



HAL
open science

La cryptosporidiose et son impact en santé publique

Sadia Benamrouz-Vanneste, Manasi Sawant, S Benamrouz, Magalie Chabé,
Karine Guyot, D Costa, Loïc Favennec, Gilles Gargala, Eric Viscogliosi,
Gabriela Certad

► **To cite this version:**

Sadia Benamrouz-Vanneste, Manasi Sawant, S Benamrouz, Magalie Chabé, Karine Guyot, et al.. La cryptosporidiose et son impact en santé publique. *Revue de biologie médicale*, 2020. hal-02400544

HAL Id: hal-02400544

<https://hal.science/hal-02400544v1>

Submitted on 12 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

La cryptosporidiose et son impact en santé publique

M. SAWANT¹, S. BENAMROUZ^{1,2}, M. CHABÉ¹, K. GUYOT¹, D. COSTA³, L. FAVENNEC^{3,4}, G. GARGALA^{3,4}, E. VISCOGLIOSI^{1*}, G. CERTAD^{1,5}

¹ CNRS, Inserm, CHU Lille, U1019 - UMR 8204 - CIIL - Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille, Lille.

² Équipe Écologie et Biodiversité, Unité de Recherche Smart and Sustainable Cities, Faculté de Gestion Économie et Sciences, Institut Catholique de Lille.

³ Département de Parasitologie, CNR Laboratoire Expert Cryptosporidioses, Hôpital Universitaire de Rouen, Rouen.

⁴ Département de Médecine et de Pharmacie, Université de Normandie, Rouen.

⁵ Délégation à la Recherche Clinique et à l'innovation, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille.

* Auteur pour correspondance : Eric Viscogliosi

RÉSUMÉ

Cryptosporidium est une cause majeure de diarrhée à travers le monde et l'infection par ce parasite touche en particulier les jeunes enfants et les patients immunodéprimés. La gravité de l'infection intestinale induite par ce protozoaire intracellulaire est variable et les symptômes cliniques de la cryptosporidiose dépendent non seulement de l'état nutritionnel et immunitaire de l'hôte mais également des facteurs de virulence du parasite. L'infection humaine résulte d'une propagation zoonotique (de l'animal à l'Homme) ou anthroponotique (inter-humaine) du parasite dont la transmission est facilitée par sa résistance aux nombreux désinfectants couramment utilisés. Les mesures de prévention et de contrôle de l'infection sont capitales pour la protection des groupes vulnérables car les options de traitement restent encore limitées.

MOTS-CLÉS : *Cryptosporidium*, protozoose digestive, diversité génétique, épidémiologie moléculaire, transmission, pathogénicité, diagnostic, traitement, prévention.

***Cryptosporidium*, un agent pathogène?**

Les parasites du genre *Cryptosporidium*, qui infectent principalement le tube digestif d'un nombre important de vertébrés, notamment l'Homme, sont des protistes intracellulaires appartenant au phylum des Apicomplexa à l'instar de *Plasmodium* et *Toxoplasma*. *Cryptosporidium* a été identifié pour la première fois par Ernest Tyzzer en 1907 dans la muqueuse gastrique de souris et le parasite fut nommé, par ce pathologiste et parasitologue américain, *Cryptosporidium muris*. Cinq ans plus tard, Tyzzer décrivit une autre espèce murine de plus petite taille qu'il dénomma *C. parvum*. Il s'agissait bien d'espèces différentes puisque leurs oocystes présentaient des différences morphologiques significatives. De plus, *C. parvum* est localisé dans l'épithélium intestinal alors que *C. muris*, réside dans les glandes gastriques (1). En 1955, une nouvelle espèce de *Cryptosporidium* a été distinguée dans les intestins de dindons (*Meleagris gallopavo*), *C. meleagridis*, et c'est dans ce cadre que, pour la première fois, l'association entre la présence intestinale du parasite et des manifestations cliniques a été évoquée. Cependant, *Cryptosporidium* sera longtemps considéré comme un commensal du tube digestif et ce n'est que dans les années 70 qu'il sera reconnu comme responsable d'épidémies de diarrhées, parfois mortelles, dans les élevages de veaux (1).

Les premiers cas humains de cryptosporidiose ont été rapportés chez des patients souffrant de diarrhées aqueuses. Cependant, ce n'est qu'au début des années 80 que l'impact clinique de ce parasite a été reconnu, en raison d'une morbidité et d'une mortalité élevées chez les sujets immunodéprimés et notamment par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (1). Chez ces derniers, l'infection par *Cryptosporidium* s'avère chronique et peut même engager leur pronostic vital. Le lien de ce parasite avec le SIDA est même si fort que la cryptosporidiose est devenue, en 2007, l'un des critères de la maladie retenus par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Grâce à l'utilisation des antirétroviraux, qui reconstitue la fonction immunitaire, le nombre de cas de cryptosporidiose (et d'infections parasitaires, en général) dans les pays développés a considérablement diminué. Cependant, la cryptosporidiose demeure encore une complication grave de l'infection par le VIH chez les patients sans accès aux antirétroviraux, particulièrement dans les pays en voie de développement.

Cryptosporidium est également considéré comme l'agent infectieux responsable de plus de 60 % des épidémies de gastro-entérite d'origine hydrique (2). Elles touchent les pays développés comme les pays en voie de développement, en zones aussi bien urbaines que rurales (3). De nombreuses épidémies ont été rapportées entre 1984 et 1999, principalement en Amérique du Nord, au Royaume-Uni et au Japon. C'est toutefois en 1993 qu'une soudaine épidémie frappa plus de 400 000 personnes à Milwaukee (Wisconsin) à la suite d'une contamination du réseau de distribution d'eau. Près de 4 000 hospitalisations furent

répertoriées ainsi que 69 décès (4). En Angleterre et au Pays de Galles, *Cryptosporidium* a été impliqué dans 70 % des épidémies de gastro-entérite infectieuse entre 1992 et 2003 (5). En France, des épidémies de cryptosporidiose liées à la contamination de l'eau de distribution par *Cryptosporidium* ont été aussi notifiées (6). Des épidémies de cryptosporidiose d'origine alimentaire ont également été rapportées dans différentes régions du globe, résultant de la consommation d'aliments divers (jus de pomme, lait, oignons crus, salades). Plus spécifiquement en Europe, *Cryptosporidium* a été classé au cinquième rang des parasites d'origine alimentaire à prendre en compte prioritairement (7).

L'oocyste, qui est la forme infectante du parasite, possède une paroi épaisse permettant sa survie prolongée dans l'environnement et sa résistance aux produits de désinfection usuels, dont l'eau de Javel (chlore). La résistance des oocystes de *Cryptosporidium* dans l'eau et dans l'environnement, l'absence de traitement et de vaccination spécifiques chez les humains et les animaux, ainsi que les implications socio-économiques de la cryptosporidiose, ont conduit l'OMS à inclure cette parasitose dans la liste des maladies négligées (8).

Depuis l'émergence de *Cryptosporidium* liée à la pandémie de SIDA et l'épidémie de Milwaukee, les études de ce parasite se sont multipliées sous la forte impulsion des industriels de l'eau afin de mieux comprendre sa biologie, de développer des méthodes de détection, de définir une stratégie de prévention et de mettre au point un traitement efficace. En effet, la cryptosporidiose est également une pathologie fréquente chez les jeunes enfants et récemment, les résultats du *Global Enteric Multicenter Study* (GEMS) ont montré que *Cryptosporidium* est l'une des principales étiologies des diarrhées (modérées à sévères) et la deuxième cause de mortalité par diarrhée après les rotavirus chez les nourrissons (9, 10).

Cycle biologique

Cryptosporidium est un protozoaire intracellulaire qui infecte l'épithélium gastro-intestinal de nombreux vertébrés. Son cycle de vie est réalisé chez un seul hôte (parasite monoxène) et débute par l'ingestion d'oocystes sporulés contenant quatre sporozoïtes (Figure 1). Une fois dans le tractus gastro-intestinal, ces oocystes subissent un « désenkystement » qui libère les sporozoïtes. Plusieurs facteurs semblent favoriser ce phénomène, tels que la température, le pH, le CO₂, les enzymes pancréatiques et les sels biliaires. Certains facteurs dérivés des parasites comme la sérine, la protéase cystine, l'arginine aminopeptidase, la phospholipase sécrétoire A2 et les molécules associées à la synthèse des protéines, y compris les protéines associées aux ribosomes et aux chocs thermiques, sont impliqués dans le déclenchement du processus de désenkystement.

Une fois les sporozoïtes libérés dans la lumière intestinale, ceux-ci pénètrent les cellules épithéliales (11). Leur premier contact a lieu tout d'abord avec la couche muqueuse recouvrant l'épithélium intestinal. Cependant, le mécanisme par lequel ils franchissent cette barrière n'est pas encore clarifié. Il pourrait être dû à des protéases sécrétées par *Cryptosporidium* ou, plus simplement, à un phénomène mécanique. Toutefois, leur attachement aux cellules épithéliales dépend d'une variété de molécules exprimées à leur surface qui peuvent se lier au(x) récepteur(s) des cellules hôtes ou aux structures de surface (11). Les sporozoïtes sont ensuite intériorisés dans une structure bimembranaire, la vacuole parasitophore. Cette structure a une localisation unique au niveau apical de la cellule hôte et est considérée comme intramembranaire mais extracytoplasmique. À l'intérieur de la vacuole parasitophore, le sporozoïte se développe en trophozoïte. Ce dernier entre dans une reproduction asexuée pour former un méronte de type I dont la division génère des cellules filles, appelées mérozoïtes, chacun entouré de sa propre membrane. Les mérontes de type I libèrent ainsi huit mérozoïtes envahissant ensuite les cellules épithéliales voisines. Les mérozoïtes de type I peuvent aussi se développer en un autre méronte de type I en subissant une division asexuée (mérogonie) ou peuvent continuer à se développer pour former des mérontes de type II. Les mérontes de type II produisent quatre mérozoïtes qui se fixent à nouveau aux cellules épithéliales. Par des mécanismes encore inconnus, ces mérozoïtes sont programmés pour se différencier en microgamétocytes ou en macrogamétocytes. Jusqu'à seize microgamètes peuvent être individualisés dans un microgamétocyte. Ces microgamètes finissent par féconder un macrogamétocyte pour former un zygote diploïde qui subit un processus similaire à la méiose (sporogonie), donnant alors naissance à quatre sporozoïtes haploïdes dans un oocyste (oocyste sporulé). Les oocystes résultants ont une paroi fine ou épaisse et sont libérés dans la lumière intestinale puis excrétés dans l'environnement pour infecter d'autres hôtes (12).

