

LES MENINGOENCEPHALITES EQUINES A PROTOZOAIRES

Introduction

Aux Etats-Unis les Meningoencéphalites Equines à Protozoaires (MEP) sont la principale cause de maladie nerveuse chez le cheval et la première cause de préoccupation des professionnels de l'industrie équine américaine en terme de pathologie. Entre 1992 et 1996, le nombre d'animaux présentant des signes nerveux, pour lesquels le diagnostic de MEP a été établi est passé de 24,9 à 50,0 %. Sur l'ensemble de la population équine des Etats-Unis estimée à 6,6 millions d'animaux, il est considéré que entre 0,5 et 1,0 % des individus sont touchés. Le coût du diagnostic d'une MEP est évalué à 456 dollars par cheval et celui du traitement pour une fourchette de 700 à 2400 dollars par mois.

Agent pathogène

Les premiers cas décrits de ce qui allait devenir la Meningoencephalomyélite Equine à Protozoaire (MEP) datent des années 1970'. Dans un premier temps, *Toxoplasma gondii* fut incriminé mais rapidement, sur la base de données ultrastructurales il fut démontré que ce parasite n'était pas *T. gondii*. Le parasite fut isolé pour la première fois et nommé *Sarcocystis neurona* en 1991. Récemment un autre agent parasitaire a pu être identifié comme responsable de MEP : *Neospora sp.* Le reste de ce document sera surtout accès sur les MEP à *S. neurona*. Quelques compléments d'information seront apportés pour *Neospora*.

Si tous les cas de MEP à *S. neurona* détectés en Europe provenaient de chevaux ayant séjourné aux Etats-Unis, il n'en reste pas moins que 10 % d'un échantillon d'une population de 450 chevaux résidant en France possède des anticorps anti *Neospora sp.* D'autre part, des anticorps réagissant avec une protéine spécifique de *S. neurona* ont été mis en évidence sur des sérums et des LCR de chevaux français n'ayant jamais résidé aux Etats Unis

Epidémiologie

Le cycle parasitaire. L'opossum (*Didelphis virginiana* et *D. albiventris*) est l'hôte définitif de *S. neurona* . Dans ce cadre le cheval n'est qu'un hôte aberrant du protozoaire. L'hôte intermédiaire pourrait être le chat d'après de récents travaux sur des chats présents dans des haras. En ce qui concerne *Neospora caninum* et *N. hughesi* les données connues sur le cycle sont beaucoup moins nombreuses. L'hôte définitif reconnu pour *N. caninum* est le chien mais d'autres hôtes définitifs potentiels ne sont pas encore écartés. En ce qui concerne *N. hughesi*, aucune information n'est encore disponible sur son cycle.

Tableau clinique

Les EPM sont souvent des maladies individuelles débilantes à évolution progressive. Les signes varient de symptômes focaux à multifocaux, pouvant toucher toutes les parties du SNC. Les signes cliniques résultent des effets de l'inflammation, de l'œdème et de la mort des cellules nerveuses du système nerveux central (CNS). Un examen neurologique minutieux révèle une faiblesse, de l'ataxie asymétrique et une amyotrophie. Les symptômes sont fonction de la zone du SNC lésée. La **moelle épinière** est plus fréquemment touchée. Il est aussi fréquent de noter une diminution voire une perte totale de sensibilité.

Les symptômes fréquemment rencontrés lors **d'atteinte des nerfs crâniens** (10 % des cas au moins) sont une difficulté à avaler, une paralysie des nerfs faciaux, une atonie de la langue, et des lèvres et une ptôse palpébrale ou auriculaire. Il est aussi possible dans ce cas de rencontrer une perturbation des fonctions respiratoires par paralysie laryngée (atteinte du nerf vague) ou déplacement du voile du palais (nerf glosso-pharyngien, accessoire ou hypoglosse). Les causes de ces derniers symptômes les plus fréquentes n'étant pas les EPM, il faut rechercher, associées à ces symptômes une atrophie des muscles masséter ou temporaux et / ou de la dysphagie. Une atteinte des nerfs faciaux et vestibulo-cochléaires peut survenir en même temps du fait de leur proximité anatomique. Les signes vestibulaires comprennent le nystagmus, des mouvements intempestifs de la tête et une augmentation de l'aire du polygone de sustentation (ce symptôme peut aussi être associé à un déficit proprioceptif).

