

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année universitaire 2013-2014

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2014

par

Camille Molkhou

Née le 03/12/1990

à Paris (XIV^{ème})

La cryptosporidiose chez le patient transplanté
rénal : étude rétrospective des cas diagnostiqués dans
le service de Néphrologie du CHU de Rouen entre
2010 et 2014

Président du jury : Monsieur le Docteur Gilles GARGALA, MCU-PH, HDR

Membres du jury : Monsieur le Professeur Loïc FAVENNEC, PU-PH

Monsieur le Docteur Dominique BERTRAND, PH

Monsieur le Docteur Valéry BRUNEL, PH

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer mes remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.

Merci à Gilles Gargala, docteur en médecine et maître de conférence de l'UFR de médecine-pharmacie de Rouen, d'avoir accepté de diriger ma thèse, donné des orientations précises et de m'avoir consacré le temps nécessaire. Je vous remercie également de me faire l'honneur et le plaisir de présider la soutenance de ma thèse.

Merci à Loïc Favennec, professeur des universités et maître de conférence de l'UFR de médecine-pharmacie de Rouen, d'avoir accepté d'examiner mon mémoire et de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Dominique Bertrand, docteur en médecine et praticien hospitalier au sein du CHU de Rouen, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, d'apprécier mon travail et d'avoir mis à ma disposition les dossiers cliniques dont j'avais tant besoin.

Merci à Valéry Brunel, docteur en pharmacie et praticien hospitalier au sein du CHU de Rouen, de me faire le plaisir d'être membre de mon jury de thèse. Je garderai un très bon souvenir de ces quatre années d'« externat » au sein du laboratoire de Biochimie.

Enfin, je tenais à remercier tous ceux qui m'ont soutenue et supportée lors de la rédaction de ce mémoire de thèse.

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie
de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni
improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces
opinions sont propres à leurs auteurs.**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT - M. BENOZIO - J.BORDE - P. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J-P.FILLASTRE - P FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J-M. JOUANY- R. LAUMONIER - P. LAURET - M. LE FUR - J-P. LEMERCIER - J-P. LEMOINE - H. MAGARD - B.MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - A-M. ORECCHIONI - P. PASQUIS -H. PIGUET - M. SAMSON - D. SAMSON-DOLLFUS - J-C. SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIF-J.TESTART - J-M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER - L-M. WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation

Mr Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>seudonyme</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPÈRE chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOV	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>seudonyme</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean DOUCET gériatrie	HB	Thérapeutique - Médecine interne et
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastroentérologie
Mr Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN	Chirurgie orthopédique -
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE	HCN	Urologie

Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mr Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale

Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES reproduction	HCN	Biologie du développement et de la
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>dispo</i>) d'urgence	HCN	Réanimation médicale - Médecine
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr François TRON (<i>surnombre</i>)	UFR	Immunologie
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER chirurgicale	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III - MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
Mr Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV	Physiologie (ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE 1079)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Table des matières

Liste des tableaux et des figures.....	16
Liste des abréviations.....	18
I.Introduction.....	20
II.Le parasite : Cryptosporidium sp.....	21
A)Historique.....	21
i.Découverte du parasite.....	21
ii.La cryptosporidiose depuis 1980.....	23
B)Taxonomie.....	24
i.Position taxonomique.....	24
ii.Différentes espèces de Cryptosporidium.....	27
C)Cycle de développement.....	29
III.La cryptosporidiose.....	33
A)Epidémiologie.....	33
i.Prévalence.....	33
ii.Transmission et facteurs de risque.....	33
a)Survie du parasite.....	34
b)Transmission directe.....	34
c)Transmission indirecte.....	35
iii.Saisonnalité de la cryptosporidiose.....	37
iv.Situation en France.....	38
B)Symptomatologie.....	40
i.En fonction du statut immunologique du patient.....	40

a)Chez le patient immunocompétent.....	40
b)Chez le patient infecté par le VIH.....	41
c)Chez des patients immunodéprimés non séropositifs.....	42
ii.En fonction de l'espèce de <i>Cryptosporidium</i>	42
C)Diagnostic biologique.....	43
i.Détection microscopique.....	44
a)Coloration de Ziehl-Neelsen modifiée.....	45
b)Coloration à l'auramine phénol.....	46
c)Coloration par immunofluorescence directe.....	46
d)Technique de Heine.....	47
ii.Détection antigénique : recherche de coproantigènes.....	48
iii.Les méthodes de biologie moléculaire.....	48
a)La polymérase chain reaction : PCR.....	48
b)Hybridation fluorescente in situ : FISH.....	50
iv.La sérologie.....	51
D)Traitement.....	51
i.Traitement symptomatique.....	51
ii.Traitement spécifique.....	52
a)Le nitazoxanide.....	52
b)L'azithromycine.....	54
c)La paromomycine.....	54
d)La roxithromycine.....	55
E)Prévention.....	55
i.Collective.....	55
ii.Individuelle.....	55
IV.Etude de cas.....	57

