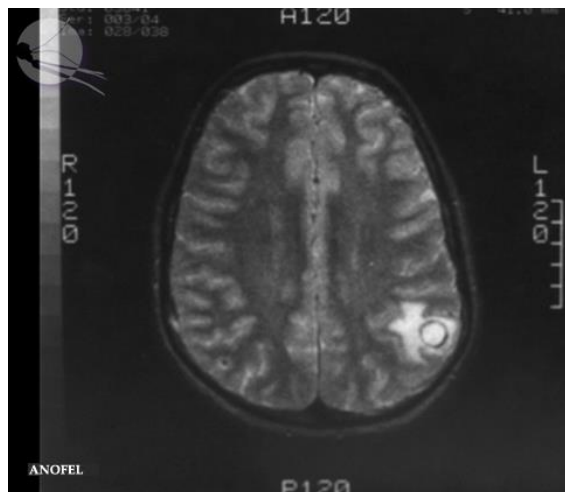


Figure 26 Cysticercose cérébrale : aspect radiologique (IRM : image pondérée en T1)

Source Service d'imagerie médicale – Nice – A. Coussement

Haitien de 13 ans avec antécédent de taeniasis. On distingue une zone pariéto-occipitale gauche liquidienne, sans signal, de 11 mm de diamètre, avec, au centre, une image hyperintense de 2-3 mm correspondant à la larve cysticerque de *T. solium* (36).

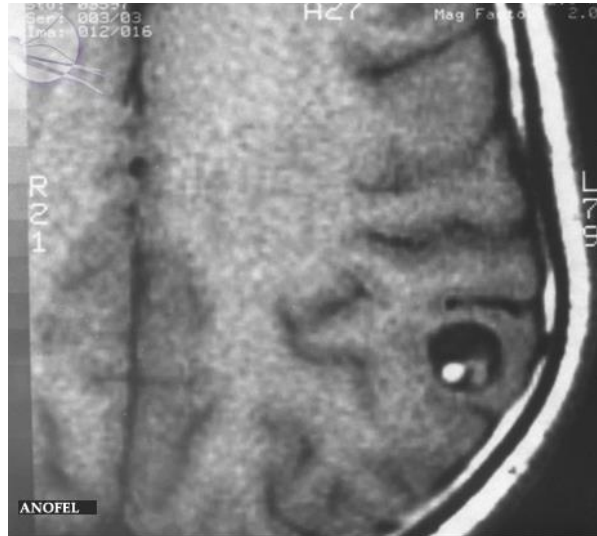


Figure 27 Cysticercose cérébrale : aspect radiologique (IRM : image pondérée en T2)

Source Service d'imagerie médicale – Nice – A. Coussement

Même patient, 3 semaines après le début du traitement par praziquantel et corticoïdes. Zone d'œdème importante et couronne hypo intense bien visible correspondant à la paroi du kyste (36).

I.2.4.2.4. Autres techniques radiologiques

La ventriculographie, utilisée pour visualiser les kystes dans les espaces péri-cérébraux. Cependant, elle est désormais presque abandonnée en raison de sa dangerosité (113). Une technique plus récente, la spectroscopie par résonance magnétique, permet de définir la nature biochimique d'un tissu vivant (114). Enfin, l'angiographie cérébrale et le doppler transcrânien sont des outils utiles pour définir l'étiologie d'une complication vasculaire.

Le PET-scan (tomographie par émission de positons) n'est pas souvent utilisé en première intention pour la NCC mais il peut fournir des informations utiles, notamment pour évaluer l'activité métabolique des lésions cérébrales (115).

L'échographie Doppler ou échodoppler orbital est un outil de diagnostic sans danger pour la cysticercose oculaire (101)

I.2.4.3. Diagnostic biologique

I.2.4.3.1. Examens biologiques non spécifiques

La numération formule sanguine (NFS) montre une certaine variation en fonction de la phase de la maladie. À la phase chronique, elle reste dans les limites de la norme. Cependant, lors de la phase aiguë, une hyperéosinophilie sanguine modérée peut être observée, atteignant jusqu'à 30% des leucocytes (2-3 G/L), bien que cet examen ne présente aucune spécificité.

En revanche, l'étude du LCS offre des indications plus intéressantes. On observe un polymorphisme cellulaire, avec un nombre variable d'éléments de 10 à 900, comprenant de

nombreux lymphocytes et monocytes, ainsi qu'une hyperéosinophilie qui apparaît principalement lors de la prise en charge précoce (103) mais qui est de bonne spécificité puisque la NCC est la première cause de méningites à éosinophiles. De plus, on note une hyperalbuminorachie modérée (0,4 à 0,6 g/L) à élevée (4 g/L), persistante sur le long terme, ainsi qu'une hyperglycorachie. Ces anomalies du LCS sont souvent associées à la phase de dégénérescence du cysticerque. Ces réactions inflammatoires méningées sont généralement plus prononcées dans la forme racémeuse de la maladie.

I.2.4.3.2. Examens parasitologiques des selles (EPS)

La recherche d'anneaux et d'œufs de *Tænia* est effectuée lors de cet examen, mais les résultats positifs sont rares ; la NCC n'étant pas fréquemment associée à un taeniasis.

I.2.4.3.3. Techniques immunologiques

I.2.4.3.3.1. Recherche d'anticorps

I.2.4.3.3.1.1. ELISA

Le principe du dosage des anticorps est le suivant : les antigènes sont fixés sur un support solide, puis le liquide biologique contenant les anticorps recherchés est déposé. Après formation de la liaison antigène-anticorps, un anticorps secondaire, conjugué à une enzyme, est ajouté. La réaction colorée due à l'ajout du substrat de l'enzyme est ensuite mesurée par un spectrophotomètre pour titrer (quantifier) de manière semi-quantitative les anticorps spécifiques présents dans le liquide analysé (116). Cette méthode présente une bonne sensibilité (73 à 96%) et des résultats précis, permettant l'utilisation d'extraits bruts de cysticerques ou d'antigènes purifiés et la recherche des différentes classes d'immunoglobuline. Cependant, les réactions croisées sont nombreuses.

En 1978, Arambulo a appliqué cette technique au diagnostic de la cysticerose en utilisant des extraits de *Tænia solium*. Elle permet de doser à la fois des antigènes et des anticorps (IgG et IgM)(117).

Seules les IgG sont recherchées, les IgM ayant peu d'intérêt car la NCC est diagnostiquée à la phase chronique de l'infection.

Les antigènes utilisés sont obtenus par homogénéisation d'un cysticerque. La sensibilité de détection des IgG humaines est de 85% avec un extrait total et de 80% avec une fraction purifiée (AgB), tandis que la spécificité est de 100% avec l'extrait total et de 96% avec l'AgB (118). Cependant, ces premiers tests ELISA présentent de nombreuses réactions croisées avec *Hymenolepis nana* ou *Echinococcus granulosus* (119).

Récemment, des techniques ELISA utilisent les antigènes 8 kDa de Tsang (120). Un peptide synthétique de 8kDa (sTs18var1) et la protéine recombinante GP50 ont été utilisés dans un FAST-ELISA pour mesurer la réponse anticorps dans des porcs au Pérou.

L'ELISA joue plutôt un rôle épidémiologique pour identifier les populations à risque que de diagnostic pur. En effet, bien qu'elle soit simple, pratique et peu coûteuse, elle présente un taux élevé de faux positifs et de faux négatifs.

I.2.4.3.3.1.2. Western-Blot

Le Western-Blot est un test qualitatif de diagnostic sérologique par immun blot, il est souvent recommandé comme test de confirmation d'un résultat positif ou douteux obtenu par les tests classiques de dépistage. Il peut être pratiqué sur le sérum et sur le LCS. Ce test implique généralement une séparation des protéines par électrophorèse en gel de polyacrylamide, suivie du transfert électrique de ces protéines sur une membrane de nitrocellulose. Ensuite, les protéines ainsi séparées sont soumises à l'action d'un antisérum marqué par une enzyme, permettant ainsi la révélation du complexe antigène-anticorps par une coloration spécifique(116).

En France, pour la recherche d'anticorps spécifiques, le kit CYSTICERCOSIS Western Blot IgG (LDBIO Diagnostics) est principalement utilisé. Les antigènes, obtenus à partir d'extrait total de cysticerques de *T. solium* d'origine porcine, sont fixés sur des bandelettes de nitrocellulose après séparation électrophorétique sur gel de polyacrylamide. Chaque échantillon est incubé individuellement avec une bandelette. Après 3h30 de réaction, les anticorps reconnaissant les protéines spécifiques du parasite sont recherchés. En pratique, un échantillon positif peut présenter plusieurs bandes situées entre 2 et 200 kDa, mais seules les bandes dans la plage de 6 à 55 kDa sont spécifiques. Les bandes les plus courantes dans cette plage de poids moléculaires sont les bandes P6-8, P12, P23-26, P39, et P50-55. La présence d'au moins deux de ces bandes bien définies est indicative d'une cysticerose dans le sérum ou d'une NCC dans le LCS.

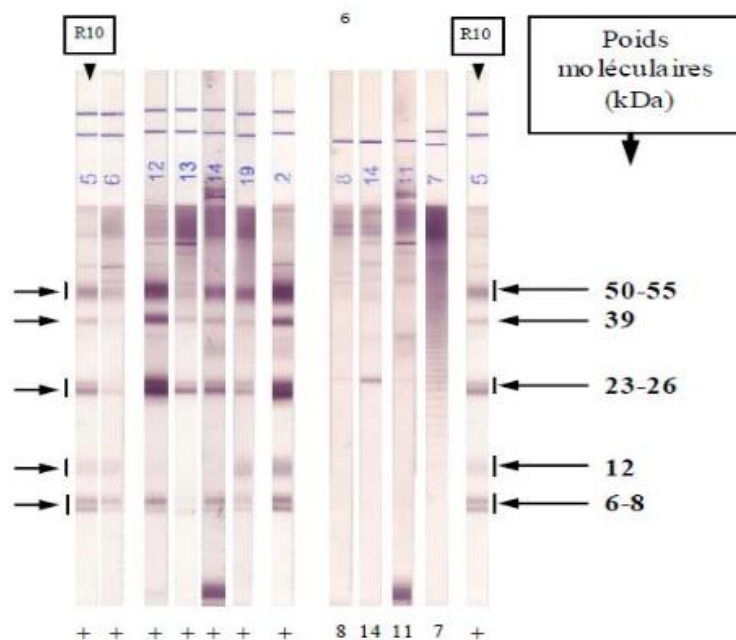


Figure 28 Exemple de résultats positifs et négatifs

Source LDBIO diagnostics – Cysticercosis WB

Il est important de noter que malgré la sensibilité élevée (92 à 100%) et la très grande spécificité (proche de 100%) de cette technique chez les adultes, elle peut présenter une

sensibilité moindre chez les enfants (60%) (121). Il est donc recommandé de tenir compte des résultats sérologiques en conjonction avec d'autres informations disponibles (épidémiologie, clinique, radiologie) pour établir un diagnostic de cysticercose. De plus, un résultat sérologique négatif ne peut pas exclure le diagnostic de cysticercose (120). Il est également pertinent de souligner que la sensibilité du Western Blot (WB) est meilleure que celle de l'ELISA, donc il est souvent recommandé de réaliser les deux tests conjointement en cas de forte suspicion de cysticercose (122).

Cependant, la sérologie ne reflète que l'exposition au parasite et ne peut pas être utilisée pour évaluer l'activité de la maladie (14).

I.2.4.3.3.2. Recherche d'antigène

L'ELISA peut être utilisée pour détecter les antigènes circulants. Leur présence signe la viabilité des cysticerques. Aussi, la recherche d'antigène est plus utile pour juger de l'évolution de la parasitose que pour son diagnostic (123).

I.2.4.3.4. Technique d'amplification de l'ADN

I.2.4.3.4.1. PCR En temps réel

Le principe de la PCR en temps réel, technique datant du début des années 80, consiste à reproduire, dans un tube, la réplication de l'ADN telle qu'elle se produit chez les organismes vivants. À partir d'un extrait d'ADN, un mélange PCR est préparé, comprenant deux amorces ciblant une séquence d'ADN donnée, des DNTP correspondant à chacune des quatre bases ATCG, ainsi qu'une enzyme, l'ADN polymérase, capable de résister à d'importants changements de température et de fonctionner à la suite de ces variations. Une fois ce mélange réactionnel préparé, il est introduit dans un thermocycleur, qui va effectuer des cycles de changements de température, généralement entre 25 et 40 cycles. Chaque cycle comprend trois étapes. Premièrement, une étape de dénaturation (de 0 à 1 minute à 90°C) de l'ADN, permettant à une température élevée de séparer et de rompre les deux brins de l'ADN. Ensuite, une étape d'hybridation, se situant entre 55 et 65°C (pendant 2 à 60 secondes), où les amorces se fixent sur les séquences ciblées. Enfin, une dernière étape à 72°C (pendant quelques secondes à quelques minutes), qui est une température d'élongation, où l'ADN polymérase, après s'être fixée au niveau du dimère d'amorce d'ADN simple brin, synthétise le brin complémentaire du brin matrice de l'ADN. En fin de compte, cette technique permet d'amplifier une séquence d'ADN d'intérêt en un grand nombre de copies identiques (124).

I.2.4.3.4.2. qPCR

Le principe de la qPCR (quantitative PCR) repose principalement sur la détection en temps réel d'un marqueur fluorescent, pouvant être un agent intercalant tel que le SYBR Green, une sonde d'hybridation (FRET), une sonde d'hydrolyse comme TaqMan, Molecular Beacons, ou une amorce marquée comme le Scorpion.

Cette méthode présente une sensibilité et une spécificité élevées, souvent supérieures à la PCR en point final. Son principal avantage est de s'affranchir des étapes souvent lourdes et chronophages de post-PCR. L'amplification et la détection des produits de PCR sont synchronisées dans un système fermé, réduisant ainsi considérablement le risque de contamination et accélérant le processus, qui prend généralement une à deux heures. En fin

de compte, cette méthode s'avère moins coûteuse car elle réduit le temps technique. Des systèmes automatisés sont désormais disponibles, combinant la qPCR en temps réel avec une extraction préalable de l'ADN à l'aide de cartouches.

Dans cette technique, la détection de fluorescence intervient très précocement, au moment de la phase exponentielle de synthèse des fragments d'ADN. Ainsi, la variabilité est réduite par rapport à une analyse en point final, où la quantité d'ADN amplifiée peut être très variable pour une même quantité d'ADN initialement présente. Le moment où la fluorescence est détectée, appelé cycle seuil (Ct), est d'autant plus précoce que la quantité d'ADN initialement présente est grande, et inversement. Aussi un Ct faible indique une grande quantité d'ADN initialement présente, tandis qu'un Ct élevé indique une faible quantité d'ADN (124).

I.2.4.3.4.3. Utilisation de la PCR dans le diagnostic de la NCC

La PCR est une technique de diagnostic moléculaire très utile dans la détection de la NCC. Elle permet de détecter directement l'ADN du parasite dans des échantillons biologiques, comme le sérum, LCS ou la biopsie avec une haute sensibilité et spécificité.

Cette méthode est particulièrement efficace pour identifier la présence du parasite dans le SNC, que le parasite soit vivant ou mort (125). Comparée aux tests sérologiques, la PCR comble les lacunes en fournissant une confirmation directe de l'infection. Cependant, la sensibilité de la PCR peut être inférieure dans les cas de lésions parenchymateuses ou de lésions uniques et calcifiées (7,13).

Malgré son utilité, la PCR n'est pas encore largement disponible dans les zones endémiques de la NCC, en raison de son coût et de la complexité des équipements nécessaires. Cela limite son accessibilité, ce qui appelle à des efforts pour améliorer sa diffusion et son utilisation dans des contextes de soins divers (12).

I.2.4.4. Diagnostic anatomo-pathologique

L'examen anatomopathologique permet le diagnostic définitif de la NCC par la mise en évidence de la présence de cysticerques, qu'ils soient vivants ou morts, dans une biopsie ou un prélèvement post mortem. En cas de localisation oculaire, le parasite peut être observé directement (126).



Figure 29 Cerveau : cysticercose - larve cysticerque de *Tænia solium* - lésion macroscopique

La larve cysticerque de *T. solium* se présente sous la forme d'une vésicule sphérique ou ovoïde, de couleur blanchâtre et translucide. Elle renferme un seul scolex invaginé et sa croissance englobe les tissus environnants (36).