Une infection du **cerveau ou du cervelet** est plus rare. Elles peuvent être associées à une asthénie, de l'amaurose et une hypalgésie faciale. Une atteinte du cervelet peut aussi engendrer une diminution du réflexe à la menace et de l'ataxie. Cependant, les anomalies de posture sont en général la résultante d'une atteinte médullaire et donc leur expression peut être variable en fonction de la zone lésée (ataxie, signes de cauda equina, transpiration asymétrique au repos, difficulté à tourner...). Dans certains cas le cheval peut avoir des difficultés locomotrices sévères allant jusqu'à l'ataxie ; un décubitus et une évolution rapide peuvent être alors observées. Dans certains cas, l'évolution peut spontanément se stabiliser mais cette rémission n'est que temporaire.

Diagnostic

➤ Diagnostic clinique

Aux Etats-Unis tout cheval présentant des signes neurologiques doit être suspecté de MEP. En début d'évolution, les paramètres hématologiques et biochimiques sont dans des valeurs normales. Un des éléments non pathognomonique mais fréquemment rencontré est un déficit asymétrique de posture et une amyotrophie localisée (muscle glutéal, biceps fémoral, infra et supra épineux).

➤ Hémato-biochimie :

Classiquement, les MEP n'entraînent pas de modifications notables des valeurs hémato-biochimique du cheval (numération, formule couleur du LCR, glycémie, enzyme) tant dans le sang que dans le LCR. Cependant ces examens peuvent permettre d'éliminer certaines causes entrant dans le diagnostic différentiel.

➤ Quotient Albumine et Index IgG

Ce sont deux examens complémentaires aidant à l'interprétation du résultat de l'immuno-diagnostic des MEP. Le Quotient albumine (Qa) est une aide précieuse dans la détermination de la perméabilité de la barrière hémoméningée (BHM). En effet l'albumine n'est pas synthétisée dans le LCR. Dès lors toute augmentation du Qa fait suspecter une contamination sanguine du prélèvement lors de la ponction ou une augmentation pathologique de la perméabilité de la barrière hémoméningée (BHM). L'index IgG est en général utilisé en complément du Qa et permet d'appréhender la synthèse intra-thécalle d'IgG et la perméabilité de la BHM.

➤ Tests d'immuno-diagnostic :

Ce test de type immuno-blot permet la détection d'anticorps spécifiques de *S. neurona* dans le sérum et le LCR de chevaux suspects de MEP. Selon les conditions de préparation et les techniques utilisées, ces protéines peuvent avoir un poids moléculaire variable. Des témoins négatifs ont aussi été utilisés dans une récente étude. Il s'agit de chevaux provenant d'Allemagne et d'Inde. Sur un total de 63 chevaux testés, 6 se sont révélés positifs et 57 négatifs. Cependant, lors de la mise en

place des tests western blot aucun *Sarcocystis* non américain n'a été utilisé, ce qui peut expliquer de potentiels croisements. La plupart des études menées dans le but de valider la technique de Western Blot comme diagnostic l'ont été en effectuant la comparaison avec un examen histologique post-mortem. Cependant certaines précautions sont à prendre dans l'interprétation de ces résultats. En effet la potentielle contamination sanguine du LCR, le suivi clinique du cheval et le temps entre la mort de l'animal et l'examen nécropsique sont trois des principaux critères à prendre en considération.