A)Patients : pathologies et traitements.....	57
i.Pathologies ayant conduit à la transplantation.....	57
ii.Traitements immunosuppresseurs.....	60
a)Mycophénolate mofétil et acide mycophénolique.....	60
b)Tacrolimus et cyclosporine.....	62
c)Sirolimus.....	64
d)Corticoïdes (prednisone principalement).....	66
B)Le rejet de greffe.....	68
i.Mécanisme du rejet de greffe	68
a)Types de rejets.....	68
b)Réponse innée.....	70
c)Réponse adaptative.....	70
ii.Immunité de la cryptosporidiose.....	75
a)Immunité non spécifique.....	75
b)Réponse spécifique.....	75
C)Résultats.....	76
i.Diagnostic.....	78
ii.Prise en charge.....	79
iii.Tendances.....	79
V.Conclusion.....	81
Références bibliographiques.....	82

Liste des tableaux et des figures

- Tableau 1 :** Position taxonomique du genre *Cryptosporidium*. D'après Fayer et Ungar (28), Current et Garcia (1), et Janoff et Reller (29)
- Tableau 2 :** Espèces et génotypes de *Cryptosporidium* sp. d'après Chalmers et Katzer (40), Fayer (41) et Smith *et al.* (27)
- Tableau 3 :** Cas de cryptosporidiose diagnostiqués au CHU de Rouen entre 2010 et 2014 chez des patients transplantés de rein
- Figure 1 :** Description morphologique des différents stades de développement de *Cryptosporidium muris* d'après E.E. Tyzzer (7)
- Figure 2 :** Classification des *Alveolata* basée sur les séquences d'ARN ribosomal 18S d'après Barta et Thompson (30)
- Figure 3 :** Représentation schématique du cycle de développement biologique de *Cryptosporidium* sp. d'après Bouzid *et al.* (35)
- Figure 4 :** Schéma d'enveloppement de *Cryptosporidium* par la membrane cellulaire après invagination des entérocytes, d'après Marcial et Madara (46)
- Figure 5 :** Différents stades de développement de *Cryptosporidium* à la surface des microvillosités intestinales. Un merozoite de type I est représenté par la lettre M, les flèches indiquent les cratères des vacuoles vides après la sortie des parasites. D'après Current et Garcia (1)
- Figure 6 :** Répartition des cas de cryptosporidiose aux Etats-Unis en fonction du mois de l'année. D'après Yoder *et al.* (79)
- Figure 7 :** Evolution du nombre de cas de cryptosporidioses en France entre 2006 et 2012 en fonction du statut immunitaire du patient. D'après G. Gargala (88)
- Figure 8 :** Possible confusion entre des levures (flèche jaune) et des oocystes de *Cryptosporidium* (flèches roses). D'après le CDC (115)
- Figure 9 :** Coloration par la technique de Ziehl-Neelsen modifiée d'oocystes de *Cryptosporidium*. D'après Mercado *et al.* (119)
- Figure 10 :** Coloration d'oocystes de *Cryptosporidium* sp. à l'auramine phénol (microscopie à fluorescence x 1000). D'après Hanscheid *et al.* (124)
- Figure 11 :** Coloration des oocystes de *Cryptosporidium* par fluorescence directe. D'après l'US Environmental Protection Agency (127)

- Figure 12 :** Coloration négative des oocystes de *Cryptosporidium* par la technique de Heine. D'après Potters et Van Esbroeck (128)
- Figure 13 :** PCR en temps réel. Deux courbes correspondant à deux quantités initialement différentes de mêmes fragments d'ADN. D'après Kubista *et al.* (142)
- Figure 14 :** Inhibition de la biosynthèse des bases puriques par l'acide mycophénolique. D'après Mele et Halloran (210)
- Figure 15 :** Inhibition par le tacrolimus et la cyclosporine de l'activation lymphocytaire via le blocage des voies de signalisation. D'après Thervet *et al.* (218)
- Figure 16 :** Mécanisme d'action du sirolimus par rapport aux inhibiteurs de la calcineurine. D'après S. Sehgal (237)
- Figure 17 :** Mécanismes d'action des glucocorticoïdes sur l'inhibition de l'inflammation. D'après Rhen et Cidlowski (248)
- Figure 18 :** Les différentes voies de reconnaissance de l'alloantigène. La voie directe est représentée en (a), la voie indirecte en (b) et semi-directe en (c). D'après Gökmen *et al.* (275)
- Figure 19 :** Représentation schématique de l'enchaînement des trois signaux d'activation lymphocytaire. D'après P. Halloran (277)