Figure 30 Cerveau : cysticerque - larve cysticerque (protoscolex) – macroscopie

Source Parasitologie – Faculté de Médecine Necker – Paris – J-F. Pays

La coupe présentée offre une visualisation claire du cysticerque : une cavité ronde, nettement délimitée par une paroi sur laquelle est attaché un seul scolex invaginé (36).

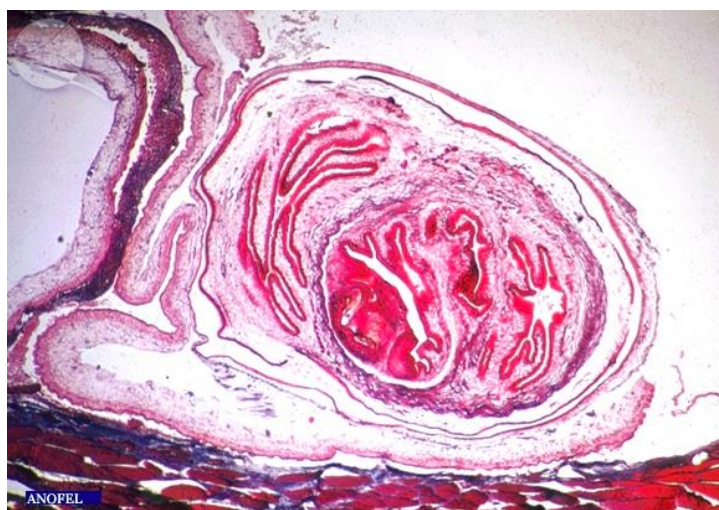


Figure 31 Muscle : cysticerque - larve cysticerque - protoscolex (histologie, coloration PAS, X20)

Source Parasitologie – Faculté de Médecine Necker – Paris – J-F. Pays

Le cysticerque se compose d'un unique scolex invaginé dans une poche liquidienne mesurant 15x7-8 mm. Bien que les crochets ne soient pas visibles dans la coupe, l'aspect hyperfestonné du canal spiralé est tout à fait caractéristique (36).

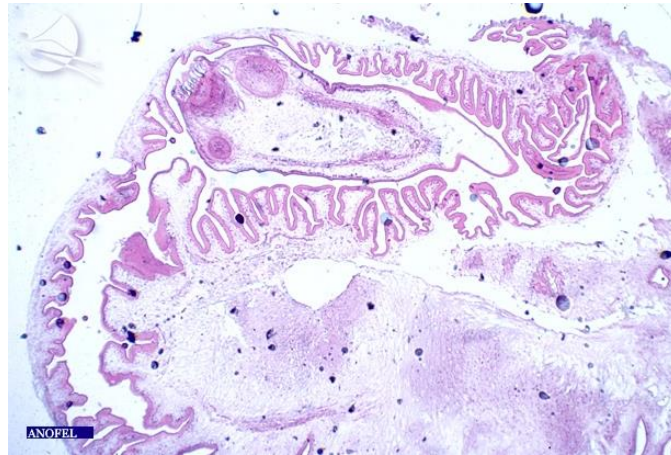


Figure 32 Cerveau : cysticerose - larve cysticerque de *Tænia solium* (histologie, coloration HES, X100)

Source Parasitologie-Mycologie – CHU – Montpellier – D.Basset

Cette image offre une vue claire du scolex de *T. solium*, coupé longitudinalement, montrant ses ventouses et ses crochets, inclus dans un espace clair délimité par les festons exubérants du canal spiralé (36).



Figure 33 *Tænia solium* : larve cysticerque (histologie, coloration HES, X100)

Source Parasitologie – Faculté de Médecine Necker – Paris– J-F. Pays

Sur cette image, la paroi de la vésicule, les ventouses, et les crochets du scolex sont clairement visibles, de la périphérie vers le centre. Les crochets du scolex se présentent sous forme de petits éléments allongés de couleur jaune (36).

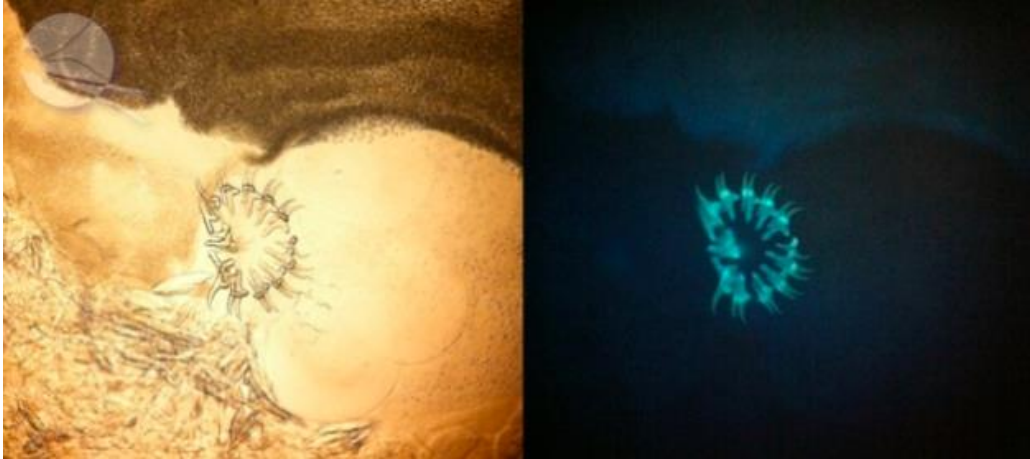


Figure 34 Biopsie cérébrale : *Taenia solium* - Double couronne de crochets à l'examen direct (sans coloration et calcofluor white)

Source Parasitologie- Mycologie – Poitiers – E. Cateau/ K. Brunet

Dans une biopsie cérébrale, une double couronne de crochets est observée, correspondant à celle du protoscolex de la larve cysticerque de *T. solium*. Cette double couronne est constituée d'une rangée de grands crochets et d'une autre de crochets plus petits. Le reste du protoscolex et de la larve n'est pas visible sur l'image, probablement détruit. La première image à gauche représente l'état frais, tandis que celle de droite est une coloration au calcofluor white (36).

I.2.4.5. Autres diagnostics

Bien que l'électroencéphalogramme (EEG) ne soit pas considéré comme un outil diagnostique fiable pour la NCC, étant normal dans 60% des cas, sauf lors des formes aiguës où il présente toujours des anomalies (127), il reste recommandé en première intention après une première crise convulsive généralisée inaugurale.

Si l'EEG révèle une anomalie focale, il oriente alors vers une imagerie cérébrale. Dans les formes parenchymateuses, l'EEG permet de localiser un foyer épileptique en mettant en évidence un ralentissement focalisé du tracé ou des éléments focalisés irritatifs, tels que des pics ou des ondes anormales. De plus, l'EEG peut visualiser un ralentissement du tracé révélateur d'une souffrance cérébrale en cas d'HTIC (128). Malgré son importance dans l'évaluation, l'EEG est utilisé en conjonction avec l'analyse sémiologique clinique et les résultats des examens biologiques. Toutefois, il est souligné que seule l'imagerie médicale peut apporter une certitude sur l'étiologie des crises en révélant la nature et le siège des lésions (129).

I.2.4.6. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la NCC inclut plusieurs conditions telles que les tumeurs primaires kystiques (par exemple, les kystes épidermoïdes et les tératomes) ainsi que les métastases, les kystes arachnoïdiens, l'hydatidose, la toxoplasmose et les abcès. La distinction entre ces diverses pathologies repose sur un examen minutieux à l'aide de différents mécanismes de contraste de l'IRM (130).

De plus, la résolution spontanée de petites lésions rehaussées, leur disparition ou leur transformation en calcifications après traitement par des médicaments antiparasitaires tels que l'albendazole ou le praziquantel, apportent un soutien diagnostique à la NCC (50).

I.2.4.7. Critères diagnostiques

Les critères de diagnostic du NCC ont été publiés pour la première fois en 2001 (132), puis révisés en 2017 par un groupe d'experts de pays endémiques (15).

Tableau 1 Critères diagnostiques révisés et degrés de certitude diagnostique pour la neurocysticercose

Critères diagnostiques
<p>Critères absolus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mise en évidence histologique du parasite à partir d'une biopsie d'une lésion du cerveau ou de la moelle épinière. - Visualisation d'un cysticerque sous-rétinien - Mise en évidence concluante d'un scolex à l'intérieur d'une lésion kystique sur des études de neuro-imagerie
<p>Critères de neuro-imagerie :</p> <p>Principaux critères de neuro-imagerie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésions kystiques sans scolex discernable. - Lésions qui se rehaussent. - Lésions kystiques multilobulées dans l'espace sous-arachnoïdien. - Calcifications cérébrales parenchymateuses typiques. <p>Critères de confirmation en neuro-imagerie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résolution des lésions kystiques après un traitement médicamenteux kysticide. - Résolution spontanée de petites lésions simples se rehaussant. - Migration de kystes ventriculaires documentée par des études séquentielles de neuro-imagerie. <p>Critères mineurs de neuro-imagerie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hydrocéphalie obstructive (symétrique ou asymétrique) ou rehaussement anormal des leptoméninges basales.
<p>Critères cliniques/exposition :</p> <p>Exposition clinique majeure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Détection d'anticorps anticysticerques spécifiques ou d'antigènes cysticerques par des tests immunodiagnostiques bien standardisés. - Cysticercose en dehors du système nerveux central. - Preuve d'un contact familial avec une infection à <i>T. solium</i>. <p>Exposition/clinique mineure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Manifestations cliniques évoquant une neurocysticercose.

- Individus provenant d'une zone où la cysticercose est endémique où vivant dans une telle zone.
Degrés de certitude diagnostique
Diagnostic définitif : <ul style="list-style-type: none"> - Un critère absolu. - Deux critères majeurs de neuro-imagerie plus tout critère clinique ou d'exposition. - Un critère majeur de neuro-imagerie et un critère de confirmation, plus tout critère clinique ou d'exposition. - Un critère majeur de neuro-imagerie et deux critères cliniques/d'exposition (dont au moins un critère majeur clinique/d'exposition), ainsi que l'exclusion d'autres pathologies produisant des résultats de neuro-imagerie similaires.
Diagnostic probable : <ul style="list-style-type: none"> - Un critère majeur de neuro-imagerie plus deux critères cliniques ou d'exposition. - Un critère mineur de neuro-imagerie et au moins un critère majeur de clinique d'exposition.

I.2.4.8. Avantages et inconvénients des méthodes diagnostiques

I.2.4.8.1. Techniques de laboratoire

Ce tableau résume les caractéristiques principales des trois méthodes, en soulignant leur rôle respectif dans le processus de diagnostic : l'ELISA pour le dépistage initial, le WB pour la confirmation et la PCR pour valider le diagnostic avec une haute précision.

Tableau 2 Tableau comparatif des trois méthodes (ELISA, Western Blot et PCR) en fonction de divers critères

Méthode	Sensibilité et Spécificité	Avantages	Inconvénients	Utilisation dans le diagnostic
ELISA	Sensibilité et spécificité modérées	Rapide Abordable Accessible	Réactions croisées avec d'autres parasites Variabilité selon les antigènes ou kits utilisés	Dépistage Permet d'identifier une infection active ou passée
WB	Bonne spécificité et sensibilité	Plus précis que l'ELISA Réduction des faux positifs	Coûteux/ complexe Temps de traitement plus long	Confirmation

PCR	Haute spécificité et sensibilité	Détection de petite quantité d'ADN	Coûteuse/ complexe Dépend de la qualité des échantillons Temps de traitement variable	Confirmer le diagnostic final
------------	----------------------------------	------------------------------------	---	-------------------------------

I.2.4.8.2. Techniques d'imagerie

Ce tableau montre que la TDM est souvent utilisée en première ligne grâce à sa disponibilité et rapidité, tandis que l'IRM est réservée aux cas nécessitant une analyse plus détaillée, notamment pour les lésions précoces ou non calcifiées. Une combinaison des deux techniques permet d'obtenir un diagnostic plus complet et précis.

Tableau 3 Tableau comparatif des techniques d'imagerie utilisées pour la détection de la NCC

Technique	Avantages	Inconvénients	Utilisation dans le diagnostic
TDM	<ul style="list-style-type: none"> - Généralement disponible dans les hôpitaux - Résultats rapides - Capacité à montrer des calcifications caractéristiques de la NCC 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de rayons X, avec des risques à long terme - Moins efficace pour détecter les lésions non calcifiées ou dans certaines zones du cerveau - Sensibilité limitée pour les lésions précoces 	<p>Première ligne d'imagerie pour détecter les calcifications typiques de la NCC</p>
IRM	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure résolution pour les tissus mous - Pas de radiation, donc 	<ul style="list-style-type: none"> - Coûteuse et examens plus longs 	<p>Utilisée pour confirmer les résultats de la TDM</p>

	moins de risques à long terme - Permet une visualisation détaillée des lésions précoces, œdèmes et inflammations	- Moins disponible dans les hôpitaux moins équipés	et visualiser les lésions précoces ou œdèmes
--	---	--	--

I.2.5. Traitement

Le traitement de la NCC doit être adapté en fonction de plusieurs facteurs, notamment l'étendue des lésions, leur localisation et les manifestations cliniques du patient. Les médicaments kysticides tels que l'albendazole ou le praziquantel sont efficaces pour éliminer le parasite. Par ailleurs, le méthotrexate a été suggéré comme traitement alternatif aux stéroïdes ou pendant la réduction progressive de ces derniers (133).

Les recherches cliniques se focalisent sur deux objectifs principaux : développer des traitements efficaces et réduire les effets secondaires associés, notamment les crises d'épilepsie, l'hydrocéphalie, les infarctus et les lésions neurologiques (58).

Au fil des dernières décennies, l'intégration de techniques diagnostiques avancées, l'utilisation de médicaments antiparasitaires, les progrès dans les traitements anti-inflammatoires, ainsi que l'émergence de techniques de neurochirurgie moins invasives ont contribué à améliorer le pronostic des patients atteints de *T. solium*. Malgré ces avancées, la NCC demeure la forme d'infection neurologique helminthique la plus répandue et représente un défi majeur pour la santé publique dans de nombreuses régions du globe (58).

I.2.5.1. Traitements médicaux

I.2.5.1.1. Visée curative

Le praziquantel et l'albendazole sont les principales options thérapeutiques pour traiter les cysticerques de *T. solium*.

Habituellement, le praziquantel est administré à une dose de 50 mg/kg/j, répartie en trois prises quotidiennes pendant 10 à 14 jours en cas d'atteinte parenchymateuse et d'au moins un mois en cas de lésions sous-arachnoïdiennes (56). Cependant, une nouvelle approche consistant en trois doses de 25 mg/kg à deux heures d'intervalle a été récemment proposée, montrant une efficacité similaire. Le praziquantel est rapidement absorbé par l'organisme, avec une demi-vie plasmatique de 60 à 90 minutes, et est principalement éliminé par les urines. Les concentrations plasmatiques varient considérablement après une prise orale en raison des différences dans le métabolisme hépatique au premier passage. Les niveaux sériques augmentent si le médicament est pris avec des repas (134) un régime riche en sucre (135), de la cimétidine (136), ou du jus de pamplemousse (137). Le praziquantel se lie fortement à

l'albumine, et seule la fraction libre du médicament peut traverser la barrière hémato-encéphalique, avec une diffusion de 24% dans le LCS (138).

En ce qui concerne l'albendazole Il est généralement administré à une dose de 15 mg/kg/j, répartie en deux prises, pendant 10 à 14 jours en cas d'atteinte parenchymateuse et d'au moins un mois en cas de lésions sous-arachnoïdiennes (139). Il est rapidement mais partiellement absorbé par l'organisme, un repas riche en graisse favorisant son absorption. Bien toléré, il peut provoquer des effets secondaires mineurs similaires à ceux du praziquantel. Cependant, des complications graves ont été observées lors de traitements prolongés. De plus, il est déconseillé aux femmes enceintes en raison de ses effets embryotoxiques et tératogènes potentiels.

Les deux médicaments détruisent efficacement entre 60% et 85% des cysticerques parenchymateux (140), bien que l'albendazole semble plus efficace dans la plupart des cas. Par ailleurs, les schémas thérapeutiques minutés peuvent être efficaces pour les lésions uniques, mais moins pour les multiples (141). L'albendazole présente également une meilleure pénétration dans le LCS, n'étant pas affecté par l'administration de corticoïdes, et est moins coûteux que le praziquantel (142).

