
WHO News and activities

Entamoeba taxonomy

Amoebiasis is currently defined as infection with the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. Normally resident in the large intestine, amoebae occasionally penetrate the intestinal mucosa and may disseminate into other organs, with the factors that trigger invasion being unknown. Every year *E. histolytica* is responsible for up to 100 000 deaths, placing it second only to malaria in terms of mortality caused by protozoan parasites. It has long been known that many people who are apparently infected with *E. histolytica* never develop symptoms and spontaneously clear their infection. This was interpreted by some workers as indicating that the virulence of the parasite was variable; however, in 1925 Emile Brumpt proposed that two species of parasite were involved — one capable of causing invasive disease and one that never causes disease, which he termed *E. dispar*. This hypothesis was dismissed by his contemporaries, but in the 1970s data began to accumulate that gave support to it. Subsequently, biochemical, immunological, and genetic data continued to accumulate, and in 1993 a formal redescription of *E. histolytica* was published, separating it from *E. dispar*.

E. histolytica can cause invasive intestinal and extraintestinal disease, while *E. dispar* can not. The confirmation of these two distinct species of *Entamoeba* is perhaps the major recent accomplishment in amoebiasis research. Proteins associated with the virulence have also been identified, including a lectin that mediates adherence to epithelial cells, a pore-forming peptide that lyses host cells, and secreted proteases that degrade host tissues. All of these virulence proteins, as well as other unique antigens present on the parasite surface are potential targets for anti-amoebic vaccines. Biochemical studies have identified the bacteria-like fermentation enzymes, which are the targets of metronidazole, the most potent current anti-amoebic drug in tissues, as well as suggesting novel targets for such drugs.

In order to evaluate the implications of this recent work, a WHO/PAHO/UNESCO Expert Consultation on Amoebiasis was held on 28–29

January 1997 in Mexico City, Mexico.^a Below is presented a summary of the major conclusions, recommendations, and research needs identified by the participants.

Conclusions

- *E. histolytica* was previously defined as a unicellular eukaryote with the following morphology: trophozoites with a single nucleus of diameter 20–40 µm; cysts of diameter 10–16 µm, with four nuclei when mature, one nucleus when immature with glycogen in a vacuole and often with a membrane lined with small chromatin granules and with a small central spherical karyosome.
- Biochemical, immunological and genetic data now indicate that there are two species with the above-mentioned morphological characteristics — *E. histolytica* and *E. dispar* — previously known as pathogenic and nonpathogenic *E. histolytica*, respectively. Only *E. histolytica* is capable of causing invasive disease. In future, the name *E. histolytica* should only be used in this sense.
- When diagnosis is made by light microscopy, the cysts of the two species (10–16 µm in diameter) are indistinguishable and should be reported as *E. histolytica/E. dispar*.
- Trophozoites with ingested red blood cells in fresh stool or other specimens and trophozoites in tissue biopsies are both strongly correlated with the presence of *E. histolytica* and invasive disease.
- In symptomatic individuals the presence of high titres of specific antibody is also strongly correlated with invasive amoebiasis.

^a Participants: Dr J. Ackers, London, England (*Co-chair*); Dr C.G. Clark, England (*Rapporteur*); Dr L.S. Diamond, Bethesda, MD, USA; Dr M.E. Cantellano, Mexico City, Mexico; Dr T.F.H.G. Jackson, Durban, South Africa; Dr A. Martínez-Palomo, Mexico City, Mexico (*Co-chair*); Dr D. Mirelman, Rehovot, Israel; Dr O.M. Hernández, Mexico City, Mexico; Dr R.P. Tamayo, Mexico City, Mexico; Dr W. Petri, Charlottesville, USA; Dr S. Reed, University of California, San Diego, CA, USA; Dr G. Ruiz-Palacios, Mexico City, Mexico; Dr J. Samuelson, Cambridge, MA, USA; Dr J.I. Santos Preciado, Mexico City, Mexico; Dr E. Tannich, Hamburg, Germany; Dr T. Takeuchi, Tokyo, Japan; and Dr C. Ximénez, Mexico City, Mexico. *WHO/PAHO Secretariat*: Dr L. Savioli; Dr G. Schmunis.

