

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 12 septembre 2024
Par Mme DEVISMES Clara**

LA PLACE DU BACTRIM® A L'OFFICINE

Membres du jury :

Président et Directeur, Conseiller de Thèse : Docteur Magali CHABE, Maître de Conférences des Universités, Dr en Pharmacie, HDR, Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur : Docteur Julie BRUNET, Maître de Conférences de Universités, Praticien hospitalier en parasitologie au Plateau Technique de Microbiologie de Strasbourg

Membre extérieur : Docteur Sophie LEFEBVRE, Pharmacien d'officine

Faculté de Pharmacie de Lille
3 rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille 03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	

Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à ma directrice de thèse Madame le Docteur Magali CHABE, pour son encadrement, ses conseils avisés et son soutien constant tout au long de ma rédaction. Merci également d'avoir accepté de présider cette soutenance.

Je remercie Madame le Docteur Julie BRUNET, membre du jury, pour sa disponibilité et pour avoir accepté d'évaluer mon travail en participant à ce jury.

Je remercie également Madame le Docteur Sophie LEFEBVRE d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, de m'avoir si bien accueillie à la Pharmacie du marché et de m'avoir appris ce magnifique métier qu'est le nôtre pendant presque trois ans.

Je remercie mes parents pour leur soutien infaillible et leurs encouragements dans toutes mes aventures scolaires ou sportives. Vous êtes des modèles à mes yeux.

Je remercie mes sœurs, Marine et Morgane, ainsi que mes beaux-frères, Jérôme et Vincent pour leur aide et soutien au quotidien. Vous représentez tous à mes yeux une épaule sur laquelle je peux compter.

Merci à Clément, mon compagnon de vie, de toujours être à mes côtés quand j'en ai le plus besoin. Merci pour ton soutien, ton réconfort et ta confiance en moi, qui me font croire que rien n'est impossible. J'espère te rendre fier, je t'aime.

Merci à mes amis, Nora, Céline, Clarysse, Manon, Assilina, Maelle, Suzie et Romain pour leur aide et les bons souvenirs à travers toutes ces années. Je souhaite également remercier Clara, Lucile, Emma, Tasmine et Anthony qui ont rendu cette dernière année à Strasbourg plus belle que je n'aurais pu l'imaginer.

Enfin, merci à Ryuk, ma petite boule de poils, de m'avoir accompagnée durant toutes mes siestes stratégiques et mes heures de rédaction.

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION	17
II.	CARACTERISTIQUES DU BACTRIM®	19
A.	CLASSE THERAPEUTIQUE	19
B.	MECANISME D'ACTION.....	19
C.	INDICATIONS	20
D.	PARAMETRES ADME	21
a.	<i>Absorption</i>	21
b.	<i>Diffusion</i>	21
c.	<i>Métabolisation</i>	22
d.	<i>Élimination</i>	22
E.	LES DIFFERENTS TYPES D'EFFETS INDESIRABLES	23
a.	<i>Troubles hématologiques</i>	23
b.	<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	24
c.	<i>Troubles hépatiques</i>	25
d.	<i>Affections gastro-intestinales</i>	25
e.	<i>Hyperkaliémie</i>	26
f.	<i>Troubles rénaux</i>	26
g.	<i>Manifestations chez les patients infectés par le VIH / SIDA</i>	27
h.	<i>Grossesse et allaitement</i>	27
i.	<i>Résumé de la surveillance biologique et Conseils</i>	28
F.	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	29
G.	CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES.....	30
III.	DIFFERENTES PATHOLOGIES PRISES EN CHARGES PAR LE BACTRIM® RETROUVEES A L'OFFICINE.....	31
A.	LA PNEUMOCYTOSE A <i>PNEUMOCYSTIS JIROVECI</i>	31
a.	<i>Rappels sur l'agent pathogène</i>	31
b.	<i>Physiopathologie, signes cliniques et diagnostic</i>	36
c.	<i>Traitements actuels, surveillance et prévention</i>	41
B.	PROPHYLAXIE PRIMAIRE DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ L'ADULTE IMMUNODEPRIME.....	44
a.	<i>Rappels sur l'agent pathogène</i>	44
b.	<i>Physiopathologie</i>	49
c.	<i>Signes cliniques de la toxoplasmose du sujet immunodéprimé</i>	50
d.	<i>Diagnostic biologique chez l'immunodéprimé</i>	51
e.	<i>Traitements et surveillance</i>	52
f.	<i>Prévention</i>	54
C.	LA CYCLOSPOROSE A <i>CYCLOSPORA CAYETANENSIS</i>	55
a.	<i>L'agent pathogène : introduction et morphologie</i>	55
b.	<i>Épidémiologie</i>	57
c.	<i>Facteurs de risque</i>	58
d.	<i>Cycle biologique de C. cayetanensis</i>	60
e.	<i>Signes cliniques</i>	62
f.	<i>Diagnostic</i>	63
g.	<i>Traitement</i>	64
h.	<i>Prévention</i>	65
D.	LA CYSTOISOSPOROSE A <i>CYSTOISOSPORA BELLI</i>	67
a.	<i>L'agent pathogène : introduction et morphologie</i>	67
b.	<i>Épidémiologie</i>	68
c.	<i>Facteurs de risque</i>	68
d.	<i>Cycle biologique de C. belli</i>	68
e.	<i>Signes cliniques</i>	69
f.	<i>Diagnostic</i>	70
g.	<i>Traitement</i>	71
h.	<i>Prévention</i>	71
E.	PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS URINAIRES	72
a.	<i>Définitions</i>	72
b.	<i>Place du Bactrim® dans la prise en charge</i>	73
c.	<i>Les conseils préventifs utiles au comptoir</i>	75

IV.	PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE, LA PLACE DU PHARMACIEN	76
A.	LA SUPPLEMENTATION EN ACIDE FOLINIQUE LORS DU TRAITEMENT AU LONG COURS PAR BACTRIM®	76
B.	LE BACTRIM® EN SUSPENSION BUVABLE, ALTERNATIVE AUX COMPRIMES	77
C.	FOCUS SUR LA PHARMACOVIGILANCE	78
V.	CONCLUSION	80
VI.	ANNEXES	80
VII.	BIBLIOGRAPHIE	84

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 :	PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES HEMATOLOGIQUES DU BACTRIM®	23
TABLEAU 2 :	PRINCIPALES AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE SOUS BACTRIM®	24
TABLEAU 3 :	PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES HEPATIQUES DU BACTRIM®	25
TABLEAU 4 :	PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES RENAU DU BACTRIM®	26
TABLEAU 5 :	RESUME DE LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET CONSEILS	28
TABLEAU 6 :	CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DE LA Pcp CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH ET LES PATIENTS IMMUNODEPRIMES NON INFECTES PAR LE VIH (38)	37
TABLEAU 7 :	LES CRITERES DE FRIED (86).....	72

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 :	STRUCTURE CHIMIQUE DU SULFAMETHOXAZOLE (A GAUCHE) (8)	19
FIGURE 2 :	STRUCTURE CHIMIQUE DU TRIMETHOPRIME (A DROITE) (8)	19
FIGURE 3 :	LE CYCLE DES FOLATES CHEZ LES BACTERIES (2).....	20
FIGURE 4 :	LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE, <i>PNEUMOCYSTIS JIROVECI</i> , AMAS DE FORMES VEGETATIVES ET FORMATION DE QUELQUES KYSTES EN PERIPHERIE DE L'AMAS (MGG) (36)	32
FIGURE 5 :	LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE, <i>PNEUMOCYSTIS JIROVECI</i> , ASQUES CONTENANT DES ASCOSPORES (MGG, x500) (30) .	32
FIGURE 6 :	KYSTE DE <i>PNEUMOCYSTIS JIROVECI</i> A L'ETAIT FRAIS PROVENANT D'UN LBA, x1000 (36)	33
FIGURE 7 :	CYCLE HYPOTHETIQUE DE DEVELOPPEMENT DE <i>PNEUMOCYSTIS JIROVECI</i> (27)	34
FIGURE 8 :	LBA, <i>PNEUMOCYSTIS JIROVECI</i> , ASQUES (BLEU DE TOLUIDINE ; x500) (30)	39
FIGURE 9 :	AMAS DE FORMES KYSTIQUES DE <i>P. JIROVECI</i> (IMPREGNATION ARGENTIQUE x500) (36).....	39
FIGURE 10 :	LOGIGRAMME DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA PNEUMOCYTOSE (38).....	41
FIGURE 11 :	FROTTIS DE MOELLE OSSEUSE, <i>TOXOPLASMA GONDII</i> , TACHYZOÏTES, 6-8 µM (MGG ; x100) (30)	45
FIGURE 12 :	RUPTURE PROVOQUEE D'UN KYSTE TOXOPLASMIQUE AVEC LIBERATION DE NOMBREUX BRADYZOÏTES (CONTRASTE DE PHASE ; x 400) (30)	45
FIGURE 13 :	SELLES DE CHAT (LITIERE) : OOCYSTES DE <i>TOXOPLASMA GONDII</i> SPORULES (x 400) (30)	46
FIGURE 14 :	CYCLE EVOLUTIF DE <i>TOXOPLASMA GONDII</i> (30).....	48
FIGURE 15 :	LES DIFFERENTES ETAPES DE MATURATION DE <i>CYCLOSPORA CAYETANENSIS</i> (31).....	56
FIGURE 16 :	ZONES D'ENDEMIES DES TROIS PRINCIPALES COCCIDIOSES DIGESTIVES (63)	57
FIGURE 17 :	CYCLE BIOLOGIQUE DE <i>CYCLOSPORA CAYETANENSIS</i> (31)	61
FIGURE 18 :	OOCYSTE DE <i>CYCLOSPORA CAYETANENSIS</i> APRES COLORATION DE ZIEHL-NEELSEN MODIFIEE (73)	63
FIGURE 19 :	SELLES, <i>CYCLOSPORA CAYETANENSIS</i> . OOCYSTES A L'EXAMEN MICROSCOPIQUE (LUMIERE UV ; 8-10 µM) (30).....	64
FIGURE 20 :	SELLES, <i>CYTOISOSPORA BELLI</i> , OOCYSTE (30)	67
FIGURE 21 :	CYCLE BIOLOGIQUE DE <i>CYTOISOSPORA BELLI</i> (31)	69
FIGURE 22 :	SELLES, <i>CYTOISOSPORA BELLI</i> – OOCYSTES (ZIEHL-NEELSEN x1000) (36)	70

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ADME : Absorption, distribution, métabolisation, élimination

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATC : Anatomique, thérapeutique et chimique

CASFM : Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

DCI : Dénomination commune internationale

DHFR : Dihydrofolate réductase

DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

dTMP : Désoxythymidine monophosphate

dUMP : Désoxyuridine monophosphate

ED : Examen direct

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

INR : International normalized ratio

IU : Infection urinaire

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LCS : Liquide cérébro-spinal

MGG : May-Grünwald Giemsa

mg : Milligramme

mL : Millilitre

mmHg : Millimètre de mercure

min : Minute

MSG : Major surface glycoprotein

mtLSUrRNA : Mitochondrial large subunit ribosomal RNA

NFS : Numération Formule Sanguine

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PABA : Acide para-amino-benzoïque

PaO₂ : Pression partielle en oxygène

PcP : *Pneumocystis pneumonia*

PCR : Polymerase chain reaction

Pg : picogramme

qSOFA : quick sepsis related organ failure assessment

SAM : S-adénosylméthionine

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

TIAC : Toxi-infection alimentaire collective

TNF : Tumor necrosis factor

UV : Ultraviolet

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VM : Ventilation mécanique

µm : Micromètre

I. Introduction

Jusqu'aux années 1940, les maladies infectieuses exerçaient un lourd fardeau sur la santé publique, entraînant des taux de morbidité et de mortalité élevés à travers le monde. À la veille du 20^{ème} siècle, l'espérance de vie moyenne ne dépassait pas 46 ans pour les hommes et 48 ans pour les femmes, même dans les nations industrialisées, les infections représentaient une menace omniprésente (1). Cependant, l'horizon de la médecine s'est transformé de manière décisive avec la découverte de la pénicilline par le britannique Alexander Fleming en 1928 (1). Cette avancée marqua le début d'une révolution antibiotique, qui a profondément remodelé la pratique médicale et ouvert la voie à une multitude d'innovations dans le traitement des infections bactériennes.

Cependant, malgré l'efficacité de ces agents, la menace croissante des résistances des microorganismes face aux divers agents antimicrobiens existants compromet leur pertinence clinique. Cette réalité souligne l'importance continue de la recherche et du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour faire face à cette évolution. De plus, il est aujourd'hui crucial d'adopter une utilisation réfléchie de l'arsenal thérapeutique qui est à notre disposition afin de préserver son efficacité à long terme (1,2).

Afin de traiter les diverses infections causées par les agents microbiens, de multiples approches sont disponibles, notamment en ciblant des voies métaboliques spécifiques des micro-organismes. Par exemple, le cycle des folates, processus clé à la synthèse des éléments essentiels à la prolifération des micro-organismes, représente une cible intéressante à étudier (2). Depuis les années 1930, divers traitements ont été élaborés dans le but d'inhiber spécifiquement certaines enzymes de ce cycle. Cette stratégie d'utiliser des « antifolates » provoque un phénomène bien connu sous le nom de « thymine-less death », où les cellules succombent à l'absence de thymine, composant essentiel de l'ADN (2).

En 1932, la découverte du Prontosil®, premier sulfamide antibactérien, a ouvert la voie à une nouvelle classe d'agents antimicrobiens (2). Ce composé est en fait une prodrogue, se transformant en sulfanilamide une fois métabolisé (2). Il agit en mimant l'acide para-amino-benzoïque, inhibant ainsi la dihydroptéroate synthétase, enzyme essentielle du cycle des folates (2). Cette découverte précoce a donné les bases de la recherche ultérieure qui a conduit à la synthèse de médicaments tels que le sulfaméthoxazole, l'un des deux composants du Bactrim®. Grâce aux différentes avancées en synthèse chimique il fut possible d'améliorer les paramètres pharmacocinétiques, de réduire les effets indésirables ainsi que de contrer les premières résistances qui se développaient face aux sulfamides antibactériens (2).

Puis, dans les années 1940, les pharmacologues américains George Hitchings et Gertrude Elion ont identifié une nouvelle cible d'action dans ce cycle des folates : la dihydrofolate réductase (2). C'est alors qu'ils synthétiseront le premier inhibiteur de cette enzyme, le triméthoprine, second composant du Bactrim® (2).

Le Bactrim®, qui est répertorié sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé (3), agit de manière synergique en combinant les effets antibactériens de ses deux composants sur le cycle des folates (2). Il est efficace notamment dans le traitement des infections bactériennes, qu'elles soient gram-positive ou gram-négative, mais également dans le traitement et la prévention de diverses infections parasitaires et fongiques chez les patients immunodéprimés, avec notamment la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*.

Dans ce manuscrit nous explorerons en détail les caractéristiques du Bactrim®, médicament largement utilisé en clinique. Ensuite, nous aborderons diverses pathologies traitées par le Bactrim® à l'officine, qu'elles soient parasitaires, bactériennes ou fongiques, en mettant en lumière son efficacité dans chacune de ces affections. Enfin, nous examinerons le rôle essentiel du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces maladies, en mettant l'accent sur son rôle dans la délivrance, la dispensation, le suivi et le conseil aux patients pour une utilisation appropriée du Bactrim®, ainsi que dans la promotion de mesures de prévention des infections en particulier chez les patients immunodéprimés.

II. Caractéristiques du Bactrim®

A. Classe thérapeutique

Le Bactrim® (DCI : sulfaméthoxazole-triméthoprime) est un antibactérien systémique mais également un antiparasitaire, utilisé alors dans le traitement préventif et curatif de la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* chez l'immunodéprimé, un agent fongique atypique, et dans le traitement de coccidioses dues à des parasites protozoaires (4–7).

La classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) le classe en tant qu'anti-infectieux général à usage systémique. Il fait partie de la liste I des substances vénéneuses et n'est donc disponible que sur ordonnance pour une durée déterminée par le prescripteur (4–7).

B. Mécanisme d'action

Le Bactrim® est composé de deux principes actifs qui agissent en synergie : le sulfaméthoxazole (Figure 1) (400,0 milligrammes) et le triméthoprime (Figure 2) (80,0 milligrammes) soit une proportion de 5/1 (4–7).

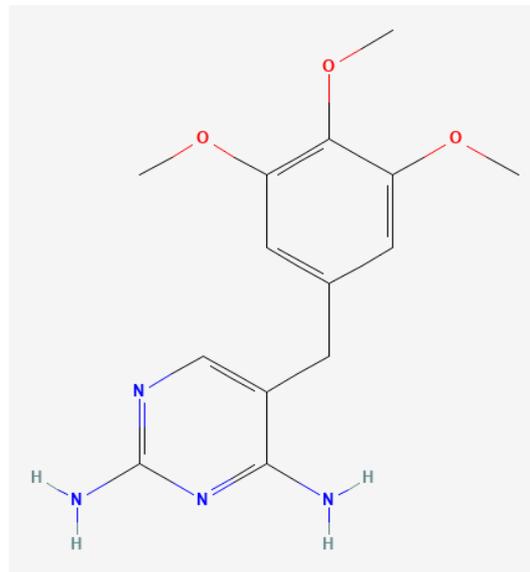
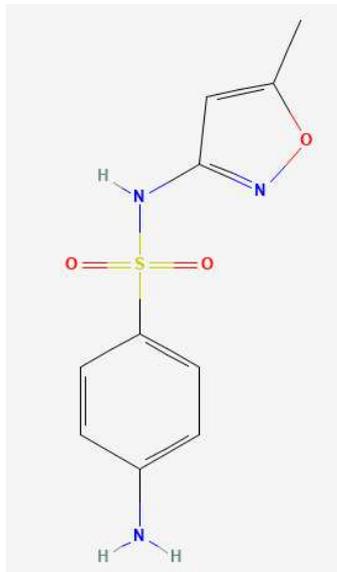


Figure 1 : Structure chimique du sulfaméthoxazole (à gauche) (8)

Figure 2 : Structure chimique du triméthoprime (à droite) (8)

Le sulfaméthoxazole est un sulfamide antibactérien inhibiteur de la dihydroptéroate synthétase (Figure 3) (9). Il agit comme un faux substrat de cette enzyme en mimant la structure de l'acide para-amino-benzoïque (PABA), nécessaire à la synthèse de l'acide folique (vitamine B9). Le produit formé après la réaction enzymatique entre le sulfaméthoxazole et la dihydroptéroate synthétase ne pourra pas ensuite être pris en charge par la cascade enzymatique aboutissant à la synthèse de l'acide folique des micro-organismes (2).

Le triméthoprime est une diaminopyrimidine. Comme le sulfaméthoxazole, il agit sur le cycle des folates, en inhibant la dihydrofolate réductase, ce qui inhibe la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate (Figure 3) (9).

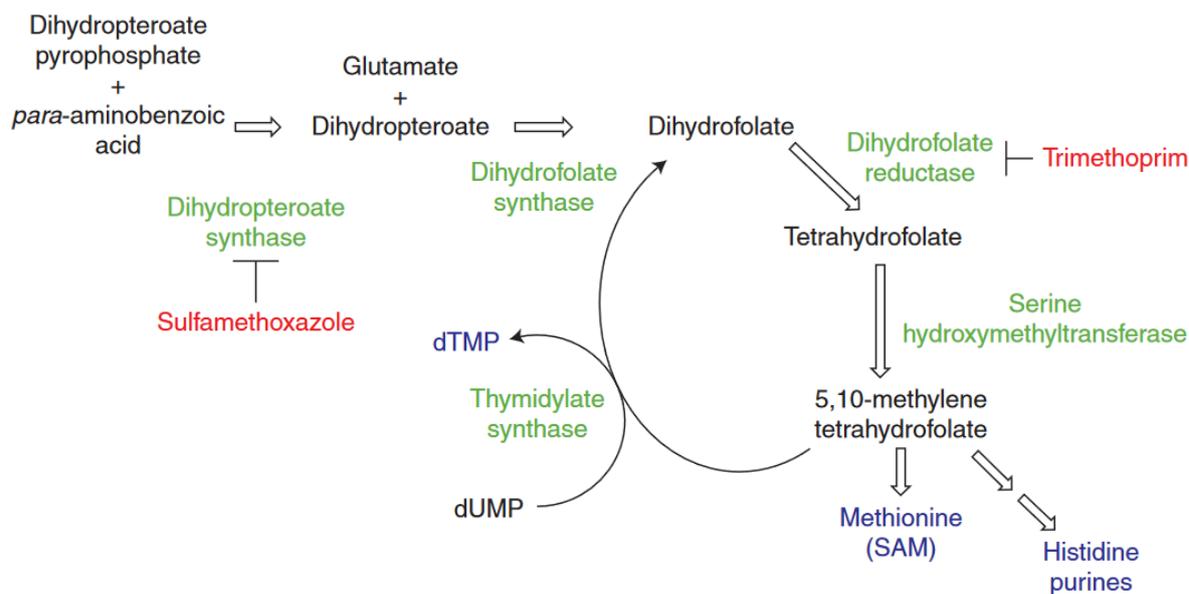


Figure 3 : Le cycle des folates chez les bactéries (2)

C. Indications

Les indications thérapeutiques du Bactrim® découlent de son activité antibactérienne, antiparasitaire (4–6) et même antifongique de par son efficacité sur le microchampignon atypique qu'est *Pneumocystis jirovecii*. Cependant, ces indications sont limitées par le risque d'effets indésirables, notamment hématologiques et cutanés, qu'il peut potentiellement engendrer.

Il est tout particulièrement intéressant dans le traitement curatif et préventif des infections à *Pneumocystis jirovecii*, notamment chez les populations qui présentent un risque de pneumocystose comme les patients immunodéprimés, suite à une infection par le VIH, une greffe de moelle osseuse ou une transplantation d'organe (4,5). L'incidence de la toxoplasmose cérébrale à *Toxoplasma gondii* semble elle aussi diminuée au cours d'études chez les patients immunodéprimés prenant du Bactrim® au long cours (5,10).

Il est également indiqué pour le traitement de deux infections provoquées par des protozoaires qui sont la cyclospore à *Cyclospora cayetanensis* et la cystoisosporose à *Cystoisospora belli* qu'il est possible de contracter lors d'un voyage en zone endémique (9). Ces deux parasitoses provoquent des symptômes plus sévères chez l'immunodéprimé. Il peut alors être intéressant de connaître l'existence de ces deux pathologies pour apporter un conseil plus pertinent au comptoir chez ces patients immunodéprimés.

Il possède également un intérêt dans les infections bactériennes uro-génitales de l'homme, notamment les prostatites (4–6,9,11) et peut aussi être utilisé dans d'autres indications en prenant en compte son rapport bénéfice/risque par rapport à d'autres produits, l'épidémiologie et les résistances bactériennes observées dans ces pathologies :

- Les infections urinaires hautes et basses de la femme, notamment en traitement monodose de la cystite aigue non compliquée de la femme de moins de 65 ans (4–6,9,11)
- Les otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique (4–6,9,11)
- Certaines infections broncho-pulmonaires (4–6,11)
- Certaines infections digestives et notamment la fièvre typhoïde (4–6,11)

On peut conclure sur le fait que le Bactrim® peut être indiqué dans toute infection bactérienne lorsqu'un antibiogramme et un test de sensibilité sont réalisés selon les recommandations de la CASFM pour la souche bactérienne étudiée et qu'il correspond à la meilleure alternative thérapeutique (12).

Dans tous les cas, il sera important de suivre l'évolution de la sensibilité des germes vis-à-vis du produit et des autres antibiotiques disponibles.

D. Paramètres ADME

a. Absorption

L'absorption du sulfaméthoxazole et du triméthoprime par voie orale est de l'ordre de 90% avec des concentrations plasmatiques atteintes en deux à quatre heures (4,5). Son administration se fait de préférence au moment du repas pour une meilleure tolérance digestive (4–6).

b. Diffusion

Ils diffusent rapidement dans les sécrétions et les tissus suivants : le liquide cérébro-spinal, l'oreille moyenne, les amygdales et la salive, les poumons et les sécrétions bronchiques, la prostate et le liquide séminal, les sécrétions vaginales et l'os (4,5). Il convient également d'être vigilant chez la femme enceinte et allaitante car les deux substances actives composant le Bactrim® traversent le placenta et passent dans le lait maternel (4,5).

Enfin, le Bactrim® possède un taux élevé de liaison aux protéines plasmatiques avec un taux de 66% pour le sulfaméthoxazole et de 45% pour le triméthoprime (4,5). Il s'agira donc d'être vigilant quant au risque d'interactions médicamenteuses possibles avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques comme les antivitamine K par exemple.

c. Métabolisation

Les métabolites du sulfaméthoxazole sont bactériologiquement inactifs et sont retrouvés à 85% dans le sang et l'urine, contrairement au triméthoprim qui est principalement retrouvé sous sa forme non métabolisée (75%) avec certains de ses métabolites qui seraient bactériologiquement actifs. (4,5)

La demi-vie plasmatique moyenne du sulfaméthoxazole est de neuf à onze heures et celle du triméthoprim est de dix à douze heures (4,5). Ces demi-vies seront plus courtes chez l'enfant que chez l'adulte. La pharmacocinétique des composants du Bactrim® est donc âge dépendante (4,5).