Sur un résultat négatif en début d'évolution, il est conseillé de reprélever l'animal ultérieurement. Il semble aussi qu'une autre cause que *S. neurona* soit à envisager dans environ 10 % des cas testés avec des anticorps anti *S. neurona* dans le LCR. Il est tout à fait possible que la barrière hémato-méningée soit perméabilisée par une autre cause (instabilité vertébrale, virus, abcès...), Cependant la principale source de faux positif reste la contamination même minime lors de la ponction (cf supra). Récemment une technique de séro-agglutination a été développée. Des études complémentaires seront nécessaires pour mieux évaluer cette technique qui semble intéressante. En ce qui concerne *Neospora sp* seules deux technique de séro-agglutination sont actuellement disponibles.

➤ **Les méthodes PCR**

Dans ce cas on ne cherche à détecter des anticorps anti *S. neurona* mais directement le parasite dans le LCR. La spécificité des tests est excellente mais leur sensibilité peut paraître décevante. En effet il semblerait que très peu de parasites restent libres dans le LCR et qu'ils se retrouvent essentiellement dans le tissu nerveux. Cependant, l'utilité des techniques d'amplification génique n'est pas à écarter puisqu'un certain nombre de cas ont révélé une PCR positive avec un western blot sur le LCR négatif. Il se pourrait que ces cas soient des cas de contamination récente n'ayant pas encore entraîné de séro-conversion. De plus la PCR peut être utilisée pour le diagnostic nécropsique sur le tissu nerveux. Sa grande spécificité permet alors de différencier les différents parasites incriminés dans les MEP.

En ce qui concerne *Neospora sp*, il existe une PCR spécifique de *N.caninum*. Ce test ne reconnaît pas *N. hughesi*. Actuellement il n'existe pas de technique d'amplification de l'ADN de ce dernier parasite.

➤ **Histologie**

Du point de vue microscopique, les lésions principales sont des plages d'hémorragie avec des foyers d'inflammation non suppurative et de nécrose. Des manchons périvasculaires de cellules mononucléées peuvent être observés, notamment dans les méninges. La réponse inflammatoire est très variable dans son intensité. Elle consiste en un infiltrat de cellules de type lymphocytes, neutrophiles, éosinophiles, cellules géantes multinucléées et cellules gitter. Les lésions chroniques sont rarement observées du fait du traitement des animaux (anti-protozoaire et anti-inflammatoire) ou de l'euthanasie pendant la phase inflammatoire.

Le nombre de parasites visibles sur les coupes microscopique est en général très faible. Ils sont plus facilement repérables lorsqu'ils se trouvent dans les neurones que dans les cellules inflammatoires. Un œil exercé pourra facilement différencier *S. neurona* des autres parasites potentiellement responsables de MEP tels que *Neospora sp* et *Toxoplasma gondii*. Les critères sont le type de stades parasitaires présents en liaison avec des variation dans le type de multiplication. De plus il n'existe pas à ce jour de cas de toxoplasmose aiguë décrite chez des chevaux et les cas de néosporose équine restent encore limités (7 décrits à ce jour). D'autre part, l'examen histologique limité à quelques coupes sur la moelle épinière ne peut être suffisant du fait de l'aspect souvent localisé des lésions et le petit nombre de parasites présents dans la plupart des cas.

➤ Immunohistochimie

Les tests immunohistochimiques permettent de distinguer *S. neurona* des autres organismes. Actuellement il n'existe pas d'anticorps monoclonaux anti *S. neurona*.

Traitement-Prophylaxie

➤ Traitement étiologique

Il repose sur l'utilisation de molécules anticoccidiennes

molécule	Nom commercial / Labo fournisseur	Dose /rythme/ durée /voie	Effets secondaires	Traitement adjuvant
<ul style="list-style-type: none"> ☛ Pyriméthamine ☛ associé à un sulfamide 	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Daraprim /Glaxo Wellcome ☛ Association Sulfa triméthoprime classique 	<ul style="list-style-type: none"> ☛ 1mg/kg une prise quotidienne/ 30 à 90 jours / p.o* ☛ 15-20mg / kg/ deux prises / 30 à 90 j/ p.o 	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Déficit en ac folique ☛ Troubles digestifs 	Ac folique (0.2mg/kg / o.i.d) sous surveillance Lactobacille
☛ Diclazuril	☛ Clinacox / Schering santé animale	☛ 2.5 g /500kg /28 jours/ p.o	☛ Risque de réaction forte type anaphylactique	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Traitement en hospitalisation ☛ Corticoïdes en urgence
☛ Toltrazuril	☛ Baycox / Bayer santé animale	☛ 5-10mg/kg /jour/ 28 days/ p.o	☛ Aucune réaction décrite	/
☛ Nitazoxanide	☛ Blue Ridge pharmaceutical (USA)	☛ 25 mg/kg /une prise / 5 jours puis 50 mg / kg / une prise / 23 jours	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Quelques cas de réaction forte ☛ Pas de troubles digestifs 	☛ Monitoring clinique