Liste des abréviations

ADCC :	Antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity ; cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ADPKD :	Polykystose rénale autosomique dominante
AFSSA :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN :	Acide ribonucléique
ARPKD :	Polykystose rénale autosomique récessive
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
AZT :	Azidothymidine
CHU :	Centre hospitalo-universitaire
CIRC :	Centre international de recherche sur le cancer
CMH :	Complexe majeur d'histocompatibilité
DAMP :	Damage-associated molecular patterns
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
DMI :	Dose minimale infectante
FK-BP12 :	FK – binding protein 12
GRE :	Eléments récepteurs de glucocorticoïdes
GvH :	Graft versus Host, réaction du greffon contre l'hôte
HLA :	Human leucocyte antigen
HMGB1 :	High mobility group box 1
HSP :	Heat shock protein
Ig :	Immunoglobulines
IL-2 / IL-10 :	Interleukines 2 ou 10
IMPDH :	Inosine monophosphate déhydrogénase
INF :	Interféron
InVS :	Institut de Veille Sanitaire

IRA :	Insuffisance rénale aiguë
LED :	Lupus érythémateux disséminé
LTCD4+ :	Lymphocytes T CD4+
MALT :	Mucosal associated lymphoïd tissue, ou tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MAP :	Mitogen-activated protein
MBL :	Mannose-binding lectin
MPA :	Acide mycophénolique
mTOR :	Mammalian target of rapamycin
NFAT :	Nuclear activating factor
NF-κB :	Nuclear factor κB
NK :	Natural killer
NR :	Non renseigné
NTZ :	Nitazoxanide
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PAMPS :	Pathogen-associated molecular patterns
PCR :	Polymerase chain reaction
QSP :	Quantité suffisante pour
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience acquise
SRO :	Solutés de réhydratation orale
TCR :	T cell receptor
TGF-β :	Transforming growth factor β
TLR :	Toll-like receptor
TNF-α :	Tumor necrosis factor α
VIH/ HIV :	Virus de l'immunodéficience humaine/ Human immunodeficiency virus

I. Introduction

La cryptosporidiose est une parasitose cosmopolite causée par les nombreuses espèces qui appartiennent au genre *Cryptosporidium*. Longtemps considérée comme une zoonose rare car ne concernant que des personnes exposées dans un contexte professionnel (éleveurs, vétérinaires), la cryptosporidiose émerge à partir de 1983 avec l'épidémie de SIDA et depuis le début des années 90, elle est reconnue comme une cause majeure d'infection d'origine hydrique (1).

Le parasite, transmis par la voie fécale-orale, a été responsable de nombreuses épidémies grâce à son exceptionnelle résistance aux agents de désinfection (2). En France, il n'existe que très peu de données sur sa prévalence et sur l'impact sanitaire de cette parasitose qui peut pourtant entraîner des séquelles à long terme.

Le développement du parasite, au niveau entérocytaire, entraîne des troubles digestifs se traduisant classiquement par une diarrhée aqueuse profuse (3). Spontanément résolutive chez les individus immunocompétents, elle peut être dévastatrice en termes de morbidité et de mortalité chez des sujets à compétence immunologique limitée. Elle est d'autant plus redoutable chez ces patients qu'il n'existe pas de traitement ayant une efficacité réelle chez l'immunodéprimé (4).

Cette population à risque ne fait que croître en raison de l'augmentation, dans les pays développés, des transplantations d'organe mais également des pathologies auto-immunes. Le nombre de transplantations rénales réalisées par an en France est ainsi passé de 1979 en 1991 à 3074 en 2013 (5). Ces affections nécessitent la mise en place de traitements immunosuppresseurs au long cours, rendant ces patients plus vulnérables à la cryptosporidiose.

II. Le parasite : *Cryptosporidium* sp.

A) Historique

i. Découverte du parasite

L'une des premières observations du parasite fut sûrement celle du docteur James Jackson Clarke en 1894. Il remarque la présence de coccidies dans le tractus digestif d'une souris trouvée morte (6). La mise en culture du parasite puis son inoculation à une nouvelle souris lui permet d'observer le cycle de développement parasitaire. Il note alors ses différents aspects morphologiques et les modifications histologiques causées par les micro-organismes observés. Il rapproche enfin ce parasite de celui observé par Eimer, nommé *Eimeria* par Schneider en 1875. Ce sont cependant deux espèces différentes, appartenant toutes deux à l'embranchement des *Apicomplexa*.