Cependant, certains experts remettent en question l'utilité des traitements médicamenteux, mettant en avant les risques liés à l'inflammation et soulignant l'absence de preuves solides quant à l'amélioration des résultats cliniques (143). Pourtant, des méta-analyses récentes ont confirmé les bénéfices du traitement, notamment pour réduire le risque de récurrence de crises comitiales et pour améliorer la résolution des lésions (144). De plus, de nouvelles alternatives thérapeutiques, telles que l'ivermectine, sont également explorées pour les patients résistants aux traitements conventionnels (145).

La réponse au traitement des médicaments anthelminthiques est largement influencée par l'emplacement des parasites. En effet, les parasites nichés dans le parenchyme réagissent plus favorablement aux médicaments que ceux localisés en dehors du parenchyme, notamment dans les ventricules et l'espace sous-arachnoïdien (146).

Le traitement médical a nettement amélioré le pronostic de la NCC, essentiellement dans les localisations parenchymateuses. Toutefois, il nécessite une surveillance neurologique et, souvent, une corticothérapie associée pour éviter le développement d'une HTIC qui pourrait résulter d'une lyse parasitaire intense. Les épisodes épileptiques peuvent persister et nécessiter une nouvelle cure six mois plus tard (46).

I.2.5.1.2. Visée symptomatique

Le traitement anticonvulsivant, qui utilise des médicaments tels que la phénytoïne ou la carbamazépine, est recommandé pour traiter les états convulsifs ou prévenir leur apparition. Le risque d'épilepsie est le plus élevé au moment de la dégénérescence des kystes. Il est courant de prescrire un traitement anticonvulsivant jusqu'à deux ans après la survenue de la dernière crise épileptique (147).

I.2.5.2. Traitement chirurgical

Les approches chirurgicales telles que la lésionectomie et la lobectomie restent des options viables pour le traitement. Cependant, une surveillance attentive des complications potentielles telles que l'infection ou l'hémorragie est nécessaire (148).

En cas d'infection étendue, comme dans les cas de NCC racémique et de NCC extra-parenchymateuse sévère, l'ablation chirurgicale des kystes et la mise en place d'une dérivation pour le drainage du liquide peuvent s'avérer nécessaires (140).

De plus, le développement de nouvelles techniques telles que la troisième ventriculostomie endoscopique lamina terminalis (LT-ETV) offre des alternatives chirurgicales supplémentaires (150). Il est essentiel de sélectionner soigneusement les patients et de réaliser une évaluation préopératoire approfondie afin d'assurer des résultats optimaux.

I.2.5.3. Stratégie thérapeutique

Il n'existe pas à ce jour de réel consensus sur l'utilisation ou non des traitements antiparasitaires et des corticoïdes, car une démarche systématisée est d'autant plus difficile à mettre en œuvre qu'il existe une grande variabilité dans les manifestations cliniques, la localisation du parasite et les réactions immunes de l'hôte dans la NCC.

Schématiquement, nous pouvons tout de même résumer une stratégie thérapeutique (151) : les formes cérébrales parenchymateuses actives relèvent des traitements médicaux curatifs et symptomatiques, mais les formes cérébrales parenchymateuses séquellaires relèvent de traitements purement symptomatiques. Les formes cérébrales sous-arachnoïdiennes et intra-ventriculaires peuvent relever de la chirurgie ou de traitements uniquement médicaux, tandis que les formes médullaires relèvent plutôt du traitement chirurgical en raison de la difficulté de diagnostic ; le traitement médical est possible en cas de certitude de NCC. Enfin, les formes oculaires relèvent surtout du traitement chirurgical.

I.2.6. Prévention - Vaccination

La cysticercose a été considérée comme une maladie éradicable en 1993 (152), ce qui a conduit à sa quasi-disparition dans les pays industrialisés. Toutefois, l'idée d'une éradication totale a été remplacée par une stratégie de contrôle et de réduction de la cysticercose (153).

À chaque étape du cycle envisageables (cf. cycle de *T. solium*), de nombreuses interventions sont envisageables. La priorité semble résider dans l'identification et l'élimination du ver adulte chez les porteurs de *tænia*, qui constituent le seul réservoir de la maladie. Cela permettrait de prévenir la dispersion de la cysticercose chez les porcs et les humains (153).

Aussi, l'éducation sanitaire pourrait jouer un rôle crucial dans la protection des porcs contre l'infection, en améliorant les pratiques d'élevage et en restreignant l'accès des porcs aux fèces humaines (154).

I.2.6.1. Prophylaxie

I.2.6.1.1. Traitement animal

L'éradication de la laderie du porc repose sur plusieurs mesures, dont le traitement des porcs par l'oxfendazole (à la dose de 30 mg/kg en prise unique), l'amélioration des conditions d'élevage et la surveillance de la viande de porc aux abattoirs. Cette stratégie a conduit à l'élimination de la cysticercose dans les pays tempérés tels que le Portugal, et à une baisse significative de sa prévalence dans des pays tropicaux comme à La Réunion. De plus, l'utilisation de vaccins, comme le vaccin TSOL18 disponible dans le commerce (155), constitue un outil supplémentaire pour contrôler la transmission du parasite.

Des études menées au Pérou entre 2003 et 2010 suggèrent que le traitement de masse simultané des populations humaines et porcines, combiné à la vaccination des porcs, pourrait réussir à interrompre efficacement la transmission de la maladie (147).

I.2.6.1.2. Prophylaxie humaine

Les mesures spécifiques comprennent, en plus du déparasitage des porteurs de *T. solium* avec du praziquantel (10 mg/kg en dose unique) ou de niclosamide (adultes et enfants âgés de plus de 6 ans : 2 g ; enfants âgés de 2 à 6 ans : 1 g) selon les recommandations de la Société Française d'Infectiologie, plusieurs actions telles que la lutte contre le péril fécal, le renforcement de l'hygiène des aliments et de l'eau, le contrôle des élevages de porcs, l'interdiction de l'abattage clandestin des porcs et l'inspection vétérinaire de la viande de porc. En parallèle, l'information du public et des professionnels de santé, la formation des personnels de santé, la surveillance épidémiologique et la recherche appliquée à la lutte et au diagnostic de la cysticercose viennent compléter ces mesures spécifiques. L'éducation sanitaire repose sur la modification des habitudes alimentaires, notamment en assurant une cuisson suffisante de la viande de porc, ainsi que sur la lutte contre le péril fécal pour interrompre la transmission féco-orale, notamment par l'installation de latrines et le lavage des mains (147).

I.2.6.2. La vaccination

La vaccination est une perspective, et des études sont en cours pour la mise au point de vaccins protégeant de la cysticercose, dont l'objectif est l'éradication de la maladie. Le but est de rompre le cycle de reproduction et de transmission de *T. solium* en supprimant son hôte intermédiaire, le porc, car en évitant l'infection porcine, on évite la réintroduction des porteurs de taeniasis humaine.

Le vaccin est donc destiné au porc, mais on pourrait envisager un vaccin humain. Ces vaccins sont réalisés à partir de protéines d'oncosphères de *T. solium* recombinantes (56).

Les clefs pour arriver à éradiquer la cysticercose restent néanmoins les facteurs sanitaires, notamment l'accès des porcs aux selles humaines contaminées (156).

I.2.6.3. Le contrôle

Plusieurs organismes travaillent actuellement sur la mise en place de programmes de lutte et de contrôle. Au niveau européen, par exemple, le groupe de travail CYSTINET (157) (<http://www.cystinet.org/>), dans le cadre du réseau européen COST, essaie de collecter les données existantes sur la cysticercose et le taeniasis en Europe.

Cette initiative trouve son origine dans le nombre croissant de cas autochtones, notamment dans les pays de l'est et dans la péninsule ibérique. Ce programme consiste en un recueil d'informations au cas par cas, alimenté par les laboratoires ou les services médicaux qui traitent les patients, afin d'établir un registre européen et un circuit de contrôle qualité européen pour ces techniques, et ainsi éradiquer la NCC en Europe (157).



Figure 35 Ile de la réunion : porc en liberté dans une ferme

Source Parasitologie-Mycologie : CHU Angers

II. Objectifs de l'étude

Dans le précédent chapitre, nous avons discuté de l'importance de l'imagerie (scanner ou IRM) dans le diagnostic de la NCC.

Dans de nombreuses situations où les lésions sont atypiques ou pour confirmer le diagnostic de cysticercose, les cliniciens prescrivent des examens biologiques complémentaires, tels que la sérologie ou de la biologie moléculaire dans le sang et le LCS.

Le traitement de la NCC est complexe, et les tests capables de guider ce traitement ne sont pas largement disponibles. La reproductibilité et l'extensibilité des biomarqueurs moléculaires seraient d'une grande utilité.

L'objectif de nos travaux est d'évaluer le diagnostic biologique de la NCC par deux approches. Dans un premier temps, nous avons testé l'efficacité d'une nouvelle technique de PCR pour le diagnostic de la NCC. O'Connell, et al (14) ont décrit une nouvelle qPCR *T. solium* hautement sensible et qui permettrait la détection de l'ADN parasitaire dans le sang. Aussi, nous avons souhaité adapter et évaluer cette nouvelle PCR en temps réel dans notre laboratoire.

Dans un second temps, nous avons réalisé une enquête sur les pratiques de diagnostic biologique au niveau national. Nous avons recueilli et analysé des données biologiques et épidémiologiques sur la NCC sur une période de cinq ans, de 2019 à 2023, dans les laboratoires de France. Cette étude prospective visait à améliorer la compréhension du diagnostic biologique et la prévalence de cette parasitose des migrants et des voyageurs en France.

Cette thèse devrait contribuer à une meilleure compréhension du diagnostic de la NCC, une maladie négligée mais significative dans des pays endémiques, et fournir des données cruciales pour améliorer sa prise en charge.

III. Évaluation d'une nouvelle technique de PCR cysticerrose

III.1. Matériels et méthodes

Dans un premier temps, nous présenterons les échantillons de cysticerques et de patients atteints de NCC.

III.1.1. Échantillons

III.1.1.1. Souches de *Taenia solium*

Pour adapter et valider la nouvelle technique de PCR en temps réel ciblant la séquence TsolR13 décrite par O'Connell, et al (14), nous avons travaillé sur les souches suivantes :

- Souche n°1 : Cysticerque de porc du Mexique (1997), volume de 500 µL
- Souche n°2 : Cysticerque à 2,22 g/L (hôte et année inconnue), volume de 200 µL
- Souche n°3 : Biopsie de langue de porc de Madagascar (2000), m = 0,18 g
- Souche n°4 : Biopsie de langue de porc du Burundi (entre 1990-2000), m = 0,09 g
- Contrôle positif de PCR temps réel en routine et ciblant la séquence pTsol9 (Zemmour, et al ; 2023)(12) : Cysticerque de porc de Madagascar (1997) à 20 pg/µL

La concentration du contrôle positif est connue et est à 20 pg/µL.

III.1.1.2. Échantillons de patients

Afin de tester la sensibilité de la nouvelle PCR, nous avons utilisé des reliquats d'extraits d'ADN ou d'échantillons natifs de sérum, de LCS et de biopsie. Les échantillons sélectionnés appartiennent à une cohorte de patients suivis dans les CHU de Limoges et de Cochin en accord avec la législation éthique française en vigueur, et après recueil, pour chaque patient, d'un consentement libre et éclairé pour la recherche.

Il s'agit de 9 échantillons de patients atteints de NCC, plus précisément : 4 sérums, 4 LCS et 1 biopsie. Nous avons utilisé des échantillons de patients datant de plusieurs années et conservés à -80°C.

Le diagnostic de NCC a été posé sur la base des critères de Del Brutto, et al. (15). Les données cliniques englobaient les antécédents médicaux, les symptômes neurologiques et les signes cliniques généraux. Du côté des données épidémiologiques, elles fournissaient des informations sur les voyages, les contacts avec des personnes infectées et l'exposition à des sources potentielles de contamination. Pour finir, les données radiologiques, obtenues par le biais de techniques d'imagerie telles que le scanner et l'IRM, étaient utilisées pour identifier les caractéristiques morphologiques, la forme et l'emplacement des lésions cérébrales.

III.1.2. PCR *T. solium*

III.1.2.1. Extraction de l'ADN

Le kit QIAmp DNA Mini kit®(Qiagen) permet d'extraire et purifier l'ADN de divers échantillons. Il a été utilisé avec le protocole liquide biologique pour extraire l'ADN du LCS et avec le protocole tissu pour extraire l'ADN de biopsie. 500 µL de LCS et 25 mg de biopsie sont traités.

Brièvement, les cellules sont lysées pour libérer l'ADN, qui est ensuite fixé sur une membrane de silice sous des conditions de haute teneur en sel. Après plusieurs lavages pour éliminer les contaminants, l'ADN purifié est élué avec 100 µL d'un tampon d'éluion ou d'eau sans nucléase.

Il faut noter que la lyse cellulaire de la souche n°3 (biopsie de langue de porc de Madagascar) a été particulièrement difficile, probablement en raison de la consistance gélatineuse de la langue. Cet échantillon a été traité de la même manière que les autres échantillons, mais avec une quantité double de tampon de lyse (ATL) et de protéinase K.

Le kit Quiagen QIAmp MiniElute ccfDNA Mini Kit a été utilisé pour l'extraction et la purification d'ADN du sérum. 1 mL de sérum a été traité.

III.1.2.2. Mise au point de PCR

La PCR est une technique de biologie moléculaire permettant d'amplifier une séquence d'intérêt de l'ADN. Nous avons adapté la nouvelle PCR temps réel *T. solium* décrite par O'Connell, et al.(14), puis nous l'avons comparé à deux autres PCR temps réel *T. solium* (Yera, et al. 2011, Zemmour, et al. 2023)(12,13) dont une est utilisé en routine (Zemmour, et al. 2023)(12).

III.1.2.2.1. qPCR utilisant la nouvelle cible TsolR13

III.1.2.2.1.1. Détermination de la cible

O'Connell, et al. (14) ont utilisé sur le génome complet de *T. solium* l'outil RepeatExplorer afin d'identifier les séquences répétitives les plus abondantes en analysant les séquences brutes, suivant la méthodologie décrite par Pilotte et al. (158). Cette analyse a révélé treize séquences avec une couverture élevée et une longueur minimale de 70 paires de bases (pb). Ces séquences ont servi à concevoir des oligonucléotides pour la qPCR en utilisant l'outil PrimerQuest.

En utilisant l'outil BLAST pour une analyse comparative des séquences, aucune séquence hautement similaire à TsolR13 n'a été identifiée dans d'autres cestodes ou trématodes, y compris des espèces étroitement apparentées telles que *Taenia crassiceps*, *Taenia saginata* et *Echinococcus spp.*

III.1.2.2.1.2. Méthode PCR en temps réel

La séquence TsolR13, la plus sensible, spécifique et efficace, a été sélectionnée pour les tests cliniques. L'amplification et la détection de la séquence TsolR13 sont réalisées par PCR en temps réel avec la chimie TaqMan® en sonde d'hydrolyse.

Le choix des amorces est une étape cruciale dans la mise au point d'une PCR. Le couple d'amorces doit s'hybrider spécifiquement à la séquence à amplifier, avec une température d'hybridation (T_m) compatible avec l'expérimentation. La sonde est synthétisée par le laboratoire Integrated DNA technologies (IDT) et les amorces par le laboratoire Merck Sigma-Aldrich.

Les séquences des amorces et de la sonde utilisées dans notre étude sont décrites dans le tableau suivant :

Tableau 4 Amorces et sonde utilisées pour la PCR nouvelle cible (TsolR13)

Cible	TsolR13
Amorce Reverse	AGTCAGTCAGTCAGTCAGTCA (n=21)
Amorce Forward	CTGTCAAGCTGTCAGGCTGT (n=20)
Sonde	[6FAM]-TGTCAGTGA-ZEN™-GGCGTGTCAACAAGAC-[IABkFQ] (n=24)
Taille de l'amplicon	71 pb

^b Emplacement de l'insert ZEN™

Le système de détection en temps réel utilise la sonde FAM-5'-ZEN™-3'IBFQ. La chimie TaqMan® repose sur deux principes : la technologie FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) et l'activité 5' exonucléase de l'ADN polymérase. La sonde FAM-5'-ZEN™-3'IBFQ est un fragment oligonucléotidique marqué à son extrémité 5' par un fluorophore donneur, le « reporter », et à son extrémité 3' par une molécule qui atténue la fluorescence, le « quencher ». Dans ce système, l'hydrolyse de la sonde par la polymérase lors de l'élongation permet d'éloigner le « reporter » du « quencher », ce qui permet de détecter la fluorescence émise par le donneur. La molécule ZEN est un quencher supplémentaire inséré au milieu de la sonde, en plus du quencher traditionnel à l'extrémité 3'. Ce design est parfois appelé sonde double-quencher. Elle améliore la performance de la sonde en réduisant le bruit de fond et en permettant de concevoir des sondes plus courtes. ZEN est une composante non nucléotidique azoïques. Le quencher final IABkFQ (Iowa Black® FQ) est placé à l'extrémité 3' de la sonde. Il fonctionne de manière similaire à ZEN™ pour éteindre la fluorescence tant que la sonde est intacte.