Taxonomie de *Cryptosporidium*

Une coccidie atypique ou une grégarine ?

Depuis sa découverte, *Cryptosporidium* a été considéré comme une coccidie appartenant au phylum des Apicomplexa. Cependant, de nombreuses caractéristiques du parasite ont mis en doute son appartenance au groupe des Coccidies et ont conduit certains auteurs à le considérer comme une coccidie atypique, plus proche des grégarines. Quelques caractéristiques permettent de le différencier des coccidies traditionnelles : (a) sa forme infectante est l'oocyste sporulé permettant l'auto-infection, ce qui est une stratégie de développement plus complexe ; (b) l'existence d'un organelle d'attachement ; (c) l'absence d'apicoplaste ; (d) sa localisation extracytoplasmique et (e) son insensibilité aux traitements anti-coccidies (13). De plus, une analyse phylogénétique montrait déjà, en 1999, que le

clade composé par les Grégarines et *Cryptosporidium* était séparé des autres Apicomplexa y compris des Coccidies (14). Ceci a été confirmé depuis par d'autres équipes qui ont réussi à mettre en évidence des formes extracellulaires du parasite en cultures cellulaires ou axéniques (15). Le parasite peut donc achever un cycle de développement en absence de la cellule hôte, et il est donc considéré comme une « Grégarine-like » (15). De nos jours, les preuves en faveur de cette hypothèse ne cessent de s'accumuler. Certains auteurs ont apporté des arguments structuraux en décrivant la capacité du parasite à modifier son architecture en fonction de son environnement (16). Grâce notamment à l'utilisation de la microscopie électronique à transmission, il a été observé la présence d'un stade extracellulaire de gamontes-like *in vitro* dans les cultures cellulaires et axéniques, qui serait une forme de trophozoïtes n'ayant pas réussi à pénétrer dans la cellule (16). À la lumière de l'ensemble des descriptions de stades extracellulaires du parasite, une représentation schématique de la formation de l'épimérite (*feeder-organelle*) dans des conditions épicyellulaires et extracellulaires a été proposée (17). D'autres auteurs précisent ou corrigent ce que nous savions de la biologie et du cycle de vie du parasite en soulignant que ce dernier peut également se multiplier sans l'intervention de la cellule épithéliale dans la nature, en milieu aquatique sur des biofilms (15, 18). Plus encore, il a été suggéré que même sur des cultures de cellules HCT8 infectées par *C. parvum*, le parasite semble, au fil du temps, être majoritairement représenté par des formes extracellulaires de trophozoïtes et de mérontes non attachées à la cellule hôte. Il semblerait donc que les deux cycles de vie du parasite, intra et extracellulaire, coexistent (19). Enfin, l'évolution des outils de biologie moléculaire et de phylogénie a permis d'apporter de nouveaux éléments. En effet, Cavalier-Smith, grâce à une analyse phylogénétique des sites hétérogènes de l'ADNr 18S de 122 grégarines et 452 groupes extérieurs, a proposé une nouvelle classification des Grégarines (20). Dans celle-ci, *Cryptosporidium* fait partie de la sous-classe des Cryptogregarina (dont il est le seul représentant à ce jour) au sein de la classe des Gregarinomorpha (20). Cette sous-classe serait composée de parasites épicyellulaires infectant les vertébrés, possédant un *feeder-organelle* mais dépourvu d'apicoplaste (organite de type plaste) (17). À l'heure actuelle, une seule publication, parue en 2016, a officiellement considéré que *Cryptosporidium* est une grégarine (16) et serait le seul parasite appartenant à ce groupe capable d'infecter des vertébrés.

Les espèces de Cryptosporidium

À ce jour, 43 espèces (Tableau I) et génotypes de *Cryptosporidium* ont été identifiés chez les mammifères, les oiseaux, les reptiles, les amphibiens et les poissons. Parmi ces espèces, seules 31 d'entre elles sont considérées comme valides à l'heure actuelle (21-23).

Ce n'est d'ailleurs pas encore le cas de *C. agni*, *C. nascoris*, *C. ducismarci* et *C. pestis*, le plus souvent par manque, voire même, l'absence de données morphologiques, biologiques ou taxonomiques suffisantes, ne permettant donc pas de répondre aux règles définies par l'ICZN (*International Code of Zoological Nomenclature*) (24). Dans le cas plus spécifique de *C. tyzzeri*, certains auteurs avaient suggéré que ce taxon était un « junior synonym » de *C. meleagridis* (22). Cependant, les analyses moléculaires ont permis de les individualiser comme deux espèces indépendantes.

Vingt espèces (Tableau I) et génotypes de *Cryptosporidium* ont été rapportés comme pouvant infecter l'Homme : *C. parvum*, *C. hominis*, *C. meleagridis*, *C. felis*, *C. canis*, *C. ubiquitum*, *C. cuniculus*, *C. viatorum*, *C. erinacei*, *C. fayeri*, *C. scrofarum*, *C. tyzzeri*, *C. andersoni*, *C. suis*, *C. bovis*, *C. xiaoi*, un génotype de cheval, un génotype de mouffette, un génotype de vison et le génotype chipmunk. Il est important de noter que les espèces *C. hominis* et *C. parvum* sont à elles seules, responsables de plus de 90 % des cas de cryptosporidiose humaine (24). Il a également été rapporté, très récemment, que *C. parvum* pouvait être subdivisé en deux sous espèces : *C. parvum anthroponosum* (*C.p.anthroponosum*), qui serait anthroponotique puisqu'elle infecterait presque exclusivement l'Homme, et *C. parvum parvum* (*C.p.parvum*) qui serait plutôt zoonotique infectant également l'Homme mais avant tout les animaux (25).

Cryptosporidium à l'ère post-génomique

Les génomes de *C. parvum* IOWA II, *C. hominis* TU502 et *C. muris* RN66 (disponibles dans la base de données CryptoDB ; <http://cryptodb.org>) ont été séquencés il y a plus d'une décennie. Plus récemment, les génomes d'autres isolats de *C. parvum*, *C. hominis* et d'autres espèces ou génotypes du genre *Cryptosporidium* telles que *C. baileyi*, *C. meleagridis*, *C. andersoni*, *C. tyzzeri*, *C. ubiquitum* et *Cryptosporidium* chipmunk genotype I ont également été séquencés, et les données correspondantes sont disponibles dans CryptoDB. De façon générale, les espèces de *Cryptosporidium* possèdent un génome assez compact par rapport à celui d'autres parasites phylogénétiquement proches tels que les Apicomplexa *Plasmodium falciparum* et *Toxoplasma gondii*. La taille réduite de leur génome est en partie due à l'absence d'apicoplaste ainsi qu'à un métabolisme rationalisé, dépendant en grande partie de l'acquisition de nutriments via son hôte (26).

Cette collection de données génomiques ouvre aujourd'hui le champ à la post-génomique. Pour *C. parvum*, la mise en œuvre d'études de transcriptomique et de protéomique à grande échelle s'est avérée très difficile, principalement en raison de la difficulté d'isoler les stades intracellulaires de multiplication du parasite. Cependant, les progrès récents dans le développement de nouveaux modèles *in vitro* sont très prometteurs dans ce domaine de recherche. À notre connaissance, outre des travaux réalisés en utilisant

des techniques de qRT-PCR (*real-time quantitative reverse transcriptase-PCR*) ou de puces à ADN, seules trois récentes études de RNA-seq (séquençage aléatoire du transcriptome entier) ont été menées chez *C. parvum*. Il s'agit des travaux (a) de Lippuner *et al.* qui ont étudié l'expression des gènes de *C. parvum* dans les sporozoïtes et les stades intracellulaires du parasite en culture ou dans l'épithélium intestinal de veaux infectés par *C. parvum*; (b) de Heo *et al.* sur des organoïdes épithéliaux pulmonaires ou intestinaux humains infectés par le parasite et (c) de Matos *et al.* sur des oocystes, sporozoïtes et des cellules épithéliales MDBK infectées par *C. parvum* depuis 2, 24 et 48 heures (27-29). Dans ce dernier travail (29), les auteurs ont mis en évidence des différences significatives entre les transcriptomes exprimés à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule hôte. Les données transcriptomiques des stades parasitaires intracellulaires indiquent que *Cryptosporidium* est configuré pour des processus biologiques tels que la transcription et la traduction, certainement en relation avec une multiplication asexuée rapide pendant la phase initiale de l'infection. De plus, les gènes significativement surexprimés dans les oocystes sont associés à des fonctions non retrouvées chez d'autres Apicomplexa.

Par ailleurs, il a également été suggéré que *Cryptosporidium* est capable de modifier l'expression génétique des cellules hôtes (30). Ainsi, celle des gènes pro-apoptotiques de l'hôte est réprimée au début de l'infection par le parasite, mais est activée à un stade plus avancé du cycle parasitaire. De plus, des travaux intéressants récemment publiés ont montré que certains transcrits de *C. parvum* peuvent être délivrés sélectivement dans les noyaux des cellules épithéliales de l'hôte pendant l'infection et peuvent moduler la transcription des gènes dans les cellules infectées de l'hôte (31).