WHO News and activities

- Faecal antigen detection tests are commercially available. Currently, however, only one test specifically identifies *E. histolytica* but other tests based on this and other technologies are under development.

- The WHO definition of amoebiasis was reaffirmed as infection with *E. histolytica* (in the strict sense defined above) with or without clinical manifestations.

Recommendations

- Optimally, *E. histolytica* should be specifically identified, and infections, if present, treated.

- If only *E. dispar* is identified, no treatment is necessary. If the infected individual has gastrointestinal symptoms, other causes should be sought.

- Species identification based on culture can never exclude the presence of *E. histolytica*.

- In asymptomatic individuals treatment is not appropriate when *E. histolytica*/*E. dispar* has been specifically detected, unless there are reasons to suspect infection with *E. histolytica*, including: high specific antibody titres; a history of close contact with a case of invasive amoebiasis; or an outbreak of amoebiasis.

- If *E. histolytica*/*E. dispar* has been detected in symptomatic patients, it should not be assumed that *E. histolytica* is the cause of the symptoms and other explanations should also be considered.

- These recommendations are appropriate for managing all individuals, including male homosexuals, travellers returning from endemic areas, pregnant women, and individuals infected with human immunodeficiency virus (HIV).

- There are two classes of antiamebic drugs: tissue amoebicides (such as 5-nitroimidazoles) and luminal amoebicides (such as diloxanide furoate and paromomycin). Invasive disease should be treated with a tissue amoebicide followed by a luminal amoebicide. Tissue amoebicides are not appropriate

for treatment of asymptomatic individuals, unless there is other evidence for invasive amoebiasis.

- Chemoprophylaxis is never appropriate.

Research needs

Even with only very limited funding, considerable advances have been made in our understanding of *E. histolytica* infection over the last few years. The opportunity now exists to exploit this knowledge to make a major impact on morbidity and mortality from *E. histolytica* infection. Significantly increased resources should therefore be devoted to research on amoebiasis, particularly in the priority areas shown below.

- Improved methods for the specific diagnosis of *E. histolytica* infection based on technologies appropriate for use in developing countries are urgently needed.

- Accurate prevalence data for *E. histolytica* are not available and obtaining them should be a high priority.

- Molecular epidemiological studies should be vigorously pursued to determine whether some subgroups of *E. histolytica* are more likely than others to cause invasive disease.

- Data on the prevalence of asymptomatic carriers of *E. histolytica*, their likelihood of progressing to invasive disease, and the frequency of transmission to naive individuals are inadequate. More information in these areas is crucial for planning rational control strategies.

- Knowledge of the host and parasite factors responsible for the invasiveness of *E. histolytica* is essential to understand how this organism causes disease.

- Fundamental studies on the immunology of human amoebiasis are essential for evaluating the feasibility of developing an *E. histolytica* vaccine.

Notes et activités OMS

Taxonomie de *Entamoeba*

On définit actuellement l'amibiase comme l'infection par un protozoaire parasite, *Entamoeba histolytica*. Les amibes, normalement hébergées dans le gros intestin, traversent parfois la muqueuse intestinale et peuvent envahir d'autres organes; les facteurs déclenchant cette invasion sont inconnus. *E. histolytica* est à l'origine chaque année d'un nombre de décès atteignant jusqu'à 100 000, ce qui la place juste derrière le paludisme pour la mortalité imputable à des protozoaires parasites. On sait depuis longtemps qu'un grand nombre de personnes apparemment infectées par *E. histolytica* ne manifestent jamais de symptômes et voient leur infection spontanément disparaître. Certains chercheurs interprétaient le phénomène comme une indication de la variabilité de la virulence du parasite; en 1925, cependant, Emile Brumpt suggère que deux espèces parasitaires seraient en cause — une capable de provoquer une pathologie invasive, l'autre qui ne provoque jamais de maladie et qu'il appelle *E. dispar*. L'hypothèse a été rejetée par ses contemporains mais, dans les années 70, des arguments étayant cette hypothèse commencent à s'accumuler. Des données biochimiques, immunologiques et génétiques se sont par la suite ajoutées et, en 1993, une nouvelle description officielle de *E. histolytica* est publiée, la distinguant de *E. dispar*.