Cela peut notamment s'expliquer par un état d'immaturation hépatique et rénale chez l'enfant qui va allonger le temps de présence du Bactrim® sous forme active dans l'organisme (13,14). En effet, le métabolisme du sulfaméthoxazole fait intervenir des enzymes de la famille des cytochromes P450 qui, à la naissance, sont encore immatures et donc, moins efficaces dans la métabolisation des xénobiotiques (13,15).

d. Élimination

Son élimination est essentiellement urinaire avec 80% de la dose administrée éliminée en 72 heures, sous forme métabolisée et sous forme inchangée (20% pour le sulfaméthoxazole et 50% pour le triméthoprim) (4,5). Une précaution sera alors à prendre pour le patient insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 mL/min) car les demi-vies d'élimination seront augmentées, ce qui engendrera alors, une augmentation des concentrations plasmatiques des principes actifs. Cela va donc nécessiter un ajustement de la dose administrée pour éviter l'apparition d'effets indésirables suite à un surdosage qui seront développés dans la partie suivante.

Il existe également une faible élimination biliaire où les concentrations sont proches des concentrations plasmatiques, cependant en raison d'une réabsorption intestinale, seule une faible fraction de triméthoprim (4%) est éliminée dans les fèces. (4,5)

Les deux substances actives sont hémodialysables (4,5). Elles sont capables de diffuser du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré à travers une membrane semi-perméable. Elles devront alors être administrées après la dialyse.

E. Les différents types d'effets indésirables

a. Troubles hématologiques

Le principal risque de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est hématologique. En effet, la survenue de toute manifestation hématologique va imposer l'arrêt immédiat et définitif du traitement (4–6). Les effets indésirables sont listés dans le tableau ci-dessous (4–6).

Tableau 1 : Principaux effets indésirables hématologiques du Bactrim®

Fréquence	Effets indésirables
Rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$)	<ul style="list-style-type: none">○ Leucopénie○ Granulocytopénie○ Thrombocytopénie avec ou sans purpura○ Anémie : mégaloblastique, hémolytique/auto-immune, aplasique
Très rare ($< 1/10\ 000$)	<ul style="list-style-type: none">○ Méthémoglobinémie○ Agranulocytose○ Pancytopénie

Deux différents types de mécanismes vont être à l'origine de ces effets indésirables hématologiques : le mécanisme immuno-allergique ou le mécanisme toxique.

Pour ce qui est des leuco-neutropénies, des agranulocytoses, des thrombopénies, des aplasies médullaires ou encore des anémies hémolytiques, cela relèvera d'un mécanisme immuno-allergique (5). Il s'agit d'un mécanisme qui sera indépendant de la dose administrée et brutal. En effet, son apparition se fera dans les quelques jours suivant la prise ou immédiatement s'il y a déjà eu une prise au préalable. Cette réaction entraînera une contre-indication du médicament ou de sa classe à vie.

En revanche, chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou carencés en folates, ces accidents hématologiques, notamment les cas d'anémie mégaloblastique et de cytopénies, semblent plutôt relever d'un mécanisme toxique (5) avec une toxicité directe sur la cellule souche myéloïde. Contrairement au mécanisme immuno-allergique, il s'agit d'une réaction dose dépendante, d'apparition progressive, notamment lors de traitements prolongés. La réintroduction du médicament n'est en général pas toxique si les doses sont plus faibles. Il sera tout de même important de mettre en place un suivi.

Les sujets concernés par un risque de carence préexistante en folates sont les personnes âgées, les femmes enceintes, les sujets atteints d'alcoolisme, les insuffisants hépatique chronique, les dénutris ou les patients atteints de malabsorption chronique (4,5). Chez ces patients, il sera recommandé de ne pas dépasser 10 jours

de traitement par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (4,5) pour éviter d'aggraver la carence. Dans le cas où cette carence en folates serait trop profonde, un traitement par acide folinique permettra de corriger ces modifications hématologiques (4,5).

De manière plus générale, il sera nécessaire d'effectuer un contrôle hématologique en cas de traitement prolongé ou itératif, chez les sujets de plus de 65 ans ainsi que chez les sujets carencés en folates (4,5).

b. Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Dans un second temps, comme pour tous les médicaments, il est possible que l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime soit à l'origine de réactions allergiques d'hypersensibilité se manifestant par des éruptions cutanées prurigineuses jusqu'au choc anaphylactique, répertoriées dans le tableau ci-dessous (4–6).

Tableau 2 : Principales affections de la peau et du tissu sous-cutané sous Bactrim®

Fréquence	Effets indésirables
Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Érythème pigmenté fixe ○ Dermatite exfoliative ○ Rash (maculopapuleux, morbiliforme) ○ Érythème ○ Prurit
Peu fréquent (≥1/1000 et < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Urticaire
Très rare (< 1/10 000)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Érythème polymorphe ○ Photosensibilité ○ Syndrome de Stevens Johnson* ○ Syndrome de Lyell ou Nécrose épidermique toxique* ○ Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) ○ Pustulose exanthématique généralisée ○ Œdème de Quincke
Indéterminé	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dermatose aigue fébrile neutrophilique (Syndrome de Sweet)

**Les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell sont tous deux des toxidermies bulleuses appartenant au spectre de la nécrolyse épidermique. Ils se distinguent par le pourcentage de surface corporelle affectée/décollée-décollable : le syndrome de Lyell touche plus de 30% de la surface corporelle, tandis que le syndrome de Stevens-Johnson touche moins de 10% de la surface corporelle (16).*

De manière plus générale, la classe médicamenteuse des sulfamides dont fait partie le Bactrim® peut être responsable de manifestations cutanées multiples, plus ou moins sévères comme on peut le voir dans le tableau ci-dessus (4–6). L'apparition de ces manifestations cutanées peut potentiellement imposer l'arrêt immédiat et définitif du traitement en fonction de la sévérité des symptômes et de la balance bénéfice/risque de son utilisation (4–6).

Il sera important à l'officine d'indiquer au patient que ce médicament peut entraîner des réactions de photosensibilité et donc d'appliquer une protection solaire ainsi que de porter des vêtements couvrants afin d'éviter toute exposition directe et importante au soleil pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 jours suivant l'arrêt (4,5).

c. Troubles hépatiques

Tableau 3 : Principaux effets indésirables hépatiques du Bactrim®

Fréquence	Effets indésirables
Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)	○ Transaminases élevées
Peu fréquent (≥1/1000 et < 1/100)	○ Bilirubine élevée ○ Hépatite
Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000)	○ Cholestase
Très rare (< 1/10 000)	○ Nécrose du foie
Indéterminé	○ Ductopénie

L'utilisation de ce médicament peut entraîner de nombreux effets indésirables au niveau hépatique comme mentionné dans le tableau ci-dessus (4–6). Une attention particulière sera à porter chez le patient insuffisant hépatique en réalisant un dosage des transaminases (ALAT et ASAT) et de la bilirubine sanguines (4,5).

Parmi les effets indésirables les plus sévères ont été observées des atteintes hépatiques aiguës cytolytiques (nécrose hépatique), cholestatiques et/ou mixtes parfois graves mais rarement d'évolution fatale (5).

d. Affections gastro-intestinales

Les effets indésirables impactant le système gastro-intestinal sont fréquents avec la majorité des médicaments. Pour le Bactrim®, on va notamment retrouver, les nausées et les vomissements parmi les symptômes les plus fréquents avec ensuite les diarrhées et les colites pseudomembraneuses dans la catégorie des effets indésirables peu fréquents (4–6).

La fréquence des troubles intestinaux est d'autant plus grande pour les médicaments antibiotiques qui seront à l'origine d'un déséquilibre du microbiote intestinal, surtout s'ils sont utilisés à des doses élevées et sur une période prolongée (17).

e. Hyperkaliémie

Le mécanisme d'action du triméthoprimé peut entraîner des hyperkaliémies. En effet, il possède une action d'épargne potassique en inhibant les canaux sodiques au niveau du tubule distal du néphron semblable à celle de l'amiloride (18). Cette action va alors impacter négativement la sécrétion potassique et donc augmenter ses concentrations plasmatiques de façon progressive mais réversible à l'arrêt du traitement (4,5).

Il est donc nécessaire de prendre des précautions chez les patients recevant de fortes doses de Bactrim®, comme lors du traitement d'une pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* par exemple (4,5).

L'apparition d'une hyperkaliémie est également possible chez des patients auxquels sont administrées les doses recommandées s'ils présentent des troubles sous-jacents du métabolisme potassique, une insuffisance rénale ou s'ils sont traités par d'autres médicaments hyperkaliémisants comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou l'amiloride cité précédemment (4,5).

f. Troubles rénaux

Tableau 4 : Principaux effets indésirables rénaux du Bactrim®

Fréquence	Effets indésirables
Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation du taux d'azote uréique sanguin ○ Augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent (≥1/1000 et < 1/100)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Altération de la fonction rénale
Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cristallurie
Très rare (< 1/10 000)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Néphropathie interstitielle et augmentation de la diurèse
Indéterminé	<ul style="list-style-type: none"> ○ Urolithiase

La néphrotoxicité du Bactrim®, dont les effets indésirables sont listés dans le tableau ci-dessus (4–6), est principalement due au sulfaméthoxazole présent dans la spécialité. Il pourrait potentiellement causer une néphropathie interstitielle immuno-allergique, qui est une cause sous-estimée d'insuffisance rénale aiguë, une nécrose

tubulaire ou une cristallurie, causée par l'agrégation de cristaux de métabolites de sulfaméthoxazole entraînant un risque de lithiase rénale (5,19).

Pour ce qui est du triméthoprime, il diminue l'excrétion tubulaire de la créatinine ce qui entrainera une augmentation de sa concentration plasmatique (19).

g. Manifestations chez les patients infectés par le VIH / SIDA

Pour les patients infectés par le VIH, et plus particulièrement ceux au stade SIDA, la fréquence des effets indésirables est plus importante. Cela est valable notamment pour les effets cutanés, l'hyperthermie, la leucopénie, l'augmentation des transaminases ainsi que l'hyperkaliémie à dose élevée (4,5). Une surveillance plus rapprochée de ces différents troubles sera donc nécessaire.

h. Grossesse et allaitement

Chez la femme enceinte il n'est pas recommandé d'utiliser l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole au premier trimestre de grossesse en raison d'une suspicion d'augmentation du risque d'avortement spontané et de malformations congénitales avec comme principal risque des anomalies de fermeture du tube neural (4,20). Cette anomalie pourrait être due à l'action anti-folates du triméthoprime (4,20). Dans le cas où la spécialité aurait dû être utilisée pendant les dix premières semaines d'aménorrhée, une supplémentation en acide folinique, aussi appelé folinate de calcium (Lederfoline®, Folinoral®) à hauteur de 5 mg/jour doit être proposée pendant toute la durée du traitement (4,20). Il s'agit de la seule forme d'acide folinique compatible avec une prévention de la toxicité hématologique des inhibiteurs de la DHFR qui entraînent une absence de production du métabolite actif qu'est l'acide folinique (21).

Lorsque les dix semaines d'aménorrhée seront passées, il sera possible d'utiliser à nouveau le Bactrim® si besoin. (20)

L'association sulfaméthoxazole-triméthoprime passe dans le lait maternel (4–6). Cependant, aucun évènement particulier n'a été signalé pour l'instant chez des enfants allaités de mères traitées par cette association. Son utilisation est donc possible chez la femme allaitante, sauf si l'enfant est susceptible de posséder un déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), auquel cas elle sera contre-indiquée (4,20,22).

i. Résumé de la surveillance biologique et Conseils

Tableau 5 : Résumé de la surveillance biologique et conseils

Surveillance hématologique	<p>Une surveillance hématologique sera utile en cas d'antécédents hématologiques, notamment pour surveiller l'hémogramme, les plaquettes ainsi que les réticulocytes.</p> <p><u>Patients nécessitant une surveillance :</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Personnes âgées de plus de 65 ans○ Traitement prolongé ou itératif○ Sujet carencé en folates
Surveillance rénale	<ul style="list-style-type: none">○ En cas d'insuffisance rénale, un dosage de la clairance de la créatinine et de la kaliémie devra être réalisé. (cf : effets indésirables, hyperkaliémie).○ Pour rappel, si le patient est en insuffisance rénale, il sera nécessaire d'effectuer une adaptation posologique en diminuant la posologie. En fonction de la profondeur de l'insuffisance rénale l'adaptation ne sera pas la même.○ Si la clairance de la créatinine est comprise entre 15 mL/min et 30 mL/min, le médecin va diminuer la posologie de moitié en administrant une seule dose par jour à la place de deux.○ Si la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min, la posologie usuelle sera également réduite de moitié, cependant, il ne sera administré qu'après la dialyse avec une vérification régulière des concentrations plasmatiques recommandées. En dehors de la dialyse, ce médicament ne devra pas être administré.
Surveillance hépatique	<p>En cas d'insuffisance hépatique il sera important de surveiller le dosage des transaminases (ALAT et ASAT) et de la bilirubine sanguines.</p>
Surveillance patient VIH	<p>Surveiller l'apparition d'effets secondaires de type fièvre et/ou éruption cutanée qui peuvent apparaître dans jusqu'à 50% des cas.</p>

Lors de la délivrance d'un traitement à base de sulfaméthoxazole-triméthoprime plusieurs conseils concernant la prise du traitement et la conduite à tenir lors de cette prise seront à rappeler au patient.

Dans un premier temps, comme avec tout traitement antibiotique, il est impératif de prendre le médicament pendant toute la durée du traitement prescrite par le médecin pour éviter le risque de rechute et de développer des bactéries résistantes à cet antibiotique.

Ensuite, il faudra assurer un apport hydrique suffisant, c'est-à-dire au moins deux litres d'eau par jour pour prévenir le risque de cristalluries (4,5). En effet des calculs rénaux composés de métabolites de sulfaméthoxazole ont été observés chez des patients recevant du Bactrim® (5).

Il s'agira également d'informer le patient du risque de photosensibilité possible lors de la prise de ce traitement (4,5). Il lui sera alors conseillé d'éviter de s'exposer au soleil ou aux rayonnements UVs. Pour cela il est recommandé de porter des vêtements longs pour se protéger de toute exposition directe importante au soleil pendant toute la durée du traitement et jusqu'à trois jours suivant l'arrêt (4,23).

F. Interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions médicamenteuses existent lors d'une prise concomitante à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimé. Ici seront détaillées les plus importantes à rechercher lors de l'analyse des ordonnances à l'officine.

La plus importante à détecter est celle avec le méthotrexate. En raison d'un risque d'augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate, il est contre-indiqué d'administrer ces deux médicaments en même temps (4-6). Le Bactrim® va entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques en méthotrexate par un déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques et une diminution de son excrétion rénale. De plus la toxicité hématologique sera renforcée par l'inhibition additive de la dihydrofolate réductase par ces deux médicaments (4-6).

Selon le même mode d'action de déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques, le Bactrim® va interférer avec les antivitamine K. Cette interaction entraîne une augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et donc du risque hémorragique. Il sera donc important de surveiller l'INR pendant la durée du traitement et 8 jours après son arrêt ainsi que d'adapter la posologie de l'anticoagulant si besoin (4-6).

Ensuite des précautions seront à prendre avec les substances susceptibles d'entraîner des torsades de pointes tels que le Citalopram, l'Escitalopram, la Dompéridone, la Pipéraquline ou encore l'Hydroxyzine par exemple (4,6).

En raison du mécanisme expliqué précédemment dans la partie sur l'hyperkaliémie, une surveillance particulière sera à mettre en place chez les patients prenant des médicaments hyperkaliémisants (exemples : sels de potassium, diurétiques hyperkaliémisants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste de l'angiotensine II, la ciclosporine, le tacrolimus, etc) (4-6).

Un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de répaglinide est possible en cas d'association au Bactrim® par inhibition de son métabolisme hépatique par le triméthoprimé (4,6). Cette interaction a déjà provoqué de rares survenues d'hypoglycémies, en particulier chez le patient âgé, dénutri ou insuffisant rénal (24).

G. Contre-indications absolues

L'association sulfaméthoxazole-triméthopriime possède plusieurs contre-indications absolues.

Dans un premier temps, comme pour tout médicament, l'hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients du médicament va contre-indiquer son utilisation (4–6). Dans le cas du Bactrim®, il va également être important de prendre en compte une hypersensibilité à un autre médicament de la classe des sulfamides (4–6).

Le Bactrim® sera également contre-indiqué chez le prématuré, le nouveau-né et nourrisson de moins de six semaines en raison d'une immaturité de leur système enzymatique (4,6).

Chez les sujets déficitaires en G6PD son utilisation sera contre-indiquée en raison du risque de provoquer une anémie hémolytique suite à la prise de sulfaméthoxazole (4–6). Étant un médicament oxydant, il agira comme facteur déclenchant d'une hémolyse. De plus, comme nous avons pu le voir précédemment, cette restriction s'applique également à la femme allaitante d'un enfant susceptible de posséder un déficit en G6PD (4–6).

Ce médicament ne pourra pas non plus être utilisé chez les patients atteints de différentes affections :

- Dans le cas d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère (avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 mL/min/1,73m²) en dehors de la dialyse (4–6)
- Dans le cas d'une porphyrie aigue (cutanée ou hépatique) (4–6)
- Dans le cas d'une pustulose exanthématique aigue généralisée due au triméthopriime qui entrainera un arrêt immédiat et définitif de la spécialité (4–6)
- Dans le cas d'une réaction cutanée sévère à un traitement par triméthopriime et sulfaméthoxazole tel qu'un DRESS Syndrome par exemple, qui entrainera elle aussi un arrêt immédiat et définitif du traitement (4–6)

III. Différentes pathologies prises en charges par le Bactrim[®] retrouvées à l'officine

A. La Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*

a. Rappels sur l'agent pathogène

1. Taxonomie et morphologie :

La première identification du genre *Pneumocystis* remonte à 1909, lorsque Carlos Chagas l'avait initialement classé en tant que protozoaire (25–29). A l'époque, il avait été mal identifié comme une forme schizogonique de *Trypanosoma cruzi* en raison de ses similitudes morphologiques et pathologiques chez l'hôte (25–29).

Cette confusion avec *Trypanosoma* a perduré jusqu'en 1912, lorsque les époux Delanoë, chercheurs travaillant à l'Institut Pasteur de Paris, ont identifié l'organisme chez des rats non infectés par *Trypanosoma* (29). Cette observation leur permit de conclure à la découverte d'un nouvel organisme que l'on nomma *Pneumocystis carinii* en lien avec le Dr. Antonio Carini, de l'Institut Pasteur de Sao Paulo qui leur avait procuré les photos de formes kystiques similaires retrouvées dans les poumons de *Rattus norvegicus* infectés par *Trypanosoma lewisi* (29). Cependant, c'est en 1988, grâce à l'analyse génomique de la petite sous-unité de l'ARN ribosomal (ARNr 18S) qu'il a été possible de démontrer de manière concluante que *Pneumocystis* appartenait au règne des Fungi (25–27,29) et plus particulièrement à la division des Ascomycètes (27,29). Et ce n'est qu'en 1999 que le nom de *Pneumocystis jirovecii* fut attribué, pour distinguer l'organisme retrouvé chez l'homme des nombreuses espèces du genre *Pneumocystis* retrouvées chez les mammifères, faisant ainsi de *P. jirovecii* l'espèce inféodée à l'Homme (30). Cette désignation rend hommage à Otto Jírovec, parasitologue tchèque qui fut le premier à décrire la pneumocystose humaine en 1952 (25,26).

Les premières descriptions de pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii* se font chez des nourrissons souffrant de malnutrition en Europe de l'Est dans les années 1940 (30). Par la suite, des cas seront également signalés chez des nourrissons dénutris, ainsi que chez des patients immunodéprimés cancéreux ou ayant subi une transplantation rénale (30).

En raison des difficultés associées à la culture *in vitro* de *Pneumocystis jirovecii*, de nombreux aspects morphologiques de ce champignon restent encore à étudier (26). Cependant, nous savons qu'il peut être identifié sous deux formes distinctes dans divers prélèvements biologiques, essentiellement pulmonaires : la forme trophique ou ascospore (anciennement appelée « trophozoïte » en raison de son ancienne classification en tant que protozoaire) et la forme kystique, désormais connue sous le nom d'asque (26,31,32).

Les formes trophiques, qui constituent la forme végétative de *P. jirovecii*, se présentent comme des structures pléomorphes mesurant 2 à 8 μm , mononucléées à paroi cellulaire fine (27,30,33–35). Leurs multiples filopodes leur confèrent la capacité de se fixer aux cellules épithéliales alvéolaires de type I de l'hôte, également appelées pneumocytes de type I (27,30).

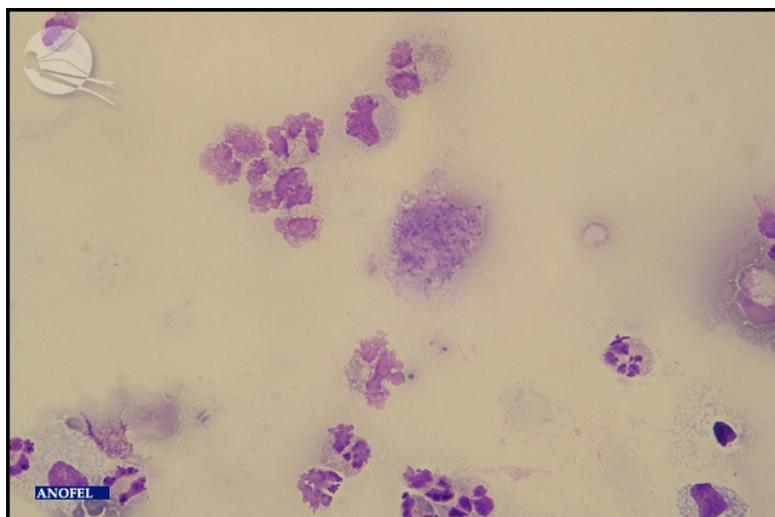


Figure 4 : Lavage broncho-alvéolaire, Pneumocystis jirovecii, amas de formes végétatives et formation de quelques kystes en périphérie de l'amas (MGG) (36)

Les asques sembleraient correspondre à la forme infectante de *P. jirovecii* (26,27). Généralement dotés d'une paroi épaisse favorisant la survie du champignon dans le milieu extérieur, ils renferment jusqu'à 8 ascospores (27,31,34,35,37). Les asques matures présentent une morphologie ovoïde ou sphérique, avec une taille variant de 4 à 7 μm de diamètre (27,30,31,35) tandis que les asques vides posséderont une forme de ballon dégonflé caractéristique (30).

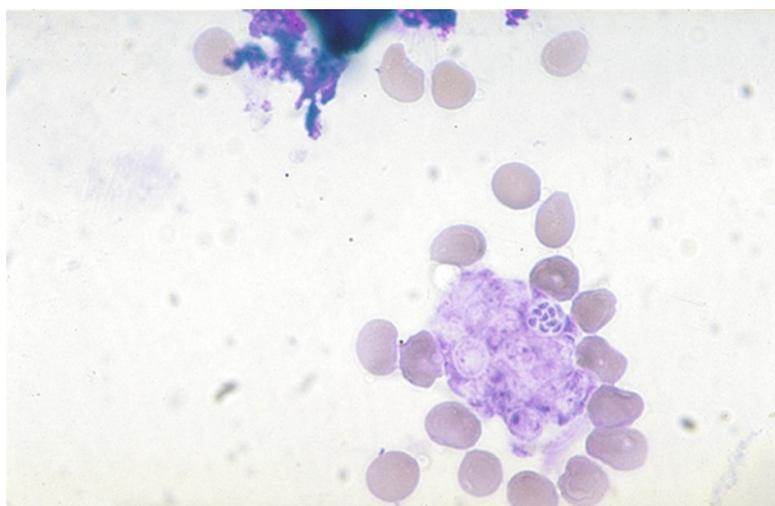


Figure 5 : Lavage broncho-alvéolaire, Pneumocystis jirovecii, asques contenant des ascospores (MGG, x500) (30)

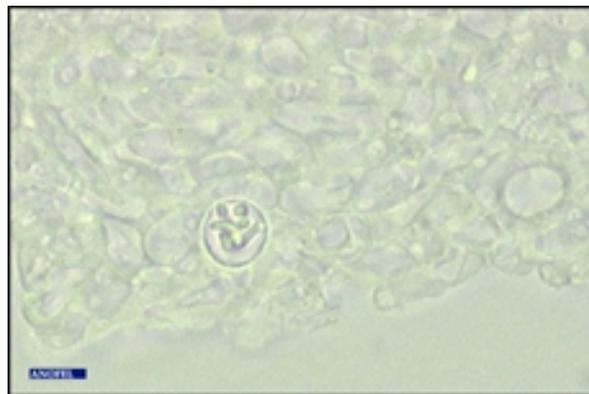


Figure 6 : Asque de *Pneumocystis jirovecii* à l'état frais provenant d'un LBA, x1000 (36)

2. Épidémiologie

La pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* (PcP) est une mycose pulmonaire résultant d'une multiplication du microchampignon dans les alvéoles pulmonaires et constituant une situation d'urgence diagnostique (28,33,38). Son évolution sans traitement peut entraîner des conséquences potentiellement mortelles.