Pouvoir pathogène du parasite

La pathophysiologie des diarrhées causées par *Cryptosporidium* est multifactorielle et inclut des facteurs de l'hôte ainsi que du parasite. Cependant, les mécanismes exacts contribuant à la maladie causée par ce parasite ne sont pas totalement élucidés. Le fort pouvoir infectieux de *Cryptosporidium* a été établi à la suite d'études révélant que de très faibles doses du parasite peuvent induire une infection chez l'Homme et certains rongeurs. Chez les patients immunocompétents naïfs vis-à-vis de la cryptosporidiose, la dose infectante est de l'ordre de 10 à 1 000 oocystes selon les isolats (32); celle chez les patients ayant déjà contracté une infection est environ 30 fois plus élevée (33). Ceci explique que la cryptosporidiose se manifeste cliniquement principalement chez les enfants. Cependant il faut préciser que l'infectivité (ID50 : dose infectieuse pour 50 % de la population) du parasite chez l'Homme dépend aussi des isolats et de leur origine géographique.

Auto-résolutive chez les sujets immunocompétents, la maladie devient chronique voire létale chez les personnes immunodéprimées (34). Parmi les étiologies

d'immunodépression impactant la sévérité de la cryptosporidiose, on retrouve principalement les troubles immunosuppresseurs affectant la fonction des lymphocytes T tels que l'infection par le VIH (principalement quand le nombre de lymphocytes CD4⁺ est < 50/mm³), les déficits immunitaires combinés sévères ou le syndrome hyper-IgM lié à l'X.

La multiplication de *Cryptosporidium* dans les entérocytes, au sein de sa vacuole parasitophore, entraîne des perturbations hydroélectriques et une malabsorption intestinale dont le résultat final est une diarrhée. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés comme (a) l'infiltration de la *lamina propria* par les cellules immunitaires de l'hôte (lymphocytes, macrophages et neutrophiles), responsable de diarrhée inflammatoire ; (b) une perméabilité transépithéliale accrue, avec rupture des jonctions inter-cellulaires, atrophie villositaire, hyperplasie des cryptes et mort cellulaire, caractéristiques d'une diarrhée exsudative et (c) une malabsorption due à la perte de l'architecture intestinale, liée à une diarrhée osmotique (35).

Du fait de l'absence d'un modèle de culture continue du parasite et de l'incapacité, jusqu'à récemment, de le transfecter (36, 37), l'étude des facteurs de virulence de *Cryptosporidium* reste parcellaire. Cependant, des méthodes immunologiques et moléculaires ont permis de mettre en évidence certains candidats tels que des protéines impliquées dans le désenkystement des oocystes, la motilité du parasite, son adhérence à la cellule hôte (comme les glycoprotéines de type mucine et les protéines adhésives apparentées à la thrombospondine), l'invasion des cellules épithéliales par les sporozoïtes, la formation de la vacuole parasitophore, la multiplication intracellulaire et les dommages causés aux cellules hôtes (38). Plusieurs molécules, telles que des phospholipases, des protéases et l'hémolysine H4, seraient à l'origine des dommages cellulaires (38). Par ailleurs, *Cryptosporidium* est également capable de moduler l'apoptose des cellules hôtes. Ainsi, le parasite inhibe l'apoptose cellulaire au stade trophozoïte, mais favorise ce processus aux stades sporozoïte et mérozoïte (34).

Épidémiologie de la cryptosporidiose

La cryptosporidiose est aujourd'hui l'une des principales étiologies des diarrhées parasitaires humaines à travers le monde. Du fait de la contamination de l'environnement, il faut différencier l'épidémiologie de la cryptosporidiose dans les pays en voie de développement de celle des pays développés. Dans les premiers, la cryptosporidiose est apparue comme la deuxième cause de mortalité par diarrhée chez les enfants africains et indiens âgés de 12 à 24 mois (9). Dans ces pays, la transmission de la maladie due à *C. parvum* et *C. hominis*, est principalement interhumaine (39). Les facteurs de risque retrouvés sont une densité élevée de population, des modes de vie avec des conditions d'hygiène très précaires, une absence de traitement des eaux usées et le jeune âge. On estime ainsi le

nombre de cas de cryptosporidiose à 7,6 millions par an dans les pays en voie de développement. Dans les pays développés et en particulier en Europe occidentale, cette infection reste sous diagnostiquée et son importance méconnue. Dans les pays où des études ont été réalisées dans la population générale, la prévalence de la cryptosporidiose varie entre 770 cas pour 100 000 habitants en Angleterre à 4 000 cas pour 100 000 habitants aux Pays-Bas. On estime que parmi ces patients, environ un dixième consultera un médecin généraliste et qu'une recherche de *Cryptosporidium* dans les selles sera réalisée chez environ un centième (40).

En France, *Cryptosporidium* est décelé dans 1,2 % des fèces lorsque sa recherche est systématique au cours d'un examen parasitologique des selles. Toutefois dans la grande majorité des cas, cette parasitose reste méconnue des médecins généralistes français et n'est donc pas diagnostiquée. Dans la population immunocompétente française, si la majorité des cas de cryptosporidiose touche les enfants de moins de cinq ans, les cas apparaissant chez des adolescents, voire chez des jeunes adultes, sont de plus en plus nombreux. Ce fait pourrait résulter de l'amélioration des conditions d'hygiène et en particulier du traitement des eaux destinées à la consommation humaine, aboutissant à un premier contact plus tardif avec ce parasite.

Les principaux facteurs de risque de cryptosporidiose identifiés en France sont (a) un contact avec un animal et en particulier un animal de rente, (b) une baignade en eau douce, que ce soit en eau vive ou en piscine et (c) un contact avec un individu infecté (changement de couches d'un enfant malade, par exemple). Il existe, en France comme dans le reste de l'Europe, une nette saisonnalité de l'infection puisque la grande majorité des cas survient en été et au début de l'automne (rapport Centre National de Référence (CNR) Laboratoire Expert Cryptosporidioses, 2018). Elle pourrait être due aux habitudes alimentaires ou aux modes de vie modifiés durant les périodes de congés.

Si en Europe le nombre de cas de cryptosporidiose dus à *C. parvum* est à peu près équivalent à ceux dus à *C. hominis*, cette dernière espèce est en revanche très minoritaire en France puisqu'elle représente moins de 20 % des cas. D'un point de vue moléculaire, la majorité des cas de cryptosporidiose à *C. parvum* sont causés en France, comme dans le reste du monde, par le sous-type IIaA15G2R1, et pour *C. hominis*, par le sous-type IbA10G2. Les vecteurs environnementaux de *Cryptosporidium* pouvant être à l'origine d'infections sont naturellement l'eau du robinet, mais également des végétaux contaminés consommés crus comme des salades ou des condiments (basilique, coriandre).

En dehors des cas sporadiques, des épidémies ont pu être identifiées en France depuis la mise en place, en 2017, du CNR Cryptosporidioses (Directeur : Professeur Favennec ; Laboratoire de parasitologie, Centre Hospitalo-Universitaire Charles Nicolle, Rouen). Ainsi une épidémie de plus de 150 personnes, liée à la contamination de l'eau du

robinet, a été détectée dans le Lot-et-Garonne lors de l'été 2017 et deux autres, également d'origine hydrique, ont été décelées en Guyane en 2017 puis en 2018. La cryptosporidiose peut-être également due à la contamination de produits laitiers, puisqu'une épidémie est survenue dans un collège de Loire-Atlantique, associée à la consommation de fromage blanc au lait cru (rapport CNR Cryptosporidioses, 2018). La cryptosporidiose apparaît donc de plus en plus comme une infection pouvant être d'origine alimentaire.

Chez les patients immunodéprimés, la cryptosporidiose n'est pas spontanément résolutive et est donc plus facilement diagnostiquée. En France, environ une centaine de cas est dépistée chaque année dans cette population vulnérable (41), 50 % des sujets ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide, majoritairement rénale, 25 % étant infectés par le VIH et 25 % souffrant de maladies auto-immunes ou de déficits immunitaires. Le taux de mortalité est de l'ordre de 5 %.

Présentation clinique de la cryptosporidiose

Les manifestations cliniques et la gravité de la cryptosporidiose peuvent varier d'une personne à l'autre en fonction de son état immunitaire (34). Le symptôme principal le plus rapporté reste la diarrhée. D'autres manifestations cliniques telles que des crampes abdominales, des nausées, des vomissements, une perte de poids, de la fièvre, de l'anorexie et de la fatigue ont également été signalés. Chez les individus immunocompétents, la durée des symptômes est en moyenne de 12 jours et ils sont spontanément résolutifs (42). Chez les patients immunodéprimés par différentes causes telles que la malnutrition, l'infection par le VIH ou le cancer, une diminution des lymphocytes T CD4⁺ est associée à un risque accru de développer une cryptosporidiose (43). Dans cette situation, l'infection peut devenir chronique tant que l'immunodépression persiste. La cryptosporidiose peut être mortelle par suite des diarrhées fréquentes et abondantes conduisant à une déshydratation très importante du patient. Des sites extra-intestinaux tels que les voies biliaires, les poumons et le pancréas peuvent être aussi infectés quel que soit le statut immunitaire des sujets infectés. L'infection des voies biliaires peut entraîner une cholangiopathie caractérisée par de la fièvre, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des diarrhées et un ictère (43). Les symptômes de la cryptosporidiose respiratoire peuvent inclure une toux sèche et une dyspnée productive (44).

Certains rapports ont décrit des présentations différentes de la cryptosporidiose chez les sidéens telles que (a) l'infection asymptomatique, (b) l'infection transitoire chez les sujets moins immunodéprimés, (c) l'infection fulminante caractérisée par l'émission quotidienne de plus de 2 L de selles chez les patients dont la numération des lymphocyte T CD4⁺ est < 50/mm³ et (d) l'infection chronique (44). Des troubles gastro-intestinaux récidivants mais

également des manifestations non gastro-intestinales à long terme ont été rapportées en tant que séquelles cliniques de la cryptosporidiose chez les patients immunocompétents (45).