E. histolytica peut être à l'origine d'une pathologie intestinale et extra-intestinale invasive, contrairement à *E. dispar*. La confirmation de la distinction entre ces deux espèces d'*Entamoeba* est peut-être le résultat récent le plus déterminant des recherches sur l'amibiase. On a de plus identifié des protéines associées à la virulence, notamment une lectine qui intervient dans l'adhérence aux cellules épithéliales, un peptide formant des pores qui lyse les cellules hôtes, et des protéases sécrétées qui dégradent les tissus hôtes. Toutes ces protéines de la virulence, de même que d'autres antigènes spécifiques présents à la surface du parasite, sont des cibles potentielles pour des vaccins anti-amibes. Des études biochimiques ont identifié des enzymes de fermentation de type bactérien, qui sont les cibles du métronidazole, l'anti-amibien tissulaire actuel le

plus puissant; les études permettent d'envisager de nouvelles cibles pour ce médicament.

Pour évaluer les répercussions de ces derniers travaux, une consultation d'experts OMS/OPS/UNESCO sur l'amibiase s'est tenue les 28 et 29 janvier 1997 à Mexico (Mexique)^a. On trouvera ci-dessous un résumé des conclusions, recommandations et besoins de recherche les plus importants identifiés par les participants.

Conclusions

- *E. histolytica* était auparavant définie comme un micro-organisme eucaryote, unicellulaire, ayant la morphologie suivante: formes végétatives comportant un noyau unique, de 20 à 40 µm de diamètre; kystes de 10 à 16 µm, avec quatre noyaux à maturité et lorsqu'ils sont jeunes un noyau, une vacuole contenant du glycogène, souvent une membrane bordée de petits grains de chromatine et un petit caryosome sphérique central.
- Les données biochimiques, immunologiques et génétiques donnent maintenant à penser qu'il existe deux espèces possédant les caractéristiques morphologiques mentionnées ci-dessus — *E. histolytica* et *E. dispar* — désignées respectivement autrefois par *E. histolytica* pathogène et non pathogène. Seule *E. histolytica* est capable de provoquer une maladie invasive. A l'avenir, la dénomination *E. histolytica* doit donc être exclusivement réservée à cette forme.
- Lorsque le diagnostic est fait en microscopie optique, il est impossible de distinguer les kystes des deux espèces (10 à 16 µm de diamètre) et le diagnostic porté sera donc *E. histolytica/E. dispar*.

^a Participants: Dr J. Ackers, Londres, Angleterre (Coprésident); Dr C.G. Clark, Angleterre (Rapporteur); Dr L.S. Diamond, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; Dr M. Espinosa Cantellano, Mexico, Mexique; Dr T.F.H.G. Jackson, Durban, Afrique du Sud; Dr A. Martínez-Palomo, Mexico, Mexique (Coprésident); Dr D. Mirelman, Rehovot, Israël; Dr O. Muñoz-Hernández, Mexico, Mexique; Dr R. Pérez Tamayo, Mexico, Mexique; Dr W. Petri, Charlottesville, CA, Etats-Unis d'Amérique; Dr S. Reed, San Diego, CA, Etats-Unis d'Amérique; Dr G. Ruiz-Palacios, Mexico, Mexique; Dr J. Samuelson, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique; Dr J.I. Santos Preciado, Mexico, Mexique; Dr E. Tannich, Hambourg, Allemagne; Dr T. Takeuchi, Tokyo, Japon; Dr C. Jiménez, Mexico, Mexique. Secrétariat OMS/OPS: Dr L. Savioli; Dr G. Schmunis.