Ce champignon peut devenir un pathogène opportuniste lorsque le système immunitaire de l'hôte est défaillant et notamment lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 200/mm³ (26,32,38). Il a longtemps été associé aux patients infectés par le VIH, représentant deux tiers des pathologies classant les patients au stade SIDA au cours des années 80 (26–28). Bien que les trithérapies antirétrovirales et la prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole aient été introduites, un nombre significatif de patients VIH+ continuent d'être touchés par la pneumocystose, en particulier ceux qui n'ont pas encore bénéficié d'une prise en charge médicale (26–28). Ils représentent 19,3% des patients touchés par la pneumocystose entre 2012 et 2018 en France (39). En dehors des patients VIH+, le nombre de cas augmente chez les patients non infectés par le VIH mais présentant d'autres déficits immunitaires que ce soit en rapport avec une anomalie génétique, une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, une maladie hématologique maligne, un cancer solide, une chimiothérapie, un traitement par immunosuppresseur, biothérapies ou corticoïdes à forte dose (26–28,35,38). Il est essentiel de surveiller l'apparition de cette pathologie chez ces patients car elle est associée à un taux de mortalité plus élevé dans cette population : 21,9% contre 5,4% à 1 mois chez les patients VIH+ entre 2012 et 2018 (26,39). Ce taux de mortalité élevé s'explique notamment par un diagnostic retardé en raison de symptômes moins prononcés en début d'infection (26) évoluant rapidement par la suite (28).

Selon Santé Publique France en 2022, la pneumocystose demeure l'infection opportuniste classant les patients au stade SIDA la plus fréquente, avec 26% des cas, devant la toxoplasmose cérébrale dans 13% des cas ou la tuberculose pulmonaire dans 10% des cas (40). On compte environ 400 cas déclarés de pneumocystose par an en France métropolitaine chez les patients vivants avec le VIH (41).

3. Cycle de développement

La compréhension approfondie du cycle de développement de *Pneumocystis jirovecii* reste complexe en raison des défis liés à la culture *in vitro* de cet organisme. En effet, il n'est pas cultivable sur les milieux traditionnellement employés en mycologie médicale.

Ce pathogène opportuniste possède un tropisme important pour les poumons. Les stades identifiés de *P. jirovecii* sont extracellulaires et évoluent au niveau des alvéoles pulmonaires, où ont lieu les phases de réplication suite à une contamination par voie aérienne (27,30).

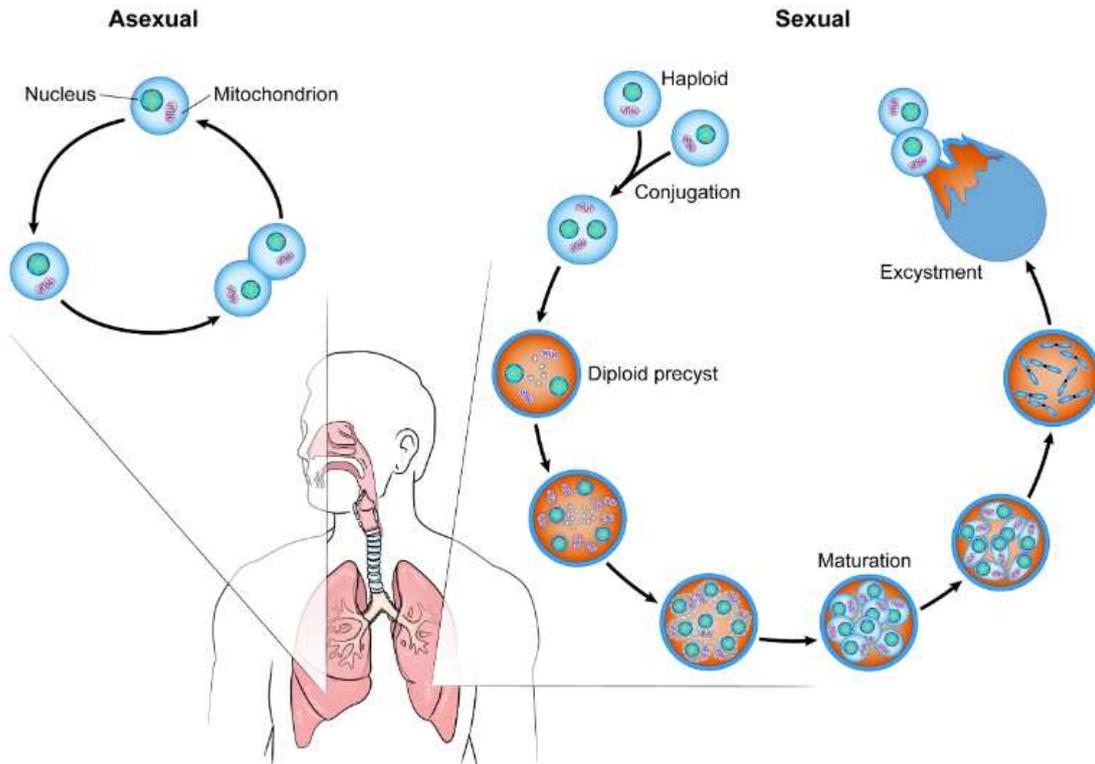


Figure 7 : Cycle hypothétique de développement de *Pneumocystis jirovecii* (27)

Pneumocystis jirovecii présente une multiplication asexuée et une reproduction sexuée. C'est lors de la reproduction sexuée de ce champignon que vont être formées les asques. Dans un premier temps, la fusion de deux formes trophiques haploïdes va permettre de conduire à la formation d'un zygote diploïde, aussi appelé sporocyte (27,31).

Cette forme intermédiaire traverse alors trois stades de maturation distincts, caractérisés par le nombre de noyaux (sporocyte précoce avec 1 à 2 noyaux, intermédiaire avec 4 à 8 noyaux et tardif avec 8 noyaux) et par un épaississement progressif de la paroi lors de sa maturation (34). Ce processus de maturation s'effectue par une division réductionnelle méiotique suivie de divisions mitotiques dont résulteront les huit noyaux des ascospores haploïdes, qui seront libérés au niveau des alvéoles pulmonaires par le biais d'un pore, préformé au niveau de la paroi cellulaire des asques matures (34).

Les ascospores libérées iront alors se fixer aux pneumocytes de type I de l'hôte, amorçant ainsi un nouveau cycle de développement (34). En parallèle on observe également une multiplication asexuée dans laquelle les formes trophiques se répliquent par fission binaire (31).

4. Transmission

Une avancée significative réside dans la compréhension que la pneumocystose ne résulte pas de la réactivation d'une infection latente acquise dans l'enfance, mais plutôt d'une contamination *de novo* à partir d'une source exogène ou d'une aggravation d'un état de colonisation pulmonaire par *P. jirovecii*¹ (30,34).

L'acquisition de *Pneumocystis jirovecii* se fait par voie aérienne (27,30,34,38). Cependant aucun biotope n'a été identifié dans le milieu extérieur, bien que la transmission interhumaine du champignon soit maintenant reconnue (38). Par conséquent, l'infection à *P. jirovecii* est considérée comme une anthroponose, avec un réservoir strictement humain dû à la spécificité d'hôte des espèces de *Pneumocystis* (30,38). Il représente un cas unique parmi les champignons pathogènes (34).

P. jirovecii est un champignon hautement transmissible. En effet, une seule journée de contact entre une souris porteuse de la pneumocystose et une souris sensible est suffisante pour que cette dernière soit infectée à son tour (34). De plus, des approches moléculaires et histologiques ont permis d'établir que les hôtes immunocompétents porteurs du champignon pouvaient agir en tant que réservoir des *Pneumocystis sp.* du fait que les organismes détectés chez ces hôtes immunocompétents étaient non seulement viables, mais également capables de se répliquer (34).

Cette information revêt une importance capitale en raison du risque de transmission nosocomiale de la pneumocystose par transmission interhumaine stricte (34,43). En effet, les champignons *P. jirovecii* détectés dans l'air sont viables et donc potentiellement infectieux (34). Ainsi la prévention de son acquisition nosocomiale repose au minimum sur l'isolement des patients infectés en chambre individuelle, avec éventuellement la mise en place de précautions complémentaires de type « gouttelette » ou « respiratoire » (34,41,43).

Enfin, l'hypothèse d'une transmission verticale par voie transplacentaire du genre *Pneumocystis* chez l'homme a été étayée par la détection d'ADN de *P. jirovecii* dans les poumons de fœtus ainsi que dans le placenta de femmes ayant fait des fausses couches (34). Il semble donc important de s'intéresser à ce mode de transmission *in utero* de *Pneumocystis* et de son éventuel rôle dans les avortements « spontanés » (34).

¹ La colonisation par *Pneumocystis*, également connue sous le nom de portage ou d'infection infraclinique, est caractérisée par la présence du champignon et/ou de son ADN sans manifestation cliniques de pneumonie (42).

b. Physiopathologie, signes cliniques et diagnostic

1. Physiopathologie :

Chez le sujet sain, l'adhésion de *P. jirovecii* aux pneumocytes de type I déclenche une réponse inflammatoire chez l'hôte, caractérisée par le recrutement des différents médiateurs de l'immunité humorale (interférons, cytokines, $TNF\alpha$) ou de l'immunité cellulaire (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes T CD4 et CD8) dans le but d'éliminer le micro-organisme (30).

Cependant, chez les patients immunodéprimés, le développement de cette infection fongique conduit à des lésions de l'épithélium alvéolaire dont les cloisons s'épaississent, entraînant une pneumopathie interstitielle diffuse qui se traduira par une hypoxémie et une insuffisance respiratoire (30).

2. Signes cliniques :

Les manifestations cliniques de la pneumocystose ne présentent pas une spécificité marquée permettant de s'orienter clairement vers son diagnostic, et leur apparition est inconstante. Dans seulement 50% des cas, les patients vont présenter une triade classique de signes cliniques comprenant : une dyspnée rapidement progressive, accompagnée d'une toux non productive et de fièvre (26,30,31,38) pouvant suggérer une infection par ce champignon opportuniste.

Chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH, le début de l'infection est plus soudain que chez les patients vivant avec le VIH au stade SIDA, et la dyspnée progresse plus rapidement, aboutissant à une insuffisance respiratoire et une hypoxémie (26,35,38,44). Cependant, le diagnostic est plus compliqué en raison d'une charge fongique plus faible (32,38) ce qui conduit à un taux de mortalité plus élevé dans cette population de patients, estimé entre 35 et 50% (44).

L'examen radiologique pulmonaire peut révéler la présence d'infiltrats interstitiels péri-hilaires bilatéraux (30,31,44), tandis que l'auscultation pulmonaire est généralement normale, bien qu'il puisse parfois détecter des râles crépitants (45). Afin d'obtenir une évaluation plus précise de l'atteinte pulmonaire, la réalisation d'un scanner thoracique peut être envisagée, afin de distinguer la pneumocystose d'autres affections pulmonaires (32,44). Lors de cette infection fongique, des opacités en « verre dépoli » de localisation diffuse ou en mosaïque sont couramment observées au scanner (30,32,44).

Enfin, de façon exceptionnelle le patient pourra développer des lésions extrapulmonaires, affectant les ganglions lymphatiques, la rate, le foie et éventuellement la moelle osseuse (31). Ces lésions extrapulmonaires touchent moins de 3% des patients atteints de pneumocystose (31).

Tableau 6 : Caractéristiques clinico-biologiques de la PcP chez les patients infectés par le VIH et les patients immunodéprimés non infectés par le VIH (38)

		Patient VIH	Patient non VIH
Début		Insidieux	Brutal
Durée des prodromes		Environ 28 jours	< 7 jours
Clinique	Fièvre	+	+
	Toux (sèche)	+	+
	Dyspnée	+/-	+
Hypoxémie		Moyenne	Sévère
Recours à la ventilation mécanique		+	+++ (60-70% des cas)
Sensibilité diagnostique de l'examen direct du LBA		Excellente (environ 95%)	Faible
	Charge en <i>P. jirovecii</i>	Importante	Faible
	Neutrophiles au LBA	Faible	Élevée
Évolution sous traitement		Lente	Rapide
Mortalité (sous traitement)		10-20% (si pas de VM)	30-60%

Chez les nourrissons non infectés par le VIH, la pneumocystose peut survenir à la suite d'un évènement entraînant une défaillance du système immunitaire, tel qu'un déficit immunitaire congénital ou une leucémie aiguë lymphoblastique par exemple (35). Tout comme chez l'adulte, l'apparition des symptômes est brutale, avec un taux de mortalité élevé en l'absence de traitement (35).

Pour ce qui est du nourrisson et de l'enfant infecté par le VIH, le risque de développer une infection à *Pneumocystis jirovecii* est plus important avant la mise en place d'un traitement par trithérapie antirétrovirale, avec un taux de mortalité atteignant les 100% en l'absence de prise en charge (35). Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés comprennent une pneumonie associée à un syndrome grippal (fièvre, dyspnée et toux), accompagnée d'une perte de poids et d'une hypoxie souvent sévère, avec une PaO₂ inférieure à 70 mmHg (35).

3. Diagnostic :

i. Diagnostic de présomption

La pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* se manifeste généralement sous la forme d'un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral (38) et doit être évoqué devant toute pneumopathie chez un patient dans un contexte d'immunodépression sévère.

Parmi les signes cliniques caractéristiques à surveiller chez ces patients, on retrouve la présence de fièvre, une toux non expectorante ainsi qu'une dyspnée d'apparition progressive et il s'agira d'être d'autant plus attentif chez le patient immunodéprimé,

non infecté par le VIH, chez qui l'évolution de cette pneumopathie peut être plus rapidement défavorable (38).

Ensuite, l'argument radiologique revêt également une importance dans l'orientation diagnostique, avec la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse bilatérale associée à une image en verre dépoli (38), évocatrice d'une pneumocystose pulmonaire.

Cependant, en raison d'un manque de spécificité du tableau clinico-radiologique de la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*, il sera impératif de confronter la clinique à des arguments biologiques, à travers des examens directs et/ou indirects des prélèvements qui seront réalisés afin d'obtenir un diagnostic de certitude et orienter efficacement le traitement (35).

ii. Diagnostic de certitude (Direct / Indirect)

Le diagnostic de certitude repose essentiellement sur la détection de *Pneumocystis jirovecii* dans les prélèvements pulmonaires, idéalement par lavage broncho-alvéolaire (38). Il est également possible, de manière exceptionnelle, de retrouver ce champignon dans d'autres échantillons biologiques en cas de localisations extrapulmonaires (38).

L'expectoration induite va permettre une alternative moins invasive, mais malheureusement moins sensible, que le LBA qui est réalisé au cours d'une fibroscopie bronchopulmonaire. Celle-ci doit être correctement effectuée, sous l'encadrement d'un kinésithérapeute respiratoire dans l'optique d'entraîner une accélération du flux bronchique et comprend une nébulisation préalable par sérum hypertonique à 3% pendant 20 minutes (35,38). Toutefois, en cas de résultat négatif à l'expectoration induite, il sera tout de même nécessaire de procéder à un LBA, prélèvement essentiel pour confirmer l'absence de *P. jirovecii* lors d'un examen microscopique.

D'autres types de prélèvements sont disponibles, tels que les aspirations nasopharyngées, particulièrement utiles chez les nourrissons, les écouvillonnages nasaux, les rinçages oropharyngés ou encore des biopsies pulmonaires, afin d'identifier l'agent pathogène responsable de la pneumopathie du patient (38). Dans ce contexte, la détection de *P. jirovecii* par PCR est préférable, car l'examen microscopique présente une sensibilité plus faible sur ces types de prélèvements (38).

Pneumocystis n'étant pas cultivable sur les milieux de culture classiquement utilisés en mycologie médicale (31,35,38), le diagnostic biologique se fait par examen direct microscopique, où il est possible de détecter les formes trophiques et/ou les asques du champignon après coloration ou par immunofluorescence (38).

L'examen microscopique peut être réalisé sur les échantillons de LBA ou les crachats induits. Cependant, l'utilisation des crachats induits va impliquer initialement une préparation des échantillons en les fluidifiant à l'aide d'un agent mucolytique, comme le N-acétylcystéine (38). Les prélèvements seront ensuite centrifugés pendant deux minutes afin d'améliorer la sensibilité et la rapidité de l'analyse au microscope, puis colorés (38).

La coloration au May-Grünwald Giemsa est une coloration panoptique qui s'avère essentielle pour visualiser les ascospores ainsi que les formes trophiques du champignon (38). Elle sera associée à une coloration par imprégnation argentique (Gomori-Grocott ou Musto) ou au bleu de toluidine, voire à des dérivés du stilbène qui ne mettent en évidence que la paroi des asques de *Pneumocystis* (38).

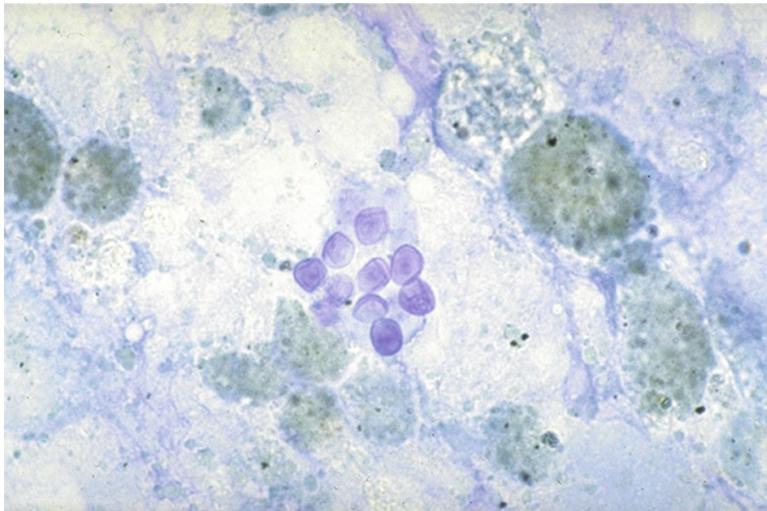


Figure 8 : LBA, *Pneumocystis jirovecii*, asques (bleu de toluidine ; x500) (30)

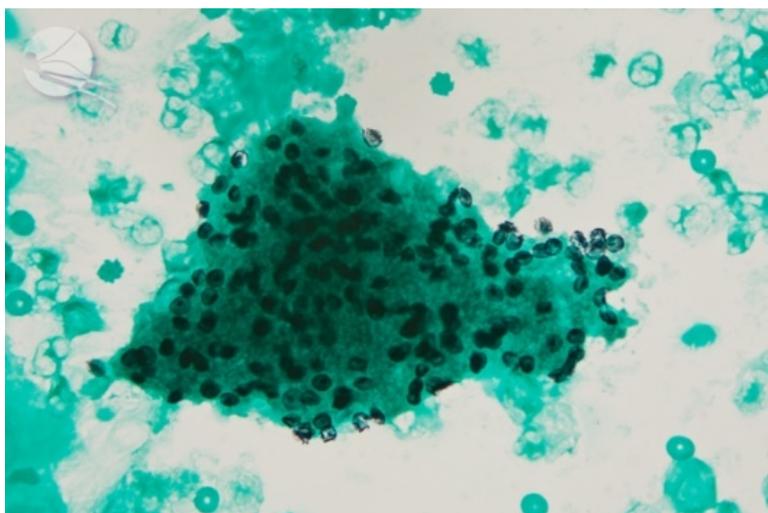


Figure 9 : Amas de formes kystiques de *P. jirovecii* (imprégnation argentique x500) (36)

En situation de pauci-infestations, où la détection du champignon au microscope peut être difficile, on peut recourir à des réactifs d'immunofluorescence qui utilisent des anticorps monoclonaux spécifiques de *Pneumocystis* (38). L'application de cette technique offre une sensibilité de détection supérieure par rapport aux méthodes de coloration conventionnelles, permettant ainsi une identification plus précise même dans les cas où la présence du champignon est limitée.

En complément de l'examen microscopique, une amplification génique par PCR en temps réel sera effectuée afin de détecter de l'ADN de *P. jirovecii*. Cette approche constitue la méthode de diagnostic la plus sensible (38), offrant un avantage significatif, en particulier chez les patients non infectés par le VIH présentant une charge fongique plus faible. La PCR en temps réel permet ainsi une détection plus précise et rapide de l'ADN du champignon, renforçant l'efficacité du diagnostic. Lors de cette analyse, les deux séquences génétiques les plus fréquemment ciblées pour amplification sont l'ADN codant pour l'ARN de la grande sous-unité du ribosome de la mitochondrie (mtLSUrRNA) et la Major Surface Glycoprotein (MSG) de *P. jirovecii* (38).

En renfort de ces deux analyses, la détection de l'antigène β (1-3)-D-glucane sérique a trouvé des applications dans le diagnostic de la pneumocystose. Toutefois, il sera essentiel d'adopter une interprétation prudente du résultat en raison de sa nature panfongique (38). Cet examen présente un intérêt particulier, notamment dans la distinction entre une colonisation et une infection par *Pneumocystis jirovecii*. Un taux d'antigène inférieur à 100 pg/mL suggère davantage une colonisation, tandis qu'un taux supérieur à 100 pg/mL oriente plus nettement vers un diagnostic de PcP (38). De plus, lorsque l'on atteint des taux d'antigène supérieurs à 500 pg/mL, cet examen présente une bonne valeur prédictive positive² pour une PcP (46).

Pour ce qui est du diagnostic indirect, la recherche d'anticorps dirigés contre des fractions de la MSG de *P. jirovecii* pourrait constituer une méthode pour le diagnostic sérologique de la pneumocystose, mais une telle approche n'a pas encore été adaptée pour une réalisation courante en pratique clinique, d'autant plus qu'elle ne permettrait pas de différencier une colonisation d'une infection (38).

iii. Diagnostic différentiel

Chez une personne vivant avec le VIH avec un taux de lymphocytes TCD4 inférieur à 100/mm³ (35), de nombreuses étiologies peuvent être envisagées en cas de pneumopathie interstitielle, en dehors de la pneumocystose.

Divers agents infectieux peuvent être en cause qu'ils soient d'origine parasitaire ou fongique, tels que *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus* ou *Histoplasma*, ou d'origine bactérienne tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* ou *Mycobacterium* (35). En outre, il est essentiel de prendre en compte d'autres possibilités telles qu'un sarcome de Kaposi ou une pneumopathie interstitielle lymphoïde (35).

² La valeur prédictive positive désigne la probabilité qu'une personne ayant un test positif soit vraiment positive

Ces diverses étiologies doivent être soigneusement évaluées afin d'assurer un diagnostic précis et de mettre en place un plan de traitement approprié pour le patient.

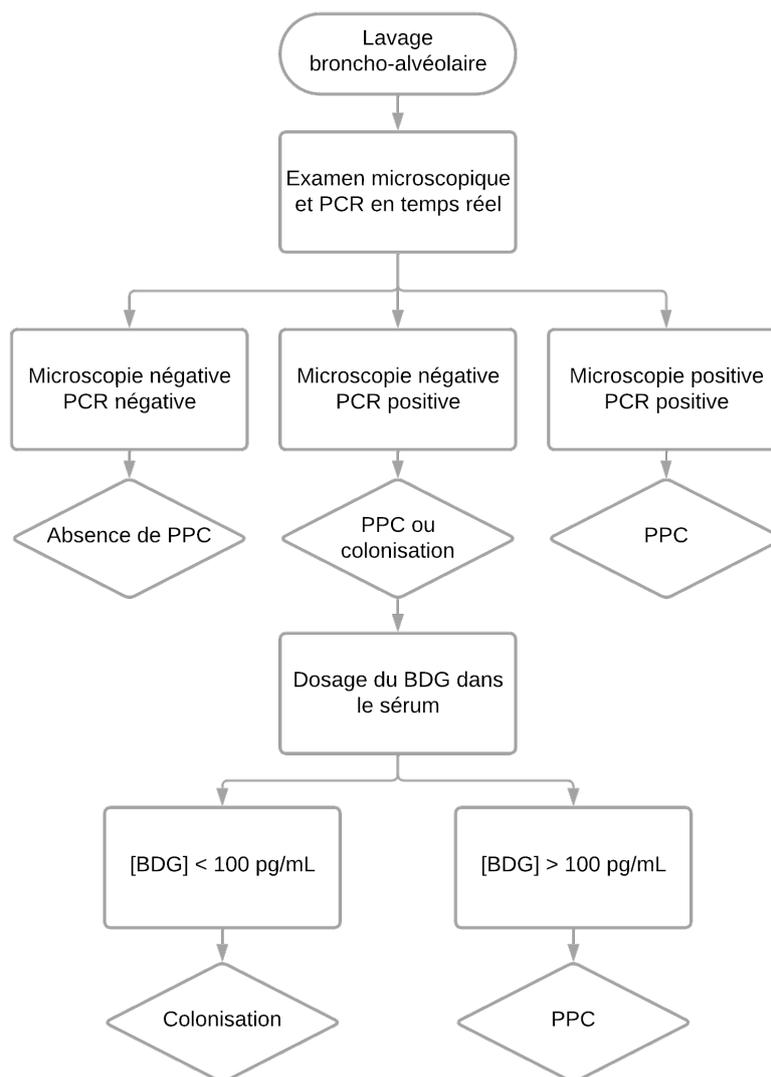


Figure 10 : Logigramme du diagnostic biologique de la pneumocystose (38)

c. Traitements actuels, surveillance et prévention

1. Traitement

La prise en charge de la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* nécessite une intervention thérapeutique en urgence. Le traitement de référence de cette infection est le triméthoprime-sulfaméthoxazole (31,35,44) administré à une posologie de 15 à 20 mg de triméthoprime pour 75 à 100 mg de sulfaméthoxazole par kilogramme et par jour, répartis en trois à quatre prises sur la journée, soit toutes les six à huit heures (44) pendant une durée de 21 jours, soit par voie intraveineuse, soit per os selon la sévérité des symptômes chez le patient VIH positif (31,35,44). Chez les patients non infectés par le VIH, le traitement doit être poursuivi pour une durée de 2 à 3 semaines (31,35). La posologie du traitement devra être adaptée selon la fonction rénale et l'âge du patient notamment pour la population pédiatrique (44).