Manifestations cliniques chez l'homme en fonction des espèces du parasite

Les manifestations cliniques peuvent varier selon la nature des espèces infectantes de *Cryptosporidium*, en particulier entre *C. hominis* et *C. parvum*, le premier étant plus virulent (34). Il a été signalé que *C. hominis* est plus souvent associé à des douleurs oculaires et articulaires, des céphalées, et de la fatigue que *C. parvum* (45). Des corrélations ont également été observées entre différents génotypes et sous-génotypes de *Cryptosporidium* et les manifestations cliniques (34). Par exemple, les infections par *C. hominis* sous-type Id, *C. parvum*, *C. canis* ou *C. felis* peuvent être plus sévères chez les personnes atteintes par le VIH/SIDA. Dans ces cas précis, la diarrhée chronique peut se compliquer par un syndrome de dépérissement. Il a également été montré que des infections par *C. meleagridis* peuvent être asymptomatiques et que les personnes colonisées excrètent en général moins d'oocystes que celles infectées par d'autres espèces de *Cryptosporidium*. En outre, avec *C. hominis* sous-type Id, le risque de survenue d'épisodes diarrhéiques est plus élevé qu'avec le sous-type Ib. Le sous-type Ia de *C. hominis* n'a, quant à lui, pas été associé à la diarrhée dans cette étude (46). Des études cliniques chez des volontaires sains ont montré également que différentes souches de *C. parvum* (UCP, Iowa, TAMU) ont des ID50s (dose infectieuse 50 %) distinctes, indiquant des variations dans leur pouvoir infectieux (34).

***Cryptosporidium* et cancer : cause ou conséquence ?**

Depuis plus d'un siècle, les preuves d'un lien entre les infections et le cancer n'ont cessé de s'accumuler (47) et parmi les 352 000 nouveaux cas de cancer recensés en France en 2015, 4,1 % d'entre eux avaient une origine infectieuse (48). Le cas de *Cryptosporidium* est particulièrement intéressant dans la mesure où la démonstration de sa relation avec les cancers gastro-intestinaux a été rapportée non seulement par des études de cas et des études épidémiologiques, mais également à partir d'expérimentations menées *in vivo* comme *in vitro*. Des études épidémiologiques réalisées sur des populations d'âge et de statut immunitaire différents et sur des patients atteints de divers types de cancer ont mis en évidence une prévalence significativement plus élevée de *Cryptosporidium* chez les individus atteints de cancer (49). Il a été suggéré que ce protozoaire serait une cause possible de développement d'un cancer digestif (côlon, pancréas et voies biliaires) chez l'Homme (50). Récemment, une étude polonaise a révélé une prévalence du parasite de 13 % chez des patients atteints de cancers colorectaux alors que celle-ci n'était que de 4 % chez une population contrôle sans cancer colorectal (51). De plus, une étude réalisée au

Liban a permis d'analyser la prévalence du parasite chez des populations de patients auxquels un cancer colorectal avait été diagnostiqué avant tout traitement. Deux autres groupes contrôles ont également été pris en compte, l'un constitué de patients symptomatiques sans lésions cancéreuses et l'autre présentant un cancer gastrique. L'identification du parasite a été réalisée sur les tissus et non dans les selles et a permis de mettre en évidence une prévalence de 21 % chez les patients atteints de cancer colique. Ce taux était significativement plus élevé que celui observé dans les deux populations témoins (respectivement de 6 et 0 %). Cette étude a permis d'associer l'infection par l'espèce *C. parvum* à la pathologie cancéreuse mais également, et pour la première fois, celle par l'espèce *C. hominis* (52). Ces faits ont été confirmés par une autre étude réalisée en Tunisie, établissant une prévalence du parasite proche de 30 % chez les patients atteints de cancer colorectal et la présence des deux espèces *C. parvum* et *C. hominis* (53). Enfin, très récemment, *C. meleagridis* a été observé dans des biopsies coliques d'un patient atteint de cancer (54). À l'heure actuelle, même appuyé par ces études épidémiologiques, le rôle joué par *Cryptosporidium* dans l'induction de tumeurs malignes gastro-intestinales humaines demeure incertain au regard de son caractère opportuniste.

L'hypothèse d'une induction d'un cancer par *Cryptosporidium* est également renforcée par des preuves expérimentales. En effet, des souris SCID (*Severe Combined Immunodeficiency*) infectées par *C. parvum* développent, 45 jours après infection, des néoplasies intraépithéliales et des adénocarcinomes gastro-intestinaux, même avec de très faibles inocula (50). Ces lésions sont induites par toutes les souches de *C. parvum* testées et évoluent vers des adénocarcinomes invasifs atteignant les couches les plus externes des tissus (50). De plus, la mise au point d'un système de culture 3D d'explants entériques a non seulement permis de cultiver *C. parvum* pendant au moins 27 jours mais aussi de mettre en évidence, déjà à ce stade de l'infection, la présence de lésions néoplasiques de bas grade (55). Ce travail représente la première tentative réussie de développement *in vitro* d'une néoplasie colique induite par un parasite.

De manière générale, les infections peuvent conduire au développement de cancer par diverses voies. Certains agents agissent directement sur les gènes pour induire une prolifération cellulaire, d'autres causent des inflammations chroniques ou agiraient sur le système immunitaire en l'empêchant de détruire les cellules tumorales. Concernant *Cryptosporidium*, les mécanismes par lesquels il induirait le cancer ne sont pas encore élucidés. Cependant, des travaux récents montrent que des altérations de la voie de signalisation Wnt et du cytosquelette semblent être des événements majeurs lors du développement des lésions néoplasiques chez la souris (56). D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre le processus de cancérogénèse induit par *C. parvum*.

Diagnostic de la cryptosporidiose

Le diagnostic précis de l'infection par *Cryptosporidium* est essentiel pour son contrôle et pour la compréhension de son épidémiologie. Les symptômes de la cryptosporidiose n'étant pas assez spécifiques pour permettre de les distinguer de ceux causés par les agents de gastro-entérite d'origine bactérienne, virale ou parasitaire, il est donc nécessaire de recourir à différentes techniques de diagnostic parasitologique ou biologique (Tableau II).

Ainsi, l'examen microscopique est utile pour rechercher la présence d'oocystes dans les différents types d'échantillons biologiques (selles, liquide d'aspiration duodénale, biopsie, liquide de lavage broncho-alvéolaire, etc.). Cependant, ils ne sont pas facilement identifiables lors d'un examen parasitologique classique et une recherche en utilisant des techniques de coloration spécifiques est conseillée pour l'observation microscopique. Par conséquent, le clinicien doit faire une prescription spécifique (57). Plusieurs techniques de coloration appliquée sur des frottis obtenus directement ou après concentration des produits biologiques permettent de détecter *Cryptosporidium* et celle de référence est la coloration de Ziehl-Neelsen modifiée : les oocystes sont colorés en rouge par la carbo-fuchsine alors que les selles apparaissent en vert ou en bleu par contre-coloration avec le vert malachite (Figure 2) (57). Cependant, d'autres techniques de coloration (fluorescentes ou non) sont disponibles parmi lesquelles la technique de Heine, qui repose sur les propriétés réfringentes des oocystes, apparaît bien plus rapide et sensible que la coloration de Ziehl-Neelsen, suggérant ainsi une évolution probable de la technique de référence microscopique (Figure 2). De plus, l'hématoxyline et l'éosine peuvent être utilisés pour la confirmation histologique du diagnostic lorsque des biopsies sont disponibles.

Des techniques immunologiques ont aussi été développées pour le diagnostic de *Cryptosporidium*. Une capture de copro-antigènes est possible par la technique ELISA ainsi qu'un marquage des cryptosporidies par un anticorps spécifique couplé à un fluorochrome (Figure 2). Toutefois, l'avènement des techniques moléculaires (PCR nichée ou PCR quantitative en temps réel, PCR-RFLP, analyse microsatellite...) a permis d'obtenir une meilleure sensibilité diagnostique et d'identifier les différentes espèces et divers sous-types de *Cryptosporidium* (58). La quantité et la qualité de l'échantillon biologique analysé ainsi que l'abondance des oocystes ou d'antigènes sont naturellement des facteurs déterminant le succès de la détection. Pour un diagnostic précis, plusieurs examens d'échantillons sont nécessaires, en particulier dans le cas d'infections subcliniques. Les oocystes étant excrétés par intermittence, l'idéal est d'examiner si possible trois échantillons de fèces collectés un jour sur deux.

Traitement et nécessité de développement de molécules efficaces

Les médicaments utilisés contre les protozoaires apicomplexes se sont révélés inefficaces contre *Cryptosporidium* peut être en raison de la localisation particulière du parasite dans la vacuole parasitophore. Les voies d'absorption des nutriments et des médicaments par *Cryptosporidium* sont encore mal connues, mais l'activité des médicaments anti-cryptosporidiens peut dépendre de leur transport directement à travers la membrane de la cellule hôte à partir de la lumière intestinale ou indirectement via le cytoplasme de cette cellule (59). Chez les patients atteints de SIDA bénéficiant d'un traitement antirétroviral, le risque de cryptosporidiose a été diminué de près de 96 % par l'utilisation d'inhibiteurs de protéase du VIH (indinavir, saquinavir et ritonavir) qui exercent une activité anticryptosporidienne (60).

Le médicament anticryptosporidien idéal devrait être peu coûteux, sûr, administré au plus pendant 7 jours, disponible par voie orale avec une formulation spécifique pour les enfants en bas âge (0 à 24 mois) (61). En outre, il devrait inhiber à la fois *C. parvum* et *C. hominis* chez le patient immunodéprimé et l'enfant malnutri. Bien que son administration par voie orale soit souhaitable pour traiter une cryptosporidiose intestinale, il n'est pas clairement établi qu'une bonne biodisponibilité intestinale ou systémique du médicament devrait être privilégiée.