La première description du parasite a été réalisée en 1907 par Ernest Edward Tyzzer, médecin de l'université de Harvard, dans le mucus gastrique d'une souris de l'espèce *Mus musculus* (7). Il décrit un cycle de développement extracellulaire et des formes sexuées et asexuées ; il réalisa ainsi la caractérisation du parasite, qu'il nomma *Cryptosporidium muris*. Son nom de *Cryptosporidium* est dû à l'absence de sporocystes dans les oocystes (8). Il note la présence d'une membrane, d'un organelle d'attachement, l'ensemble ayant une forme ellipsoïdale. Il propose un mode de contamination digestive par les aliments souillés car il retrouve le parasite dans les selles de souris infectées. Le professeur Tyzzer rapproche, de son côté, les coccidies observées des grégarines, se basant sur la ressemblance entre l'organelle d'attachement qu'il décrit chez les *Cryptosporidium* et l'épimérite des grégarines, autres protozoaires de l'embranchement des sporozoaires, ou *Apicomplexa*.

Il développe à nouveau ses recherches sur *Cryptosporidium muris* dans une publication de 1910. Il suggère une distribution géographique cosmopolite car le parasite est retrouvé dans des glandes gastriques de souris en Angleterre (9). Il remarque que l'infection se limite à l'estomac, ne dépasse pas le pylore. Dans l'intestin des souris examinées, ainsi que dans leurs selles, il ne retrouve que des formes résistantes : les oocystes. Il y détaille les caractéristiques morphologiques des différentes formes du parasite (Figure 1).