Dans le cas où le patient présenterait une intolérance ou une contre-indication à la prise du Bactrim®, plusieurs alternatives sont disponibles. Pour les formes légères à modérées, l'atovaquone ou la dapsonne (+/- triméthoprime) peuvent être utilisées (35). Cependant, en cas d'infection modérée à sévère, il est préférable d'opter pour l'association clindamycine-primaquine ou l'iséthionate de pentamidine administrée par voie intraveineuse (30,35).

En complément du traitement antifongique, il est essentiel de mettre en place un traitement symptomatique, afin de prendre en charge la totalité des symptômes associés à cette infection. Chez le patient infecté par le VIH, il sera envisagé d'administrer une corticothérapie à base de prednisone dans les 72 heures suivant le début du traitement de la pneumocystose, lorsque l'hypoxémie est présente avec une pression partielle en oxygène inférieure à 70 mmHg en air ambiant (30,35,44). Les corticoïdes sont particulièrement bénéfiques lors des premiers jours de traitement pour limiter la réaction inflammatoire induite par la lyse des micro-organismes au niveau pulmonaire (44). La prednisone sera administrée selon le schéma posologique suivant : 80 mg en deux prises par jour pendant les cinq premiers jours de traitement, puis 40 mg par jour pendant les cinq jours suivants et enfin 20 mg par jour jusqu'au 21^{ème} jour de traitement antifongique (44). Cependant, il sera important de vérifier que le patient ne présente pas de co-infection par le cytomégalovirus ou des mycobactéries avant de mettre en place la corticothérapie car celles-ci pourraient être aggravées par la corticothérapie (35).

Une surveillance rapprochée de la fréquence respiratoire ainsi que de l'oxygénation artérielle est essentielle car l'état du patient peut se dégrader rapidement lors de la mise en place du traitement (44).

2. Surveillance : Tolérance et efficacité thérapeutique

Il est impératif de surveiller de près la réponse au traitement ainsi que de détecter toute toxicité potentielle lors de son instauration. L'efficacité du traitement antifongique sera évaluée par l'analyse des gaz du sang artériel plutôt que par des tests spécifiques (35).

Chez les patients VIH positifs, le taux d'effets indésirables associés au traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole est significatif, variant entre 20 à 85% (47). Parmi les effets indésirables les plus courants, on compte un rash cutané chez 30 à 55% des patients (47), de la fièvre et/ou une leucopénie dans 30 à 40% des cas (47), une thrombocytopénie dans 15% des cas (47), une hépatite dans 20% des cas (47), ainsi qu'une potentielle hyperkaliémie chez certains patients (47). Il sera primordial de prendre des mesures nécessaires pour gérer ces effets indésirables de manière adéquate avant d'envisager un arrêt du traitement antifongique (47) et de signaler tout effet indésirable au centre régional de pharmacovigilance. Enfin, l'échec du traitement par Bactrim® ne devrait être envisagé que dans le cas où le patient ne présenterait pas d'amélioration de ses symptômes après 4 à 8 jours de traitement (48).

Lorsque le traitement de référence échoue, l'association primaquine-clindamycine est considérée comme le traitement le plus efficace (48).

En plus de la surveillance des effets indésirables potentiels il sera essentiel de réaliser une surveillance clinique avec notamment la saturation en oxygène, l'hémogramme, les enzymes hépatiques, la fonction rénale, la glycémie ainsi que les électrolytes.

3. Prévention

iv. Prophylaxie primaire

Chez le patient vivant avec le VIH, une prophylaxie est recommandée si le taux de lymphocytes T CD4+ se retrouve inférieur à 200/mm³ ou si ces lymphocytes représentent moins de 15% de l'ensemble des populations lymphocytaires chez les patients ayant des antécédents d'infection opportuniste (35,44). Cette prophylaxie primaire consiste en l'utilisation de Bactrim® à raison d'un comprimé par jour, ou de Bactrim forte® à raison d'un comprimé trois fois par semaine (généralement le lundi, mercredi et vendredi) (30,44). En cas d'intolérance au Bactrim®, la prophylaxie peut être réalisée à l'aide d'aérosols de pentamidine à 300 mg une à deux fois par mois, ou avec de la dapsons de 50 mg deux fois par jour ou de l'atovaquone 1500 mg une fois par jour (35,44).

Pour les patients non infectés par le VIH, l'*European Conference on Infections in Leukaemia* recommande un traitement prophylactique tout au long de la période à risque pour les patients d'hématologie, transplantés d'organe, greffés de cellules souches hématologiques autologues ainsi que les patients atteints de leucémie aigues. Dans cette situation, la chimioprophylaxie de première intention est également le Bactrim® (35).

v. Prophylaxie secondaire

Le schéma thérapeutique de la prophylaxie secondaire est identique à celui de la prophylaxie primaire. La différence entre la prophylaxie primaire et secondaire réside dans le fait que la prophylaxie primaire est indiquée en prévention, avant l'apparition de toute infection, tandis que la prophylaxie secondaire est utilisée comme thérapie suppressive après une infection manifeste (35).

La prophylaxie sera interrompue lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ sera supérieure à 200/mm³ pendant plus de trois mois, accompagné d'une charge virale inférieure à 1000 copies/mL (35,44). La décision d'interrompre la prophylaxie chez les patients non infectés par le VIH est prise au cas par cas, en fonction de chaque patient (44).

B. Prophylaxie primaire de la toxoplasmose chez l'adulte immunodéprimé

a. Rappels sur l'agent pathogène

1. Taxonomie et morphologie

La toxoplasmose est une infection parasitaire répandue à travers le monde, généralement de nature bénigne, mais pouvant entraîner des complications majeures lorsqu'elle survient chez le fœtus, dont la mère fait une primo-infection pendant la grossesse, pouvant ainsi être responsable d'une toxoplasmose congénitale, ou chez l'immunodéprimé (10,30,31,38,49). Nous allons donc faire une distinction entre la toxoplasmose acquise de l'immunocompétent, la toxoplasmose congénitale, et la toxoplasmose de l'immunodéprimé sur laquelle nous nous concentrerons dans cette partie.

Le protozoaire responsable de cette parasitose est *Toxoplasma gondii*, parasite unicellulaire et intracellulaire obligatoire de l'embranchement des *Apicomplexa* et de l'ordre des *Coccidia* (10,30,38,50). En 1908, le parasite a été découvert chez un goundi (*Ctenodactylus gundi*), rongeur d'Afrique du Nord, par Nicolle et Manceaux, qui inspirera plus tard le nom du micro-organisme (51). Parallèlement, le parasite a également été identifié en 1908, chez un lapin au Brésil, par Splendore (51). Cette découverte a ouvert la voie à de multiples observations de *Toxoplasma* chez diverses espèces animales, y compris chez l'Homme.

Ce n'est qu'en 1937 qu'une description plus approfondie du parasite a été réalisée, révélant qu'il s'agit d'un parasite intracellulaire obligatoire (30,50,51). De plus, ces recherches ont montré que le sérum de singes se rétablissant d'une infection à *T. gondii* contenaient des anticorps « neutralisants » ou « protecteurs » contre une future infection, mettant en lumière la mise en place d'un mécanisme de défense de l'organisme contre ce parasite (51).

Toxoplasma gondii peut se présenter sous trois formes distinctes : le tachyzoïte, le bradyzoïte et le sporozoïte, ce qui lui confère la capacité d'adopter divers modes de transmission et d'infecter un large éventail d'hôtes parmi les animaux à sang chaud, qu'ils soient carnivores ou herbivores, y compris les humains (30,49).

Le tachyzoïte représente la forme végétative, répliquative, de *Toxoplasma gondii* (30). Il s'agit d'un stade intracellulaire en forme de croissant, mesurant 6 à 8 μm de long sur 3 à 4 μm de large (30,31). Il possède une extrémité antérieure effilée avec un complexe apical, tandis que son extrémité postérieure est arrondie, comportant un noyau excentré vers cette partie. *T. gondii* possède également un apicoplaste, caractéristique des *Apicomplexa* (30,31). Cette forme a la capacité de parasiter toutes les cellules nucléées de l'organisme, y compris celles du système des phagocytes mononucléés, où il peut se multiplier rapidement (Figure 10) (30).

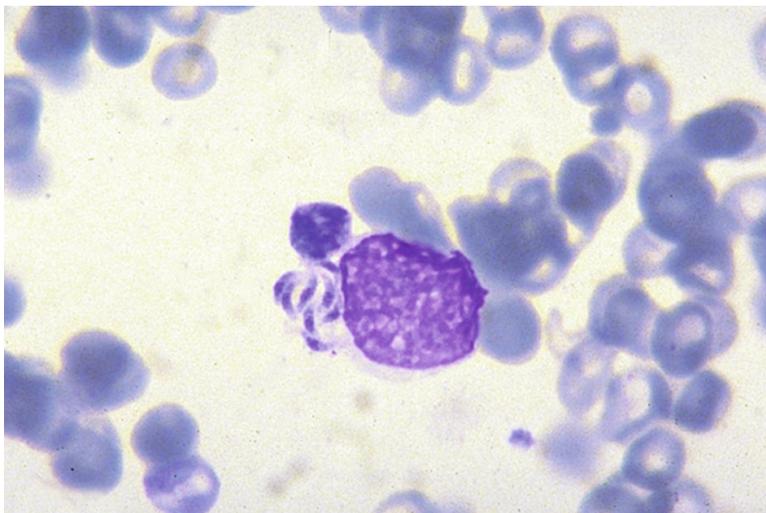


Figure 11 : Frottis de moelle osseuse, *Toxoplasma gondii*, tachyzoïtes, 6-8 μm (MGG ; x100) (30)

Le bradyzoïte émerge de la transformation du stade tachyzoïte au cours de son évolution chez l'hôte intermédiaire (30). Morphologiquement très proche du tachyzoïte, le bradyzoïte se distingue par son métabolisme ralenti, le faisant entrer dans un état de latence (30). Ils sont regroupés en kystes intracellulaires (Figure 11), comprenant de quelques dizaines à plusieurs milliers de bradyzoïtes, qui deviennent alors inaccessibles aux défenses immunitaires ou aux traitements conventionnels (30,31). Ces kystes, mesurant entre 20 et 100 μm , se trouvent principalement dans les cellules nerveuses, musculaires et rétinienne, et sont à l'origine de la contamination d'un hôte par carnivorerisme (30,51). De plus, la greffe cardiaque représente le type de greffe d'organe le plus à risque de transmission pour le patient receveur (31).



Figure 12 : Rupture provoquée d'un kyste toxoplasmique avec libération de nombreux bradyzoïtes (contraste de phase ; x 400) (30)

Quant à lui, le sporozoïte constitue une forme infestante présente au sein d'oocystes sporulés. Il résulte de la reproduction sexuée qui se déroule dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif (30,31). Ces sporozoïtes sont retrouvés uniquement dans les selles de l'hôte définitif, encapsulés dans des oocystes de forme ovoïde mesurant 12 µm, pouvant survivre dans le sol pendant plusieurs années dans des conditions humides (30,31). Chaque oocyste contiendra deux sporocystes, renfermant à leur tour quatre sporozoïtes (Figure 12) (30,31).



Figure 13 : Selles de chat (litière) : oocystes de *Toxoplasma gondii* sporulés (x 400) (30)

2. Épidémiologie

La toxoplasmose à *Toxoplasma gondii* est une parasitose cosmopolite qui toucherait entre 25 et 33% de la population mondiale (30,49). *T. gondii* est un parasite ubiquitiste présentant une structure de population complexe avec une diversité génétique variant en fonction des zones géographiques (30). Dans les régions chaudes et humides, la prévalence de la toxoplasmose peut être significativement plus élevée, atteignant parfois jusqu'à 80%, par rapport aux zones où le climat est chaud et sec, où les conditions ne sont pas propices à la survie des oocystes (30). La prévalence de l'infection va également varier en fonction de l'âge, de l'environnement, des habitudes alimentaires et d'hygiène des populations (30).

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose est en constante diminution (50), de même que l'incidence de la maladie, en raison de modifications de notre mode de vie, notamment en ce qui concerne l'hygiène et l'alimentation, ainsi que des améliorations dans nos conditions d'élevage. Le principal facteur de risque d'infection reste la consommation fréquente de repas à l'extérieur du domicile, où il est difficile de garantir un lavage adéquat des crudités et une cuisson suffisante des viandes (30,31,50). Contrairement à une idée répandue, en France, les chats ne représentent qu'un faible risque de contamination. En effet, seuls ceux qui chassent pour se nourrir éliminent des oocystes pendant une période limitée, généralement quelques semaines, au cours de leur vie et ce, surtout lors d'une primo-infection (30).

Chaque année en France, on estime qu'entre 200 et 400 000 nouvelles infections par *Toxoplasma gondii* surviennent, parmi lesquelles 2 500 à 4 000 cas concernent des femmes enceintes, dont l'enfant est ainsi exposé au risque de toxoplasmose congénitale (150 à 250 cas annuels sont notifiés au Centre National de Référence de la toxoplasmose) (30,38). De plus, le nombre annuel de grossesses chez des femmes non immunisées est estimé à environ 600 000 chaque année (38). Par conséquent, il sera crucial de souligner toutes les méthodes de prévention destinées à éviter une primo-infection par *T. gondii* chez la femme enceinte, que ce soit au comptoir de l'officine ou au cours d'entretiens pharmaceutiques spécifiques pour les femmes enceintes, intégrés dans les nouvelles missions du pharmacien d'officine.

La toxoplasmose peut également se présenter comme une infection opportuniste chez les patients immunodéprimés, tels que les patients atteints de cancer, infectés par le VIH au stade SIDA (avec un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 100/mm³), ou encore les patients receveurs d'organe (38,49). Dans ces cas, il s'agit généralement d'une réactivation d'une infection latente, avec des manifestations cliniques principalement neurologiques (38,49). De la même manière que pour la pneumocystose à *P. jirovecii*, l'administration d'antirétroviraux a grandement contribué à réduire l'incidence des toxoplasmoses cérébrales dans le contexte du VIH/SIDA (38). En France, en 2022, la toxoplasmose cérébrale était la 2^{ème} infection opportuniste la plus fréquente chez les patients au stade SIDA avec un taux de prévalence de 13%, juste derrière la pneumocystose (26%) (40).

3. Cycle de développement

Le cycle évolutif de *Toxoplasma gondii* est un cycle de nature hétéroxène. Il implique les félidés, en particulier les chats, en tant qu'hôtes définitifs, ainsi que divers animaux homéothermes tels que les mammifères et les oiseaux, en tant qu'hôtes intermédiaires (30,31,38). L'Homme est considéré comme un hôte accidentel du parasite, ce qui signifie que son infection par *T. gondii* représente une impasse parasitaire à son développement.

Les félidés contractent l'infection en se nourrissant de proies infectées, ingérant ainsi les kystes présents dans les muscles de rongeurs ou d'oiseaux (30,31,50). Une fois ingérés, les bradyzoïtes se libèrent dans le tube digestif du chat et pénètrent les cellules épithéliales intestinales. Après une phase de multiplication asexuée, certains parasites se transforment en gamétocytes, puis en gamètes mâles ou femelles (30). La fécondation de ces gamètes va produire des oocystes non sporulés, non infectieux (30). Ils seront ensuite excrétés dans les fèces de l'hôte définitif pour une durée de une à trois semaines (31).

Les oocystes excrétés vont sporuler dans le milieu extérieur en 1 à 5 jours (31), donnant naissance aux sporozoïtes présents dans les oocystes matures/sporulés. Ces sporozoïtes sont responsables de la contamination des hôtes intermédiaires. Une fois

les oocystes ingérés par l'hôte intermédiaire, les sporozoïtes libérés envahissent les cellules intestinales et se transforment en tachyzoïtes, qui ont la capacité de se multiplier dans toutes les cellules nucléées (30). Cela permet une dissémination rapide du parasite dans les organes *via* les monocytes/macrophages circulant dans le sang et les vaisseaux lymphatiques.

Après une courte période de parasitémie, la multiplication des tachyzoïtes ralentit et ils s'enkystent, en particulier dans les tissus pauvres en anticorps (tels que les yeux, les viscères, les muscles et le système nerveux central) (30,31). Cette formation de kystes permet au parasite de persister chez l'hôte intermédiaire sous forme de bradyzoïtes (30,31).

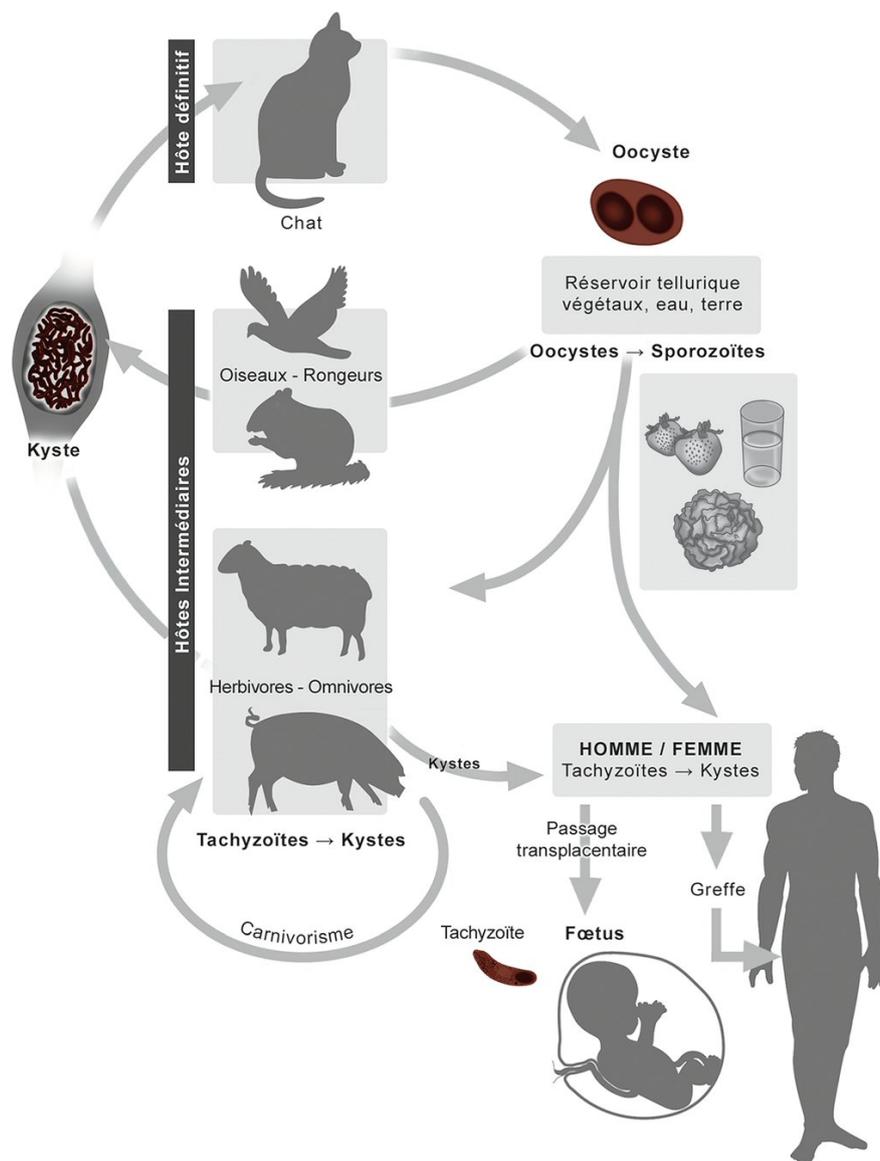


Figure 14 : Cycle évolutif de *Toxoplasma gondii* (30)

Une particularité notable de *Toxoplasma gondii* est sa capacité à être transmis entre différents hôtes intermédiaires (30). En effet, les bradyzoïtes contenus dans les kystes sont également infectants pour d'autres hôtes intermédiaires. Ainsi, le parasite sera donc capable de se propager sans nécessairement impliquer son hôte définitif dans le processus de transmission (30).

4. Modes de transmission

Comprendre les différents modes de transmission de la toxoplasmose est essentiel pour prévenir son expansion et minimiser les risques pour la santé humaine. Il existe trois principaux modes de transmission par lesquels une personne peut contracter cette parasitose.

Une des voies de contamination courantes implique l'ingestion d'oocystes dispersés dans l'environnement, souvent associée à la consommation de fruits et légumes crus insuffisamment lavés ou à l'ingestion d'eau contaminée (30,31). De plus, un contact avec le sol lors du jardinage ou la manipulation d'animaux sans se laver les mains adéquatement peut également conduire à une contamination indirecte par les oocystes de *Toxoplasma gondii* (30,31).

Une autre voie de contamination réside dans l'ingestion de kystes présents dans la viande insuffisamment cuite, fumée ou saumurée (30,31,51). Pour réduire ce risque d'infection, il est essentiel de cuire la viande à une température d'au moins 65°C ou de la congeler à une température inférieure à -12°C pendant au moins 3 jours (30). De plus, lors des transplantations d'organes, les kystes peuvent être transmis de donneurs séropositifs pour la toxoplasmose à des receveurs séronégatifs, soulignant ainsi un autre mode de transmission potentiel des kystes de *T. gondii* (30,31). Il est donc essentiel de déterminer le statut immunitaire du donneur et du receveur avant toute transplantation, et de mettre en place un suivi des patients après la greffe (38).

Enfin, une transmission transplacentaire est possible entre la mère et son enfant. Les tachyzoïtes peuvent être transmis de la mère au fœtus lorsqu'une femme contracte pour la première fois l'infection au cours de sa grossesse, entraînant une séroconversion chez la mère, responsable de la toxoplasmose congénitale chez le fœtus (30,31,50). Afin de minimiser le nombre d'enfants gravement affectés, la France a instauré un programme national de prévention (38). Il vise à définir le statut sérologique des femmes vis-à-vis de la toxoplasmose dès le premier trimestre, et à mettre en place par exemple une surveillance sérologique mensuelle chez les femmes non immunisées jusqu'à l'accouchement (38). En parallèle, il prévoit des rappels sur les mesures hygiéno-diététiques essentielles pour prévenir toute contamination.

b. Physiopathologie

Les tachyzoïtes, forme végétative du parasite, vont envahir activement tout type de cellules et ainsi disséminer dans tous les organes grâce à la migration des cellules mononucléées qui les hébergent (30,38). Cette phase de parasitémie va alors généralement durer 2 à 3 semaines (30,38).

Afin de contrôler la phase aiguë de l'infection, une réponse immunitaire de type cellulaire sera déployée, induisant la transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes. Ces derniers formeront ensuite des kystes, forme de résistance de *Toxoplasma gondii*, environ une semaine après le début de l'infection (30).

Cette réponse immunitaire va permettre un contrôle de la multiplication du parasite, ainsi qu'un enkystement des bradyzoïtes qui persisteront chez l'hôte tout au long de sa vie (30). La persistance de ces kystes sera à l'origine d'une immunité empêchant toute nouvelle infection par un toxoplasme de même type génétique (30).

Dans le cas où le patient devrait faire face à un déficit de son immunité cellulaire, à l'instar du patient infecté par le VIH, les bradyzoïtes contenus dans les kystes se retransforment en tachyzoïtes. Le système immunitaire du patient doit alors faire face à une réactivation de l'infection. Les tachyzoïtes sont ensuite libérés des kystes, ce qui entraîne une destruction tissulaire locale accompagnée de lésions inflammatoires et de nécrose (30).

c. Signes cliniques de la toxoplasmose du sujet immunodéprimé

La toxoplasmose chez les personnes immunodéprimées est généralement mortelle sans une prise en charge thérapeutique adéquate, sauf dans les cas où elle se limite à des manifestations oculaires isolées (30). Cependant, la toxoplasmose oculaire présente tout de même un risque de complication majeur dans le cas d'une atteinte maculaire, pouvant entraîner une cécité chez le patient (30). Comme nous l'avons évoqué précédemment, la maladie peut résulter de la réactivation d'une précédente infection en raison de l'apparition d'un déficit immunitaire cellulaire, ou bien d'une primo-infection chez un patient déjà immunodéprimé (30). Le risque de déclarer une toxoplasmose compliquée va alors concerner les patients infectés par le VIH au stade SIDA, les patients greffés avec des cellules souches hématopoïétiques ou transplantés d'organes, les patients atteints de cancer, d'hémopathies malignes ou de déficit immunitaire congénital, ainsi que les patients sous biothérapies immunosuppressives voire sous corticothérapie dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques, facilitant la dissémination du parasite (30).

Dans le contexte d'une infection par le VIH, la toxoplasmose présente le plus souvent une localisation cérébrale, résultant de la réactivation des formes bradyzoïtes en tachyzoïtes (30,38). Dans ce scénario, le patient peut développer un ou plusieurs abcès cérébraux, provoquant divers symptômes tels que des céphalées persistantes, des altérations de la conscience ou du comportement, ainsi que des convulsions, selon l'emplacement des abcès (30,31,38,49). Dans environ 50% des cas, ces symptômes peuvent survenir dans un contexte fébrile (38). Des tableaux d'encéphalite diffuse ont également été décrits, survenant principalement lors d'une primo-infection du patient immunodéprimé et notamment chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA avec un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³ (30,38,49).

Derrière la toxoplasmose cérébrale, la deuxième localisation la plus courante chez les patients immunodéprimés est la localisation oculaire (30). Cette manifestation se traduit par une diminution de l'acuité visuelle, souvent accompagnée de la perception de « mouches volantes » et de rougeurs oculaires (30). Chez le patient infecté par le VIH, une atteinte cérébrale est associée dans environ 40% des cas (30).