Le mix réactionnel pour un échantillon est le suivant :

Tableau 5 Composition du Mix réactionnel pour la PCR nouvelle cible (TsolR13)

Mix	Volume unitaire (µL)	Concentration
H₂O	7	
KIT LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe Mix 1a + 1b (10X)	2	1X
MgCl₂ (25mM)	3,2	4 mM
Amorces 5' et Amorces 3' (10 µM)	1,8	900 nM

Sonde FAM-ZEN™-IABkFQ (10 µM)	0,5	250 nM
UNG (1U/µL)	0,5	0,5U
ADN extrait	5	
Volume final de réaction	20	

III.1.2.2.2. qPCR utilisant l'ancienne cible pTsol9

La séquence ciblée est un élément répétitif, pTsol9, du génome de *T. solium* (code d'accèsion GenBank : U45987) (158). Le fragment amplifié a une longueur de 120 pb et peut être répété deux ou trois fois, produisant des bandes de 278 pb et 436 pb respectivement (13). Cette cible a été adaptée en PCR temps réel pour le diagnostic de NCC au laboratoire de parasitologie-mycologie de l'hôpital Cochin (Yera, et al. 2011)(13) et du CHU de Limoges (Zemmour, et al. 2023)(12).

III.1.2.2.2.1. Protocole Limoges

L'amplification et la détection de la séquence pTsol9 sont réalisées aussi avec la chimie TaqMan® en sonde d'hydrolyse :

La sonde et les amorces sont synthétisées par le laboratoire Merck Sigma-Aldrich.

Les séquences des amorces et de la sonde sont décrites dans le tableau suivant :

Tableau 6 Amorces et sonde utilisées pour la PCR à Limoges

Cible	pTsol9
Amorce Reverse	CAGGGTGTGACGTCATGG (n=18)
Amorce Forward	AGGAGGCCAGTTGCCTAGC (n=19)
Sonde	[6FAM]- GCAGTCCACACGGCAAAGGACA-[BHQ1] (n=22)
Taille de l'amplicon	120 pb

Black Hole Quencher 1 (BHQ1) : C'est le quencher, attaché à l'extrémité 3' de la sonde. Tant que la sonde est intacte, le quencher empêche l'émission de la fluorescence. Lors de la qPCR, si la sonde est clivée par l'activité exonuclease de la Taq polymérase, le fluorophore est séparé du quencher, ce qui permet la détection de la fluorescence.

Le mix réactionnel pour un échantillon est le suivant :

Tableau 7 Composition du Mix réactionnel pour la PCR à Limoges (LMG)

Mix	Volume unitaire (µL)	Concentration
H ₂ O	7,1	
KIT LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe Mix 1a + 1b (10X)	2	1X
MgCl ₂ (25mM)	3,2	4 mM
Amorces TSRCyst et TSFCyst (10 µM)	2	1 µM
Sonde Cysti (10 µM)	0,2	0,1 µM
UNG (1U/µL)	0,5	0,5U
ADN extrait	5	
Volume final de réaction	20	

III.1.2.2.2. Protocole Cochin

L'amplification et la détection de la séquence pTsol9 sont réalisées aussi avec la chimie TaqMan® en sonde d'hydrolyse. La sonde a la particularité de porter 3 acides nucléiques bloqués (Locked Nucleic Acid). Le LNA est un analogue d'acide nucléique synthétique contenant un fragment de sucre bicyclique ponté. Le LNA augmente la liaison à la base complémentaire, permettant l'obtention de sondes plus courtes mais spécifiques.

La sonde et les amorces sont synthétisées par le laboratoire Merck Sigma-Aldrich.

Les séquences des amorces et de la sonde sont décrites dans le tableau suivant :

Tableau 8 Amorces et sonde utilisées pour la PCR à Cochin

Nom	pTsol9
Amorce Reverse	CAGGGTGTGACGTCATGG (n=18)
Amorce Forward	AGGAGGCCAGTTGCCTAGC (n=19)
Sonde	[6FAM]-AGGCTG[+T][+C][+C]TTTGCCGT-[BHQ1] (n=17)
Taille de l'amplicon	130 pb

[+T] : base LNA (Locked Nucleic Acid)

6-Carboxyfluorescein (6FAM) : C'est le fluorophore (fluorochrome) attaché à l'extrémité 5' de la sonde. Il émet de la fluorescence lorsqu'il est excité par la lumière à une longueur d'onde spécifique.

Le mix réactionnel pour un échantillon est le suivant :

Tableau 9 Composition du Mix réactionnel pour la PCR à Cochin (CCH)

Mix	Volume unitaire (µL)	Concentration
H ₂ O	8,1	
KIT LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe Mix 1a + 1b (10X)	2	1X
MgCl₂ (25 nM)	3,2	4 mM
Amorces TSRCyst et TSFCyst (10 µM)	0,4	200 nM
Sonde (10 µM)	0,8	400 nM
UNG (1U/µL)	0,5	0,5
ADN extrait	5	
Volume final de réaction	20	

En annexe 1, vous trouverez un tableau récapitulatif présentant les différences entre les trois protocoles de PCR : LMG, CCH et la nouvelle cible.

III.1.2.2.3. Amplification

Les réactions d'amplifications ont été effectuées dans des micro-tubes sur le système Rotor-Gene Q (programme PALET Diagenode) décrit dans le tableau suivant :

Tableau 10 Programme de thermocyclage utilisé pour les PCR *T. solium* TsolR13 et pTsol9

	Activation	Dénaturation	Dénaturation	Hybridation et élongation
Température	50°C	95°C	95°C	60°C
Durée	2 min	10 min	10 secs	30 secs

L'automate Rotor-Gene Q présente l'avantage d'avoir 36 puits fonctionnant indépendamment les uns des autres : il est par conséquent bien adapté aux petites séries (ce qui est notre cas).

La réaction d'amplification par PCR se déroule en plusieurs étapes distinctes :

1. Activation de l'UNG :

La première étape consiste en un cycle d'activation de l'Uracil-DNA Glycosylase (UNG) à 50°C pendant 2 minutes.

L'UNG est une enzyme qui sert à prévenir la contamination par des produits d'amplification antérieurs. À cette température, l'UNG dégrade spécifiquement tout ADN contenant de l'uracile, réduisant ainsi le risque de faux positifs dus à des contaminations croisées. Ce traitement est effectué avant la dénaturation de l'ADN.

2. Dénaturation initiale :

Ensuite, la réaction est chauffée à une température élevée 95°C pour activer la FastStart Taq DNA Polymerase et dénaturer l'ADN en brins simples, permettant ainsi l'accès des amorces aux séquences cibles.

3. Cyclage PCR :

L'amplification se poursuit par un cycle d'amplification en trois étapes, répété 50 fois :

- Dénaturation (95°C) : Chaque cycle commence par une nouvelle dénaturation des brins d'ADN pour les séparer.
- Hybridation (environ 60°C) : La température est ensuite abaissée pour permettre l'hybridation des amorces et des sondes aux séquences cibles spécifiques sur l'ADN.
- Élongation (environ 60°C) : La Taq polymérase synthétise le nouvel ADN en utilisant les dNTPs disponibles.

La détection des amplicons se fait par lecture de la fluorescence dans le canal « green ».

Pour chaque série de PCR, des contrôles de PCR sont utilisés :

- 1 témoin positif de PCR (ADN extrait de cysticerques de *T. solium*)
- 1 témoin négatif d'extraction et de PCR (eau stérile)



Figure 36 Rotor-Gene Q

www.qiagen.com

III.1.3. Comparaison des protocoles de PCR

III.1.3.1. Seuils de détection

Notre procédure a été testée sur de l'ADN extrait de larve cysticerque (porc, Madagascar, 1997) à 20 pg/μL et servant de contrôle positif de PCR. L'objectif était de déterminer la limite de détection des différents protocoles de PCR *T. solium*. Pour cela, des dilutions ont été réalisées afin d'obtenir une gamme de dilution.

Tableau 11 Gamme de dilution de l'ADN du contrôle positif (cysticerque de porc, Madagascar, 1997)

Concentration
20 pg/μL
2 pg/μL
0,2 pg/μL
0,02 pg/μL
0,002 pg/μL

III.1.3.2. Variabilité intra-espèce

Nous avons testé plusieurs souches afin de tenir compte de la variabilité intra-espèce du génome de *T. solium*. L'objectif est de déterminer la sensibilité de la PCR sur des isolats de différents géotypes.

- Souche n°1 : Cysticerque de porc du Mexique (1997), génotype Américain
- Souche n°2 : Cysticerque à 2,22 g/L (hôte et année inconnue)

- Souche n°3 : Biopsie de langue de porc de Madagascar (2000), génotype Africain
- Souche n°4 : Biopsie de langue de porc du Burundi (entre 1990-2000), génotype Africain

Après extraction de l'ADN, nous avons préparé une gamme de dilutions du pur à $1/10^5$ de chacune des souches.

III.1.3.3. Sensibilité

Les PCR ont été testées sur une série rétrospective de patients du CHU de Limoges et de Cochin. Pour cela, nous avons collecté les reliquats d'échantillons de sérum, LCS et de biopsie cérébrale de patient qui ont eu un diagnostic de NCC, selon les critères de Del Brutto, et al. (15), entre 2011 et 2023.

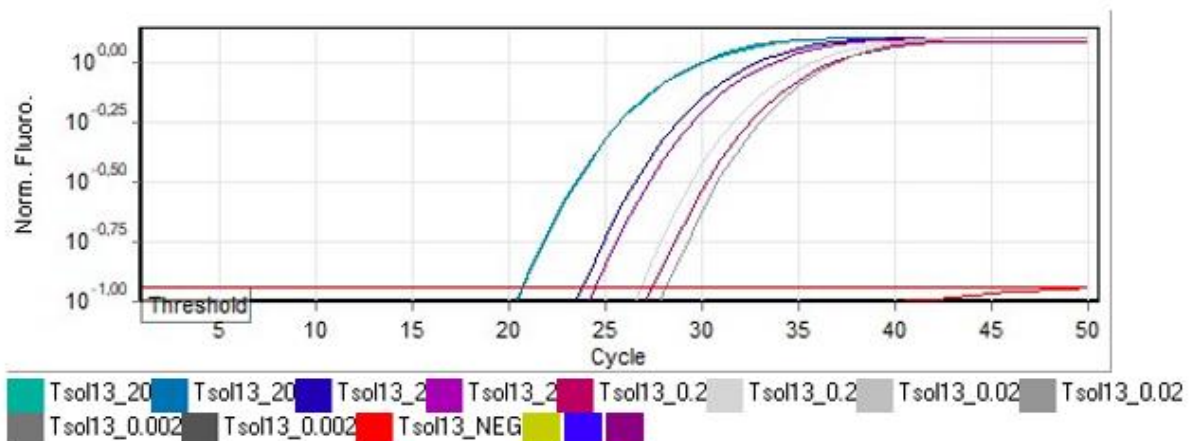
Les résultats cliniques, radiologiques, épidémiologiques, sérologiques et de PCR en temps réel des cas sont présentées en annexe 2.

III.2. Résultats

III.2.1. Développement de la qPCR utilisant la nouvelle cible TsoIR13

La PCR en temps réel est considérée comme positive lorsqu'une augmentation du signal de fluorescence est observée au fur et à mesure des cycles, indiquant la présence dans l'échantillon de l'ADN ciblé chez *T. solium* et son amplification.

Nous avons obtenu une amplification du contrôle positif et une absence d'amplification du contrôle négatif.



Nous avons ainsi réussi à adapter au laboratoire la nouvelle PCR décrite par O'Connell, et al. (14).

III.2.2. Sensibilité analytique

III.2.2.1. Seuil de détection en qPCR

Afin de déterminer la limite de détection de la technique, une gamme de dilution d'ADN du contrôle positif a été effectuée et testée en duplicate avec la nouvelle PCR (TsolR13). La plus grande dilution donnant un résultat positif (Ct 28,15) correspond à une concentration en ADN de 0,02 pg/μL) (Figure 37).

Tableau 12 Moyennes et écarts-types des Ct obtenus avec la gamme de dilution du contrôle positif selon les protocoles de PCR

	pTsol9		TsolR13
	LMG	CCH	
20 pg/μL	20,91 ± 0,13	20,42 ± 0,04	20,74 ± 0,03
2 pg/μL	24,26 ± 0,47	23,61 ± 0,08	24,13 ± 0,33
0,2 pg/μL	28,78 ± 1,47	27,61 ± 1,02	27,12 ± 0,28
0,02 pg/μL	31,53 ± 0,39	31,93 ± 0,85	28,15 -
0,002 pg/μL	- -	38,91 -	- -

LMG : Limoges, CCH : Cochin

Les performances de la nouvelle cible ont été comparées à l'ancienne cible. Pour cela, la gamme de dilution d'ADN du contrôle positif a été testée avec les protocoles de PCR de Cochin (CCH) et de Limoges (LMG).

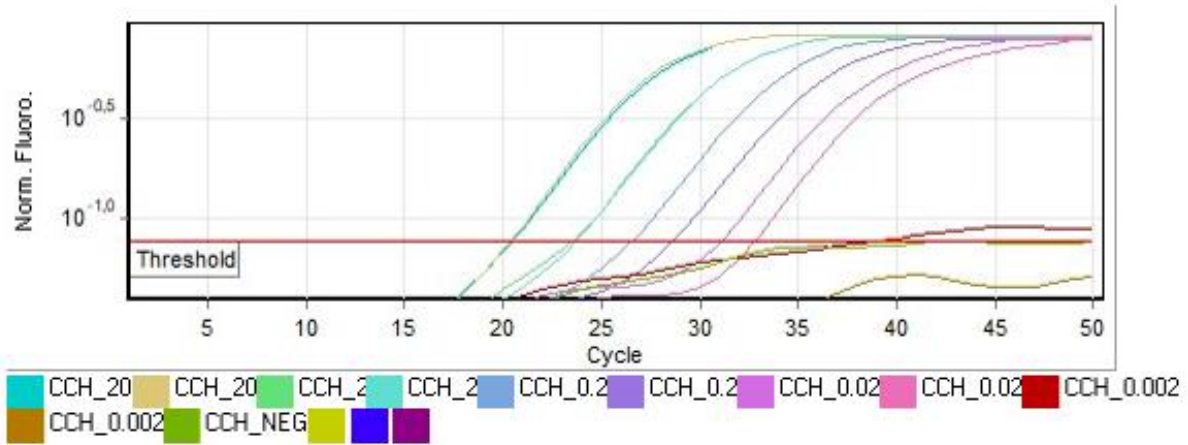


Figure 38 Courbe d'amplification de la gamme de dilution d'ADN du contrôle positif en PCR temps réel pTsol9 (protocole Cochin)

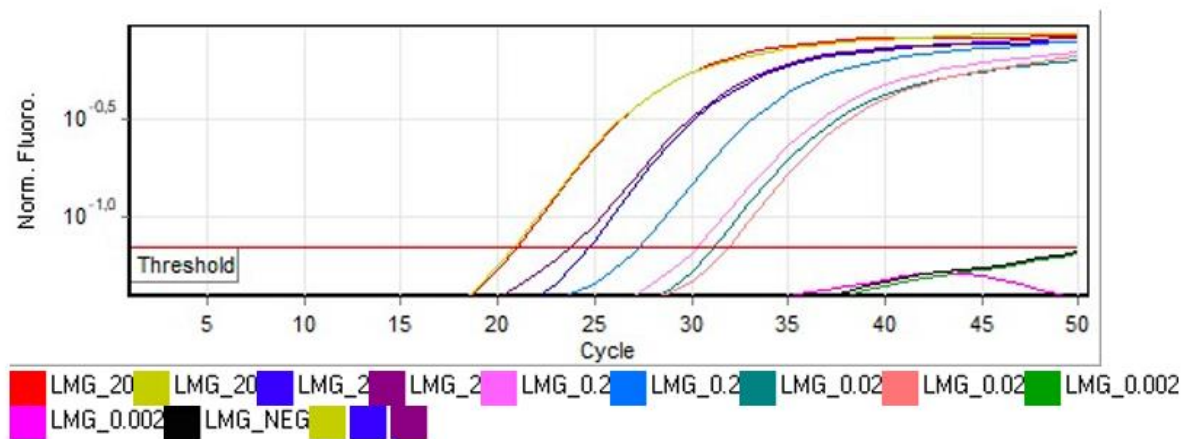


Figure 39 Courbe d'amplification de la gamme de dilution d'ADN du contrôle positif en PCR temps réel pTsol9 (protocole Limoges)

La PCR utilisant le protocole Cochin (CCH) avec la cible pTsol9 a le seuil de détection le plus bas (à 0,002 pg/μL) obtenu à un Ct de 38,91 (figure 38 et Tableau 13). Les deux autres protocoles ont un seuil 10 fois plus élevé (à 0,02 pg/μL).