Notes et activités OMS

- La présence de formes végétatives contenant des hématies phagocytées dans des échantillons de selles fraîches ou autres, ou de formes végétatives dans les biopsies tissulaires, est fortement corrélée à la présence de *E. histolytica* et d'une pathologie invasive.
- Chez les sujets symptomatiques, la présence d'anticorps spécifiques à titre élevé est également fortement corrélée à l'amibiase invasive.
- Il existe dans le commerce des tests de recherche des antigènes fécaux. Pour l'heure, un seul cependant de ces tests identifie spécifiquement *E. histolytica*; d'autres tests reposant sur cette méthode ou sur d'autres technologies sont en cours de développement.
- La définition OMS concernant l'amibiase a été confirmée comme étant l'infection par *E. histolytica* (dans son sens strict défini ci-dessus), avec ou sans manifestation clinique.

Recommandations

- L'idéal est d'identifier spécifiquement *E. histolytica* et, le cas échéant, de traiter les infections.
- Si seule *E. dispar* est identifiée, aucun traitement n'est nécessaire. Devant des symptômes gastro-intestinaux chez le sujet parasité, on recherchera d'autres causes.
- L'identification des espèces par culture ne permet jamais d'exclure la présence de *E. histolytica*.
- Chez le sujet asymptomatique, le traitement n'est pas approprié lorsque *E. histolytica*/*E. dispar* a été spécifiquement observée, sauf devant des arguments en faveur d'une infection présumée à *E. histolytica*, notamment titres d'anticorps spécifiques élevés, antécédents de contacts étroits avec un cas d'amibiase invasive, ou flambée d'amibiase.
- Si *E. histolytica*/*E. dispar* a été décelée chez un patient symptomatique, il ne faut pas présumer que *E. histolytica* est la cause des symptômes et d'autres explications seront également recherchées.
- Ces recommandations sont adaptées à la prise en charge de tous les sujets, y compris des homosexuels masculins, des voyageurs de retour de secteurs d'endémie, des femmes enceintes et des personnes contaminées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Il existe deux classes d'anti-amibiens: les amœbicides tissulaires (comme les 5-nitroimidazoles), et

les amœbicides de contact (comme le furoate de diloxanide et la paromomycine). L'amibiase invasive sera traitée au moyen d'un amœbicide tissulaire suivi d'un amœbicide de contact. Les amœbicides tissulaires ne sont pas adaptés au traitement des patients asymptomatiques s'ils n'ont pas d'autres signes d'amibiase invasive.

- La chimioprophylaxie n'est jamais appropriée.

Besoins de recherche

Avec des fonds même très limités, des progrès considérables ont été réalisés au cours de ces dernières années dans notre compréhension de l'infection à *E. histolytica*. Il est maintenant possible d'exploiter cette connaissance pour agir fortement sur la morbidité et la mortalité de l'infection à *E. histolytica*. Il est par conséquent souhaitable de consacrer des ressources bien supérieures à la recherche sur l'amibiase, et notamment dans les domaines prioritaires indiqués ci-dessous.

- Il est urgent de disposer de méthodes améliorées permettant le diagnostic spécifique de l'infection à *E. histolytica*, s'appuyant sur des technologies utilisables dans les pays en développement.
- Il n'existe pas de données exactes sur la prévalence de *E. histolytica* et leur obtention doit être une priorité importante.
- Des études d'épidémiologie moléculaire seront fermement menées pour déterminer si certains sous-groupes de *E. histolytica* ont plus tendance que d'autres à provoquer une maladie invasive.
- Les données concernant la prévalence des porteurs asymptomatiques de *E. histolytica*, la probabilité d'évolution vers une maladie invasive et la fréquence de transmission à des sujets «neufs» sont inadéquates. Il est capital, pour pouvoir planifier des stratégies de lutte rationnelles, de disposer de plus d'informations dans ce domaine.
- Il est indispensable de connaître les facteurs propres à l'hôte et au parasite qui sont responsables du caractère invasif de *E. histolytica*, et de comprendre comment ce micro-organisme est à l'origine de la maladie.
- Il est indispensable de disposer d'études fondamentales sur l'immunologie de l'amibiase humaine pour évaluer la faisabilité de la mise au point d'un vaccin contre *E. histolytica*.