Moins fréquemment, on peut également constater des complications telles qu'une myocardite, une pneumopathie interstitielle, ou une infection disséminée (30,38,49). Les formes pulmonaires, multiviscérales ou disséminées sont en revanche plus courantes chez les patients transplantés, et leur taux de mortalité est élevé (38).

d. Diagnostic biologique chez l'immunodéprimé

1. Diagnostic direct

La recherche de *T. gondii* sera pertinente dans deux circonstances. Dans un premier temps, elle peut être intéressante dans le cas d'une réactivation d'une infection ancienne consécutive à un déficit acquis ou induit de l'immunité cellulaire (38). Ensuite, elle peut également être nécessaire dans le cadre d'une primo-infection, qu'elle soit causée par une contamination orale chez un patient immunodéprimé ou par une greffe d'organe solide provenant d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose, transplanté à un receveur non immunisé (38).

Afin de diagnostiquer une toxoplasmose évolutive chez un patient immunodéprimé, la première étape diagnostique va consister à mettre en évidence le parasite par PCR quantitative en temps réel, en ciblant la séquence répétée rep529 (30,38). Cet examen peut être effectué sur divers échantillons biologiques tels que le LBA, le LCS, le sang périphérique, la moelle osseuse ou tout prélèvement tissulaire profond (30,38). Cependant, il est important de noter que la sensibilité de la PCR chez les patients immunodéprimés varie de 30 à 80% selon le contexte clinique du patient (30,38). Cela signifie qu'un résultat négatif ne peut pas exclure le diagnostic, tandis qu'un résultat positif possède généralement une bonne valeur diagnostique (30,38).

En complément de la PCR diagnostique, une stratégie de surveillance de la présence d'ADN circulant de *T. gondii* est instaurée. Cette stratégie est généralisée chez les patients à haut risque, tels que les allogreffés de moelle osseuse, tout au long de la période suivant la greffe (38).

2. Diagnostic indirect

La sérologie, méthode de diagnostic indirect, revêt un intérêt crucial non seulement pour détecter une infection, mais aussi en prévention de diverses interventions médicales telles que les greffes cardiaques ou une induction d'immunodépression. Son utilisation vise à minimiser le risque d'infection chez le patient et à prévenir toute réactivation potentielle (30,38). Le dosage des IgG, des IgM et la mesure de l'avidité des IgG³ peuvent contribuer à dater l'infection (38). Cependant, c'est l'analyse de la cinétique des anticorps qui nous permettra d'interpréter correctement un diagnostic sérologique. Pour cela il sera alors nécessaire de comparer deux prélèvements, réalisés deux à trois semaines d'intervalle (38).

³ Le test de mesure de l'avidité des IgG anti-*Toxoplasma* permet d'affiner la datation d'une infection suspectée récente. Il se repose sur l'augmentation progressive de l'affinité des anticorps pour leur antigène cible (38).

Chez les patients immunodéprimés, l'intérêt de la sérologie varie selon qu'il s'agisse d'une réactivation d'une toxoplasmose ancienne ou d'une primo-infection. En cas de contact antérieur avec le parasite, la sérologie ne suffit pas à confirmer que l'épisode clinique est lié à la toxoplasmose (30,31). En revanche, lors d'une primo-infection, la sérologie peut être informative, bien que la réponse immunitaire avec la production d'anticorps puisse être retardée en raison des traitements immunosuppresseurs, en particulier chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (30,31). En présence de signes évocateurs d'une toxoplasmose disséminée, il est préférable d'opter pour un diagnostic direct par recherche de *Toxoplasma gondii* par PCR.

3. Autres examens

Afin de confirmer le diagnostic de toxoplasmose, en complément de la PCR et de la sérologie, l'imagerie jouera un rôle crucial. Selon la localisation clinique, il est possible d'utiliser la tomodensitométrie ou la résonance magnétique nucléaire, notamment pour les atteintes cérébrales, mettant en évidence une image typique en « cocarde » prenant le contraste après injection (30,31,38), justifiant un traitement anti toxoplasmique d'épreuve, notamment en cas d'immunodépression (38).

En dernier lieu, une analyse anatomopathologique peut être réalisée sur des biopsies prélevées sur différents organes, en incluant systématiquement un fragment du prélèvement pour analyse au laboratoire de parasitologie (38). En cas d'abcès cérébral, la biopsie stéréotaxique est souvent réservée aux cas où le traitement d'épreuve n'a pas été efficace (38).

e. Traitements et surveillance

1. Traitement d'attaque

Le traitement de première intention de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés, qu'elle soit cérébrale, pulmonaire ou disséminée, consiste en l'association de la pyriméthamine (avec une dose de charge de 100 mg le premier jour, suivie de 50 à 75 mg par jour), et de la sulfadiazine (à raison de 100 à 150 mg/kg/j) (30,31,52,53). La pyriméthamine, en inhibant le mécanisme d'action de l'acide folique chez le protozoaire, provoque la destruction des tachyzoïtes (52,53). Cependant, en raison de son mécanisme d'action, une prescription de folinate de calcium est nécessaire pour prévenir les effets secondaires hématologiques, tels que la leucopénie, l'anémie mégaloblastique ou la thrombopénie, pouvant résulter de fortes doses quotidiennes de pyriméthamine (30,31,52,53). Cette supplémentation en acide folinique est généralement administrée à raison de 25 mg trois fois par semaine (52,53). En complément, une NFS est réalisée deux fois par semaine pendant toute la durée du traitement pour détecter rapidement toute perturbation du bilan hématologique. De plus, une hydratation adéquate est recommandée tout au long du traitement en raison du risque de cristallurie (30,52,53).

La sulfadiazine, sulfamide anti-infectieux, est active sur les toxoplasmes lorsqu'elle est administrée en association à la pyriméthamine (52,53). De multiples effets indésirables peuvent survenir suite à son administration, avec notamment des réactions dermatologiques graves pouvant aller jusqu'à la dermatose bulleuse justifiant un arrêt du traitement (30). De plus, comme pour la pyriméthamine, la sulfadiazine peut entraîner une perturbation de la NFS en raison de son action pharmacologique sur le cycle des folates (52,53).

Une surveillance rapprochée, à la fois clinique et biologique est donc essentielle tout au long du traitement afin de prendre en charge le plus efficacement possible ces multiples effets indésirables survenant dans 40 à 60% des cas suite à l'administration de ce traitement anti-protozoaire (30).

La durée du traitement initial est de 3 à 6 semaines, puis il peut être poursuivi en traitement d'entretien pendant toute la durée de l'épisode d'immunodépression, avec les mêmes médicaments mais à demi-dose (30). Cette prophylaxie secondaire pourra être interrompue chez les patients infectés par le VIH lorsque l'infection sera contrôlée, c'est-à-dire lorsque la charge virale est indétectable et que le taux de lymphocytes T CD4 est supérieur à $200/\text{mm}^3$ lors de deux bilans consécutifs, à trois mois d'intervalle (30).

En cas d'intolérance au traitement de référence, il est possible d'avoir recours à l'association pyriméthamine (50-75 mg/j) - clindamycine (2,4 g/j) ou à l'atovaquone en suspension (750 mg 4 fois par jour utilisée hors AMM) en association avec la pyriméthamine (30).

Enfin, en complément du traitement antiparasitaire, un traitement anti-œdémateux peut être nécessaire dans les cas de toxoplasmoses cérébrales. Il est préférable d'éviter autant que possible la prescription de corticoïdes qui pourraient entraîner une erreur diagnostique en raison de leur efficacité à la fois sur la toxoplasmose cérébrale et sur les lymphomes cérébraux (30).

2. Prophylaxie

Dans le but de prévenir la réactivation d'une toxoplasmose latente chez les patients infectés par le VIH, une prophylaxie primaire doit être instaurée. Ce traitement consiste en l'utilisation de Bactrim® (30). Il peut être administré à une posologie de 1 comprimé de Bactrim® 400mg/80mg une fois par jour ou de 1 comprimé de Bactrim forte® 800mg/160mg trois fois par semaine (30). Cette prophylaxie est alors maintenue jusqu'à ce que le nombre de lymphocytes T CD4 remonte au-dessus de $200/\text{mm}^3$, moment où elle peut être interrompue.

Dans les autres situations d'immunodépression, il n'existe actuellement pas de recommandations officielles spécifiques. Cependant, la chimioprophylaxie anti-pneumocystose à base de Bactrim® administrée pendant une période de 6 mois après une greffe offre également une couverture efficace contre la toxoplasmose (30).

Cette approche permet de réduire le risque de toxoplasmose chez les patients immunodéprimés, offrant ainsi une protection contre cette infection opportuniste potentiellement grave.

f. Prévention

En France, la prévention de la toxoplasmose des immunodéprimés repose sur un programme de dépistage sérologique systématique mis en place depuis 1997 (30,54). Ce dépistage est obligatoire pour les donneurs et les receveurs de greffes d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine. Pour les patients vivant avec le VIH, le dépistage sera systématiquement réalisé lors du bilan initial (30). Si le dépistage s'avère positif chez un patient infecté par le VIH, une prophylaxie primaire à base de Bactrim® sera administrée lorsque le taux de lymphocytes CD4 descend sous les 100/mm³ (10,30). En cas de résultat négatif, le patient est informé des mesures prophylactiques à prendre, et un suivi sérologique semestriel est instauré (10,30).

Diverses mesures préventives sont recommandées pour éviter la contamination par les kystes ou les oocystes de *Toxoplasma gondii*. Dans un premier temps, il est crucial de cuire la viande à une température d'au moins 65°C, jusqu'à ce qu'elle ne laisse plus de jus rosé s'écouler à sa coupe et éviter toute consommation de viandes fumées, marinées ou grillées (30,31,50). Congeler la viande à -12°C pendant au moins 3 jours ou la surgeler à -18°C permet de tuer les kystes, bien que cette méthode ne soit pas efficace contre les éventuels oocystes présents sur les légumes ou les herbes aromatiques, qui doivent être soigneusement lavés avant leur consommation, en particulier s'ils sont consommés crus (30,31,50).

Ensuite, un lavage régulier des mains, des ustensiles de cuisine et des surfaces de travail après tout contact avec des aliments crus, notamment viandes et légumes, est essentiel. Il est également recommandé de se laver les mains avant les repas et après avoir caressé des animaux (30).

Certaines activités, comme le jardinage, exigent des précautions particulières telles que le port de gants et le lavage des mains, même après les avoir portés (30,31,50). Le nettoyage de la litière des chats est également une source potentielle de contamination et doit être effectué avec des gants, suivis d'un lavage des mains (30,31,50). D'autre part, lorsqu'un repas est consommé à l'extérieur du domicile, il est conseillé de privilégier les aliments bien cuits et d'éviter les crudités ainsi que les coquillages crus. Finalement, pour ce qui est de la consommation d'eau, il est recommandé d'opter pour une eau en bouteille afin de réduire le risque d'infection (30).

C. La cyclosporose à *Cyclospora cayetanensis*

a. L'agent pathogène : introduction et morphologie

Cyclospora cayetanensis a été identifié pour la première fois en 1979 en Papouasie-Nouvelle-Guinée par Ashford (55,56). Cependant il a fallu attendre jusqu'en 1994 pour lui donner un nom officiel et pour qu'une description détaillée de sa morphologie soit établie (55,57).

C. cayetanensis est un protozoaire coccidien, intracellulaire obligatoire (31,58–60), appartenant au phylum des *Apicomplexa* (58,59). Il est l'agent pathogène responsable de la cyclosporose, infection intestinale considérée comme une maladie préoccupante pour la santé publique, responsable d'endémies, voire d'épidémies, en zone intertropicale ou tempérée chaude d'Asie du Sud (Inde, Népal), du Sud-Est et d'Amérique centrale (Guatemala, Haïti, Mexique) et du Sud (30). Des épidémies sont également régulièrement signalées aux Etats-Unis et exceptionnellement en Europe, suite à la consommation de fruits importés de pays endémique (30). Ainsi, la majorité des cas décrits en Europe sont liés à un séjour en zone d'endémie (30). Aucun réservoir animal de ce parasite n'a été identifié à ce jour (31).

Jusque décembre 2022, on pensait que l'entièreté des cas recensés de cyclosporose chez l'Homme étaient attribuables à une unique espèce, *Cyclospora cayetanensis* (31,59). Cependant, grâce aux avancées dans les méthodes de génotypage et à une étude sur 3459 échantillons de matières fécales collectés chez des patients infectés aux États-Unis et au Canada, ainsi que chez des patients infectés lors d'un voyage / vivant au Mexique ou au Guatemala, le génotypage a révélé deux populations de génotypes distinctes : *C. cayetanensis* également connu sous le nom de *C. cayetanensis* lignée A et *C. ashfordi sp. nov.* aussi désigné sous le nom de *C. cayetanensis* lignée B (56,61). Afin d'élargir la diversité des génotypes analysés, un échantillon prélevé chez un patient infecté en Chine, dans la province du Henan a également été génotypé, révélant alors un troisième génotype : *Cyclospora henanensis sp. nov.* ou *C. cayetanensis* souche CHN_HEN01 (56,61).

Ainsi, grâce à cette étude publiée dans la presse universitaire de Cambridge, trois différentes lignées de *Cyclospora cayetanensis* sont donc désormais identifiées comme responsables de cyclosporose : *Cyclospora cayetanensis*, *Cyclospora ashfordi sp. nov.* et *Cyclospora henanensis sp. nov.* (56,61).

L'identification de ces différentes lignées a également permis de démontrer que chaque espèce serait plus ou moins spécifique d'un territoire. En effet, les premières données recueillies aux Etats-Unis semblent indiquer que la lignée B de *C. cayetanensis* serait plus prévalente dans les États du Sud, tandis que la lignée A serait plus fréquente dans l'Upper Midwest (56,61). Quant au troisième génotype, *C. henanensis sp. nov.*, il n'a été pour l'instant détecté qu'en Chine. De plus, les pics d'infections semblent survenir à différentes périodes de l'année en fonction du génotype qui infecte le patient (56,61).

Ainsi, en poursuivant cette surveillance des épidémies de cyclosporose il pourrait être possible de déterminer si certains génotypes entraînent une symptomatologie plus sévère ou encore une propagation plus rapide du parasite entraînant un risque d'épidémies plus importantes.

L'infection par *Cyclospora cayetanensis* se fait par voie féco-orale lors de l'ingestion d'oocystes matures et sporulés, à travers la consommation d'aliments ou de boissons contaminées (30,31,58–60). Ces oocystes représentent la forme infestante de ce parasite unicellulaire (31,38,58,59). Cependant, les oocystes d'une personne contaminée ne deviendront infectants qu'après une maturation de deux semaines dans le milieu extérieur, dans des conditions favorables de développement (30). La transmission directe interhumaine ne semble donc pas possible (31,59,62).

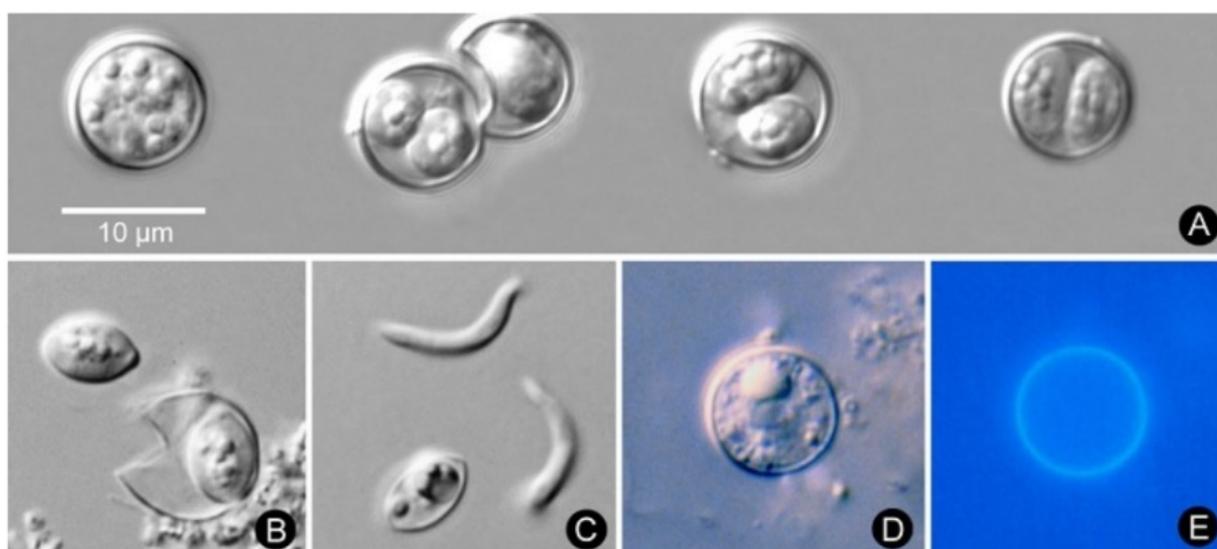


Figure 15 : Les différentes étapes de maturation de *Cyclospora cayetanensis* (31).

(A) Oocyste non sporulé avec un cytoplasme non différencié (à gauche) vers un oocyste en sporulation contenant deux sporocystes immatures (à droite)

(B) Oocyste s'étant ouvert par une action mécanique libérant l'un des deux sporocystes

(C) Un sporocyste accompagné de deux sporozoïtes, représentant le stade infectant du parasite

Les oocystes (D) sont auto-fluorescents lorsqu'ils sont observés en microscopie ultraviolette (E)

Comme on peut le voir sur les photos précédentes, les oocystes sont de forme sphéroïdale, d'un diamètre de 8 à 10 μm avec peu ou pas de variation de taille. Leur paroi est incolore, de moins d'un micromètre d'épaisseur et composée de deux couches (31,58,59,63).

Les sporocystes quant à eux sont de forme ovoïde, d'environ 4 x 6 μm et les sporozoïtes sont allongés, mesurant environ 1 x 9 μm (31,59). Un oocyste sporulé contient deux sporocystes, chacun renfermant deux sporozoïtes (31,58,59).

Les trois génotypes découverts ne présentent aucune différence morphologique notable, à l'exception d'une légère variation de taille. En effet, *C. henanensis* semble avoir des oocystes d'environ un micromètre de plus que *C. cayetanensis* et *C. ashfordi* (56). Par conséquent, il n'est pas possible de distinguer ces espèces au microscope, ce qui rend le diagnostic d'espèce impossible par cette méthode.

b. Épidémiologie

La cyclosporese est répandue dans de nombreux pays à travers le globe, mais elle prédomine essentiellement dans les régions tropicales et subtropicales (59,60,64). En effet, ces zones présentent, pour la plupart, des problèmes d'assainissement insuffisant et des conditions environnementales propices à la prolifération du parasite. Il est donc important d'évoquer ce diagnostic pour les résidents ou les voyageurs des zones d'endémies : Amérique centrale (Guatemala, Mexique, Haïti) et du Sud, Égypte, Turquie, Asie du Sud-Est et du Sud avec notamment l'Inde et le Népal (31,62,65).

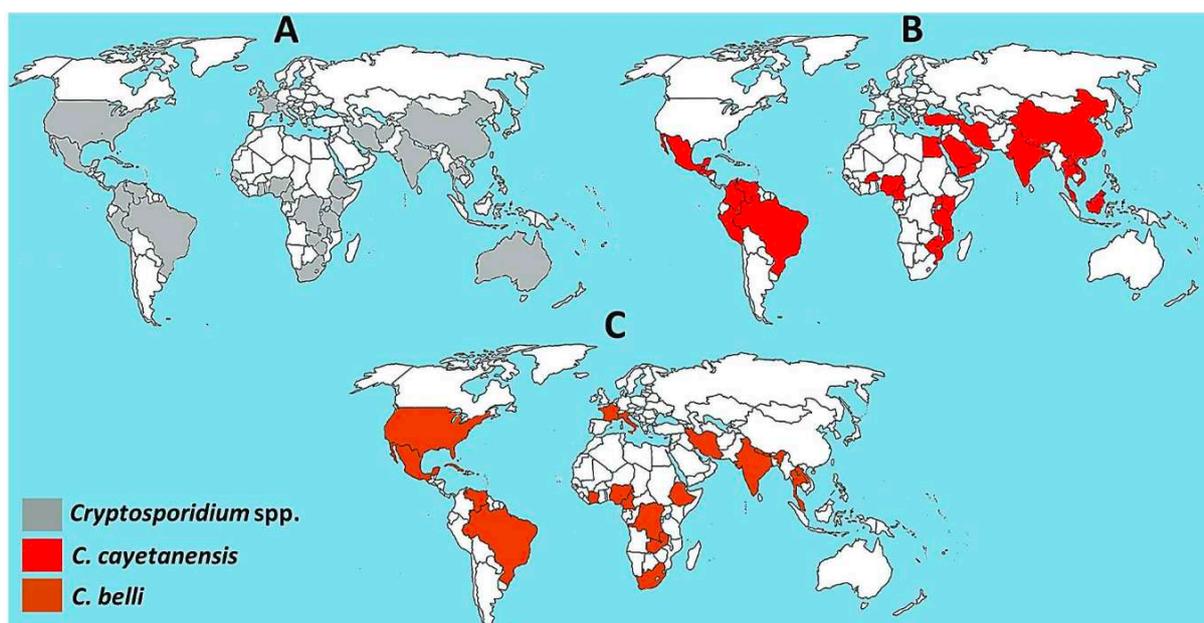


Figure 16 : Zones d'endémies des trois principales coccidioses digestives (65)

En ce qui concerne les cas diagnostiqués en France métropolitaine, ils sont sporadiques et concernent majoritairement des cas importés (58). Les cas sporadiques ne font pas l'objet de notifications systématiques, mais depuis 2006, un relevé annuel du nombre de cas diagnostiqués est effectué par enquête au sein des laboratoires de parasitologie participant au réseau Crypto-Anofel (un réseau de surveillance de l'Institut de Veille Sanitaire) (58). Dans l'hypothèse de survenue de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC), c'est-à-dire lorsqu'au moins 2 cas présentant des symptômes similaires, en général gastro-intestinaux, peuvent être attribués à une même source alimentaire, l'infection sera soumise à une déclaration obligatoire auprès de l'ARS (58,60).

En raison de la nature généralement bénigne des diarrhées associées à une infection par *Cyclospora*, la prise en charge et le suivi des patients se font souvent en ville, dans des laboratoires privés, plutôt qu'au sein des centres hospitalo-universitaires du réseau Crypto-Anofel en France (66). Cette situation peut rendre la détection des épidémies de cette coccidiose plus complexe. En 2016, c'est 11 cas de cyclosporose qui ont été identifiés en France métropolitaine (66). En Europe, la Turquie semble être le pays le plus affecté, avec 5,7% des patients consultant pour des problèmes digestifs, concernés par une infection par *Cyclospora* en 2015 (65).

Tous les voyageurs se trouvant dans des zones d'endémies courent un risque d'infection, quel que soit la durée ou le motif de leur voyage (60,64). En Amérique du Nord les épidémies surviennent au printemps et en été en lien avec une consommation plus importante de produits frais importés, avec comme exemples les framboises, le basilic ou encore la coriandre (60,64). Les fruits et légumes ayant de vastes surfaces (type légumes feuilles) ou de forme et de texture favorisant l'attachement ou l'emprisonnement des oocystes, tels que les framboises, présentent un risque plus élevé de contamination (58). Pour l'instant, aucun produit congelé ou en conserve n'a été à l'origine d'une contamination (31,62).

c. Facteurs de risque

La cyclosporose est un problème de santé publique préoccupant dans de nombreuses régions du monde. Comprendre les facteurs de risque associés à cette infection est essentiel pour sa prévention.

1. L'âge :

Dans les pays développés, les infections à *Cyclospora* touchent toutes les tranches d'âge. Cependant, dans les pays endémiques, ce sont principalement les jeunes enfants qui sont les plus vulnérables à cette parasitose (59). Le risque le plus élevé d'infection se situe au cours des cinq premières années de la vie (59). Il sera tout de même important de noter la faible probabilité de retrouver une infection chez les enfants de moins de 18 mois, en partie grâce à une protection conférée par les anticorps maternels (59).

A chaque épisode de cyclosporose, le risque de diarrhée diminue et la durée des symptômes est significativement réduite (59). Il est également observé que dans les zones d'endémies, un pourcentage élevé d'individus porteurs de *Cyclospora* reste asymptomatique (59). En particulier chez les enfants de plus de 11 ans et les adultes (59). Cela suggère qu'un contact persistant avec les oocystes au cours des premières années de la vie peut induire une certaine immunité protectrice qui peut perdurer à l'âge adulte.

2. Le statut socio-économique :

Un niveau de vie précaire et un statut socio-économique bas sont reconnus comme des facteurs de risque pour l'infection. Cette parasitose est fréquente dans les régions endémiques où les conditions de salubrité de l'eau et des aliments sont médiocres, voire inexistantes en raison de la pauvreté (59).

Cette relation entre le risque d'infection et le statut socio-économique a été constatée au Venezuela, où la majorité des cas de cyclospore étaient concentrés dans les régions caractérisées par une pauvreté extrême et l'absence de commodités. Par conséquent, le risque de contact avec des sols contaminés par des matières fécales de sujets infectés est considérablement accru dans ces zones (59).

Enfin le statut socio-économique va également avoir une incidence sur l'âge auquel survient l'infection. Dans les familles de classes moyennes et supérieures vivant dans des logements bien entretenus, les enfants sont rarement touchés, et l'infection se manifeste principalement chez les adultes (59). En revanche, dans les populations défavorisées vivant dans des zones endémiques, la prévalence de la cyclospore est la plus importante chez les enfants (59).