A 20 pg/μL, 2 pg/μL et 0,2 pg/μL, les trois protocoles (LMG, CCH et TsolR13) montrent des valeurs de Ct moyen proches, la différence entre Ct moyen étant inférieure à 1,5. À la concentration de 0,020 pg/μL, TsolR13 donne un Ct (28,15) plus faible que LMG et CCH (31,53 et 31,94 en moyenne, respectivement). À la concentration 0,002 pg/μL 1 seule technique celle de CCH, a pu détecter le matériel génétique, avec un Ct de 38,91, démontrant sa haute sensibilité à une concentration extrêmement faible.

III.2.2.2. Détection de différentes souches de *T. solium*

Afin de vérifier que la nouvelle PCR détecte les différentes souches de *T. solium*, nous avons testé des échantillons de cysticerques provenant de différentes régions ou hôtes et de différents génotypes (159)(160).

L'ADN extrait des souches a d'abord été testé en simplex à des dilutions de $1/10^3$ – $1/10^5$. Ensuite, des dilutions plus faibles ont été testées (pur et $1/10^2$), lorsque les premières étaient négatives en PCR.

Les résultats sont présentés en annexe 3.

Les trois PCR détectent les différentes souches testées, originaires d'Afrique (Madagascar, Burundi) et d'Amérique (Mexique) et appartenant au génotype Africain / Américain (159).

L'analyse des Ct montre que la PCR TsoIR13 sort toujours plus tôt avec des différences de Ct de 0,40 à 4,80 (LMG/ TsoIR13).

De plus, avec la souche n°3, où les dilutions réalisées permettent d'apprécier une limite de détection, la PCR TsoIR13 détecte la plus faible concentration.

III.2.3. Sensibilité diagnostique

Nous avons évalué les performances de la nouvelle PCR pour la détection de *T. solium* chez des patients qui ont eu un diagnostic de NCC.

III.2.3.1. Classification des cas selon les critères Del Brutto

Nous avons adopté les critères établis par Del Brutto, et al. pour définir et classer les cas de NCC (15). Ces critères englobent divers éléments cliniques, radiologiques, histologiques, immunologiques et épidémiologiques des patients. Ils sont structurés en quatre catégories diagnostiques : absolue, majeure, mineure et épidémiologique. À partir de l'interprétation de ces critères, deux degrés de certitude diagnostique ont été établis, à savoir définitif et probable, en fonction de la probabilité de présence de NCC chez un patient donné.

Nous savons sélectionnés 2 patients avec une NCC définitive et 4 avec une NCC probable.

Tous les échantillons ont été extraits avec succès.

III.2.3.2. Détection de l'ADN parasitaire chez les patients

La nouvelle PCR a été décrite comme étant très sensible et en particulier, plus sensible que la PCR décrite au CHU Cochin (13). De plus, elle détecte l'ADN de *T. solium* dans le sérum des patients infectés.

Afin de tester cette dernière performance, nous avons choisi des échantillons de sérum qui sont habituellement peu riches en ADN parasitaire (12,13), ainsi que des LCS qui avaient été trouvés négatifs en utilisant l'ancienne cible, alors que les patients avaient une NCC. Sauf cas n°6 pour lequel, nous avons testé son LCS, qui était positif avec la technique PCR de Limoges.

Les trois protocoles de PCR ont montré un taux de détection identique (1/9, soit 11%) de l'ADN parasitaire dans ces échantillons (Tableau 14). Par conséquent, la nouvelle cible n'a pas offert de gain de sensibilité par rapport aux méthodes existantes. Cependant, dans le cas n°6, le protocole TsoIR13 semble avoir une meilleure sensibilité que les protocoles LMG et CCH, avec une détection plus précoce de l'ADN.

Tableau 13 Patients atteint de NCC dont les échantillons ont été testés en PCR

Cas	NCC	Échantillon	Résultats PCR		
			LMG	CCH	TsolR13
N°1	IV, définitive	Sérum	Négatif	Négatif	Négatif
N°2	IP, probable	Sérum	Négatif	Négatif	Négatif
N°3	IP, probable	Sérum	Négatif	Négatif	Négatif
		Biopsie muscle	Négatif	Négatif	Négatif
		LCS	Négatif	Négatif	Négatif
N°4	IP, définitive	Sérum	Négatif	Négatif	Négatif
		LCS	Négatif	Négatif	Négatif
N°5	IP, probable	LCS	Négatif	Négatif	Négatif
N°6	ME, Probable	LCS	Positif Ct 31,72	Positif Ct 31,66	Positif Ct 28,41

IV intraventriculaire, IP intra-parenchymateuse, ME ménigo-encéphalitique

En effet, le Ct obtenu avec le protocole TsoIR13 est plus faible (28,41) par rapport à ceux des deux autres protocoles (LMG : 31,72 et CCH : 31,66).

De plus, sur l'ensemble des échantillons testés (4 sérums, 3 LCS, 1 biopsie musculaire), seul un LCS est positif.

III.3. Discussion

La PCR décrite à Cochin avec la cible pTsol9 s'est révélée être la plus sensible sur le plan analytique, détectant la plus faible concentration de matériel génétique. Elle a aussi donné les Ct les plus faibles aux concentrations 20 pg/μL et 2 pg/μL. Cependant, il est important de noter qu'à la concentration limite de détectabilité, l'ADN parasite n'est mis en évidence que dans une réaction d'amplification sur deux. Cela nécessite de réaliser dans la série au minimum deux réactions d'amplification par extrait d'ADN, c'est-à-dire de les passer en duplicata, afin d'augmenter la sensibilité de détection.

La PCR avec la nouvelle cible TsoIR13 a également une bonne sensibilité, notamment à la concentration 0,02 pg/μL, elle donne les plus faibles Ct avec un décalage de 3,8 Ct par rapport aux autres PCR.

Malgré de meilleures sensibilités analytiques des PCR CCH et TsoIR13, aucun des protocoles ne permet d'obtenir une meilleure sensibilité diagnostique. En effet, aucune n'a un taux plus élevé de détection de l'ADN parasite dans les sérums et les LCS de patients atteints de NCC. Aucune n'a également permis de mettre en évidence d'ADN parasite dans le sérum (volume de 1 mL) de patients atteints de NCC.

Nos résultats ne sont pas en accord avec ceux d'O'Connell, et al. qui montraient 81,3% de PCR positive dans le plasma et 100% de PCR positive dans le LCS de patients atteints de NCC sous-arachnoïdienne et ventriculaire en Amérique (14).

Nous avons plusieurs hypothèses qui pourraient expliquer cette discordance :

- i) Le type d'échantillon sanguin est différent. En effet, l'étude d'O'Connell, et al. utilise le plasma, qui contient généralement plus d'ADN circulant libre, mais aussi plus d'inhibiteurs potentiels de la PCR (comme l'héparine et d'autres protéines). Ces inhibiteurs peuvent réduire l'efficacité de l'amplification, mais le plasma peut offrir une meilleure sensibilité pour détecter de faibles niveaux d'ADN. Notre étude utilise le sérum, qui contient moins d'inhibiteurs après élimination des facteurs de coagulation, mais aussi potentiellement moins d'ADN disponible, car une partie de l'ADN peut être piégée dans le caillot de fibrine formé pendant la coagulation.
- ii) La forme de NCC étudiée jouerait un rôle dans la sensibilité de la PCR. Dans l'article d'O'Connell, et al., il s'agit de NCC extra-parenchymateuse, où l'ADN parasitaire est plus facilement libéré dans le LCS ou le plasma, facilitant la détection par PCR. Nous avons majoritairement des cas de NCC parenchymateuse (4/6, soit 67%), où les kystes sont situés dans le parenchyme cérébral. Cette localisation rend l'ADN parasitaire moins susceptible d'être libéré dans les fluides périphériques, rendant ainsi sa détection plus difficile. Les lésions parenchymateuses peuvent également entraîner une réponse inflammatoire qui altère la stabilité de l'ADN parasitaire.
- iii) Les populations de patients sont différentes. Nos patients proviennent d'Afrique (Afrique centrale, Cap-Vert, Cameroun) et d'Inde ; ceux de l'étude d'O'Connell, et al. principalement d'Amérique du Sud. Il pourrait exister des sous-génotypes de *T. solium* différents selon les régions géographiques. Les souches présentes en Afrique (notre étude) peuvent différer de celles présentes en Amérique du Sud (étude de O'Connell, et al.). Des variations génotypiques influenceraient la détection de l'ADN parasitaire sanguin. D'une part, une circulation accrue d'ADN parasitaire au niveau sanguin serait possible en cas d'association avec des formes musculaires ou cutanées, formes plus fréquentes avec certains génotypes ou sous-génotypes. D'autre part, des mutations au niveau des séquences ciblées par la PCR pourraient affecter la sensibilité. Si la PCR TsoIR13 est optimisée pour les souches sud-américaines, cela peut expliquer la sensibilité moindre observée dans notre contexte africain.

Dans notre étude, la PCR TsoIR13 a une limite de détection de $2 \cdot 10^{-14}$ g/ μ L, alors que dans l'étude d'O'Connell, et al., elle atteint $12 \cdot 10^{-18}$ g/ μ L, soit une sensibilité environ 60 000 fois plus élevée. Nous avons utilisé les mêmes réactifs pour l'extraction de l'ADN, les mêmes amorces et sonde. Le master mix et le thermocycleur sont différents. Cependant, ces différences pourraient expliquer une moindre sensibilité, mais pas de cette grandeur. Nous suggérons que des variations génétiques existent entre les souches d'Amérique du Sud et d'Afrique, en particulier au niveau de la séquence cible, et seraient en partie responsable de cette différence de sensibilité.

En résumé, la différence de sensibilité de détection par PCR entre les deux études peut être due aux variations dans le type d'échantillon (sérum vs plasma), la localisation des kystes

(parenchymateuse vs extra-parenchymateuse), et les différences génotypiques des souches de *T. solium*.

Notre étude a des limites. En effet, nous avons étudié un faible nombre d'échantillons : la cysticerose étant une parasitose majoritairement tropicale et rare en France, le nombre de cas est faible (161). L'étude d'un plus grand nombre d'échantillons, incluant des patients d'origine américaine, aurait peut-être permis de mieux évaluer les performances de la nouvelle PCR. Par ailleurs, nous avons utilisé des échantillons de patients datant de plusieurs années et conservés à -80°C. La durée prolongée de stockage peut entraîner une dégradation partielle de l'ADN, notamment à cause de cycles de congélation-décongélation, entraînant une possible perte de sensibilité de la détection par PCR.

IV. Enquête nationale sur les pratiques dans le diagnostic biologique de la cysticerose

En France, la cysticerose est une parasitose rare (162). Les formes cliniques de la NCC étant extrêmement variables, le diagnostic en est rendu difficile (132). Le diagnostic biologique de la cysticerose à partir du sang, du LCS et des tissus n'est réalisé que dans quelques centres (163). Ainsi, parmi les laboratoires de parasitologie-mycologie des CHU, 16 effectuent les recherches de cysticerose (Annexe 4). Au CHU de Limoges, le laboratoire de parasitologie-mycologie pratique le diagnostic moléculaire et sérologique de la cysticerose par PCR et par ELISA ou WB, respectivement.

De plus, à notre connaissance, aucune étude épidémiologique n'a été menée sur la population générale en France pour la prévalence globale de la cysticerose dans le pays.

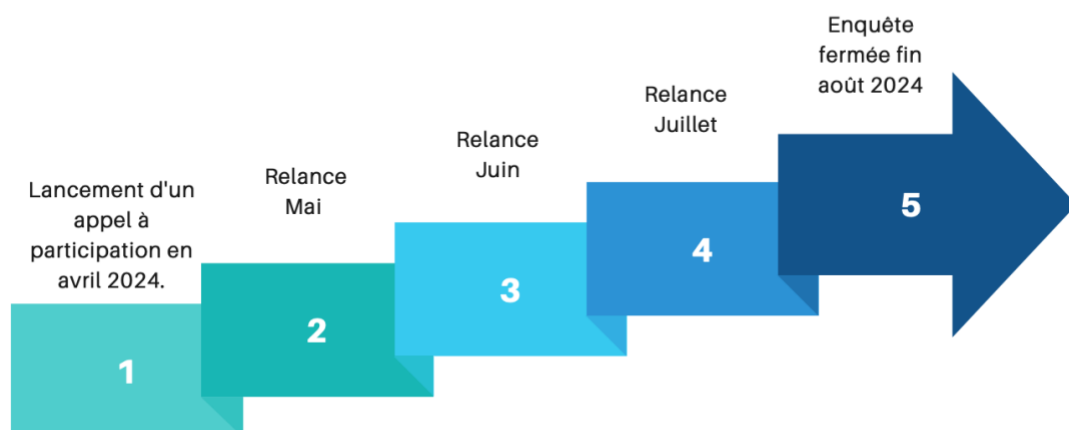
Aussi, nous souhaitons réaliser une enquête à l'échelle nationale sur le diagnostic biologique de la cysticerose auprès des laboratoires de parasitologie-mycologie des CHU et de deux groupements de LABM avec une activité de parasitologie-mycologie.

Dans le cadre de cette étude, nous avons collecté et analysé des données biologiques et épidémiologiques sur la cysticerose sur une période de cinq ans, de 2019 à 2023, dans les différents laboratoires de parasitologie-mycologie en France. L'objectif principal était d'améliorer la compréhension du diagnostic biologique de la cysticerose et de connaître la prévalence de la parasitose.

IV.1. Matériels et méthodes

IV.1.1. Modalités de l'enquête

Un appel à participation à une enquête sur le diagnostic biologique de la cysticerose a été lancé en avril 2024 auprès de laboratoires ayant une activité spécialisée en parasitologie-mycologie (CHU et de deux groupements de LABM privés). Afin de cibler les centres qui réalisent le diagnostic de cysticerose (analyse rare de parasitologie), nous avons consulté le listing des analyses rares en parasitologie-mycologie établi par la société savante Anofel, Association française des enseignants et praticiens hospitaliers titulaires de parasitologie et mycologie médicales (163). L'appel a été lancé par courriels adressés aux correspondants identifiés grâce au réseau Anofel (annexe 4). La participation des centres était sur la base du volontariat. Trois relances ont été faites entre avril et juillet. L'enquête a été fermée fin août 2024.



IV.1.2. Laboratoires contactés pour le diagnostic biologique de la cysticercose

16 laboratoires, référencés comme réalisant le diagnostic biologique de la cysticercose, ont été contactés. Il s'agit de 14 laboratoires hospitaliers : Amiens, Besançon, Bobigny, Bordeaux, Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Nice, Paris Bichat, Paris Cochin, Paris Pitié-Salpêtrière, Strasbourg, Toulouse, et de 2 laboratoires privés : Biomnis et Cerballiance. Les résultats seront présentés sous forme de tableaux dans la suite de ce rapport.

IV.1.3. Questionnaire

Dans un premier temps, nous avons posés quatre questions principales :

1. Sur la période 2019-2023, combien de demandes de sérologie cysticercose dans le sérum avez-vous reçues?
2. Combien de demandes de sérologie cysticercose dans le liquide cébrospinal (LCS) avez-vous reçues sur cette période?
3. Combien de demandes de PCR pour la cysticercose avez-vous reçues sur cette période?
4. Combien de cas de cysticercose avez-vous diagnostiqués sur cette période?

IV.2. Résultats

Parmi les 16 laboratoires invités à participer à l'enquête, huit ont répondu. Il s'agit de sept laboratoires de CHU et un groupement de laboratoire privé.