Médicaments actuellement disponibles contre la cryptosporidiose

Actuellement, un seul médicament, le nitazoxanide (NTZ), chef de file de la famille des thiazolides, a été validé aux États-Unis par la *Food and Drug Administration* avec comme indication, le traitement de la cryptosporidiose de l'immunocompétent, et n'est pas loin d'être l'anticryptosporidien idéal. Des essais cliniques randomisés ont montré des taux de guérison clinique et parasitologique (jusqu'à 93 %) significativement plus élevés comparés à ceux d'un placebo (30-40 %) chez les adultes immunocompétents et les enfants âgés de plus d'un an traités par 3 jours de NTZ (62). Au cours des 20 dernières années, ont été accumulées des données concernant la sécurité et l'efficacité du NTZ chez des sujets immunocompétents infectés. Plus de 70 millions de personnes ont été traitées par ce médicament en Amérique du Nord et du Sud sans aucun événement indésirable significatif signalé. Le NTZ n'inhibe pas de façon significative les enzymes du cytochrome P450, ne provoquant aucune interaction médicamenteuse ni aucune interférence avec la warfarine. Aucune cardiotoxicité n'a été observée chez des volontaires sains et le NTZ n'est ni embryotoxique, ni tératogène chez le rat et le lapin. En revanche, le NTZ ne s'est pas avéré plus efficace que le placebo chez les patients atteints de SIDA, et chez des enfants malnutris, malgré une diminution de la mortalité liée à la parasitose (18 % du groupe placebo sont décédés au huitième jour du traitement *versus* 0 % du groupe traité), le NTZ n'a guéri que 56 % d'entre eux (63). D'autres médicaments disponibles ont été utilisés mais n'ont pas

été validés pour le traitement de la cryptosporidiose. La paromomycine est un aminoglycoside oral, non résorbé par la muqueuse, qui reste donc concentré dans la lumière intestinale. Son administration à des patients infectés par le VIH n'a pas révélé une efficacité contre *Cryptosporidium* significativement différente de celle d'un placebo (64). L'azithromycine est un antibiotique macrolide dont l'association avec le NTZ a permis l'amélioration des symptômes diarrhéiques chez les porcelets gnotobiotiques infectés par *C. hominis* sans toutefois inhiber complètement l'excrétion des oocystes (65). Cette association est assez couramment utilisée en cas de cryptosporidiose chez les patients immunodéprimés sans qu'un réel avantage ait pu être clairement démontré (66).

Nouvelle indication pour des médicaments existants

Chez *Cryptosporidium*, il n'existe pas de synthèse endogène d'isopentényl-pyrophosphate (IPP), précurseur des isoprénoïdes impliqués dans divers processus cellulaires essentiels pour le parasite. De ce fait, le parasite ne peut qu'utiliser l'IPP de l'hôte. Les statines, notamment l'itavastatine et l'atorvastatine, inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase humaine et donc de la synthèse des isoprénoïdes, bloquent ainsi la croissance de *C. parvum*. Les statines sont largement utilisées en médecine humaine pour réduire la cholestérolémie et peuvent donc interférer avec la production de lipides essentiels pour *Cryptosporidium* (67). Il a de plus été démontré que l'atorvastatine avait une activité synergique avec le NTZ tant au niveau de l'excrétion des oocystes que de l'amélioration des altérations histologiques chez des souris immunodéprimées par la dexaméthasone infectées par le parasite (68). La clofazimine, un médicament essentiel de l'OMS pour le traitement de la lèpre, a été identifiée après un criblage systématique de nombreuses molécules, comme étant très active contre *Cryptosporidium in vitro* et *in vivo* dans un modèle de souris « IFN- γ KO » (69). Un essai contrôlé randomisé (ClinicalTrials.gov NCT03341767) chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par *Cryptosporidium* est en cours. La même étude a révélé que la vectorisation de la clofazimine, faiblement soluble, avec des nanoparticules améliorait son efficacité (69).

Nouvelles cibles et médicaments en développement

Le criblage de composés issues de la « Malaria Box » a révélé qu'un composé dérivé de la pipérazine, le MMV665917, était très actif contre *C. hominis* et *C. parvum*. MMV665917, dont la cible parasitaire est inconnue, s'est avérée très efficace dans un modèle d'infection aiguë chez la souris IFN- γ KO et d'infection chronique chez des souris NOD SCID Gamma. Une action parasiticide de cette molécule, contrairement à la paromomycine, au NTZ et à la clofazimine, est suggérée par les données *in vitro* (70). En l'absence d'un système immunitaire compétent, l'efficacité d'une molécule anti-

cryptosporidienne pourrait dépendre de cette activité parasiticide. L'activité parasitostatique du NTZ pourrait en partie expliquer son inefficacité en cas d'immunodépression profonde. Les protéines kinases dépendantes du calcium sont essentielles au parasite au cours des processus d'invasion de la cellule hôte. Des inhibiteurs de protéine kinases (BKI pour *bumped kinase inhibitors*) ont été développés et certains d'entre eux ont permis de diminuer la diarrhée chez les veaux infectés et ont réduit la charge parasitaire et la sévérité de la maladie dans le modèle de porcelet gnotobiotique infecté par *C. hominis*. L'efficacité *in vivo* de ces inhibiteurs est corrélée à leurs concentrations intestinales (71). Le criblage de pyrazolopyridines, connues pour inhiber PI(4)K8, une lipide kinase de *Plasmodium*, a conduit à l'identification de KDU731 qui bloque l'activité enzymatique de PI4K de *Cryptosporidium*. Le KDU731, dont l'évaluation préclinique est en cours, et réduit considérablement l'excrétion des oocystes chez les souris IFN- γ KO infectées avec une disparition intestinale complète des parasites. Enfin, l'administration de KDU731 à des veaux a notablement diminué l'excrétion des oocystes et la diarrhée dans les 3 jours suivant le traitement (72). Une autre voie essentielle pour *Cryptosporidium* est la synthèse des purines et huit inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogenase de *C. parvum*, qui est nécessaire pour convertir l'adénosine en guanine, se sont avérés efficaces dans un modèle de souris IL-12 KO. Parmi ceux-ci, le P131 administré quotidiennement pendant 3 jours a donné de meilleurs résultats que la paromomycine (73).

Cryptosporidiose extra-intestinale

En cas de cryptosporidiose extra-intestinale, des médicaments agissant sur tous les sites d'infection et ayant une biodisponibilité systémique seraient nécessaires. L'association d'atorvastatine et de NTZ a montré une amélioration notable des hémorragies et de l'inflammation interstitielle pulmonaire par rapport à celle obtenue avec chacune des molécules (68). La sévérité des signes cliniques pourraient justifier une thérapie spécifique par voie parentérale et l'aminoxanide (RM-5061), un nouveau dérivé d'amino-ester thiazolide et première forme soluble de NTZ, va être évaluée dans une étude clinique de phase I et pourrait être candidat pour le premier traitement injectable de la cryptosporidiose (74). Finalement, pour tous ces composés qui ont déjà prouvé leur efficacité dans des modèles animaux, le défi consiste maintenant à sélectionner les meilleurs candidats pour des études cliniques.

Prévention de la cryptosporidiose

Les options thérapeutiques pour prévenir et traiter la cryptosporidiose étant limitées, les moyens pour combattre la maladie reposent essentiellement sur la lutte contre le péril fécal : l'éducation sanitaire reste donc la principale mesure préventive. Individuellement, la

prévention consiste à réduire l'exposition au parasite en respectant des règles d'hygiène et en évitant l'ingestion d'eau ou d'aliments pouvant être souillés par des matières fécales (Tableau III). Il est fondamental de se laver les mains avec de l'eau et du savon aussi souvent que nécessaire, après passage aux toilettes, après avoir changé une couche, après un contact avec des animaux, après avoir jardiné ou avant de manipuler et de consommer des aliments. Il faut éviter le contact avec des individus malades ainsi que les jeunes animaux (veaux notamment), *a fortiori* s'ils sont diarrhéiques. Il est nécessaire, avant leur consommation, de laver à l'eau potable tout fruit et légume pouvant être souillé par de la terre, des selles ou encore par de l'eau d'arrosage ou d'irrigation provenant d'une ressource hydrique contaminée. Il est aussi préconisé d'éviter la consommation de coquillages crus si ceux-ci sont en provenance d'un lieu non identifié ou non autorisé (pêche à pied familiale par exemple). Il est recommandé de boire uniquement de l'eau connue pour ne pas être contaminée et d'éviter l'absorption d'eau de surface susceptible d'être souillée par des fèces d'animaux (pour les randonneurs et campeurs). En cas d'incertitude, il faut faire bouillir l'eau, y compris celle qui est utilisée pour se rincer les dents ou pour laver les aliments. De façon générale, il est conseillé d'éviter les bains en dehors des endroits prévus à cet effet et qui font l'objet de contrôles microbiologiques, d'avaler de l'eau lors des baignades en rivière, dans un lac ou même en piscine en raison de la grande résistance au chlore des oocystes de *Cryptosporidium*. Il est donc préconisé aux personnes ayant contractées une cryptosporidiose dans les 15 jours précédents de ne pas se baigner dans des eaux de loisirs.

Cryptosporidium peut infecter n'importe quel individu mais certaines personnes sont plus vulnérables ou plus exposées au risque. Chez les sujets fortement immunodéprimés, la prévention conduit à recommander exclusivement l'ingestion d'eau embouteillée et à déconseiller la consommation de glaçons préparés avec de l'eau du robinet. Il leur est préconisé de cuire ou d'éplucher les fruits et légumes et de ne pas consommer de lait et de jus de fruits non pasteurisés. Certains individus, de par leur profession, sont soumis à un risque de forte exposition comme les personnels travaillant dans les centres de soins, les crèches, les élevages, les abattoirs ou dans l'assainissement des eaux usées. La formation et l'information du personnel doit faire partie d'un plan de gestion du risque infectieux qui doit prévoir le port de protections individuelles (gants, blouses) et des procédures spécifiques (nettoyage, désinfection, gestion des déchets...). Dans les centres de soins et les élevages, il paraît préférable d'isoler les individus ou animaux malades afin d'enrayer la dynamique de transmission et ainsi éviter l'infection d'autres sujets potentiellement réceptifs.