3. L'immunodépression :

Cyclospora peut infecter aussi bien les patients immunocompétents que les immunodéprimés (59). Toutefois, chez les immunodéprimés, notamment les patients séropositifs au VIH et ceux sous traitement anticancéreux (notamment pour traiter un lymphome de Hodgkin ou une leucémie aiguë lymphoïde), les symptômes cliniques sont plus longs, plus sévères et le risque de rechute est plus important (59).

4. Voyages en zones d'endémies :

Les personnes étrangères qui résident ou voyagent en zone d'endémie seront à haut risque d'infection et seront également plus susceptibles de contracter la maladie que les personnes originaires des pays en question (59).

5. Consommation de boissons et d'aliments contaminés :

Comme nous avons pu le voir précédemment, la principale voie de contamination par *Cyclospora cayetanensis* est la voie féco-orale par la consommation de boissons et d'aliments contaminés par des oocystes sporulés. Par conséquent, il est essentiel de maintenir des pratiques d'hygiène rigoureuses pendant nos repas, particulièrement lorsque nous voyageons dans des zones où cette parasitose est endémique.

Les aliments les plus à risque sont les fruits et légumes, en particulier ceux dotés de surfaces complexes difficiles à nettoyer de manière approfondie (59). Parmi eux, on peut citer les légumes-feuilles comme la laitue, le brocoli, les choux ou les épinards, ainsi que les baies, avec les framboises en tant que principal vecteur de contamination (59).

Il est intéressant de noter que cette infection touche aussi bien les pays développés que le pays en voie de développement. En effet, une étude italienne a cherché à déterminer la prévalence de divers protozoaires dans des salades « prêtes à déguster » disponibles sur le marché (67). Les chercheurs ont identifié la présence de *Cyclospora cayetanensis* dans 1,3% des échantillons testés (67). Cette étude constitue la première enquête à grande échelle sur la présence de protozoaires dans ce type produit « tout prêt », mettant en évidence que le processus de préparation des produits « prêt à déguster » ne garantit pas une absence totale de risque de contamination par des parasites d'origine fécale (67).

La consommation d'eau doit être abordée avec une attention particulière, car les oocystes de *Cyclospora* présentent une résistance notable à la plupart des comprimés utilisables pour purifier l'eau (Micropur®, Aquatabs®), aux systèmes de filtration portatifs et même aux désinfectants couramment utilisés tels que le chlore (59,68). Cette résistance augmente le risque d'infection. Il est donc impératif de rappeler aux patients au comptoir de l'officine, notamment lors de la préparation d'un voyage en zone d'endémie, l'importance de limiter la consommation d'eau à l'eau embouteillée ou à de l'eau pouvant être bouillie, afin de minimiser au maximum le risque de contamination (59,68).

De plus, l'irrigation des cultures à l'aide d'eau contaminée par des oocystes peut conduire à leur contamination, susceptible, à son tour, d'affecter la sécurité des fruits et légumes (59).

Ainsi, il est essentiel de prendre des précautions tant à l'échelle individuelle lors de notre consommation quotidienne d'eau, qu'à une plus grande échelle, en ce qui concerne l'une des plus grandes sources de contamination par *Cyclospora cayetanensis*.

d. Cycle biologique de *C. cayetanensis*

Le cycle biologique de *Cyclospora* n'a pas encore été entièrement élucidé, seul le stade d'oocyste a été clairement identifié (31,58). Son cycle est monoxène, c'est-à-dire qu'il ne fait intervenir qu'un seul hôte, l'Homme (58).

Après avoir ingéré des oocystes matures et sporulés lors de la consommation d'aliments ou des boissons contaminées, les sporozoïtes seront libérés dans le tractus gastro-intestinal sous l'action des sucs digestifs (31,58,59).

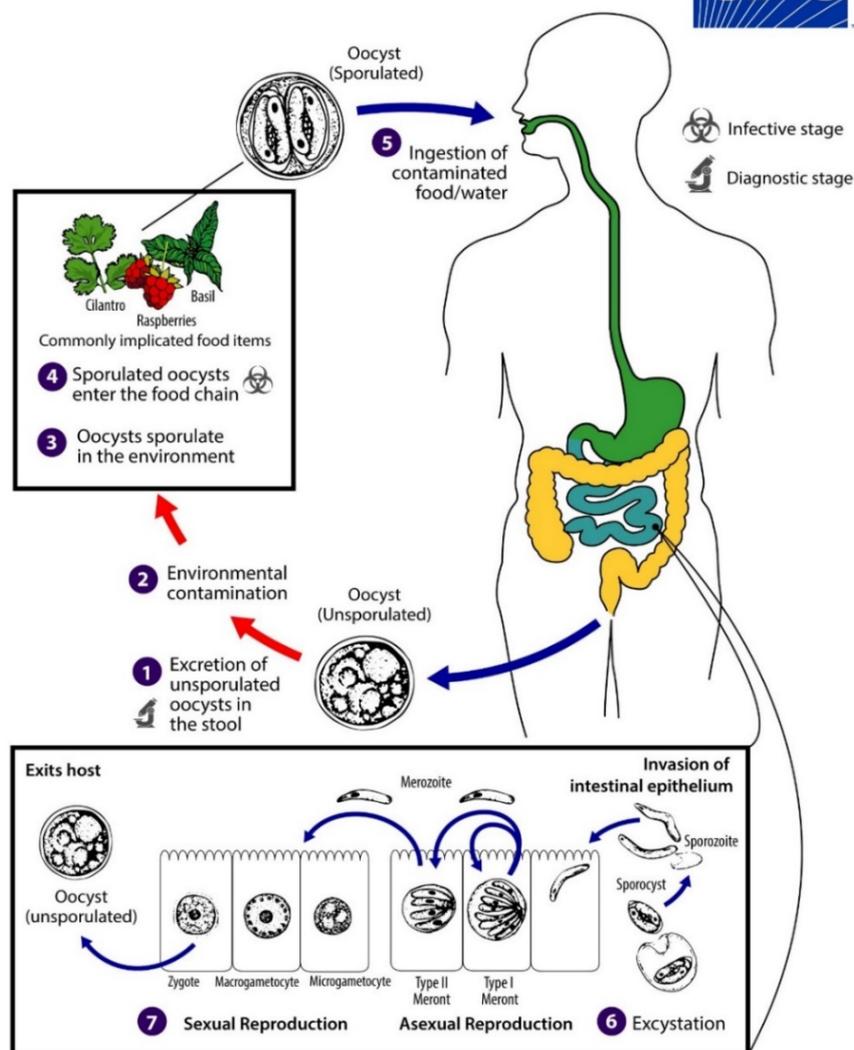


Figure 17 : Cycle biologique de *Cyclospora cayetanensis* (31)

Les sporozoïtes pénètrent alors dans les entérocytes pour y effectuer un processus de multiplication asexuée (schizogonie), suivi d'une multiplication sexuée (sporogonie) (30,31,58,59). La multiplication asexuée génère des mérontes de type I contenant 8 à 12 petits mérozoïtes et de type II contenant 4 longs mérozoïtes (59).

Les mérozoïtes issus des mérontes de type I ont la possibilité de poursuivre leur réplication asexuée ou de se transformer en mérontes de type II, progressant ensuite vers un stade sexué (31,58,59). A ce stade, la formation de gamètes mâles appelés microgamétogonie, ou femelles, macrogamétogonie a lieu. La fusion des gamètes conduit à la création d'un zygote qui évoluera ultérieurement en un oocyste immature mesurant 8 à 10 μm , qui sera par la suite excrété dans les selles de l'hôte (31,58,59). Il semblerait que la période prépatente, qui correspond à l'intervalle de temps entre l'infestation et la production des premiers oocystes, soit d'une durée d'une semaine (59).

La sporulation se produit entre 7 et 14 jours après l'excrétion des oocystes dans le milieu extérieur si la température est comprise entre 22 et 32°C (30,31,58,59). Le seul moyen d'inactiver la sporulation est de les exposer à des températures extrêmes telles que -70°C, 70°C et 100°C, ou de les maintenir à des températures plus basses, mais sur des périodes prolongées (59). Par exemple, des oocystes présents sur du basilic n'ont pas sporulé après une conservation à -20°C pendant deux jours (59).

e. Signes cliniques

Connaitre les manifestations cliniques de cette infection est essentiel pour un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée. Les symptômes peuvent varier en termes de sévérité et de durée et impactent principalement le système gastro-intestinal. Les symptômes de la cyclosporose se manifestent généralement sept jours après l'ingestion d'oocystes sporulés, bien que cette période puisse varier de deux jours à deux semaines (31,59,60,63).

Chez la personne immunocompétente, le principal symptôme de cette infection parasitaire se manifeste sous forme de diarrhée aigue aqueuse, non sanglante (31,59,60,62,63). Cette diarrhée s'accompagne fréquemment d'une perte d'appétit et de poids, de crampes abdominales, de ballonnements, de flatulences, de nausées et de fatigue (31,59,60,62,63). Si l'infection n'est pas traitée, les symptômes peuvent persister pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois, bien que dans la plupart des cas, l'évolution soit spontanément résolutive (31,59,63).

En revanche, chez l'immunodéprimé l'infection à *Cyclospora* possède une symptomatologie plus sévère avec une diarrhée aqueuse abondante, prolongée ou chronique, pouvant conduire à une déshydratation importante (59,63). Cette diarrhée peut s'accompagner de multiples symptômes tels que des nausées, des douleurs abdominales, de la fièvre, de la léthargie et d'une cachexie (63).

Par ailleurs, des localisations extra-intestinales ont été décrites dans la littérature. Par exemple, des oocystes de *C. cayetanensis* ont été identifiés dans les canaux biliaires de patients infectés par le VIH au stade SIDA, provoquant des cholécystites acalculieuses ou des cholangites (59,62,63,69). De plus, on a observé la présence d'oocystes dans les sécrétions nasales de deux patients souffrant de tuberculose (63,70,71). Enfin, il a été constaté que le syndrome de Guillain-Barré (59,63,72) et l'arthrite réactionnelle, anciennement connue sous le nom de « Syndrome de Reiter » pouvaient faire suite à une infection à *Cyclospora* (59,63,73).

Enfin, comme nous avons pu le voir précédemment, il est observé qu'un certain pourcentage de personnes, notamment les enfants plus âgés et les jeunes adultes, résidant dans des régions où *Cyclospora* est endémique, peuvent être asymptomatiques, faisant d'eux un réservoir potentiel pour ce parasite (59,63,74).

f. Diagnostic

Le diagnostic de l'infection à *Cyclospora* est établi en examinant au microscope des échantillons de selles fraîches, car les oocystes recherchés sont très sensibles à la dessiccation (30,31,59,60). Pour garantir une sensibilité maximale du diagnostic, il est recommandé d'analyser trois échantillons distincts de selles prélevés sur une période de 10 jours car l'excrétion d'oocystes est intermittente (31,59,62,63). Cette approche permet d'atteindre un taux de détection supérieur à 95% (59).

Il est également possible d'utiliser des méthodes de concentration, qu'elles soient physico-chimiques comme en utilisant formol et éther, ou physiques comme la technique de flottation, dans les cas où la concentration d'oocystes dans les selles serait trop faible pour effectuer un diagnostic (59,63).

La préparation de frottis à l'état frais offre une méthode rapide, simple, directe et fiable pour identifier les parasites. Cependant, il convient de noter que les oocystes de *C. cayetanensis* présentent une morphologie très similaire à celle des oocystes de *Cryptosporidium* (59,63). Par conséquent, pour les distinguer, on peut dans un premier temps comparer leurs tailles : les oocystes de *Cyclospora* mesurent entre 8 à 10 µm, tandis que ceux de *Cryptosporidium* mesurent 5 à 8 µm. Ensuite il est également possible d'utiliser des techniques de coloration telles que la coloration à l'acide de Ziehl-Neelsen modifiée.

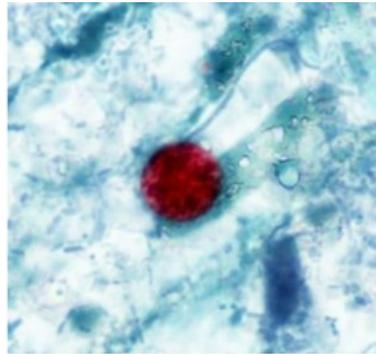


Figure 18 : Oocyste de *Cyclospora cayetanensis* après coloration de Ziehl-Neelsen modifiée (75)

Cependant, cette technique n'est pas très sensible pour détecter *Cyclospora* en raison d'une coloration faible et inconstante des oocystes (30). Il sera donc préférable d'exploiter l'auto-fluorescence de ses oocystes. En effet, sous microscopie à fluorescence ultraviolette, les oocystes de *Cyclospora* se présenteront en bleu à une longueur d'onde de 365 nm, et en vert à 450-490 nm, tandis que ceux de *Cryptosporidium* afficheront une teinte violette à 365 nm et une couleur verte à 405-436 nm (30,31,59,63).

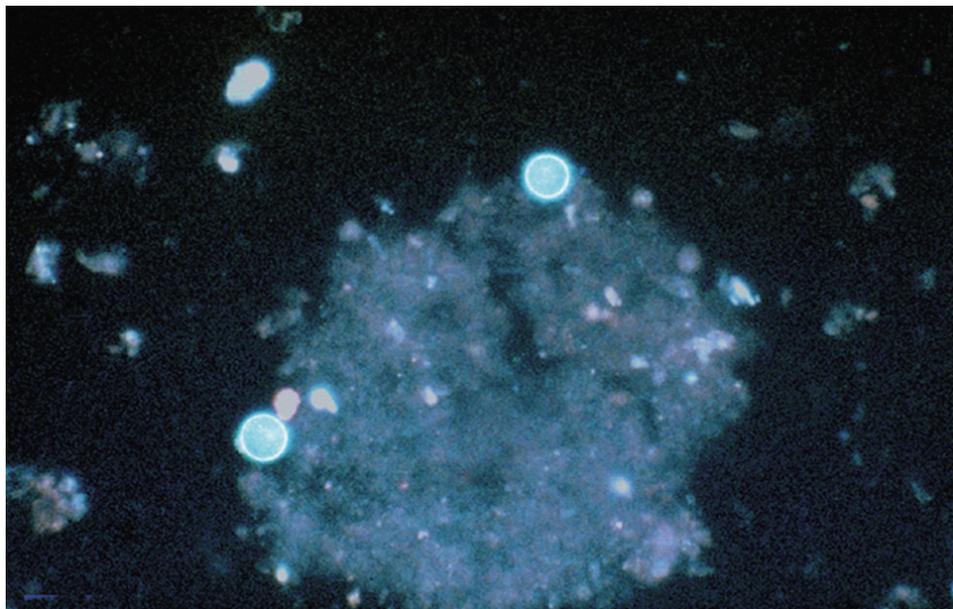


Figure 19 : Selles, *Cyclospora cayetanensis*. Oocystes à l'examen microscopique (lumière UV ; 8-10 μ m) (30)

Il n'existe actuellement aucun test sérologique disponible dans le commerce pour le diagnostic de la cyclospore (59,63).

Parmi les diverses méthodes de détection de *Cyclospora*, il est également possible de réaliser un test moléculaire par PCR multiplexe pour une détection rapide et sensible de l'ADN du parasite dans les selles (59,63).

g. Traitement

Bien que la cyclospore soit rarement fatale, une diarrhée sévère et durable peut conduire à une déshydratation ou à une malnutrition, ce qui peut avoir des conséquences mortelles, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. Par conséquent, une prise en charge rapide et efficace de cette maladie revêt une importance cruciale. En plus du traitement parasitaire, il sera essentiel d'administrer un traitement symptomatique visant à rétablir l'hydratation du patient. Cela peut se faire à l'aide de solutés de réhydratation orale, favorisant ainsi une restauration de l'équilibre électrolytique.

Le traitement de choix de la cyclospore est le Bactrim®, qui s'avère être efficace tant chez les individus immunocompétents que chez ceux immunodéprimés (30,31,59,60,62,63). La posologie généralement recommandée est de prendre 1 comprimé de Bactrim Forte® (contenant 800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprime) le matin et le soir, et ce, pendant 7 à 10 jours (31,63). La durée de traitement peut être prolongée chez le patient immunodéprimé (31,63).

Pour les patients présentant une allergie aux sulfamides, rendant l'utilisation du Bactrim® impossible, il est possible d'utiliser une fluoroquinolone, la ciprofloxacine (59,63). Elle représente une option viable dans le traitement de la cyclospore, avec toutefois une efficacité moindre que le Bactrim® (59,63). La posologie recommandée est de 500 mg matin et soir pendant 7 jours (63).

Une autre option en cas d'allergie aux sulfamides est le nitazoxanide, un nouvel antiparasitaire de la classe des thiazolides (59,63). Il a été utilisé avec succès chez un patient n'ayant pas répondu à la ciprofloxacine (59,63). En effet, une amélioration de ses symptômes a été constatée sept jours après le début de ce nouveau traitement. Son efficacité rapportée dans le traitement de la cyclospore est de 71 à 87% dans trois essais cliniques (59,63). De plus, ce nouveau traitement s'est avéré bien toléré, sans rapport d'effets indésirables majeurs (59,63). La posologie recommandée est de 100 mg matin et soir pendant 3 jours (63). Cependant, l'accès à ce traitement n'est possible qu'après une autorisation d'accès compassionnel, auprès d'une pharmacie d'usage intérieur hospitalière (76). De plus, à l'heure actuelle, ce traitement n'a pas encore reçu d'indication officielle pour le traitement de la cyclospore en France (76).

h. Prévention

Sur la base des informations dont nous disposons actuellement, la prévention la plus efficace contre la cyclospore consiste à éviter la consommation de nourriture et de boissons susceptibles d'avoir été contaminées par des selles d'un patient infecté par *Cyclospora* (31,63).

De nombreuses précautions sont à prendre, en raison de la forte résistance des oocystes de *Cyclospora* aux méthodes conventionnelles de traitement de l'eau, qui auront une faible efficacité sur les protozoaires coccidiens (31,59). Il sera donc crucial d'informer les patients planifiant un voyage dans une région tropicale ou subtropicale, où la cyclospore est endémique, d'être encore plus vigilant dans leur consommation d'eau. Il est essentiel d'améliorer les pratiques d'hygiène personnelle et les conditions sanitaires au maximum pour réduire le risque de contamination féco-orale (59,63).

Les principes d'hygiène de base à respecter :

- Se laver les mains à l'eau et au savon ou utiliser une solution hydroalcoolique avant chaque repas, avant de manipuler les aliments et après chaque un passage aux toilettes (31,59,63,77)
- Laver soigneusement à l'eau chaude et au savon les fruits et légumes pouvant être souillés par des oocystes de *Cyclospora* avant de les préparer (31,58,63,77)
- Laver les ustensiles de cuisine ainsi que du plan de travail avant et après manipulation des aliments à risque pour qu'ils soient prêts à accueillir de nouveaux aliments sans risquer de les contaminer (58,78)

- Si les conditions de lavage ne peuvent pas être appliquées (manque d'eau ou eau de provenance douteuse), il faudra cuire les aliments, en particulier en zone d'endémie (77)
- Il est recommandé de placer les fruits et légumes au réfrigérateur dès que possible, idéalement dans les deux heures suivant leur épluchage, leur découpe ou leur cuisson, afin de prévenir toute contamination éventuelle. Cependant si les produits sont déjà souillés par des oocystes, les réfrigérer n'empêchera pas l'infection par *Cyclospora* (31)
- En région d'endémie il faut toujours choisir l'eau en bouteille fermée et décapsuler la bouteille soi-même (58,59,63)
- S'il n'y a pas d'eau en bouteille disponible, il faut la bouillir (58,59,63)

Remarque : Il est impossible de savoir visuellement si une eau est potable ou non. Une eau limpide, de goût et de saveur convenable, peut malgré tout être contaminée par des bactéries, virus ou parasites.

Il n'existe actuellement pas de vaccin permettant de se protéger contre la cyclospore (59,63,78).

Dans les pays où la cyclospore est endémique, la priorité sera d'assurer l'accès à des installations sanitaires, tout en soulignant l'importance d'une bonne hygiène des mains et d'un traitement adéquat des déjections humaines (59,63). De plus, les individus manifestant des symptômes de gastro-entérite ne devraient pas être autorisés à manipuler des denrées alimentaires pendant cette période, permettant ainsi de couper le cycle de contamination des fruits et légumes par les oocystes (59,63).

De manière plus générale, la contamination de la nourriture et de l'eau par des micro-organismes constitue un facteur de risque important pour tout voyageur. En effet, de nombreux agents pathogènes se propagent par voie féco-orale. Ainsi, le respect de ces règles d'hygiène élémentaires s'avère hautement bénéfique, contribuant à prévenir un grand risque d'infections.

D. La cystoisosporose à *Cystoisospora belli*

a. L'agent pathogène : introduction et morphologie

Cystoisospora belli, autrefois désigné par le nom d'*Isospora belli*, est un parasite unicellulaire de la sous-classe des coccidies, appartenant au phylum des *Apicomplexa* (31,65,79). Il est l'agent pathogène responsable de la cystoisosporose, infection intestinale pouvant être responsable de manifestations cliniques intestinales plus ou moins sévères en fonction du statut immunitaire de l'individu infecté (30).

C. belli est un protozoaire spécifique de l'Homme, initialement décrit par Virchow en 1860 (80,81). Son identification en tant qu'agent pathogène chez l'Homme aura lieu seulement en 1915, lorsqu'il sera décrit chez le personnel militaire dans la région du Moyen-Orient au cours de la première guerre mondiale (80,81). Aucun réservoir animal de *C. belli* n'a été identifié pour le moment (81).

L'infection par *Cystoisospora belli* se fait par voie féco-orale lors de l'ingestion d'oocystes matures et sporulés, à travers la consommation d'aliments ou de boissons contaminées ou *via* le manuportage (30,31). Ces oocystes représentent la forme infestante ainsi que la forme de dissémination de ce parasite unicellulaire (31,38,65). Cependant, comme pour *Cyclospora cayetanensis*, les oocystes d'une personne contaminée ne deviendront infectants qu'après une maturation dans le milieu extérieur, dans des conditions favorables de développement (30,31).

Les oocystes de *C. belli* ont une forme ovale et mesurent généralement 25 à 30 µm de long sur 12 à 16 µm de large (30,31). Lorsqu'ils sont excrétés, les oocystes sont immatures et contiennent un sporoblaste (31). Au cours de leur maturation, le sporoblaste se divise pour former deux sporoblastes, qui à leur tour se transforment en sporocystes (31). Chaque sporocyste peut contenir jusqu'à quatre sporozoïtes (31).



Figure 20 : Selles, *Cystoisospora belli*, oocyste (30)
À gauche : à l'émission, À droite : forme infestante après maturation

b. Épidémiologie

La cystoisosporose, la cyclosporose et la cryptosporidiose figurent parmi les trois coccidioses les plus courantes dans de nombreux pays à travers le monde (65) (Figure 15). Cependant, leur prévalence est particulièrement élevée dans les régions tropicales et subtropicales (30,31,65). En effet, ces zones présentent, pour la plupart, des problèmes d'assainissement insuffisant et des conditions environnementales propices à la prolifération du parasite.

Des cas de cystoisosporose ont été observés chez des sujets immunocompétents dans un contexte de diarrhée du voyageur (30,65). Cependant, elle est plus fréquente et plus sévère chez les patients immunodéprimés, pouvant atteindre plus de 10% chez les patients infectés par le VIH dans des zones à risque (30). Il est donc important d'évoquer ce diagnostic pour les résidents ou les voyageurs des zones d'endémies dont notamment l'Amérique du Sud, l'Afrique subsaharienne et l'Asie du Sud-Est (82).

c. Facteurs de risque

Les facteurs de risque d'infection par *Cystoisospora belli* sont similaires à ceux associés à l'infection par *Cyclospora cayetanensis*. Ainsi, pour une meilleure compréhension des facteurs de risque communs à ces deux infections, il convient de se référer à la section correspondante dans le chapitre dédié à *Cyclospora*. Les zones d'endémie de ces parasites, ainsi que les pratiques alimentaires, le statut immunitaire du patient, les voyages dans des régions à risque et d'autres facteurs environnementaux, peuvent jouer un rôle crucial dans la prédisposition à ces infections parasitaires (page 57).

d. Cycle biologique de C. belli

Tout comme pour *Cyclospora cayetanensis*, *C. belli* présente un cycle biologique monoxène, qui ne fait intervenir que l'Homme (31). Ce parasite intestinal suit un cycle caractérisé par une schizogonie initiale au niveau des cellules épithéliales de l'intestin grêle, où des mérozoïtes sont produits suite à l'ingestion d'oocystes matures (30,31,81). Ces mérozoïtes peuvent ensuite infecter de nouvelles cellules ainsi que les cellules précédemment infectées. Par la suite, une phase de gamogonie se produit, conduisant à la production d'oocystes immatures qui seront ensuite émis dans le milieu extérieur (30,31,81). Les oocystes, initialement émis dans la lumière intestinale sous forme non sporulée, peuvent alors subir une sporulation partielle tout au long du transit intestinal, conduisant à la formation d'oocystes contenant deux sporocystes dans les selles (30). Une fois éliminés dans le milieu extérieur, ces oocystes atteignent leur maturité et deviennent infectieux après une période de 2 à 3 jours (81). Ils ont alors la capacité de contaminer l'eau ou les végétaux ainsi que de survivre dans l'environnement extérieur pendant plusieurs mois (81).