Les réponses obtenues sont présentées dans le tableau suivant

Tableau 14 : Résultat de l'enquête nationale sur le diagnostic biologique de la cysticercose

Centre	Nombre de sérologie		Nombre de PCR	Cas de cysticercose
	Sérum	LCS		
Centre n°1 (IE+WB)	6839	64	NF*	Non communiqué
Centre n°2 (IE+WB)	314	72	NF	1
Centre n°3 (IE+WB)	71	10	24	4
Centre n°4 (IE+WB)	640	6	495	7
Centre n°5 (IE+WB)	570	56	NF	8

Centre n°6 (WB)	199	61	169	7
Centre n°7 (IE+WB)	672	258	NF	3
Centre n°8 (WB)	210	23	NF	1

NF : Non fait, IE Immuno-Enzymatique, WB Western-Blot

Sur la période d'étude, il y a eu au total 10 756 recherches de cysticerose : 10 065 demandes de sérologie (9 515 dans le sérum et 550 dans le LCS) et 688 demandes de PCR. L'ensemble de ces analyses ont conduit au diagnostic de 31 cas de cysticerose (0,003%).

En faisant une moyenne de l'activité des centres répondeurs, il y aurait en moyenne 269 recherches de cysticerose et moins de 1 (0,8) cas diagnostiqué par an.

Tableau 15 Répartition des tests de diagnostics de cysticerose par centre

Centre	Nombre de sérologie		Nombre de PCR	Cas de cysticerose
	Sérum	LCS		
Centre n°1 (IE+WB)	72%	12%	NF	Non communiqué
Centre n°2 (IE+WB)	3%	13%	NF	3%
Centre n°3 (IE+WB)	1%	2%	3%	13%
Centre n°4 (IE+WB)	7%	1%	72%	23%
Centre n°5 (IE+WB)	6%	10%	NF	26%
Centre n°6 (WB)	2%	11%	25%	23%
Centre n°7 (IE+WB)	7%	47%	NF	10%
Centre n°8 (WB)	2%	4%	NF	3%

Le centre n°1 effectue le plus grand nombre de sérologies dans le sérum, représentant environ 72% du total. Le centre n°7 réalise le plus grand nombre de sérologies dans le LCS, avec 47% du total. Quant au centre n°5, il enregistre le plus grand nombre de cas de cysticerose, soit 26%.

Tous les centres réalisent le diagnostic sérologique de la cysticerose. Celui-ci correspond à 93,6% des demandes. Pour le diagnostic sérologique, 6 laboratoires utilisent une technique de dépistage (ELISA), 8 une technique de confirmation (WB) et 6 les deux techniques. Le diagnostic sérologique dans le LCS, indiqué pour le diagnostic de NCC, ne correspond qu'à 5,5% des sérologies.

Seulement trois centres n° 3,4 et 6 pratiquent le diagnostic moléculaire de cysticerose.

IV.3. Discussion

A notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser aux pratiques de diagnostic biologique de la cysticerose en France.

Ce diagnostic n'est réalisé que par une dizaine de laboratoires spécialisés, à l'aide de la sérologie pour tous et de la PCR pour quelques-uns.

Un grand nombre de recherche de cysticerose a été effectué, principalement par sérologie au niveau sérique. Cela montre que la cysticerose est souvent suspectée lorsqu'il y a une éosinophilie dans le sang. En revanche, le diagnostic de la NCC, qui nécessite des analyses du LCS, est moins souvent réalisé.

Cependant, l'éosinophilie dans le LCS étant rare chez les personnes atteintes de NCC (164) ; il semble important de souligner que la cysticerose doit être évoquée même en son absence. De plus, les anticorps anti-*T. solium* peuvent être indétectables au niveau sérique en cas de NCC isolée ; il est nécessaire de réaliser dans ce contexte la recherche dans le LCS (165).

En France, les recommandations pour le diagnostic biologique de cysticerose préconisent de réaliser la sérologie dans le sérum et le LCS, en cas de suspicion de NCC. La nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) n'a enregistré pour le diagnostic de cysticerose que la technique de dépistage par ELISA (code 4321, cotation B90) et la technique de confirmation par WB (code 4323, cotation B180). La plupart des centres effectue une technique de dépistage par ELISA et tous, la technique de confirmation par WB. L'ELISA nécessite un minimum de 1mL d'échantillon et le WB 25 µL. Cette dernière technique est la plus sensible et la plus spécifique (166). Il semble donc judicieux de la privilégier, malgré son coût élevé, en particulier sur les LCS qui sont des échantillons précieux et souvent de faible volume.

Nous observons que le diagnostic moléculaire est peu pratiqué (25% des laboratoires). Celui-ci a pourtant une bonne sensibilité, et la détection d'ADN parasitaire dans les liquides biologiques permet une confirmation de la présence du parasite dans les tissus en évitant des biopsies, plus invasives. Cependant, la PCR cysticerose n'est pas à la nomenclature. Elle est équivalente à une PCR spécifique parasitaire inscrite au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) avec le code N151, cotation BHN490. Le coût élevé de l'analyse et sa non-prise en charge limitent certainement sa prescription. De plus, malgré de nombreuses études montrant son intérêt diagnostique (7,11,14,125), elle n'entre pas dans les critères diagnostiques de NCC tels que décrit par Del Brutto, et al. (15).

Le nombre de cas observé est très faible (31) en lien avec la rareté de la parasitose en France hexagonale. Néanmoins, eu égard aux limites du diagnostic soulevées précédemment, il n'est pas exclu qu'un certain nombre de cysticerose et NCC ne soient pas diagnostiquées par une méconnaissance de cette parasitose (167).

Notre enquête est le premier volet d'une étude sur la cysticerose en France, avec seulement ici l'approche concernant l'évaluation des pratiques diagnostique. En effet, nous avons prévu de recontacter les centres ayant répondu afin d'étudier les cas de cysticerose. Nous souhaitons connaître les formes cliniques, les méthodes qui ont permis de poser le diagnostic et l'épidémiologie des cas. Ce second volet permettra à l'échelle nationale d'évaluer la sensibilité diagnostique des tests et de connaître la prévalence de la cysticerose.

Conclusion et perspectives

L'objectif de nos travaux était d'évaluer le diagnostic biologique de la NCC par deux approches.

Dans un premier temps, nous avons testé la sensibilité d'une nouvelle technique de PCR pour le diagnostic de la NCC.

Notre étude souligne que malgré les performances analytiques prometteuses de la nouvelle cible TsolR13, elle n'a pas démontré une supériorité diagnostique claire par rapport à la cible pTsol9 pour la détection de l'ADN parasitaire de *T. solium* dans les sérums et les LCS testés chez patients atteints de NCC. Les résultats obtenus montrent une sensibilité de détection inférieure à celle rapportée par O'Connell, et al.(14), influencée probablement par la nature des échantillons (plasma vs sérum), les types de NCC étudiés (parenchymateuse vs extra-parenchymateuse), et les variations génotypiques entre les souches africaines et sud-américaines de *T. solium*. Ainsi, il serait intéressant de comparer les séquences de TsolR13 entre les isolats de différents origines géographiques.

Une des limites de notre étude réside dans l'utilisation d'échantillons anciens conservés à -80°C, potentiellement responsables d'une dégradation partielle de l'ADN et d'une réduction de la sensibilité des tests PCR. Pour améliorer la détection de l'ADN parasitaire, notamment dans les formes parenchymateuses de NCC et chez des populations moins étudiées (telles que les populations haïtienne ou asiatique), il serait nécessaire d'augmenter le nombre d'échantillons, en particulier de privilégier les prélèvements de plasma par rapport au sérum, et d'optimiser la cible PCR pour la détection des géotypes spécifiques présents dans les différentes régions géographiques.

Dans un second temps, nous avons réalisé une enquête sur le diagnostic biologique de la cysticercose au niveau national.

À notre connaissance, notre étude est la première à évaluer les pratiques de diagnostic biologique de la NCC en France. Actuellement, ce diagnostic est principalement réalisé par sérologie dans une dizaine de laboratoires spécialisés, avec peu de recours à la PCR.

En France, les recommandations pour le diagnostic de la NCC privilégient l'utilisation des techniques sérologiques par ELISA et WB. Bien que la PCR puisse offrir une meilleure sensibilité dans le diagnostic de NCC avec la détection de l'ADN parasitaire dans le LCS (7,13,125), son usage reste limité en raison de son coût élevé et de sa non-prise en charge par la nomenclature des actes de biologie médicale. Cette situation souligne la nécessité de reconsidérer l'inclusion de la PCR dans les critères diagnostiques de NCC, tels que définis par Del Brutto, et al. (15), surtout à la lumière de son potentiel pour éviter des procédures invasives comme les biopsies.

Le nombre de cas de cysticercose observés en France reste faible, en partie en raison de la rareté de la parasitose dans ce contexte. Cependant, des lacunes dans les pratiques diagnostiques peuvent entraîner un sous-diagnostic de la maladie. Cette étude constitue le premier volet d'une enquête sur la NCC en France, centrée sur l'évaluation des pratiques. Nous prévoyons d'approfondir cette recherche lors d'une seconde phase, qui analysera les cas recensés, les formes cliniques et les méthodes diagnostiques utilisées, dans le but de

mieux comprendre l'épidémiologie et d'améliorer la démarche diagnostique de la NCC dans notre laboratoire et à l'échelle nationale.

Références bibliographiques

1. Salavracos M. Diagnostic et Prise en Charge d'un Cas de Neurocysticercose en Belgique. *Louvain Med.* 2019;138:239-45.
2. Sotelo J. Neurocysticercosis. *BMJ.* 2003;326(7388):511-2.
3. Raether W, Hänel H. Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of zoonotic cestode infections: an update. *Parasitol Res.* nov 2003;91(5):412-38.
4. Hawk MW, Shahlaie K, Kee D, Theis JH. Neurocysticercosis: a Review. *Surg Neurol.* 2005;63(2):123-32.
5. Garcia HH. Neurocysticercosis. *Neurol Clin.* 2018;36(4):851-64.
6. Marco T Medina, Sofía A Dubón-Murcia, Rafael L Aguilar-Estrada, F Chaves-Sell, Jeaneth Bu. Neurocysticercose et épilepsie. *Epilepsies.* 1 avr 2010;22(2):126-33.
7. Carpio A, Campoverde A, Romo ML, García L, Piedra LM, Pacurucu M, et al. Validity of a PCR Assay in CSF for the Diagnosis of Neurocysticercosis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017;4(2):e324.
8. Carabin H, Ndimubanzi P, Budke C, Nguyen H, Qian Y, Cowan L, et al. Clinical Manifestations Associated with Neurocysticercosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 24 mai 2011;5(5):e1152.
9. Del Brutto OH. Diagnostic Criteria for Neurocysticercosis, Revisited. *Pathog Glob Health.* 2012;106(5):299-304.
10. Fabiani S, Bruschi F. Neurocysticercosis in Europe: Still a public health concern not only for imported cases. *Acta Trop.* oct 2013;128(1):18-26.
11. Michelet L, Fleury A, Sciutto E, Kendjo E, Fragoso G, Paris L, et al. Human Neurocysticercosis: Comparison of Different Diagnostic Tests Using Cerebrospinal Fluid. *J Clin Microbiol.* 2011;49(1):195-200.
12. Zemmour I, Durieux MF, Herault E, Rouges C, Šoba B, Mercier A, et al. Neurocysticercosis Diagnosis in a Non-Endemic Country: France. *Pathogens.* 29 sept 2023;12(10):1205.
13. Yera H, Dupont D, Houze S, Ben M'Rad M, Pilleux F, Sulahian A, et al. Confirmation and Follow-Up of Neurocysticercosis by Real-Time PCR in Cerebrospinal Fluid Samples of Patients Living in France. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4338-40.
14. O'Connell EM, Harrison S, Dahlstrom E, Nash T, Nutman TB. A Novel, Highly Sensitive Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Subarachnoid and Ventricular Neurocysticercosis and for Assessing Responses to Treatment. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2020;70(9):1875-81.
15. Del Brutto OH, Nash TE, White AC, Rajshekhar V, Wilkins PP, Singh G, et al. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci.* 15 janv 2017;372:202-10.
16. Pliny's Natural history. In thirty-seven books : Pliny, the Elder : Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Archive [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Disponible sur: <https://archive.org/details/plinysnaturalhis00plinrich>
17. A History of Human Helminthology - Grove, D.I.: 9780851986890 - AbeBooks [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.abebooks.fr/9780851986890/History-Human-Helminthology-Grove-D.I-0851986897/plp>
18. Albert le Grand (saint, 1200?-1280) : De animalibus [Latin]. | Biblissima [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://portail.biblissima.fr/en/ark:/43093/tdata2fcf785810619b11eeb740bf6e3d5fcd27b963d8>
19. Bruschi F, Masetti M, Locci MT, Ciranni R, Fornaciari G. Short report: cysticercosis in an Egyptian mummy of the late Ptolemaic period. *Am J Trop Med Hyg.* avr 2006;74(4):598-9.
20. Opera posthuma | MALPIGHI (Marcello) | Histoire naturelle [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <https://alde.fr/fr/livres-anciens/histoire-naturelle/opera-posthuma-47b5e>
21. 1995.1 - numéro spécial.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://ssm.lu/wp-content/uploads/2014/09/1995.1%20-%20num%C3%A9ro%20sp%C3%A9cial.pdf>
22. Egerton FN. History of Ecological Sciences, Part 46: From Parasitology to Germ Theory. *Bull Ecol Soc Am.* 2013;94(2):136-64.

23. Nozais Jean-Pierre. *Traité de parasitologie médicale / coordonnateurs, Jean-Pierre Nozais, Annick Datry, Martin Danis ; illustrations Corinne Boudon.* Paris: Pradel; 1996. xiii+817.
24. Nieto D. Historical notes on cysticercosis. In A. Flisser. *Cysticercosis : present state of knowledge and perspectives.* 1982;1-7.
25. Suss RA, Maravilla KR, Thompson J. MR imaging of intracranial cysticercosis: comparison with CT and anatomopathologic features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1986;7(2):235-42.
26. Diwan AR, Coker-Vann M, Brown P, Subianto DB, Yolken R, Desowitz R, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibody to cysticerci of *Taenia solium*. *Am J Trop Med Hyg.* mars 1982;31(2):364-9.
27. naturelle M national d'Histoire. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 25 janv 2024]. *Taenia solium* Linnaeus, 1758. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/947915
28. PLATHELMINTHES - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/plathelminthes/>
29. Bourée P, Dahane N, Resende P, Bisaro F, Ensaf A. Les cestodes et leur diagnostic au laboratoire. *Rev Francoph Lab.* 1 mars 2012;2012(440):67-73.
30. Cancrini G. General Aspects of Helminths. In: Rezaei N, éditeur. *Encyclopedia of Infection and Immunity* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2022 [cité 13 févr 2024]. p. 544-59. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128187319000306>
31. Nakao M, Yanagida T, Okamoto M, Knapp J, Nkouawa A, Sako Y, et al. State-of-the-art Echinococcus and Taenia: phylogenetic taxonomy of human-pathogenic tapeworms and its application to molecular diagnosis. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* mai 2010;10(4):444-52.
32. *Taenia Solium* - Structure, Reproduction, Cycle de vie, Caractéristiques [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://microbiologynote.com/fr/taenia-solium-structure-reproduction-cycle-de-vie-caract%C3%A9ristiques/#Physical_Description_of_Taenia_Solium
33. Livre : Atlas en couleurs de médecine tropicale et de parasitologie écrit par Wallace Peters et M. Gilles - Maloine [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: https://www.lalibrairie.com/livres/atlas-en-couleurs-de-medecine-tropicale-et-de-parasitologie_0-672642_9782224008185.html
34. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: An Update. *Rev Infect Dis.* 1 nov 1988;10(6):1075-87.
35. Richards F, Schantz PM. Cysticercosis and taeniasis. *N Engl J Med.* 21 mars 1985;312(12):787-8.
36. eANOFEL [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.eanofel.fr/fr/Helminthoses/Cysticercose>
37. Rodríguez-Leyva I, Cantú-Flores K, Domínguez-Frausto A, Vaudano AE, Archer J, Bernhardt B, et al. Neurocysticercosis and epilepsy: Imaging and clinical characteristics. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* févr 2023;25(1):94-103.
38. García HH, Gonzalez AE, Evans CAW, Gilman RH, Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet Lond Engl.* 16 août 2003;362(9383):547-56.
39. Pawlowski Z, Schultz MG. Taeniasis and cysticercosis (*Taenia saginata*). *Adv Parasitol.* 1972;10:269-343.
40. Allan JC, Avila G, Garcia Noval J, Flisser A, Craig PS. Immunodiagnosis of taeniasis by coproantigen detection. *Parasitology.* déc 1990;101 Pt 3:473-7.
41. Maravilla P, Avila G, Cabrera V, Aguilar L, Flisser A. Comparative development of *Taenia solium* in experimental models. *J Parasitol.* oct 1998;84(5):882-6.
42. Ito A, Nakaya K, Sako Y, Nakao M, Ito M. NOD-scid mouse as an experimental animal model for cysticercosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2001;32 Suppl 2:85-9.
43. Theis JH, Cleary M, Syvanen M, Gilson A, Swift P, Banks J, et al. DNA-confirmed *Taenia solium* cysticercosis in black bears (*Ursus americanus*) from California. *Am J Trop Med Hyg.* oct 1996;55(4):456-8.
44. De Graaf AS, Shaughnessy PD, McCully RM, Verster A. Occurrence of *Taenia solium* in a Cape fur seal (*Arctocephalus pusillus*). *Onderstepoort J Vet Res.* juin 1980;47(2):119-20.
45. Nakao M, Okamoto M, Sako Y, Yamasaki H, Nakaya K, Ito A. A phylogenetic hypothesis for the distribution of two genotypes of the pig tapeworm *Taenia solium* worldwide. *Parasitology.* juin

2002;124(Pt 6):657-62.