La prévention collective consiste à contrôler et à protéger les ressources d'eau destinée à la consommation humaine de toute contamination fécale et à s'assurer de la protection et de l'intégrité des réseaux de distribution ainsi que de la qualité de l'eau

distribuée. La prévention de la contamination environnementale par des excréta d'origine humaine repose sur la maîtrise des rejets d'eaux en sortie de stations d'épuration ainsi que sur celle de l'épandage des boues qui y sont produites. Il en va de même pour le stockage et le traitement des effluents d'élevage qui doivent se faire en respect de la réglementation en vigueur. La prévention collective du risque lié à la contamination des aliments repose avant tout sur l'application des réglementations existantes sur la protection des zones de production.

Conclusion

La cryptosporidiose est considérée comme l'une des principales causes de diarrhées parasitaires chez l'Homme. Elle touche autant les personnes immunocompétentes que celles immunodéprimées, mais l'infection s'avère en général plus sévère chez ces dernières ainsi que chez les enfants de moins de 5 ans. Les oocystes du parasite peuvent survivre très longtemps dans l'environnement et résistent à la plupart des désinfectants, rendant difficile leur élimination. Les données de prévalence sont encore sous-estimées en raison de l'absence de symptômes pathognomoniques et d'un manque d'outils de laboratoire dans les panels de diagnostic en routine. Des manifestations cliniques distinctes ont été observées selon les espèces, génotypes et sous-types de *Cryptosporidium*. Les signes et symptômes dépendent également de l'état nutritionnel et immunitaire de l'hôte et des facteurs de virulence du parasite. De nouvelles études recourant à des approches moléculaires sont nécessaires pour mieux caractériser la pathogénèse de l'infection. L'ensemble des données, expérimentales chez l'animal et clinico-épidémiologiques chez l'Homme, suggère fortement que le spectre de pathogénicité de *Cryptosporidium* comporte un pouvoir carcinogène qui s'exprime dans le tractus gastro-intestinal de mammifères immunodéprimés et probablement de l'Homme. Malgré l'importance que semble avoir cet agent infectieux en santé humaine et animale et le nombre croissant de preuves de son lien avec la pathologie cancéreuse, l'intérêt de la communauté scientifique pour son rôle et pour l'étude des mécanismes par lesquels il induirait le développement de cancer reste insuffisant. Or nous savons aujourd'hui qu'un bon nombre de cancers pourrait être évité simplement en prévenant les infections. Plusieurs méthodes de détection du parasite sont disponibles même si l'infection reste largement sous-diagnostiquée et l'examen microscopique des selles peut être considéré comme le moyen le plus simple à réaliser, peu onéreux et ayant de bonnes performances. Dans les milieux aux faibles ressources, où les taux d'infections mixtes sont élevés, la mise en place de méthodes de diagnostic quantitatif serait prioritaire. Les options de traitement de la cryptosporidiose sont limitées et de nouvelles alternatives sont donc nécessaires. De plus, les efforts visant à trouver de nouveaux traitements doivent répondre aux besoins cliniques, principalement ceux des patients immunodéprimés et des enfants malnutris pour lesquels

l'efficacité du NTZ reste limitée. Quoiqu'il en soit, la prévention pour réduire les facteurs de risque reste une voie d'intervention majeure. À l'heure actuelle, des outils nécessaires pour poursuivre des études génomiques et post-génomiques sont disponibles et permettront, à n'en pas douter, non seulement d'apporter des connaissances supplémentaires sur la biologie de *Cryptosporidium*, mais également d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour lutter contre ce parasite. La disponibilité et l'analyse des différents génomes de *Cryptosporidium* offrent aussi des perspectives d'études sans précédent sur la biologie de ces parasites, leur spécificité d'hôte, leur pathogénicité, leur évolution et leur virulence. Pourtant, les études de génomique comparative de *Cryptosporidium*, pour lequel il n'existe toujours pas de système de culture continue, restent à ce jour assez limitées. Très certainement, la démocratisation du séquençage à haut débit d'acides nucléïques et les nouveaux outils ciblés d'édition du génome comme CRISPR/Cas9 (35, 36), permettront de stimuler les recherches sur ce parasite, de confirmer les résultats de ces analyses génomiques et d'aborder l'analyse fonctionnelle des gènes d'intérêt du parasite ainsi découverts.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Tzipori S, Widmer G. A hundred-year retrospective on cryptosporidiosis. *Trends Parasitol* 2008 ; **24** : 184-9.
- (2) Baldursson S, Karanis P. Waterborne transmission of protozoan parasites: review of worldwide outbreaks—an update 2004–2010. *Water Res* 2011 ; **45** : 6603-14.
- (3) Ramirez NE, Ward LA, Sreevatsan S. A review of the biology and epidemiology of cryptosporidiosis in humans and animals. *Microbes Infect* 2004 ; **6** : 773-85.
- (4) Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA, Peterson DE, *et al.* A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 1994 ; **331** : 161-7.
- (5) Smith A, Reacher M, Smerdon W, Adak GK, Nichols G, Chalmers RM. Outbreaks of waterborne infectious intestinal disease in England and Wales, 1992-2003. *Epidemiol Infect* 2006 ; **134** : 1141-9.
- (6) Beaudreau P, de Valk H, Vaillant V, Mannschott C, Tillier C, Mouly D, *et al.* Lessons learned from ten investigations of waterborne gastroenteritis outbreaks, France, 1998-2006. *J Water Health* 2008 ; **6** : 491-5.
- (7) Bouwknecht M, Devleeschauwer B, Graham H, Robertson LJ, van der Giessen JW ; The Euro-Fbp Workshop Participants. Prioritisation of food-borne parasites in Europe, 2016. *Eurosurveillance* 2018 ; **23** : pii=17-00161.
- (8) Savioli L, Smith H, Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the 'Neglected Diseases Initiative'. *Trends Parasitol* 2006 ; **22** : 203-8.
- (9) Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, *et al.* Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet* 2013 ; **382** : 209-22.
- (10) Delahoy MJ, Omere R, Ayers TL, Schilling KA, Blackstock AJ, Ochieng JB, *et al.* Clinical, environmental, and behavioral characteristics associated with *Cryptosporidium* infection among children with moderate-to-severe diarrhea in rural western Kenya, 2008-2012: the Global Enteric Multicenter Study (GEMS). *PLoS Negl Trop Dis* 2018 ; **12** : e0006640.
- (11) Lendner M, Dauschies A. *Cryptosporidium* infections: molecular advances. *Parasitology* 2014 ; **141** : 1511-32.
- (12) O'Hara SP, Chen XM. The cell biology of *Cryptosporidium* infection. *Microbes Infect* 2011 ; **13** : 721-30.

- (13) Barta JR, Thompson RC. What is *Cryptosporidium*? Reappraising its biology and phylogenetic affinities. *Trends Parasitol* 2006 ; **22** : 463-8.
- (14) Carreno RA, Matrin DS, Barta JR. *Cryptosporidium* is more closely related to the gregarines than to coccidia as shown by phylogenetic analysis of apicomplexan parasites inferred using small-subunit ribosomal RNA gene sequences. *Parasitol Res* 1999 ; **85** : 899-904.
- (15) Aldeyarbi HM, Karanis P. The fine structure of sexual stage development and sporogony of *Cryptosporidium parvum* in cell-free culture. *Parasitology* 2016 ; **143** : 749-61.
- (16) Ryan U, Paparini A, Monis P, Hijjawi N. It's official - *Cryptosporidium* is a gregarine: what are the implications for the water industry? *Water Res* 2016 ; **105** : 305-13.
- (17) Clode PL, Koh WH, Thompson RC. Life without a host cell: what is *Cryptosporidium*? *Trends Parasitol* 2015 ; **31** : 614-24.
- (18) Koh W, Thompson A, Edwards H, Monis P, Clode PL. Extracellular excystation and development of *Cryptosporidium*: tracing the fate of oocysts within *Pseudomonas* aquatic biofilm systems. *BMC Microbiol* 2014 ; **14** : 281.
- (19) Borowski H, Thompson RC, Armstrong T, Clode PL. Morphological characterization of *Cryptosporidium parvum* life-cycle stages in an *in vitro* model system. *Parasitology* 2010 ; **137** : 13-26.
- (20) Cavalier-Smith T. Gregarine site-heterogeneous 18S rDNA trees, revision of gregarine higher classification, and the evolutionary diversification of Sporozoa. *Eur J Protistol* 2014 ; **50** : 472-95.
- (21) Squire SA, Ryan U. *Cryptosporidium* and *Giardia* in Africa: current and future challenges. *Parasit Vectors* 2017 ; **10** : 195.
- (22) Šlapeta J. Cryptosporidiosis and *Cryptosporidium* species in animals and humans: a thirty colour rainbow? *Int J Parasitol* 2013 ; **43** : 957-70.
- (23) Zahedi A, Monis P, Aucote S, King B, Paparini A, Jian F, *et al.* Zoonotic *Cryptosporidium* species in animals inhabiting Sydney water catchments. *PLoS One* 2016 ; **11** : e0168169.
- (24) Ryan U, Fayer R, Xiao L. *Cryptosporidium* species in humans and animals: current understanding and research needs. *Parasitology* 2014 ; **141** : 1667-85.
- (25) Nader JL, Mathers TC, Ward BJ, Pachebat JA, Swain MT, Robinson G, *et al.* Evolutionary genomics of anthroponosis in *Cryptosporidium*. *Nat Microbiol* 2019 ; **4** : 826-36.
- (26) Abrahamsen MS, Templeton TJ, Enomoto S, Abrahante JE, Zhu G, Lancto CA, *et al.*