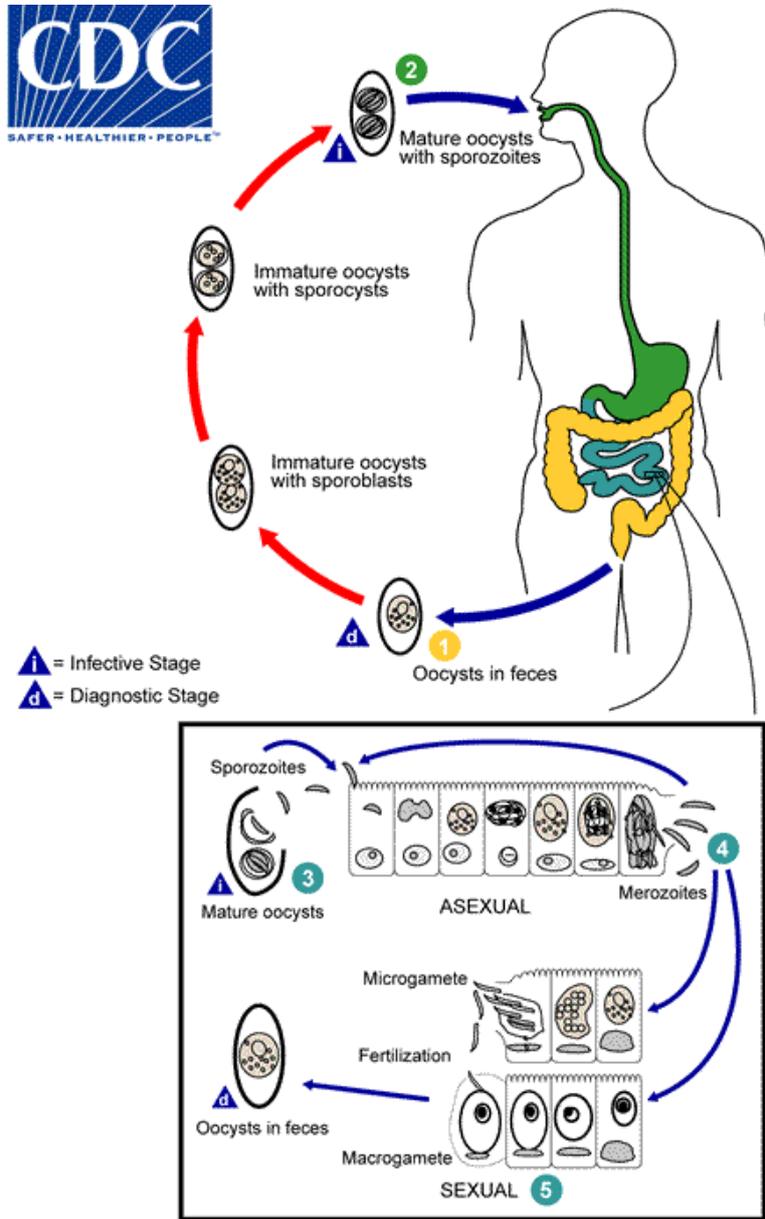


Figure 21 : Cycle biologique de *Cystoisospora belli* (31)

e. Signes cliniques

Bien que les manifestations cliniques de cette infection ne soient pas spécifiques, il demeure important de les connaître afin de permettre un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée. Les symptômes de la cystoisosporose peuvent varier en termes de gravité et de durée et affectent principalement le système digestif avec des symptômes tels qu'une diarrhée aqueuse fébrile, des nausées et vomissements ainsi que des douleurs abdominales (30,31,38,81).

De façon similaire à la cyclospore, les symptômes apparaissent généralement une semaine après l'ingestion d'oocystes sporulés, pour une durée moyenne de 2 à 3 semaines, avec une évolution spontanément résolutive chez les patients immunocompétents (31,81).

Cependant, chez les jeunes enfants et les patients immunodéprimés, en particulier les sujets infectés par le VIH, la diarrhée peut être plus sévère et conduire à une perte de poids, accompagnée d'une malabsorption et d'une déshydratation (30,31,38,81).

Chez les patients présentant une diminution de l'immunité à médiation cellulaire, la cystoisosporose a tendance à évoluer vers une forme chronique, avec un risque accru de rechutes après traitement. Bien que des localisations extradigestives de cette parasitose aient été rapportées, elles demeurent rares (30,31,81).

f. Diagnostic

Le diagnostic de cystoisosporose doit être envisagé chez tout patient immunodéprimé, qu'il soit séropositif pour le VIH ou ayant subi une transplantation d'organe, et présentant une diarrhée, aiguë ou persistante au retour d'un voyage en zone d'endémie (38).

L'analyse microscopique des selles va permettre de mettre en évidence les oocystes de *Cystoisospora belli* (30,31,38). Cette analyse peut être réalisée directement à partir de l'échantillon frais ou après sa concentration par des techniques de flottation ou biphasiques (38). Cela va permettre d'augmenter la sensibilité du test, tout comme le fait de répéter l'analyse sur différents prélèvements réalisés à quelques jours d'intervalle (31). Cette approche permet alors de compenser l'excrétion intermittente des oocystes dans les selles. Il sera également possible de colorer l'échantillon avec la technique de Ziehl-Neelsen modifiée, qui colore les oocystes en rose, facilitant ainsi leur identification (38).

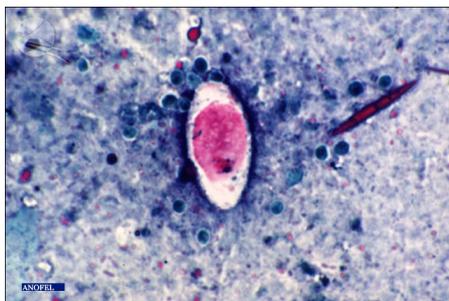


Figure 22 : Selles, *Cystoisospora belli* – oocystes (Ziehl-Neelsen x1000) (36)

À la différence de *Cyclospora cayetanensis*, qui présente une morphologie très proche de *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli* se distingue par sa morphologie en obus, mesurant 25 à 30 μm de long sur 12 à 16 μm de large (30,31,38) (Figure 19). Selon le stade de maturité de l'oocyste, celui-ci contiendra soit un sporoblaste, soit deux sporocystes ovales plus ou moins différenciés (30,31,38).

L'observation de l'auto-fluorescence des oocystes constitue un autre critère diagnostique pour la cystoisosporose. En effet, lors de l'examen au microscope à fluorescence ultraviolette, les oocystes de *Cystoisospora belli* émettent une fluorescence bleue sous une lumière ultraviolette (330-365 nm) (38).

g. Traitement

La prise en charge de la cystoisosporose suit des lignes directrices similaires à celles de la cyclospore. Bien que la cystoisosporose soit rarement fatale, une diarrhée sévère et prolongée peut entraîner des complications graves telles qu'une déshydratation et une malnutrition (83), nécessitant une intervention médicale rapide et efficace.

Le traitement antiparasitaire privilégié pour la cystoisosporose est le Bactrim®, administré à une posologie de 800 mg de sulfaméthoxazole pour 160 mg de triméthoprime, deux fois par jour, sur une période de 7 à 10 jours (31,84). Chez les patients immunodéprimés, une prolongation du traitement peut être nécessaire en raison du risque de rechute (30,31).

Pour les patients présentant une allergie aux sulfamides, d'autres options thérapeutiques sont disponibles. Parmi celles-ci, on peut citer la pyriméthamine, prescrite à une posologie de 50 à 75 mg par jour en une ou deux prises, accompagnée d'une supplémentation en acide folinique dans le but de prévenir ses effets indésirables hématologiques (31,85). La ciprofloxacine représente également une alternative efficace, avec une posologie recommandée de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours (30,31,80).

En résumé, la prise en charge symptomatique et thérapeutique de la cystoisosporose vise à réduire la durée et l'intensité des symptômes ainsi qu'à prévenir de potentielles complications.

h. Prévention

D'après les données disponibles, la méthode de prévention la plus efficace contre la cystoisosporose consiste à éviter la consommation d'aliments et de boissons susceptibles d'avoir été contaminés par des selles (31,63). Par conséquent, les mesures de prévention individuelle reposent les sur mêmes pratiques hygiéno-diététiques que pour la cyclospore (page 64).

En outre, il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux pour se protéger contre cette infection parasitaire (30).

E. Prise en charge des infections urinaires

a. Définitions

L'infection urinaire est définie par un nombre significatif de germes dans les urines, associé à une leucocyturie. En temps normal, les urines sont stériles. Nous allons voir que différents types d'infections urinaires (IU) existent et seront classés en fonction de leurs risques de complications.

Dans un premier temps nous pouvons distinguer les IU simples (cystite aigue simple et pyélonéphrite aigue simple), survenant chez des patients sans facteur de risque de complications (1,2), des IU à risque de complication lorsque nous sommes en présence d'au moins un des facteurs de risque suivants (86,87) :

- Une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (86),
- Le sexe du patient (86). En effet les infections urinaires sont plus à risque chez l'homme de par la fréquence plus élevée d'anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes
- La grossesse (86),
- Le sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité de Fried* (86)
- L'immunodépression grave (86)
- L'insuffisance rénale chronique sévère, c'est-à-dire avec une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min (86)

Attention : Le diabète, même insulino-requérant, n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication d'une infection urinaire (86).

Tableau 7 : Les critères de Fried (88)

*Critères de Fried = Critères de fragilité chez la personne de 65 ans ou plus
<ul style="list-style-type: none">○ Perte de poids involontaire de plus de 4,5 kg (ou $\geq 5\%$ du poids) depuis 1 an○ Épuisement ressenti par le patient○ Vitesse de marche ralentie○ Baisse de la force musculaire○ Sédentarité / Activité physique réduite

Ensuite, sont considérées comme IU graves les pyélonéphrites aigues ainsi que les infections urinaires masculines associées à un sepsis grave (*score qSOFA = quick Sequential Organ Failure Assessment ≥ 2*), un choc septique ou une indication de drainage chirurgical ou interventionnel (86).

Enfin certaines IU sont qualifiées d'IU récidivantes lorsque l'on observe au moins 4 épisodes par an (86,87), ce qui va entraîner une prise en charge différente par rapport à une IU simple. La stratégie antibiotique devra être adaptée au rythme des récidives. En effet, l'utilisation d'une antibioprophylaxie ne sera possible qu'à partir du moment où

les récurrences apparaîtront plus d'une fois par mois après échec des mesures hygiéno-diététiques (89). Dans le cas contraire, un traitement curatif sera délivré pour chaque épisode avec une éventuelle automédication possible sur prescription (89).

Suite à un arrêté du 17 juin 2024 (90) paru au Journal officiel du 18 juin 2024, les pharmaciens d'officine sont désormais autorisés à prescrire et à dispenser deux antibiotiques, la fosfomycine-trométamol et le pivmécillinam, sans ordonnance médicale. Cette mesure s'applique dans le cadre d'un protocole, impliquant la réalisation d'un test rapide d'orientation diagnostique à l'aide d'une bandelette urinaire à l'officine, dans la prise en charge de la pollakiurie et des brûlures mictionnelles non fébriles de la femme âgée de 16 à 65 ans (90). Ces deux antibiotiques représentent respectivement les choix de 1^{ère} et 2^{ème} intention dans le traitement de la cystite aigue simple (89).

La cystite est une atteinte inflammatoire de la vessie avec prolifération de germes dans l'urètre et la vessie. Les différents symptômes que l'on pourra identifier lors de ce type d'infection urinaire sont : la pollakiurie, les brûlures mictionnelles, la pesanteur périnéale, des urines troubles, mais surtout une absence de fièvre (ou très modérée) et de douleurs abdominales/lombaires, ce qui va permettre de la différencier de la pyélonéphrite.

Pour ce qui est de la pyélonéphrite l'atteinte sera plus haute dans le système urinaire avec une atteinte du bassinet et du parenchyme rénal. Elle se traduit d'abord par des signes discrets de cystites, en particulier de la pollakiurie, puis brutalement, on aura une altération de l'état général avec des troubles digestifs, des sueurs, des frissons et surtout une fièvre supérieure à 38,5°C ainsi que des douleurs lombaires et abdominales. Si cette infection n'est pas traitée il y aura un risque d'évolution vers la septicémie qui peut induire un choc septique et donc engager le pronostic vital. Le traitement d'une pyélonéphrite nécessitera donc d'une prise en charge en urgence.

b. Place du Bactrim® dans la prise en charge

Comme nous pouvons le voir dans les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole n'est pas un antibiotique de 1^{ère} intention dans la prise en charge des infections urinaires (86). Il peut être utilisé dans plusieurs cas, mais uniquement suite à une documentation microbiologique de l'infection afin de cibler des germes sensibles à ce médicament.

Les recommandations sont présentes dans le but de limiter au maximum l'apparition de résistances et de conserver un éventail thérapeutique efficace et conséquent dans la lutte contre les micro-organismes pathogènes. C'est donc dans cette optique que l'utilisation du Bactrim® n'est plus indiquée dans le traitement probabiliste des infections urinaires, en raison de l'apparition de résistances aux entérobactéries, avec *Escherichia coli* comme bactérie la plus fréquemment rencontrée (70-95%) dans les infections urinaires communautaires (91). En effet, avec un taux de résistance d'*E. coli*

de 23% aux triméthoprimé et triméthoprimé-sulfaméthoxazole dans les IU communautaires (91), le Bactrim® ne peut plus être indiqué dans le traitement empirique des IU.

L'administration de triméthoprimé-sulfaméthoxazole se fera selon les résultats de l'antibiogramme pour les indications suivantes :

- Les cystites à risque de complications (Traitement de 5ème intention pour une durée de 5 jours, hors AMM) (91,92)
- Les cystites récidivantes. Lorsque les patients présentent plus d'un épisode par mois, l'antibioprophylaxie est alors envisageable suite à un échec des mesures hygiéno-diététiques mises en place en amont. Le triméthoprimé-sulfaméthoxazole sera administré en 2ème intention à raison d'un comprimé par jour au coucher pendant six mois (91,92) ou un comprimé dans les deux heures précédent ou suivant le rapport en cas de cystite post-coïtale (avec un maximum d'une fois par jour) (91,92)
- Tous types de pyélonéphrites aiguës (en dehors de l'IU masculine ou gravidique) : le Bactrim® est utilisable en relais du traitement probabiliste dès que l'antibiogramme est disponible, selon la sensibilité du germe.
- Stratégie de l'IU masculine : Le traitement est différé selon la documentation microbiologique si l'infection est paucisymptomatique. Le Bactrim® fait partie des traitements à privilégier, il est indiqué en 2ème intention juste après les fluoroquinolones (ciprofloxacine et lévofloxacine) et ne sera utilisé qu'en regard d'un antibiogramme et des résultats de microbiologie (91). La durée du traitement sera de 14 jours.
- Femme enceinte :
 - Colonisation urinaire gravidique (bactériurie symptomatique) : Traitement selon l'antibiogramme, le Bactrim forte® (800 mg/160 mg) n'arrive qu'en 5ème position dans la stratégie thérapeutique pour une durée de 7 jours, de plus qu'il doit être évité pendant les deux premiers mois de grossesse (91,92). Dans le cas où il n'y aurait pas d'alternative, une supplémentation en acide folique est recommandée en plus d'un suivi échographique rapproché de l'enfant (91).
 - Cystite gravidique : En cas d'échec ou résistance du traitement probabiliste, le Bactrim forte® n'arrive qu'en 4ème intention et il est encore une fois à éviter lors des 2 premiers mois de grossesse (91). La posologie indiquée est de 1 comprimé deux fois par jour pendant 7 jours (92).

Dans tous les cas, les posologies et durées des traitements seront à adapter en fonction de la nature de l'infection et de la sensibilité des germes aux différents antibiotiques.

C. Les conseils préventifs utiles au comptoir

Les cystites sont fréquemment évoquées de manière spontanée par les patients lorsqu'ils se présentent au comptoir de l'officine, ce qui en fait un problème de santé publique significatif. En délivrant ces quelques conseils clés de prévention, cela pourrait permettre d'aider à réduire le risque de contracter une cystite et limiter les désagréments liés à cette affection courante.

Le premier conseil est de boire suffisamment d'eau (92,93), c'est-à-dire 1,5 à 2 litres d'eau par jour dans le but de nettoyer la vessie. En effet, les bactéries peuvent adhérer à la vessie *via* les adhésines fimbriales. Un apport en eau suffisant pourra alors les empêcher de se fixer et les éliminer car le flux urinaire diminue la charge bactérienne de la vessie (93). Une attention particulière est à porter en été. Effectivement, le risque d'infection urinaire est plus fréquent à cette période de l'année en raison d'une transpiration plus abondante ce qui entraîne une diminution de la fréquence des mictions.

Ensuite il sera important de rappeler au patient qu'il ne doit pas se retenir d'uriner (92,93). Il s'agira d'assurer des mictions régulières, environ toutes les 3h, en vidant la vessie complètement et idéalement au coucher pour éviter la stase urinaire la nuit.

Il faut également apprendre à uriner après les rapports sexuels (92,93). Cela permet de laver le canal urétral et éventuellement déloger un germe qui se serait installé. Ce conseil est particulièrement important pour les patientes qui subissent des cystites suite à un rapport.

Il s'agira évidemment de promulguer des conseils d'hygiène (92), comme s'essuyer d'avant en arrière après l'émission de selles, éviter l'humidité et la chaleur qui procurent un environnement de choix pour le développement des bactéries, en évitant de porter des vêtements trop serrés ou des sous-vêtements synthétiques. L'hygiène intime doit se faire avec un produit doux qui protège le pH vulvaire. Il ne faut pas utiliser de produits antiseptiques qui seront irritants et favorisant les infections (93).

Enfin, il faudra lutter contre les troubles digestifs (93) qui vont contrarier l'équilibre bactérien intestinal. Par exemple, il faut limiter la constipation qui pourrait favoriser la prolifération microbienne à cause d'une stagnation des selles au niveau du rectum.

IV. Prise en charge à l'officine, la place du pharmacien

A. La supplémentation en acide folinique lors du traitement au long cours par Bactrim®

L'acide folique et sa forme réduite, l'acide folinique, sont deux variantes de la vitamine B9, essentielle au bon fonctionnement de notre organisme. Ces deux formes de vitamine B9 jouent un rôle crucial dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN, ainsi que dans la croissance cellulaire, en particulier pour les globules rouges, les systèmes nerveux et immunitaire, la peau et les muqueuses (94).

L'administration d'acide folique ou d'acide folinique ne doit se faire qu'après avoir vérifié l'absence d'une carence en vitamine B12. En effet, la vitamine B12 est indispensable dans la transformation de l'acide folique en sa forme active. Par conséquent, une supplémentation en acide folique peut approfondir une carence en vitamine B12 en puisant dans les dernières réserves de B12 et accentuer les signes neurologiques polymorphes associés (atteinte médullaire, atteinte périphérique, atteinte encéphalique, neuropathie optique) (95,96).

En août 2020, le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance a mené une enquête sur le traitement correctif de l'hématotoxicité induite par le méthotrexate, un inhibiteur de la DHFR, tout comme le triméthoprime présent dans le Bactrim®. Les résultats ont montré que 48,5% des répondants préféraient l'acide folique, tandis que 39,7% optaient pour l'acide folinique (97). Cependant, la réponse correcte est l'acide folinique.

En effet, les indications officielles de l'acide folinique (Lederfoline® 5 mg ou Folinoral® 5 mg) sont la correction et la prévention de l'hématotoxicité induite par des traitements inhibiteurs de la DHFR (52,94,97) avec une posologie de 5 mg par jour. En revanche, l'acide folique est indiqué en prévention des anomalies de fermeture du tube neural dans le cadre d'un désir de grossesse, ainsi que pour prévenir les anémies macrocytaires par carence et les troubles chroniques de l'absorption intestinale, qu'elle qu'en soit l'origine (52,94,97).

Cependant, le triméthoprime possède une plus grande affinité pour la DHFR bactérienne que l'enzyme humaine, ce qui réduit le risque d'effets indésirables hématologiques (98). Par conséquent, lors d'un traitement au long cours par triméthoprime à faible dose dans le cadre de la prophylaxie d'une pneumocystose à *P. jirovecii*, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée de façon systématique (53).

Lors de mon stage de 6^{ème} année à la pharmacie Centrale GRASSO de Schiltigheim (67300), j'ai pu analyser 50 prescriptions et délivrances de Bactrim® et de son générique entre mai 2021 et juin 2024 (Annexe 1).

J'ai d'abord observé que la majorité des prescriptions étaient indiquées dans le cadre de pathologies aiguës (n = 40), avec des durées de traitement variant entre 3 et 15 jours d'antibiothérapie. Les indications les plus fréquentes identifiées à travers ces ordonnances incluent, des infections urinaires (n = 13), et des infections ORL et pulmonaires (n = 4). Cependant, pour 23 des ordonnances analysées, il n'a pas été possible d'identifier l'indication de la prescription d'antibiotiques en raison d'informations insuffisantes (ND = non déterminée, n = 23).

Ensuite, il est intéressant de noter que la prescription d'acide folinique n'est pas systématique lors d'un traitement au long cours par Bactrim®. En effet, dans seulement 3 cas sur 10, on a pu observer une prescription d'acide folinique à 25 mg (Folinoral® ou Lederfoline®) une fois par jour, une à deux fois par semaine, chez des patients transplantés ou provenant d'un service d'onco-hématologie, chez qui il existe un risque plus élevé de carence en folates.

B. Le Bactrim® en suspension buvable, alternative aux comprimés

Le Bactrim®, antibiotique largement utilisé pour traiter une gamme variée d'infections est la plupart du temps prescrit et administré sous forme de comprimés. Cependant, il est essentiel de noter qu'une alternative pratique existe également sous la forme d'une suspension buvable, spécialement adaptée aux enfants. Cette forme est aussi utilisée pour les adultes et adolescents de plus de 12 ans qui éprouvent des difficultés à avaler les comprimés ou qui souffrent de troubles de la déglutition (53). En effet, il n'existe pas d'études attestant de l'efficacité du comprimé écrasé dans de telles situations c'est pourquoi il est préférable d'utiliser la suspension buvable qui permet d'adapter la posologie avec une pharmacocinétique connue (99).

Cette spécialité est conditionnée dans un flacon en verre brun d'une contenance de 100 mL de suspension buvable. Chaque flacon est accompagné d'une cuillère-mesure transparente graduée à 1,25 mL, 2,5 mL et 5 mL, permettant d'administrer précisément la dose nécessaire (53,100). Lors de la délivrance de ce médicament, il sera primordial de souligner que les cuillères-mesures fournies dans les différentes spécialités buvables ne sont pas interchangeables. En effet, utiliser la cuillère-mesure ou la pipette d'une autre spécialité pourrait entraîner des risques de surdosage ou de sous-dosage.

En 2021, une modification de la formulation du Bactrim® a été entreprise en raison de difficultés d'approvisionnement industriel concernant l'un de ses excipients. Cette adaptation a conduit à la mise à disposition d'une nouvelle formulation sous la dénomination de « Bactrim® 40mg/mL + 8 mg/mL, suspension buvable » (101).

Bien que la composition en substances actives de la nouvelle formulation demeure identique à l'ancienne, une variation notable concerne l'expression du dosage sur le conditionnement du médicament (100,101). Auparavant, la quantité de substances actives était indiquée pour 5 mL de suspension, soit 200 mg de sulfaméthoxazole pour 40 mg de triméthoprime. Désormais, cette quantité est spécifiée pour 1 mL de suspension, soit 40 mg de sulfaméthoxazole pour 8 mg de triméthoprime.

Conformément aux recommandations actuelles, la posologie recommandée de Bactrim® chez les enfants est de 30 mg de sulfaméthoxazole pour 6 mg de triméthoprime par kilogramme de poids corporel par jour (53,102). Cependant, cette posologie peut être ajustée en fonction de la nature de l'infection et de l'état physiologique de l'enfant, et notamment de sa fonction rénale.

Lors de la délivrance de cette spécialité au comptoir de l'officine, il est crucial de prodiguer plusieurs informations importantes aux patients. Tout d'abord, il est essentiel de souligner qu'une fois le flacon ouvert, la suspension buvable doit être utilisée dans les 8 semaines suivantes afin de garantir son efficacité optimale (53). S'il reste du produit dans le flacon à la suite de ce délai, il est impératif de le rapporter à l'officine afin qu'il puisse être éliminé de manière appropriée par le système de tri des médicaments, CYCLAMED. De plus, il est recommandé de conserver le flacon à une température ambiante ne dépassant pas 25°C, et de le protéger de la lumière directe du soleil et de l'humidité (53). Avant chaque utilisation, il est impératif d'agiter vigoureusement le flacon pour bien homogénéiser la suspension (53). Enfin, pour une administration précise et hygiénique, il est conseillé de rincer la cuillère-mesure avec de l'eau après chaque utilisation (53). En suivant attentivement ces instructions, les patients peuvent maximiser l'efficacité et la sécurité de leur traitement.

C. Focus sur la Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est essentielle lors de l'introduction d'un médicament sur le marché. Elle inclut, la surveillance, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments. Grâce à la détection précoce de ces effets indésirables, le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance permet une meilleure compréhension des risques associés et facilite l'ajustement des recommandations et des prescriptions. Ainsi, il favorise la prise de décisions éclairées par les autorités sanitaires afin de protéger la santé publique et garantir un bon équilibre entre les bénéfices et les risques associés à un traitement. La pharmacovigilance est donc cruciale pour préserver et améliorer la qualité des soins, en garantissant une utilisation sûre et efficace des médicaments.