46. Bouteille B. Épidémiologie de la cysticerose et de la neurocysticerose. *Médecine Santé Trop.* 1 oct 2014;24(4):367-74.
47. Flisser A, Correa D, Evans C. *Taenia solium* cysticerosis: new and revisited immunological aspects. *Taenia Solium Cysticerosis Basic Clin Sci.* janv 2002;15-24.
48. Molinari JL, Tato P, Lara-Aguilera R, White AC. Effects of serum from neurocysticerosis patients on the structure and viability of *Taenia solium* oncospheres. *J Parasitol.* févr 1993;79(1):124-7.
49. Damian RT. Parasite immune evasion and exploitation: reflections and projections. *Parasitology.* 1997;115 Suppl:S169-175.
50. White AC, Robinson P, Kuhn R. *Taenia solium* cysticerosis: host-parasite interactions and the immune response. *Chem Immunol.* 1997;66:209-30.
51. Laclette JP, Merchant MT, Willms K. Histological and ultrastructural localization of antigen B in the metacestode of *Taenia solium*. *J Parasitol.* févr 1987;73(1):121-9.
52. Hernández-Mendoza L, Molinari JL, Garrido E, Cortés I, Solano S, Miranda E, et al. The implantation of *Taenia solium* metacestodes in mice induces down-modulation of T-cell proliferation and cytokine production. *Parasitol Res.* mars 2005;95(4):256-65.
53. Molinari J, Tato P. Molecular determinants of host-parasite interactions: focus on parasite. *Taenia Solium Cysticerosis Basic Clin Sci.* janv 2002;25-33.
54. Toenjes SA, Kuhn RE. The initial immune response during experimental cysticerosis is of the mixed Th1/Th2 type. *Parasitol Res.* mars 2003;89(5):407-13.
55. Rahantamalala A, Porphyre V, Rabenindrina N, Razafimahefa J, Rasamoelina-Andriamanivo H, Jambou R. La cysticerose une maladie négligée Cysticerosis a neglected disease.
56. Lignes directrices de l'OMS sur la prise en charge de la neurocysticerose due à '*Taenia solium*' [Internet]. Pan American Health Organization; 2022 [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56648>
57. Arteaga-Rodríguez C, Menine-Kubis M, Teixeira-Arteaga CB, Hernández-Fustes OJ. Clinical characteristics of patients with epilepsy attending primary health care. *Rev Neurol.* 1 juill 2022;75(1):7-12.
58. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticerosis. *Lancet Neurol.* déc 2014;13(12):1202-15.
59. Coyle CM, Mahanty S, Zunt JR, Wallin MT, Cantey PT, White AC, et al. Neurocysticerosis: neglected but not forgotten. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1500.
60. 2014-Tropiques-en-marche-BOUTEILLE-cysticerose.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/2014/Tropiques-en-marche/2014-Tropiques-en-marche-BOUTEILLE-cysticerose.pdf>
61. Wandra T, Ito A, Yamasaki H, Suroso T, Margono SS. *Taenia solium* Cysticerosis, Irian Jaya, Indonesia. *Emerg Infect Dis.* juill 2003;9(7):884-5.
62. Eichenberger RM, Thomas LF, Gabriël S, Bobić B, Devleeschauwer B, Robertson LJ, et al. Epidemiology of *Taenia saginata* taeniosis/cysticerosis: a systematic review of the distribution in East, Southeast and South Asia. *Parasit Vectors.* 7 mai 2020;13(1):234.
63. Okello A, Ash A, Keokhamphet C, Hobbs E, Khamlome B, Dorny P, et al. Investigating a hyper-endemic focus of *Taenia solium* in northern Lao PDR. *Parasit Vectors.* 28 mars 2014;7:134.
64. Wu W, Qian X, Huang Y, Hong Q. A review of the control of clonorchiasis sinensis and *Taenia solium* taeniasis/cysticerosis in China. *Parasitol Res.* nov 2012;111(5):1879-84.
65. Phiri IK, Dorny P, Gabriel S, Willingham AL, Speybroeck N, Vercauteren J. The prevalence of porcine cysticerosis in Eastern and Southern provinces of Zambia. *Vet Parasitol.* 30 août 2002;108(1):31-9.
66. Zoli AP, Nguemam null, Shey-Njila O, Nsame Nforninwe D, Speybroeck N, Ito A, et al. Neurocysticerosis and epilepsy in Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97(6):683-6.
67. Quet F, Guerchet M, Pion SDS, Ngoungou EB, Nicoletti A, Preux PM. Meta-analysis of the association between cysticerosis and epilepsy in Africa. *Epilepsia.* mai 2010;51(5):830-7.
68. Ngowi HA, Kassuku AA, Carabin H, Mlangwa JED, Mlozi MRS, Mbilinyi BP, et al. Spatial clustering of porcine cysticerosis in Mbulu district, northern Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis.* 6 avr 2010;4(4):e652.

69. Gulelat Y, Eguale T, Kebede N, Aleme H, Fèvre EM, Cook EAJ. Epidemiology of Porcine Cysticercosis in Eastern and Southern Africa: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022;10:836177.
70. Margono SS, Ito A, Sato MO, Okamoto M, Subahar R, Yamasaki H, et al. *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in Papua, Indonesia in 2001: detection of human worm carriers. *J Helminthol*. mars 2003;77(1):39-42.
71. Phylogeny of *Taenia*: Species definitions and origins of human parasites - PubMed [Internet]. [cité 26 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371252/>
72. Jiménez-Avalos G, Obando AS, Solis M, Gilman RH, Cama V, Gonzalez AE, et al. Assembly and phylogeographic analysis of novel *Taenia solium* mitochondrial genomes reveal further differentiation between and within Asian and African-American genotypes [Internet]. *bioRxiv*; 2022 [cité 26 août 2024]. p. 2022.03.10.483888. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.03.10.483888v1>
73. Comparaison des séquences de la sous-unité 1 de la NADH déshydrogénase et de la sous-unité I de la cytochrome c oxydase pour les membres du genre *Taenia* (Cestoda) - PubMed [Internet]. [cité 26 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10961852/>
74. La génétique du ténia du porc à Madagascar révèle une histoire de dispersion et de colonisation humaine | PLOS ONE [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109002>
75. Ito A, Budke CM. Genetic Diversity of *Taenia solium* and its Relation to Clinical Presentation of Cysticercosis. *Yale J Biol Med*. juin 2021;94(2):343-9.
76. Clinical aspects of neurocysticercosis - PubMed [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330240/>
77. Neurocysticercosis - Christopher M. DeGiorgio, Marco T. Medina, Reyna Durón, Chi Zee, Susan Pietsch Escueta, 2004 [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1535-7597.2004.43008.x>
78. White AC. Neurocysticercosis: a major cause of neurological disease worldwide. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. févr 1997;24(2):101-13; quiz 114-5.
79. Scharf D. Neurocysticercosis. Two hundred thirty-eight cases from a California hospital. *Arch Neurol*. juill 1988;45(7):777-80.
80. Del Brutto OH. Albendazole therapy for subarachnoid cysticerci: clinical and neuroimaging analysis of 17 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 1997;62(6):659-61.
81. García HH, Gonzalez AE, Evans CAW, Gilman RH, Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet Lond Engl*. 16 août 2003;362(9383):547-56.
82. Jiménez Caballero PE, Mollejo Villanueva M, Marsal Alonso C, Alvarez Tejerina A. [Bruns' syndrome: description of a case of neurocysticercosis with pathological study]. *Neurol Barc Spain*. mars 2005;20(2):86-9.
83. Apuzzo ML, Dobkin WR, Zee CS, Chan JC, Giannotta SL, Weiss MH. Surgical considerations in treatment of intraventricular cysticercosis. An analysis of 45 cases. *J Neurosurg*. févr 1984;60(2):400-7.
84. Salazar A, Sotelo J, Martinez H, Escobedo F. Differential diagnosis between ventriculitis and fourth ventricle cyst in neurocysticercosis. *J Neurosurg*. oct 1983;59(4):660-3.
85. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Rev Infect Dis*. 1988;10(6):1075-87.
86. King JS, Hosobuchi Y. Cysticercus cyst of the lateral ventricle. *Surg Neurol*. mars 1977;7(3):125-9.
87. Couldwell WT, Zee CS, Apuzzo ML. Definition of the role of contemporary surgical management in cisternal and parenchymatous cysticercosis cerebri. *Neurosurgery*. févr 1991;28(2):231-7.
88. Krupa K, Krupa K, Pisculli ML, Athas DM, Farrell CJ. Racemose neurocysticercosis. *Surg Neurol Int*. 5 févr 2016;7:12.
89. Alarcón F, Hidalgo F, Moncayo J, Viñán I, Dueñas G. Cerebral cysticercosis and stroke. *Stroke*. févr 1992;23(2):224-8.
90. Pittella JE. Neurocysticercosis. *Brain Pathol Zurich Switz*. janv 1997;7(1):681-93.
91. Keane JR. Cysticercosis: unusual neuro-ophthalmologic signs. *J Clin Neuroophthalmol*. sept 1993;13(3):194-9.

92. Ahmad FU, Sharma BS. Treatment of intramedullary spinal cysticercosis: report of 2 cases and review of literature. *Surg Neurol.* janv 2007;67(1):74-7; discussion 77.
93. Trelles JO, Caceres A, Palomino L, Palomino V. [Medullary cysticercosis]. *Rev Neurol (Paris).* sept 1970;123(3):187-202.
94. Parker F, Hladky JP, Breton JO, Mignard C, Laporte JP, Bousquet C. [Racemous cysticercosis of the cauda equina and cystic arachnoiditis. Apropos of 2 cases]. *Neurochirurgie.* 1988;34(4):280-5.
95. Sahai K, Kapila K, Verma K. Parasites in fine needle breast aspirates--assessment of host tissue response. *Postgrad Med J.* mars 2002;78(917):165-7.
96. Dixon MA, Winskill P, Harrison WE, Basáñez MG. Chapter Four - *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis: From parasite biology and immunology to diagnosis and control. In: Rollinson D, Stothard R, éditeurs. *Advances in Parasitology [Internet].* Academic Press; 2021 [cité 25 janv 2024]. p. 133-217. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X21000154>
97. Rabiela-Cervantes MT, Rivas-Hernández A, Castillo-Medina S, González-Angulo A. Morphological evidence indicating that *C. cellulosa* and *C. racemosus* are larval stages of *Taenia solium*. *Arch Invest Med (Mex).* 1985;16(1):81-92.
98. Rahalkar MD, Shetty DD, Kelkar AB, Kelkar AA, Kinare AS, Ambardekar ST. The many faces of cysticercosis. *Clin Radiol.* sept 2000;55(9):668-74.
99. Rath S, Honavar SG, Naik M, Anand R, Agarwal B, Krishnaiah S, et al. Orbital cysticercosis: clinical manifestations, diagnosis, management, and outcome. *Ophthalmology.* mars 2010;117(3):600-5, 605.e1.
100. Saliou P, Hervé V, Rougier Y, Bourgeois H, Castan R. [Intravitreous cysticercosis, a rare imported pathology. Apropos of a case]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1984;77(5):686-9.
101. Cardenas F, Quiroz H, Plancarte A, Meza A, Dalma A, Flisser A. *Taenia solium* ocular cysticercosis: findings in 30 cases. *Ann Ophthalmol.* janv 1992;24(1):25-8.
102. Chang KH, Kim WS, Cho SY, Han MC, Kim CW. Comparative evaluation of brain CT and ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1988;9(1):125-30.
103. Mohan K, Saroha V, Sharma A, Pandav S, Singh U. Extraocular muscle cysticercosis: clinical presentations and outcome of treatment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2005;42(1):28-33.
104. Sickel JZ, Fultz PJ, Penwarden B, Laczin J. Hepatic cysticercosis. Report of an unusual case. *J Clin Gastroenterol.* mars 1995;20(2):160-3.
105. Dewi DK, Surjadi K, Fitrah A. Radiology findings in neurocysticercosis: A case report. *Radiol Case Rep.* 20 juin 2023;18(9):2960-5.
106. Zhao S, Xu K. [Changes in computed tomogram in cerebral parenchymal cysticercosis treated with albendazole]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* 1999;17(6):390-3.
107. Mervis B, Lotz JW. Computed tomography (CT) in parenchymatous cerebral cysticercosis. *Clin Radiol.* sept 1980;31(5):521-8.
108. Martinez HR, Rangel-Guerra R, Elizondo G, Gonzalez J, Todd LE, Ancer J, et al. MR imaging in neurocysticercosis: a study of 56 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989;10(5):1011-9.
109. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, Corona T, Delgado-Escueta A, Duron RM, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology.* 8 juin 2004;62(11):1934-8.
110. Singhi P, Singhi S. Neurocysticercosis in children. *Indian J Pediatr.* mai 2009;76(5):537-45.
111. Garcia HH, Gilman RH, Catacora M, Verastegui M, Gonzalez AE, Tsang VC. Serologic evolution of neurocysticercosis patients after antiparasitic therapy. Cysticercosis Working Group in Peru. *J Infect Dis.* févr 1997;175(2):486-9.
112. Garcia HH, Del Brutto OH. *Taenia solium* cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am.* mars 2000;14(1):97-119, ix.
113. Ballard S, Vincentelli F, Rabehanta P, Polydor JP, Caruso G. [Hydrocephalus and cerebral cysticercosis. A case report. Review of the literature]. *Neurochirurgie.* 1990;36(3):185-90.
114. Gulati S, Shah T, Menon S, Jayasundar R, Kalra V. Magnetic resonance spectroscopy in pediatric neurology. *Indian J Pediatr.* avr 2003;70(4):317-25.
115. Jolepalem P, Wong CYO. Neurocysticercosis on 18F-FDG PET/MRI: co-registered Images. *Clin Nucl Med.* janv 2014;39(1):e110-113.
116. Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 4 mars 2024]. *Immunologie générale | Livre |*

9782294088483. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/immunologie-generale-9782294088483.html>