* Certains vétérinaires américains commencent le traitement au pyriméthamine avec une dose de 2 mg /kg la première semaine puis repassent à 1 mg / kg le reste du traitement

➤ Traitement adjuvant et symptomatique

Utilisation du DMSO.

Utilisation des AINS dans les premiers jours de traitement pour diminuer l'œdème.

La vitamine E est classiquement utilisée pour ses vertus antioxydantes à la dose de 8000 à 9000 UI par jour.

Des immunostimulants sont également décrits tel que le Lévamisol (1mg /kg / s.i.d / p.o / 14 jours) ou des extraits de paroi de mycobactéries type M . CH (Institut Leon Joly).

Les corticoïdes, du fait de leur effet immunodépresseur, ne sont à réserver que pour les cas de choc post-traitement ou d'état général alarmant (0.05mg/kg b.i.d).

➤ Traitement physique (kinésithérapie....)

Un minimum d'exercice non monté est recommandé dans la mesure où l'état de l'animal le permet.

➤ Suivi médical

Le traitement à la pyriméthamine doit s'accompagner d'un dosage mensuel des folates ainsi que d'une prise de sang hebdomadaire, d'un suivi hématologique (thrombocytopénie, anémie et ou neutropénie). L'association traitement pyriméthamine et supplémentation en acides foliques chez la femelle gestante est risquée. Ces accidents ont pu être démontrés chez l'homme, le rat, la souris, le hamster et le porc. Les médicaments antifolates tel que le pyriméthamine ont potentiellement un

risque tératogène chez la femelle gestante, ainsi qu'un risque de baisse de la spermatogénèse chez l'étalon. Ces risques sont à évoquer dans le cadre du consentement éclairé.

Outre un suivi régulier des paramètres sanguins, une évaluation mensuelle de la clinique est à réaliser. En cas d'échec thérapeutique il est nécessaire de reconsidérer le traitement. Une ponction de LCR pour analyse western blot est aussi recommandée afin d'affiner l'évolution de cette maladie.

Diagnostic différentiel

Les autres maladies entrant dans le diagnostic différentiel sont nombreuses. Plusieurs sont particulièrement à retenir. L'instabilité des vertèbres cervicales (Wobbler Syndrome) est une maladie à la symptomatologie et à l'évolution proches. Cependant les signes cliniques ne sont qu'en relation avec une atteinte de la moelle. D'autre part les symptômes sont fréquemment symétriques et une atteinte plus fréquente des membres pelviens. D'un point de vue épidémiologique, les chevaux touchés sont plus souvent des mâles, avec un âge dans une fourchette de 1-3 ans.

Une autre entité étiologique à évoquer est la rhinopneumonie forme nerveuse due à L'herpès virus équin de type 1. L'évolution est en général plus rapide avec des symptômes symétriques. Cette remarque est aussi valable pour l'atteinte par le virus West Nile ou Borna et les méningites bactériennes. Une atteinte des muscles avec une dépression progressive peuvent aussi être les premiers signes d'une maladie du motoneurone. D'autres causes comme les otites internes ou moyennes (ostéo-arthropathie styloïdienne) en cas de paralysie faciale et / ou d'atteinte cérébelleuse sont aussi à évoquer dans le diagnostic différentiel, la myélopathie dégénérative, l'abcès ou la tumeur cérébrale.

Cette fiche a été rédigée par PH. Pitel, Laboratoire Départemental Frank Duncombe