L'importance de la pharmacovigilance a été particulièrement illustrée avec la mise sur le marché de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime. Initialement considéré comme un antibiotique bien toléré et recommandé en 1^{ère} intention pour de nombreuses infections, son utilisation intensive a révélé de nombreux effets indésirables grâce aux notifications reçues par les différents CRPV. Cette surveillance a permis de réévaluer et de restreindre ses indications.

Par exemple, le bulletin d'information de Nouvelle Aquitaine de septembre 2020 souligne que le Bactrim® figure parmi les molécules les plus fréquemment signalées comme responsables de thrombopénies modérées d'origine immunoallergique (103). En 2014, c'est 130 notifications de thrombopénie liée à la prise de cotrimoxazole que recevra l'Agence canadienne du médicament (103). Bien que cette thrombopénie soit généralement modérée, réversible et sans répercussion clinique, elle peut parfois entraîner des cas graves, voire mortels. Par conséquent, il est essentiel d'interrompre le traitement en cas de suspicion de thrombopénie immunoallergique.

Un autre effet indésirable identifié grâce aux notifications adressées aux différents centres européens de pharmacovigilance est la coloration de la langue et des dents. Par exemple, le centre néerlandais de pharmacovigilance Lareb a reçu, entre 1992 et 2015, 24 rapports de coloration de la langue et 13 rapports de coloration des dents (104). Bien que cet effet indésirable soit connu pour plusieurs agents antibactériens, il n'était pas encore mentionné dans le RCP du Bactrim®. Cette coloration de la langue est généralement réversible à l'arrêt du traitement, tandis que la coloration des dents peut être plus tenace et nécessiter une intervention par le dentiste.

Grâce à des rapports rigoureux et une surveillance continue en collaboration avec les professionnels de santé et les patients, la pharmacovigilance contribue à améliorer la qualité des soins. En tant que pharmaciens, il est de notre devoir de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être lié à un médicament au CRPV dont nous dépendons. Cette obligation est essentielle pour assurer la sécurité des traitements et la protection de la santé publique.

V. Conclusion

Le Bactrim®, en tant que médicament à large spectre aux propriétés antibactériennes, anti-parasitaires et antifongiques, se distingue par sa polyvalence et son efficacité contre une variété d'infections. Cette caractéristique, relativement rare, mérite d'être soulignée car elle en fait un outil précieux dans le traitement de nombreuses pathologies. Toutefois, son large spectre d'action implique également un risque accru de contribuer à l'antibiorésistance s'il est utilisé de manière inappropriée.

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien en tant qu'acteur de santé publique est essentiel. Lors d'une délivrance de Bactrim® ou générique, le pharmacien doit non seulement fournir des conseils éclairés sur son utilisation, mais également s'assurer que la prescription est justifiée et adaptée à la pathologie du patient. En effet, le pharmacien permet, à son échelle, de lutter contre l'antibiorésistance en sensibilisant les patients à l'importance de respecter les posologies et durées de traitement lors de la mise en place d'une antibiothérapie. Il joue également un rôle clé dans la pharmacovigilance, à l'écoute des patients tout en gardant un esprit critique sur le signalement de potentiels effets indésirables qui seraient liés à un médicament.

Ainsi, le pharmacien contribue de manière significative à l'utilisation rationnelle des antibiotiques, garantissant leur efficacité à long terme, tout en protégeant la santé publique.

VI. Annexes

Annexe 1 : Tableau des prescriptions de Bactrim® et son générique à la pharmacie Centrale de Schiltigheim entre mai 2021 et juin 2024.

Sexe	Date de naissance	Spécialité du prescripteur	Spécialité prescrite	Posologie	Durée de traitement	Indication potentielle	Supplémentation en acide folinique OUI/NON	Rythme d'administration de l'acide folique
F	20/04/1982	Service de Néphrologie et transplantation	BACTRIM 400/80mg	1 comprimé le matin	QSP 3 mois	Grefte rénale	OUI	Lederfoline 25mg : 1 le matin le mardi et le vendredi
M	01/12/1956	Service de chirurgie générale et transplantation (hépatique et pancréatique)	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé / jour le lundi-mercredi-vendredi	QSP 6 mois	Grefte	NON	
F	20/02/1949	Service d'onco-hématologie	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé / jour le lundi-mercredi-vendredi	QSP 3 mois	Onco-hémato	OUI	Follinoral 25mg : 1 comprimé le dimanche
F	12/06/1937	Médecine générale	BACTRIM 400/80mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	Infection urinaire	NON	
F	04/09/1979	Interne de gynéco-obstétrique	BACTRIM 400/80mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	Infection urinaire	NON	
F	27/02/1965	Chirurgie de la face et du cou	BACTRIM 400/80mg	1 comprimé matin et soir	QSP 7 jours	ORL	NON	
M	23/08/1963	ICANS	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé / jour le lundi-mercredi-vendredi-dimanche	QSP 4 mois	ND	NON	
M	10/11/1945	Service d'hématologie	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé / jour le lundi-mercredi-vendredi	QSP 3 mois	ND	OUI	Follinoral 25mg : 1 comprimé le dimanche
F	22/11/1939	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé / jour	QSP 5 jours	ND	NON	
M	12/04/1938	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 7 jours	ND	NON	
M	26/10/1957	Médecine générale	BACTRIM 400/80mg	2 comprimés matin et soir pendant 2 semaines puis 1 comprimé 3x/semaine pendant 3 mois	QSP 3 mois	ND	NON	
M	11 ans 5 mois	SOS Médecins	BACTRIM 400/80mg	1 comprimé matin et soir	QSP 10 jours	ND	NON	
F	16/02/1991	Service de Pneumologie (Mucoviscidose)	COTRIMOXAZOLE 800/160mg	1 comprimé 3x/jour	QSP 15 jours	ATCD : Mucoviscidose	NON	
F	14/05/1974	Médecine générale	COTRIMOXAZOLE 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	ND	NON	
H	01/02/1974	Médecine générale	COTRIMOXAZOLE 800/160mg	1 comprimé / jour	QSP 10 jours	ND	NON	
H	02/01/1944	Service d'urologie	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	Infection urinaire	NON	
F	08/12/1996	Médecine générale	COTRIMOXAZOLE 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 10 jours	ND	NON	

F	27/03/1972	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	Infection urinaire	NON	
H	03/01/1966	Oncologie	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé / jour le lundi-mercredi-vendredi	QSP 2 mois	ND	NON	
F	16/08/1984	SOS Médecins	BACTRIM 400/80mg	2 comprimés matin et soir	QSP 7 jours	Infection pulmonaire	NON	
H	23/08/1985	SOS Médecins	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 14 jours	ND	NON	
H	15/07/1963	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 10 jours	ND	NON	
H	12/12/1968	Praticien hospitalier	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 30 jours	tuberculose + VIH	NON	
F	27/03/1974	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 10 jours	ND	NON	
F	13/10/1973	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	ND	NON	
H	29/10/1941	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé 3x/jour	QSP 10 jours	ND	NON	
H	14/12/1990	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé 3x/jour	QSP 14 jours	ND	NON	
H	11/03/1951	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 1 boîte	ND	NON	
H	27/06/1942	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 6 jours	ND	NON	
F	19/05/1962	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	ND	NON	
F	21/02/1948	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 7 jours	ND	NON	
F	18/06/1965	ORL	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	infection ORL	NON	
H	29/08/1978	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	ND	NON	
F	20/03/1955	Service d'urologie	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 10 jours	infection urinaire	NON	
F	21/04/1936	Service des Urgences	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	ND	NON	
F	14/07/1966	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	ND	NON	
F	29/06/1983	Service des Urgences	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé / jour	QSP 3 jours et 2h après les rapports	Infection urinaire	NON	
F	12/03/1933	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 7 jours	infection urinaire	NON	
F	12/08/1997	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 7 jours	infection urinaire	NON	

F	05/08/1941	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	infection urinaire	NON	
F	24/05/1948	Oncologie	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé / jour le lundi-mercredi-vendredi	QSP 6 mois		NON	
F	25/11/1960	SOS Médecins	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 10 jours	infection urinaire	NON	
H	13/05/1943	Clinique Saint Anne	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 5 jours	infection urinaire	NON	
F	31/01/1946	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1/2 comprimé matin et soir	QSP 10 jours	infection urinaire	NON	
H	21/07/1951	Urologue	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 10 jours	infection urinaire	NON	
H	30/12/1948	Médecine générale	BACTRIM Forte 800/160mg	1 comprimé matin et soir	QSP 10 jours	ND	NON	
F	29/04/2020	Médecine générale	BACTRIM Suspension buvable	5 mL matin et soir	QSP 5 jours	ND	NON	
F	07/03/2015	Médecine générale	BACTRIM Suspension buvable	1 dose poids matin et soir	QSP 7 jours	ND	NON	
F	24/01/2020	Médecine générale	BACTRIM Suspension buvable	1 dose poids matin et soir	QSP 7 jours	ND	NON	
H	26/10/2013	Service de pédiatrie	BACTRIM Suspension buvable	600mg 1x/j	QSP 3 mois	ND	NON	

VII. Bibliographie

1. Adedeji WA. THE TREASURE CALLED ANTIBIOTICS. *Ann Ib Postgrad Med.* déc 2016;14(2):56-7.
2. Estrada A, Wright DL, Anderson AC. Antibacterial Antifolates: From Development through Resistance to the Next Generation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* août 2016;6(8):a028324.
3. eEML - Electronic Essential Medicines List [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://list.essentialmeds.org/?query=sulfamethoxazole%20%2B%20trimethoprim>
4. BACTRIM 400MG/80MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=4271>
5. Résumé des caractéristiques du produit - BACTRIM, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65181349&typedoc=R>
6. VIDAL [Internet]. [cité 26 sept 2023]. BACTRIM cp séc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/bactrim-cp-sec-204690.html>
7. BCB - L'expertise thérapeutique [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.bcb.fr/v2/app/recherche.jsp>
8. PubChem. PubChem [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Triméthoprime et sulfaméthoxazole - Maladies infectieuses. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9riens-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/trim%C3%A9thoprime-et-sulfam%C3%A9thoxazole>
10. Rajapakse S, Weeratunga P, Rodrigo C, de Silva NL, Fernando SD. Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. *Pathog Glob Health.* oct 2017;111(7):333-42.
11. VIDAL [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Sulfaméthoxazole : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sulfamethoxazole-3387.html>
12. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [Internet]. Société Française de Microbiologie. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/comite-de-lantibiogramme-de-la-sfm-casfm/>
13. Nchinech N, Mdaghri AA, Kriouile Y, Cherrah Y, Serragui S. Prescription médicamenteuse dans la population pédiatrique : données disponibles. *Médecine Thérapeutique.* 1 sept 2019;25(5):326-31.
14. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(S10):S10-25.
15. Kemnic TR, Coleman M. Trimethoprim Sulfamethoxazole. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513232/>
16. NecrolyseEpidermiqueToxique_FR_fr_EMG_ORPHA537.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Emg/Int/fr/NecrolyseEpidermiqueToxique_FR_fr_EMG_ORPHA537.pdf
17. VIDAL [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Les effets indésirables des antibiotiques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/effets-indesirables.html>
18. Chan WY, Clark AB, Wilson AM, Loke YK, Investigators on behalf of the T. The effect of co-trimoxazole on serum potassium concentration: safety evaluation of a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(8):1808-14.
19. Eyler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol*

CJASN. 5 juill 2019;14(7):1080-90.

20. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 30 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.le-crat.fr/>
21. pharmacovigilance-19.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.omeditpacacorse.fr/wp-content/uploads/2018/05/pharmacovigilance-19.pdf>
22. Trimethoprim-Sulfamethoxazole. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [cité 30 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501289/>
23. Fiche info - BACTRIM, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65181349>
24. Thesaurus des interactions medicamenteuses. 2020;
25. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A New Name for Pneumocystis from Humans and New Perspectives on the Host-Pathogen Relationship. *Emerg Infect Dis.* sept 2002;8(9):891-6.
26. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing Pneumocystis jirovecii pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol.* 13 mai 2020;58(8):1015-28.
27. Skalski JH, Kottom TJ, Limper AH. Pathobiology of Pneumocystis pneumonia: life cycle, cell wall and cell signal transduction. *FEMS Yeast Res.* 1 sept 2015;15(6):fov046.
28. Sokulska M, Kicia M, Wesołowska M, Hendrich AB. Pneumocystis jirovecii—from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Res.* 2015;114(10):3577-85.
29. Chabé M, Aliouat-Denis CM, Delhaes L, Aliouat EM, Viscogliosi E, Dei-Cas E. Pneumocystis: from a doubtful unique entity to a group of highly diversified fungal species. *FEMS Yeast Res.* 1 févr 2011;11(1):2-17.
30. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie, éditeur. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. 7e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2022. (Les référentiels des collègues).
31. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2024 [cité 14 janv 2024]. CDC Works 24/7. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/index.htm>
32. Gits-Muselli M. Etude de la variabilité moléculaire de Pneumocystis jirovecii: du génotype à la variabilité antigénique. 2020;
33. Gits-Muselli - 2020 - Etude de la variabilité moléculaire de Pneumocysti.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03287918/document>
34. Chabé M, Durand-Joly I, Dei-Cas E. La transmission des infections à Pneumocystis. *médecine/sciences.* 1 juin 2012;28(6-7):599-604.
35. Alicia - 2017 - Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/argumentaire_pneumocystose.pdf
36. eANOFEL [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.eanofel.fr/fr/recherche>
37. Baron S, éditeur. Medical microbiology. 4. ed. Galveston, Tex: Univ. of Texas Medical Branch; 1996. 1273 p.
38. Delhaes L, Houzé S. Parasitologie et mycologie médicales: guide des analyses et pratiques diagnostiques. 2e éd., revue et actualisé. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2022.
39. Bretagne S, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Letscher-Bru V, Cassaing S, et al. Active Surveillance Program to Increase Awareness on Invasive Fungal Diseases: the French RESSIF Network (2012 to 2018). *mBio.* 13(3):e00920-22.
40. BSP_National_VIH_IST_nov2023.pdf.
41. Vong O. Champignon du mois - Février 2020 [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2020 [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/02/06/champignon-du-mois-fevrier-2020/>
42. Derouin F. Colonisation par Pneumocystis. 2011;(13).
43. Fréal E, Valade S, Guigue N, Hamane S, Chabé M, Le Gal S, et al. Diffusion of

- Pneumocystis jirovecii in the surrounding air of patients with Pneumocystis colonization: frequency and putative risk factors. *Med Mycol.* 1 juill 2017;55(5):568-72.
44. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Respiration.* 10 avr 2018;96(1):52-65.
 45. Crestia J. Dynamique de la colonisation par Pneumocystis jirovecii: intérêt du génotypage par méthode de MLST.
 46. Li WJ, Guo YL, Liu TJ, Wang K, Kong JL. Diagnosis of pneumocystis pneumonia using serum (1-3)- β -D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis [Internet].* déc 2015 [cité 16 juill 2024];7(12). Disponible sur: <https://jtd.amegroups.org/article/view/6045>
 47. Pneumocystis Pneumonia | NIH [Internet]. 2019 [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/pneumocystis-0>
 48. Truong J, Ashurst JV. Pneumocystis jirovecii Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482370/>
 49. Wang ZD, Liu HH, Ma ZX, Ma HY, Li ZY, Yang ZB, et al. Toxoplasma gondii Infection in Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol.* 9 mars 2017;8:389.
 50. BIORISK2016SA0271Fi.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0271Fi.pdf>
 51. Ferguson DJP. Toxoplasma gondii: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* mars 2009;104:133-48.
 52. VIDAL [Internet]. [cité 21 avr 2024]. VIDAL, Éclairer vos décisions médicales. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
 53. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
 54. Carole G. Haute Autorité de santé. 2017;
 55. Karanja RM, Gatei W, Wamae N. Cyclosporiasis: an emerging public health concern around the world and in Africa. *Afr Health Sci.* juin 2007;7(2):62-7.
 56. Barratt JLN, Shen J, Houghton K, Richins T, Sapp SGH, Cama V, et al. Cyclospora cayetanensis comprises at least 3 species that cause human cyclosporiasis. *Parasitology.* mars 2023;150(3):269-85.
 57. Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH, Cama VA, Diaz F. Cyclospora Species – A New Protozoan Pathogen of Humans. *N Engl J Med.* 6 mai 1993;328(18):1308-12.
 58. BIORISK2011sa0279Fi.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2011sa0279Fi.pdf>
 59. Almeria S, Cinar HN, Dubey JP. Cyclospora cayetanensis and Cyclosporiasis: An Update. *Microorganisms.* 4 sept 2019;7(9):317.
 60. Cyclosporiasis | CDC Yellow Book 2024 [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/cyclosporiasis>
 61. Three of a Kind: CDC researchers find Cyclospora is not just a single species | Advanced Molecular Detection (AMD) | CDC [Internet]. 2023 [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/amd/whats-new/cyclospora.html>
 62. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Cyclosporose - Maladies infectieuses. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/protozoaires-intestinaux-et-microsporidies/cyclosporose>
 63. Li J, Cui Z, Qi M, Zhang L. Advances in Cyclosporiasis Diagnosis and Therapeutic Intervention. *Front Cell Infect Microbiol.* 11 févr 2020;10:43.
 64. CDC - Cyclosporiasis - Epidemiology & Risk Factors [Internet]. 2021 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/parasites/cyclosporiasis/epi.html>

65. Contreras-Puentes N, Duarte-Amador D, Aparicio-Marengo D, Bautista-Fuentes A. Intestinal coccidian: an overview epidemiologic worldwide and Colombia. *Infectio*. 8 févr 2020;24(2):112.
66. Rapport-Crypto-Anofel-2016def-.pdf.
67. Caradonna T, Marangi M, Del Chierico F, Ferrari N, Reddel S, Bracaglia G, et al. Detection and prevalence of protozoan parasites in ready-to-eat packaged salads on sale in Italy. *Food Microbiol*. oct 2017;67:67-75.
68. Team HTH. Cyclospora Infection - Fit for Travel [Internet]. [cité 7 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.fitfortravel.nhs.uk/advice/disease-prevention-advice/cyclospora-infection>
69. Zar FA, El-Bayoumi E, Yungbluth MM. Histologic Proof of Acalculous Cholecystitis Due to *Cyclospora cayetanensis*. *Clin Infect Dis*. 15 déc 2001;33(12):e140-1.
70. Di Gliullo AB, Cribari MS, Bava AJ, Cicconetti JS, Collazos R. *Cyclospora cayetanensis* in sputum and stool samples. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. avr 2000;42:115-7.
71. Hussein EM, Abdul-Manaem AH, el-Attary SL. *Cyclospora cayetanensis* oocysts in sputum of a patient with active pulmonary tuberculosis, case report in Ismailia, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol*. déc 2005;35(3):787-93.
72. Richardson JR RF, Remler BF, Katirji B, Hatem Murad M. Guillain-Barré syndrome after cyclospora infection. *Muscle Nerve*. 1998;21(5):669-71.
73. Connor BA, Johnson EJ, Soave R. Reiter syndrome following protracted symptoms of *Cyclospora* infection. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):453-4.
74. Prevention CC for DC and. CDC - Cyclosporiasis - Disease [Internet]. 2019 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/parasites/cyclosporiasis/disease.html>
75. Modified_Ziehl.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2023]. Disponible sur: https://www.ukneqasmicro.org.uk/parasitology/images/pdf/FaecalParasitology/DiagnosticTests/Modified_Ziehl.pdf
76. ANSM [Internet]. [cité 8 nov 2023]. ATU/RTU - Alinia. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/alinia>
77. Food & Water Precautions | CDC Yellow Book 2024 [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/food-and-water-precautions>
78. Prevention CC for DC and. CDC - Cyclosporiasis - Prevention & Control [Internet]. 2019 [cité 9 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/parasites/cyclosporiasis/prevent.html>
79. Murphy SC, Hoogestraat DR, SenGupta DJ, Prentice J, Chakrapani A, Cookson BT. Molecular Diagnosis of Cystoisosporiasis Using Extended-Range PCR Screening. *J Mol Diagn JMD*. mai 2011;13(3):359-62.
80. Bartelt LA, Dillingham RA. 98 - *Cystoisospora belli* (syn. *Isospora belli*). In: Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson NE, Endy TP, éditeurs. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition)* [Internet]. London: Elsevier; 2020. p. 722-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323555128000983>
81. Cystoisosporiasis: Background, Pathophysiology, Etiology. 7 mars 2023 [cité 28 avr 2024]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/219776-overview?form=fpf#a3>
82. Suh KN, Kozarsky P, Keystone JS. 285 - *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora* (*Isospora*) *belli*, *Sarcocystis* Species, *Balantidium coli*, and *Blastocystis* Species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, éditeurs. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2015. p. 3184-3191.e2. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978145574801300285X>
83. Post L, Garnaud C, Maubon D, Pelloux H, Mansard C, Bosseray A, et al. Uncommon and fatal case of cystoisosporiasis in a non HIV-immunosuppressed patient from a non-endemic country. *Parasitol Int*. févr 2018;67(1):1-3.
84. Cystoisosporiasis Treatment & Management: Approach Considerations, Supportive

- Care, Pharmacologic Therapy. 7 mars 2023 [cité 28 avr 2024]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/219776-treatment#d1>
85. Lindsay DS, Dubey JP, Blagburn BL. Biology of *Isospora* spp. from humans, nonhuman primates, and domestic animals. *Clin Microbiol Rev.* janv 1997;10(1):19-34.
86. infections-urinaires-spilf.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
87. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme
88. fiche_parours_fragilite_vf.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parours_fragilite_vf.pdf
89. info-antibio-2018-05-iuc.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2018-05-iuc.pdf>
90. Décret n° 2024-550 du 17 juin 2024 relatif à la délivrance sans ordonnance de certains médicaments, après réalisation d'un test rapide d'orientation diagnostique par les pharmaciens d'officine. 2024-550 juin 17, 2024.
91. infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>
92. VIDAL [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Recommandations Cystite aiguë de la femme. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cystite-aigue-de-la-femme-1566.html>
93. Prévenir l'infection urinaire et les récives de cystite [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/cystite/prevention-recidives>
94. pharmacovigilance-19.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.omeditpacacorse.fr/wp-content/uploads/2018/05/pharmacovigilance-19.pdf>
95. VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Déficit en vitamine B12 : y penser chez les personnes en précarité. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30544-deficit-en-vitamine-b12-y-penser-chez-les-personnes-en-precarite.html>
96. Berri MA, Taous A, Boulahri T, Traibi I, Rouimi A. Les troubles neurologiques secondaires à une carence en vitamine B12: analyse de 29 cas. *Pan Afr Med J.* 8 mars 2019;32:108.
97. Breves-68.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2020/10/Breves-68.pdf>
98. Boerrigter E, Smolders EJ. In depth: The drug interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and folic acid/folinic acid. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. [cité 28 juill 2024];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.16149>
99. Liste des médicaments écrasables [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/liste-des-medicaments-ecrasables/liste-des-medicaments-ecrasables,3184,3511.html>
100. ANSM [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Information de sécurité - Arrêt de la mise à disposition de BAC. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/arret-de-la-mise-a-disposition-de-bactrim-suspension-buvable-et-mise-sur-le-marche-dune-nouvelle-formulation-bactrim-40-mg-ml-8-mg-ml-suspension-buvable-sulfamethoxazole-trimethoprime>
101. 20211012-dhpc-bactrim.pdf.
102. Étienne-Selloum N, Faure S. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique: sciences du médicament. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. (Les cours de L2-M2 pharma).
103. RFCRPV [Internet]. [cité 23 juill 2024]. BACTRIM (cotrimoxazole) et thrombopénie : quels sont les mécanismes impliqués? Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/bactrim->

cotrimoxazole-et-thrombopenie-quels-sont-les-mecanismes-impliques/
104. vignews_fr_clean.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur:
https://www.afmps.be/sites/default/files/vignews_fr_clean.pdf

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : DEVISMES

Prénom : Clara

Titre de la thèse : LA PLACE DU BACTRIM® A L'OFFICINE

Mots-clés : Bactrim®, Antibiotique, Immunodépression, Pneumocystose, Toxoplasmose, Officine

Résumé : Le Bactrim®, une association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime, est un agent antibactérien et antiparasitaire systémique indiqué pour traiter de nombreuses infections, qu'elles soient bactériennes, parasitaires ou fongiques, avec notamment une action sur le microchampignon atypique qu'est *Pneumocystis jirovecii*.

Ce document vise dans un premier temps à présenter les caractéristiques de cette spécialité médicamenteuse. L'objectif est ensuite de faire un état des lieux de son intérêt, dans le traitement et la prévention de plusieurs infections, survenant chez le patient immunodéprimé, telles que la pneumocystose à *P. jirovecii*, la toxoplasmose à *T. gondii*, et les coccidioses à *C. cayetanensis* ou *C. belli*.

Par la suite, nous aborderons le rôle crucial du pharmacien d'officine dans l'information et le conseil aux patients, contribuant ainsi au bon usage des antibiotiques et à la lutte contre l'antibiorésistance. Puis, nous discuterons de son rôle dans la sécurisation de l'utilisation des médicaments à travers le domaine de la pharmacovigilance

Membres du jury :

Président et Directeur, Conseiller de Thèse : Docteur Magali CHABE, Maître de Conférences des Universités, Dr en Pharmacie, HDR, Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur : Docteur Julie BRUNET, Maître de Conférences de Universités, Praticien hospitalier en parasitologie au Plateau Technique de Microbiologie de Strasbourg

Membre extérieur : Docteur Sophie LEFEBVRE, Pharmacien d'officine