- Complete genome sequence of the apicomplexan, *Cryptosporidium parvum*. *Science* 2004 ; **304** : 441-5.
- (27) Lippuner C, Ramakrishnan C, Basso WU, Schmid MW, Okoniewski M, Smith NC, *et al.* RNA-Seq analysis during the life cycle of *Cryptosporidium parvum* reveals significant differential gene expression between proliferating stages in the intestine and infectious sporozoites. *Int J Parasitol* 2018 ; **48** : 413-22.
- (28) Heo I, Dutta D, Schaefer DA, Lakobachvili N, Artegiani B, Sachs N, *et al.* Modelling *Cryptosporidium* infection in human small intestinal and lung organoids. *Nat Microbiol* 2018 ; **3** : 814-23.
- (29) Matos LV, McEvoy J, Tzipori S, Bresciani KD, Widmer G. The transcriptome of *Cryptosporidium* oocysts and intracellular stages. *Sci Rep* 2019 ; **9** : 7856.
- (30) Mele R, Gomez Morales MA, Tosini F, Pozio E. *Cryptosporidium parvum* at different developmental stages modulates host cell apoptosis in vitro. *Infect Immun* 2004 ; **72** : 6061-7.
- (31) Ming Z, Gong AY, Wang Y, Zhang XT, Li M, Dolata CE, *et al.* Trans-suppression of defense *DEFB1* gene in intestinal epithelial cells following *Cryptosporidium parvum* infection is associated with host delivery of parasite Cdg7_FLc_1000 RNA. *Parasitol Res* 2018 ; **117** : 831-40.
- (32) Okhuysen PC, Chappell CL, Crabb JH, Sterling CR, DuPont HL. Virulence of three distinct *Cryptosporidium parvum* isolates for healthy adults. *J Infect Dis* 1999 ; **180** : 1275-81.
- (33) Chappell CL, Okhuysen PC, Langer-Curry R, Widmer G, Akiyoshi DE, Tanriverdi S, *et al.* *Cryptosporidium hominis*: experimental challenge of healthy adults. *Am J Trop Med Hyg* 2006 ; **75** : 851-7.
- (34) Certad G, Viscogliosi E, Chabé M, Cacciò SM. Pathogenic mechanisms of *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Trends Parasitol* 2017 ; **33** : 561-76.
- (35) Di Genova BM, Tonelli RR. Infection strategies of intestinal parasite pathogens and host cell responses. *Front Microbiol* 2016 ; **7** : 256.
- (36) Vinayak S, Pawlowic MC, Sateriale A, Brooks CF, Studstill CJ, Bar-Peled Y, *et al.* Genetic modification of the diarrheal pathogen *Cryptosporidium parvum*. *Nature* 2015 ; **523** : 477-80.
- (37) Sateriale A, Šlapeta J, Baptista R, Engiles JB, Gullicksrud JA, Herbert GT, *et al.* A genetically, natural mouse model of cryptosporidiosis offers insights into host protective immunity. *Cell Host Microbe* 2019 ; **26** : 135-46.
- (38) Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. *Cryptosporidium* pathogenicity and

- virulence. *Clin Microbiol Rev* 2013 ; **26** : 115-34.
- (39) King P, Tyler KM, Hunter PR. Anthroponotic transmission of *Cryptosporidium parvum* predominates in countries with poorer sanitation: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors* 2019 ; **12** : 16.
- (40) Cacciò SM, Chalmers RM. Human cryptosporidiosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2016 ; **22** : 471-80.
- (41) Costa D, Razakandrainibe R, Sautour M, Valot S, Basmaciyan L, Gargala G, *et al.* Human cryptosporidiosis in immunodeficient patients in France (2015-2017). *Exp Parasitol* 2018 ; **192** : 108-12.
- (42) Ripert C, Guyot K. Cryptosporidioses. In *Épidémiologie des maladies parasitaires -Vol III- "Opportunistes"*, C. Ripert (Ed). *Éditions Médicales Internationales Cachan* : 2003 ; 269-97.
- (43) Marcos LA, Gotuzzo E. Intestinal protozoan infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis* 2013 ; **26** : 295-301.
- (44) Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2002 ; **15** : 145-54.
- (45) Lilja M, Widerström M, Lindh J. Persisting post-infection symptoms 2 years after a large waterborne outbreak of *Cryptosporidium hominis* in northern Sweden. *BMC Res Notes* 2018 ; **11** : 625.
- (46) Cama VA, Ross JM, Crawford S, Kawai V, Chavez-Valdez R, Vargas D, *et al.* Differences in clinical manifestations among *Cryptosporidium* species and subtypes in HIV-infected persons. *J Infect Dis* 2007 ; **196** : 684-91.
- (47) Jacqueline C, Tasiemski A, Sorci G, Ujvari B, Maachi F, Missé D, *et al.* Infections and cancer: the 'fifty shades of immunity' hypothesis. *BMC Cancer* 2017 ; **17** : 257.
- (48) Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Mégraud F, Plummer M, *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018 ; **33** : 263-74.
- (49) Hassanein SM, Abd-El-Latif MM, Hassanin OM, Abd-El-Latif LM, Ramadan NI. *Cryptosporidium* gastroenteritis in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia: magnitude of the problem. *Infection* 2012 ; **40** : 279-84.
- (50) Benamrouz S, Conseil V, Creusy C, Calderon E, Dei-Cas E, Certad G. Parasites and malignancies, a review, with emphasis on digestive cancer induced by *Cryptosporidium parvum* (Alveolata: Apicomplexa). *Parasite* 2012 ; **19** : 101-15.
- (51) Sulżyc-Bielicka V, Kołodziejczyk L, Jaczewska S, Bielicki D, Safranow K, Bielicki P, *et*

- al.* Colorectal cancer and *Cryptosporidium* spp. infection. *PLoS One* 2018 ; **13** : e0195834.
- (52) Osman M, Benamrouz S, Guyot K, Baydoun M, Fréalle E, Chabé M, *et al.* High association of *Cryptosporidium* spp. infection with colon adenocarcinoma in Lebanese patients. *PLoS One* 2017 ; **12** : e0189422.
- (53) Essid R, Menotti J, Hanen C, Aoun K, Bouratbine A. Genetic diversity of *Cryptosporidium* isolates from human populations in an urban area of Northern Tunisia. *Infect Genet Evol* 2018 ; **58** : 237-42.
- (54) Kopacz Ż, Kváč M, Karpiński P, Hendrich AB, Szaśiadek MM, Leszczyński P, *et al.* The first evidence of *Cryptosporidium meleagridis* infection in a colon adenocarcinoma from an immunocompetent patient. *Front Cell Infect Microbiol* 2019 ; **9** : 35.
- (55) Baydoun M, Vanneste SB, Creusy C, Guyot K, Gantois N, Chabé M, *et al.* Three-dimensional (3D) culture of adult murine colon as an *in vitro* model of cryptosporidiosis: proof of concept. *Sci Rep* 2017 ; **7** : 17288.
- (56) Benamrouz S, Conseil V, Chabé M, Praet M, Audebert C, Blervaque R, *et al.* *Cryptosporidium parvum*-induced ileo-caecal adenocarcinoma and Wnt signaling in a mouse model. *Dis Model Mech* 2014 ; **7** : 693-700.
- (57) Guyot K, Sarfati C, Derouin F. Actualités sur l'épidémiologie et le diagnostic de la cryptosporidiose. *Feuill Biol* 2012 ; **304** : 21-9.
- (58) Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, Arrowood MJ, Chalmers RM, Chen XM, *et al.* A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for *Cryptosporidium*. *Lancet Infect Dis* 2015 ; **15** : 85-94.
- (59) Ehrenman K, Wanyiri JW, Bhat N, Ward HD, Coppens I. *Cryptosporidium parvum* scavenges LDL-derived cholesterol and micellar cholesterol internalized into enterocytes. *Cell Microbiol* 2013 ; **15** : 1182-97.
- (60) Mele R, Gomez Morales MA, Tosini F, Pozio E. Indinavir reduces *Cryptosporidium parvum* infection in both *in vitro* and *in vivo* models. *Int J Parasitol* 2003 ; **33** : 757-64.
- (61) Huston CD, Spangenberg T, Burrows J, Willis P, Wells TN, van Voorhis W. A proposed target product profile and developmental cascade for new cryptosporidiosis treatments. *PLoS Negl Trop Dis* 2015 ; **9** : e0003987.
- (62) Rossignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y, Younis AM. Effect of nitazoxanide in diarrhea and enteritis caused by *Cryptosporidium* species. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; **4** : 320-4.
- (63) Amadi B, Mwiya M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A, *et al.* Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: A

- randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; **360** : 1375-80.
- (64) Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, Carey JT, Geiseler PJ, Soave R, *et al.* Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis* 2002 ; **31** : 1084-92.
- (65) Lee S, Harwood M, Girouard D, Meyers MJ, Campbell MA, Beamer G, *et al.* The therapeutic efficacy of azithromycin and nitazoxanide in the acute pig model of *Cryptosporidium hominis*. *PLoS One* 2017 ; **12** : e0185906.
- (66) Lanternier F, Amazzough K, Favennec L, Mamzer-Bruneel MF, Abdoul H, Tourret J, *et al.* *Cryptosporidium* spp. infection in solid organ transplantation: the nationwide 'TRANSCRYPTO' study. *Transplantation* 2017 ; **101** : 826-30.
- (67) Bessoff K, Sateriale A, Lee KK, Huston CD. Drug repurposing screen reveals FDA-approved inhibitors of human HMG-CoA reductase and isoprenoid synthesis that block *Cryptosporidium parvum* growth. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 ; **57** : 1804-14.
- (68) Madbouly Taha N, Salah A, Yousof HA, El-Sayed SH, Younis AI, Ismail Negm MS. Atorvastatin repurposing for the treatment of cryptosporidiosis in experimentally immunosuppressed mice. *Exp Parasitol* 2017 ; **181** : 57-69.
- (69) Zhang Y, Feng J, McManus SA, Lu HD, Ristroph KD, Cho EJ, *et al.* Design and solidification of fast-releasing clofazimine nanoparticles for treatment of cryptosporidiosis. *Mol Pharm* 2017 ; **14** : 3480-8.
- (70) Jumani RS, Bessoff K, Love MS, Miller P, Stebbins EE, Teixeira JE, *et al.* A novel piperazine-based drug lead for cryptosporidiosis from the medicines for malaria venture open-access malaria box. *Antimicrob Agents Chemother* 2018 ; **62** ; pii: e01505-17.
- (71) Arnold SL, Choi R, Hulverson MA, Schaefer DA, Vinayak S, Vidadala RS, *et al.* Necessity of bumped kinase inhibitor gastrointestinal exposure in treating *Cryptosporidium* infection. *J Infect Dis* 2017 ; **216** : 55-63.
- (72) Manjunatha UH, Vinayak S, Zambriski JA, Chao AT, Sy T, Noble CG, *et al.* A *Cryptosporidium* PI(4)K inhibitor is a drug candidate for cryptosporidiosis. *Nature* 2017 ; **546** : 376-80.
- (73) Gorla SK, McNair NN, Yang G, Gao S, Hu M, Jala VR, *et al.* Validation of IMP dehydrogenase inhibitors in a mouse model of cryptosporidiosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 ; **58** : 1603-14.
- (74) Stachulski A V., Swift K, Cooper M, Reynolds S, Norton D, Slonecker SD, *et al.* Synthesis and pre-clinical studies of new amino-acid ester thiazolide prodrugs. *Eur J*

Med Chem 2017 ; **126** : 154-9.

Tableau I. Espèces de *Cryptosporidium* et leur association avec la cryptosporidiose humaine.

Espèces de <i>Cryptosporidium</i>	Hôte (s) principal (aux)	Présence chez l'Homme	Références
<i>C. muris</i>	Rongeurs	Oui	Tyzzler (1907)
<i>C. parvum</i>	Homme ; mammifères	Oui	Tyzzler (1912)
<i>C. meleagridis</i>	Oiseaux	Oui	Slavin (1955)
<i>C. wrairi</i>	Cochon d'Inde	Non	Vetterling, <i>et al.</i> (1971)
<i>C. bovis</i>	Bovins	Oui	Barker & Carbonell (1974)
<i>C. agni</i>	Moutons	Non	Baker & Carbonell (1974)
<i>C. cuniculus</i>	Lapins	Oui	Inman & Takeuchi (1979)
<i>C. felis</i>	Chats	Oui	Iskeki (1979)
<i>C. serpentis</i>	Reptiles	Non	Levine (1980)
<i>C. nascoris</i>	Poissons	Non	Hoover (1981)
<i>C. baileyi</i>	Poulet	Non	Upton & Haynes (1986)
<i>C. varanii</i>	Reptiles	Non	Palvasek (1995)
<i>C. galli</i>	Poulet	Non	Palvasek (1999)
<i>C. andersoni</i>	Bovins	Oui	Lindsay (2000)
<i>C. canis</i>	Chiens	Oui	Fayer (2001)
<i>C. hominis</i>	Homme	Oui	Morgan-Ryan (2002)
<i>C. molnari</i>	Poissons	Non	Sijta-Bobadilla (2002)
<i>C. suis</i>	Porc	Oui	Ryan (2004)
<i>C. scophthalmi</i>	Poissons	Non	Alvarez Pellitero (2004)
<i>C. pestis</i>	Mammifères	Oui	Šlapeta (2006)
<i>C. fayeri</i>	Marsupial	Oui	Ryan (2008)
<i>C. ryanae</i>	Bovins	Non	Fayer (2008)
<i>C. fragile</i>	Crapaud épineux-noir	Non	Jirku (2008)
<i>C. macropodum</i>	Kangourou gris de Pâques	Non	Power & Ryan (2008)
<i>C. ducismarci</i>	Reptiles	Non	Traversa (2010)
<i>C. xiaoi</i>	Moutons	Non	Fayer (2009)
<i>C. ubiquitum</i>	Mammifères	Oui	Fayer (2010)
<i>C. tyzzeri</i>	Souris	Oui	Zhao (2012) Šlapeta, <i>et al.</i> (2012)
<i>C. viatorum</i>	Homme	Oui	Elwin (2012)
<i>C. scrofarum</i>	Porc	Oui	Kvác (2013)
<i>C. erinacei</i>	Mammifères	Non	Kvác (2014)
<i>C. huwi</i>	Poissons	Non	Ryan (2015)
<i>C. rubeyi</i>	Écureuil	Non	Xunde Li (2015)
<i>C. proliferans</i>	Mammifères	Non	Kvác (2016)
<i>C. avium</i>	Oiseaux	Non	Hulubová (2016)
<i>C. testudinis</i>	Reptiles	Non	Ježková (2016)
<i>C. homai</i>	Porc	Non	Zhahedi (2017)
<i>C. alticolis</i>	Campagnols	Non	Horčíčková (2018)
<i>C. microti</i>	Campagnol commun	Non	Horčíčková (2018)
<i>C. occulutus</i>	Rats	Non	Kvác (2018)

<i>C. apodemi</i>	Apodèmes	Non	Čondlová (2018)
<i>C. ditrichi</i>	Apodèmes	Non	Čondlová (2018)
<i>C. proventriculi</i>	Avian	Non	Holubová (2019)

Données compilées à partir des travaux de (22) et (24).

Tableau II. Méthodes de détection de *Cryptosporidium*.

Méthodes		Exemples	Description	Avantages	Désavantages
Microscopiques	Colorations	Ziehl–Neelsen,	Oocystes apparaissant en rouge sur un fond vert ou bleu et mesurant entre 5 et 6 µm de diamètre Oocystes pouvant présenter une vacuole apparaissant comme une zone plus claire	<ul style="list-style-type: none"> • Largement disponible • Rapide • Spécifique • Faible coût 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible sensibilité • Nécessite d'effectuer la lecture au moins à l'objectif x40 • Nécessite des techniciens qualifiés pour l'observation
		Auramine-phénol	Parasites apparaissant jaune verdâtre brillant sur un fond foncé	<ul style="list-style-type: none"> • Rapide • Spécifique • Sensible • Permet la différenciation entre les oocystes pleins et vides 	<ul style="list-style-type: none"> • Coûteux • Nécessite un microscope à fluorescence • Requiert l'utilisation de produits toxiques
		Heine	Oocystes apparaissant très réfringents, non colorés, avec un point sombre au centre, sur un fond rouge	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite un microscope à contraste de phase • Réfringence ne durant qu'une quinzaine de minutes.
Immunologique	Identification du parasite	Immuno-fluorescence	Permet l'identification des oocystes par un anticorps monoclonal couplé à un fluorochrome Oocystes fluorescents en	<ul style="list-style-type: none"> • Bonne sensibilité • Bonne spécificité • Examen rapide à faible grossissement • Intéressant pour le diagnostic des pauci- 	<ul style="list-style-type: none"> • Coûteux • Nécessite un microscope à fluorescence • Relativement long

			périphérie (paroi de l'oocyste)	infestations et les études épidémiologiques	
	Détection de coproantigènes dans les selles	ELISA		<ul style="list-style-type: none"> • Technique automatisée Utilisée pour les enquêtes de masse • Rapide • Bonne sensibilité • Ne nécessite pas de concentration des matières fécales avant le traitement des échantillons • Bonne spécificité • Simple • Automatisable 	<ul style="list-style-type: none"> • Coûteux • Équipement indispensable • Sensibilité et spécificité dépendants de la quantité d'oocystes
Moléculaire		PCR nichée	Utilise deux paires d'amorces pour amplifier une partie d'un gène	<ul style="list-style-type: none"> • Excellente sensibilité • Technique automatisée et reproductible • Permet la détermination de l'espèce et du subtype après séquençage des produits de PCR • Permet la quantification • Possibilité de combiner en multiplex pour des entéropathogènes supplémentaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Instrumentation coûteuse • Techniquement exigeant • Besoin de techniciens qualifiés • Technique ne fournissant pas de données sur la viabilité et l'infectiosité du parasite

Tableau III. Mesures d'hygiène individuelles pour prévenir la cryptosporidiose.

Pictogrammes	Mesures individuelles
	Se laver les mains
	Éviter le contact avec des individus ou des animaux malades
	Éviter le contact avec des selles humaines (couches), des objets et des linges souillés par des selles
	Laver à l'eau potable tout fruit et légume avant sa consommation
	Éviter la consommation de coquillages crus
	Boire de l'eau connue pour ne pas être contaminée
	Éviter les bains en dehors des endroits prévus à cet effet
	Éviter d'avaler de l'eau lors des baignades en rivière, dans un lac ou même en piscine
Mesures complémentaires pour les patients immunodéprimés	
	Port de protections individuelles (gants, blouses) et procédures spécifiques si risque de forte exposition
	Consommation d'eau embouteillée
	Cuire ou éplucher les fruits et légumes
	Éviter la consommation de glaçons préparés avec de l'eau du robinet
	Éviter la consommation de lait et de jus de fruits non pasteurisés

Figure 1. Cycle de vie de *Cryptosporidium* (Source ep Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/dpdx/cryptosporidiosis/index.html>)

Figure. 2. Oocystes de *Cryptosporidium* observés en microscopie. (A) Oocystes observés en microscopie à contraste interférentiel après séparation immunomagnétique. (B) Coloration de Ziehl-Neelsen modifiée. (C) Coloration de Heine. (D) Oocystes marqués par un anticorps spécifique couplé à un fluorochrome.