117. Voller A, Bidwell DE, Bartlett A. Enzyme immunoassays in diagnostic medicine. Theory and practice. Bull World Health Organ. 1976;53(1):55-65.
118. Espinoza B, Ruiz-Palacios G, Tovar A, Sandoval MA, Plancarte A, Flisser A. Characterization by enzyme-linked immunosorbent assay of the humoral immune response in patients with neurocysticercosis and its application in immunodiagnosis. J Clin Microbiol. oct 1986;24(4):536-41.
119. Rosas N, Sotelo J, Nieto D. ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis. Arch Neurol. avr 1986;43(4):353-6.
120. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). J Infect Dis. janv 1989;159(1):50-9.
121. Aguilar-Rebolledo F, Meza-Lucas A, Torres J, Cedillo-Rivera R, Enciso A, Garcia RC, et al. Evaluation of the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay for diagnosis of neurocysticercosis in children. J Child Neurol. juin 2002;17(6):416-20.
122. Jean-Charles L. Haute Autorité de santé. 2018;
123. Garcia HH, Parkhouse RM, Gilman RH, Montenegro T, Bernal T, Martinez SM, et al. Serum antigen detection in the diagnosis, treatment, and follow-up of neurocysticercosis patients. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000;94(6):673-6.
124. Olivier Barraud. Base de la biologie moléculaire.
125. Almeida CR, Ojopi EP, Nunes CM, Machado LR, Takayanagui OM, Livramento JA, et al. *Taenia solium* DNA is Present in the Cerebrospinal Fluid of Neurocysticercosis Patients and Can Be Used for Diagnosis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006;256(5):307-10.
126. White AC. Neurocysticercosis: Updates on Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Annu Rev Med. 2000;51(1):187-206.
127. Del Brutto OH, Santibañez R, Noboa CA, Aguirre R, Díaz E, Alarcón TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. Neurology. févr 1992;42(2):389-92.
128. Corrélation entre l'électroencéphalographie et les formes actives et inactives de la neurocysticercose - Sirichai Chayasirisobhon, Rosalinda Menoni, Wuttichai Chayasirisobhon, George E. Locke, 1999 [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/155005949903000106>
129. Diagana M, Nsengiyumva G, Tuillas M, Druet-Cabanac M, Bouteille B, Preux PM, et al. [Electroencephalograms (EEG) in 250 patients with epilepsy in a cysticercosis endemic area in Burundi]. Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol. févr 2005;35(1):1-10.
130. Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): a field comparison of an antibody-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA, and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in Peru. The Cysticercosis Working Group in Peru (CWG) - PubMed [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1599056/>
131. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, Bustos JA, Zimic M, Escalante D, et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. août 2014;14(8):687-95.
132. Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC, Tsang VC, Nash TE, Takayanagui OM, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. Neurology. 24 juill 2001;57(2):177-83.
133. Mitre E, Talaat KR, Sperling MR, Nash TE. Methotrexate as a corticosteroid-sparing agent in complicated neurocysticercosis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2007;44(4):549-53.
134. Castro N, Medina R, Sotelo J, Jung H. Bioavailability of praziquantel increases with concomitant administration of food. Antimicrob Agents Chemother. oct 2000;44(10):2903-4.
135. López-Gómez M, Castro N, Jung H, Sotelo J, Corona T. Optimization of the single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. Neurology. 27 nov 2001;57(10):1929-30.
136. Jung H, Medina R, Castro N, Corona T, Sotelo J. Pharmacokinetic study of praziquantel administered alone and in combination with cimetidine in a single-day therapeutic regimen. Antimicrob Agents Chemother. juin 1997;41(6):1256-9.
137. (PDF) Interaction entre le jus de pamplemousse et le praziquantel chez l'homme [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur:

https://www.researchgate.net/publication/11407067_Interaction_between_Grapefruit_Juice_and_Praziquantel_in_Humans

138. Jung H, Hurtado M, Sanchez M, Medina MT, Sotelo J. Plasma and CSF levels of albendazole and praziquantel in patients with neurocysticercosis. *Clin Neuropharmacol.* déc 1990;13(6):559-64.
139. Agapejev S, Meira DA, Barraviera B, Machado JM, Marques PC, Mendes RP, et al. Neurocysticercosis: treatment with albendazole and dextrochloropheniramine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989;83(3):377-83.
140. Takayanagui OM, Jardim E. Therapy for neurocysticercosis. Comparison between albendazole and praziquantel. *Arch Neurol.* mars 1992;49(3):290-4.
141. Pretell EJ, García HH, Gilman RH, Saavedra H, Martinez M, Cysticercosis Working Group in Peru. Failure of one-day praziquantel treatment in patients with multiple neurocysticercosis lesions. *Clin Neurol Neurosurg.* oct 2001;103(3):175-7.
142. Jung H, Hurtado M, Sanchez M, Medina MT, Sotelo J. Plasma and CSF levels of albendazole and praziquantel in patients with neurocysticercosis. *Clin Neuropharmacol.* déc 1990;13(6):559-64.
143. Kramer LD. Medical treatment of cysticercosis--ineffective. *Arch Neurol.* janv 1995;52(1):101-2.
144. Del Brutto OH, Roos KL, Coffey CS, García HH. Meta-analysis: Cysticidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med.* 4 juill 2006;145(1):43-51.
145. Ruiz AO, Pabón AFO, Vásquez LR. Neurocysticercosis racemosa gigante resistente al tratamiento farmacológico convencional. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Med.* 2019;27(2):93-101.
146. 9789240070349-fre.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/368837/9789240070349-fre.pdf?sequence=1>
147. cysticercose.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <http://medecinotropicale.free.fr/cours/cysticercose.pdf>
148. White AC Jr, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, et al. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis.* 3 avr 2018;66(8):e49-75.
149. Gripper LB, Welburn SC. Neurocysticercosis infection and disease-A review. *Acta Trop.* févr 2017;166:218-24.
150. Giussani C, Guida L, Trezza A, Sganzerla EP. Effectiveness of Intraventricular Endoscopic Lamina Terminalis Fenestration in Comparison with Standard ETV: Systematic Review of Literature. *World Neurosurg.* juill 2017;103:257-64.
151. Pineda-Reyes R, White AC. Neurocysticercosis: an update on diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Infect Dis.* 1 juin 2022;35(3):246-54.
152. Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 31 déc 1993;42(RR-16):1-38.
153. Pawlowski ZS. Role of chemotherapy of taeniasis in prevention of neurocysticercosis. *Parasitol Int.* 2006;55 Suppl:S105-109.
154. Sarti E, Flisser A, Schantz PM, Gleizer M, Loya M, Plancarte A, et al. Development and evaluation of a health education intervention against *Taenia solium* in a rural community in Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* févr 1997;56(2):127-32.
155. Gauci CG, Verástegui MR, Gilman RH, Lightowlers MW. *Taenia solium* and *Taenia ovis*: stage-specific expression of the vaccine antigen genes, TSOL18, TSOL16, and homologues, in oncospheres. *Exp Parasitol.* août 2006;113(4):272-5.
156. Lightowlers MW. Vaccination for the prevention of cysticercosis. *Dev Biol.* 2004;119:361-8.
157. Cystinet [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.cystinet.org/>
158. Pilotte N, Papaïakovou M, Grant JR, Bierwert LA, Llewellyn S, McCarthy JS, et al. Improved PCR-Based Detection of Soil Transmitted Helminth Infections Using a Next-Generation Sequencing Approach to Assay Design. *PLoS Negl Trop Dis.* mars 2016;10(3):e0004578.
159. Vega R, Piñero D, Ramanankandrasana B, Dumas M, Bouteille B, Fleury A, et al. Structure génétique de la population de *Taenia solium* de Madagascar et du Mexique : implications pour la diversité des profils cliniques et la technologie immunologique. *Int J Parasitol.* 1 nov 2003;33(13):1479-85.

160. Nsengiyumva G, Druet-Cabanac M, Ramanankandrasana B, Bouteille B, Nsizabira L, Preux PM. Cysticercosis as a major risk factor for epilepsy in Burundi, east Africa. *Epilepsia*. juill 2003;44(7):950-5.
161. Zammarchi L, Angheben A, Gobbi F, Zavarise G, Requena-Mendez A, Marchese V, et al. Profile of adult and pediatric neurocysticercosis cases observed in five Southern European centers. *Neurol Sci*. 1 août 2016;37(8):1349-55.
162. Epidemiology and Management of Cysticercosis and *Taenia solium* Taeniasis in Europe, Systematic Review 1990–2011 | PLOS ONE [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0069537>
163. https://anofel.net/wp-content/uploads/2022/09/ANOFEL_analyses-rares-Parasitologie-v2022-09-05.pdf.
164. Applebaum IL, Wexberg LE. EOSINOPHILIA IN CEREBROSPINAL FLUID. *J Am Med Assoc*. 25 mars 1944;124(13):830-1.
165. Comparative Study of Paired Serum and Cerebrospinal Fluid Samples from Neurocysticercosis Patients for the Detection of Specific Antibody to *Taenia solium* Immunodiagnostic Antigen [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: https://www.jstage.jst.go.jp/article/tmh/43/3/43_2015-04/_article
166. Laboratory Diagnosis of Human Neurocysticercosis: Double-Blind Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Electroimmunotransfer Blot Assay | *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.40.6.2115-2118.2002>
167. Rodriguez-Leyva I, Orozco-Narvaez A, Mayorga APM. Neurocysticercosis: Are the Criteria Diagnostic Enough? *Highlights Med Med Res Vol 8*. 3 mai 2021;104-16.

Annexes

Annexe 1. Tableau récapitulatif des différences entre les protocoles PCR : LMG, CCH et nouvelle cible	102
Annexe 2. Données cliniques, radiologiques, épidémiologiques, sérologiques et de PCR en temps réel des cas de patients atteints de NCC.....	103
Annexe 3. Valeurs de Ct obtenues avec les trois protocoles de PCR et différentes souches de <i>T. solium</i> testées en fonction d'une gamme de concentration	104
<i>Annexe 3.1.</i> Concentrations et Ratio ADN/protéine des différentes souches de <i>T. solium</i>	104
Annexe 4. Liste des laboratoires français effectuant la recherche de cysticercose (163)	105

Annexe 1. Tableau récapitulatif des différences entre les protocoles PCR : LMG, CCH et nouvelle cible

	LMG	CCH	Nouvelle cible
Cible	pTsol9	pTsol9	TsolR13
Amorce Reverse	CAGGGTGTGACGTCATGG (n=18)	CAGGGTGTGACGTCATGG (n=18)	AGTCAGTCAGTCAGTCAGTCA (n=21)
Amorce Forward	AGGAGGCCAGTTGCCTAGC (n=19)	AGGAGGCCAGTTGCCTAGC (n=19)	CTGTCAAGCTGTCAGGCTGT (n=20)
Sonde	[6FAM]- GCAGTCCACACGGCAAAGGACA- [BHQ1] (n=22)	[6FAM]- AGGCTG[+T][+C][+C]TTTGCCGT- [BHQ1] (n=17)	[6FAM]-TGTCAGTGA- ZEN TM - GGCGTGTCAACAAGAC-[IABkFQ] (n=24)
Taille de l'amplicon	120 pb	130 pb	71 pb



Annexe 2. Données cliniques, radiologiques, épidémiologiques, sérologiques et de PCR en temps réel des cas de patients atteints de NCC

Cas	Signes cliniques	Résultat de la radiologie cérébrale	Épidémiologie	Échantillons	Résultat sérologique		Résultat PCR	Classification Del Brutto, et al.
					ELISA	Western-Blot		
C1	Céphalées, raideur de la nuque, nausées, vomissements	Lésions intraventriculaires multiples, dilatation ventriculaire, obstruction du foramen de Monro	Afrique centrale, il y a 21 ans	1 sérum	Positif	-	Sérum négatif	NCC définitive
C2	Céphalées, épilepsie	4 lésions intra-parenchymateuses	Cap-Vert il y a 2 mois	1 sérum	Positif	-	Sérum négatif	NCC probable
C3	Aphasie, convulsion, malaise Antécédents de cysticercose sous-cutanée	Multiples lésions fronto-pariétales gauche calcifiées	Cameroun 2019	1 sérum, 1 LCS, 1 biopsie muscle	LCS négatif	-	Sérum négatif, LCS négatif, Biopsie négatif	NCC probable
C4	Aucune information	Abcès intra-parenchymateux	Inde	1 sérum/ 1 LCS	-	-	Sérum négatif/ LCS négatif	NCC définitive
C5	Flou visuel, céphalées, crise d'épilepsie	Lésion cérébrale intra-parenchymateux	Aucune information	1 LCS	-	-	LCS négatif	NCC probable
C6	Signes neurologiques : méningo-encéphalite chronique depuis 1an	Pas d'anomalie retrouvée	Madagascar	1 LCS	Positif	Positif	Positif	NCC probable

Annexe 3. Valeurs de Ct obtenues avec les trois protocoles de PCR et différentes souches de *T. solium* testées en fonction d'une gamme de concentration

	Souche n°1			Souche n°2			Souche n°3		Souche n°4		
Dilution	1/10 ³	1/10 ⁴	1/10 ⁵	1/10 ³	1/10 ⁴	1/10 ⁵	Pure	1/10 ²	1/10 ³	1/10 ⁴	1/10 ⁵
LMG	21,64	29,61	33,04	16,37	29,43	34,18	27,15	-	19,89	24,37	28,43
CCH	22,41	31,54	35,53	16,07	30,83	-	27,04	-	20,64	26,07	29,80
TsolR13	19,45	29,44	32,52	12,87	29,44	34,58	24,87	35,12	15,83	23,13	26,85

Annexe 3.1. Concentrations et Ratio ADN/protéine des différentes souches de *T. solium*

Souche	Concentration	Ratio ADN/protéine
Souche n°1	2,0 ng/μL	1,71
Souche n°2	3,5 ng/μL	1,27
Souche n°3	2,5 ng/μL	0,67
Souche n°4	138,4 ng/μL	1,82



Annexe 4. Liste des laboratoires français effectuant la recherche de cysticercose (163)

Laboratoire	Sérologie		PCR
	ELISA	WB	
Amiens	X	X	
Besançon		X	
Biomnis	X	X	
Bobigny	X	X	
Bordeaux	X	X	
Cerballiance	X	X	
Lille	X	X	
Limoges	X	X	X
Lyon	X	X	
Marseille	X	X	X
Nice		X	
Paris Bichat	X	X	
Paris Cochin		X	X
Paris Pitié-Salpêtrière	X	X	
Strasbourg	X	X	X
Toulouse		X	

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Contribution au diagnostic biologique de la Neurocysticercose en France

Le diagnostic de la neurocysticercose (NCC) est difficile en raison de ses diverses présentations cliniques et de la variabilité des techniques d'imagerie utilisées pour identifier les lésions cérébrales. L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance d'une nouvelle PCR ciblant la séquence TsoIR13, en comparaison avec deux techniques de routine, pour le diagnostic biologique de la NCC dans un contexte non endémique. Nous avons testé des échantillons de patients résidant en France avec une suspicion de NCC, y compris des échantillons représentant différents génotypes. Bien que la PCR TsoIR13 ait démontré une bonne sensibilité, elle n'a pas montré de meilleure performance diagnostique par rapport aux protocoles de PCR préexistants dans les échantillons (sérums, liquide cébrospinal) des patients atteints de NCC testés. L'écart avec les résultats plus favorables rapportés dans la littérature peut être attribué au nombre limité d'échantillons, aux différences entre les populations de patients étudiées et aux variations génotypiques régionales du parasite.

De plus, une enquête est réalisée sur le diagnostic biologique de la cysticercose au niveau national. Cette étude révèle que le diagnostic est principalement basé sur des méthodes sérologiques, avec une utilisation limitée de la PCR malgré sa grande sensibilité. La faible utilisation de la PCR, due à son coût et à l'absence de prise en charge, peut contribuer au sous-diagnostic de la maladie.

L'intégration du test PCR dans le LCS en tant que méthode de référence et critère de diagnostic de NCC devrait être envisagée.

Mots-clés : *neurocysticercose, cysticercose, Tænia solium, diagnostic, PCR, sérologie, France, épilepsie*

Contribution to the Biological Diagnosis of Neurocysticercosis in France

Diagnosis of neurocysticercosis (NCC) is difficult due to its diverse clinical presentations and the variability of imaging techniques used to identify brain lesions. The aim of this study was to evaluate the performance of a novel PCR targeting the TsoIR13 sequence, in comparison with two routine techniques, for the biological diagnosis of NCC in a non-endemic setting. We tested samples from patients residing in France with suspected NCC, including samples representing different genotypes. Although TsoIR13 PCR demonstrated good sensitivity, it showed no better diagnostic performance than pre-existing PCR protocols in samples (sera, cerebrospinal fluid) from NCC patients tested. The discrepancy with the more favorable results reported in the literature can be attributed to the limited number of samples, differences between the patient populations studied and regional genotypic variations of the parasite.

In addition, a survey has been carried out on the biological diagnosis of cysticercosis at national level. This study revealed that diagnosis is mainly based on serological methods, with limited use of PCR despite its high sensitivity. The low use of PCR, due to its cost and lack of management, may contribute to the under-diagnosis of the disease.

The integration of PCR testing in CSF as a reference method and diagnostic criterion for NCC should be considered.

Keywords : *neurocysticercosis, cysticercosis, Tænia solium, diagnosis, PCR, serology, France, epilepsy*