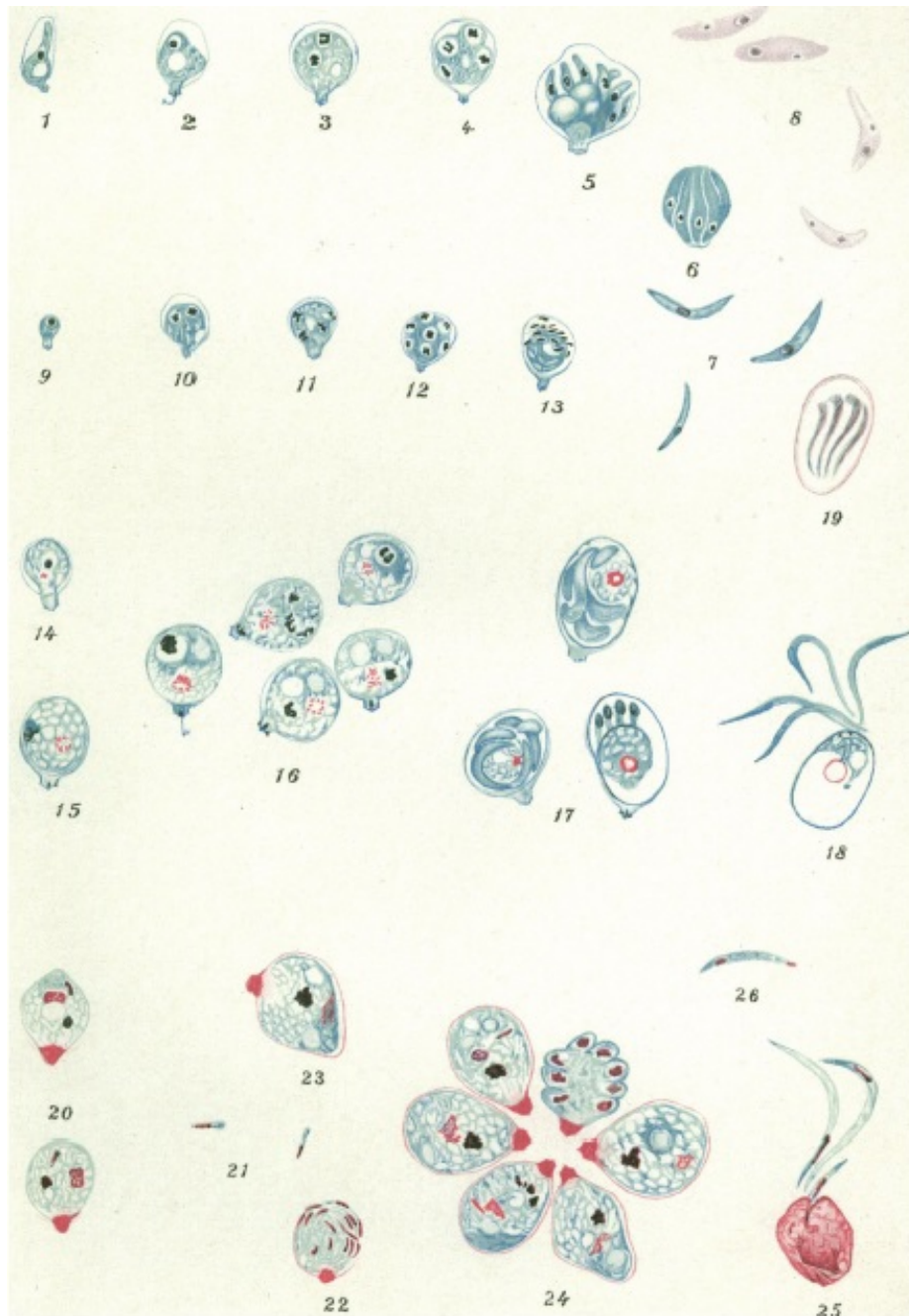


Figure 1. Description morphologique des différents stades de développement de *Cryptosporidium muris* d'après E.E. Tyzzer (9).

Le professeur Tyzzer décrit ensuite l'espèce *Cryptosporidium parvum* en 1912, toujours chez la souris. Il différencie les deux espèces par la taille de leurs oocystes et leur localisation chez la souris (10) : il décrit *Cryptosporidium muris* comme présent uniquement au niveau gastrique alors que *C. parvum* effectue son cycle de développement au niveau intestinal.

Le parasite fut reconnu comme pathogène humain pour la première fois par Nime en 1976, qui le décrit dans les biopsies rectales d'un enfant de trois ans atteint d'entéocolite (11). La sévérité des symptômes du patient et les modifications pathologiques du rectum indiquaient que le parasite était très probablement la cause de l'entéocolite. Le parasite, dont les seuls cas exposés jusqu'alors, dans les années 1970, avaient été vétérinaires (12), devenait un pathogène humain.

Le premier cas chez un patient immunodéprimé fut rapporté par Meisel en 1976. Le patient avait présenté une diarrhée aiguë après 5 semaines de traitement par prednisolone et cyclophosphamide pour un pemphigus (13). Le parasite fut retrouvé dans les biopsies du jéjunum et de l'iléon, ainsi que dans le liquide jéjunal. La diarrhée fut spontanément résolutive en deux semaines à la levée de l'immunosuppression, ce qui conduisit à envisager l'immunodéficience comme un facteur de risque de cryptosporidiose, le parasite pouvant alors être considéré comme opportuniste.

ii. La cryptosporidiose depuis 1980

Les premières descriptions du virus du SIDA furent réalisées au début des années 1980 (14) et le virus isolé en 1983 (15). Le premier cas de cryptosporidiose chez un patient séropositif fut rapporté en août 1981 aux Etats-Unis (16) avec des diarrhées sévères et prolongées. Les symptômes rapportés chez les patients contaminés par le VIH étaient plus importants et ne se résolvaient pas spontanément, contrairement aux patients immunocompétents (17).

Le nombre de cas rapportés chez des patients sidéens fut alors exponentiel, plus d'une cinquantaine de cas diagnostiqués entre août 1981 et septembre 1983 dans les états de New York, du New Jersey, de Boston et de Philadelphie (18). Des localisations extra-digestives chez les patients immunodéprimés atteints de cryptosporidiose furent également remarquées au niveau de la vésicule biliaire (19) ou des poumons (20).

L'avènement des antirétroviraux, avec le développement de la zidovudine (AZT) en 1987 puis les premiers inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse ainsi que les inhibiteurs de fusion, a permis une augmentation de

l'espérance de vie des patients séropositifs (21). Dans les pays développés ayant accès à ces traitements, l'incidence de la cryptosporidiose chez les patients séropositifs diminua de façon notable grâce à l'augmentation des taux de lymphocytes T CD4⁺ et de la baisse de la charge virale (22).

Il a de même été mis en évidence le rôle de *Cryptosporidium* dans de nombreuses épidémies. La plus importante fut celle de Milwaukee, aux Etats-Unis, qui toucha, en mars et avril 1993, plus de 400 000 personnes (23), soit 26% de la population locale. De nombreuses autres épidémies ont également été rapportées, le plus souvent en relation avec la consommation d'eaux souillées, mais aussi d'aliments contaminés, en Australie, aux Etats-Unis, au Royaume-Uni (24), ainsi qu'en France (25).

Cependant, le développement et l'usage de médicaments immunosuppresseurs utilisés comme traitement de nombreuses pathologies auto-immunes, oncologiques ou en post-transplantation, fait émerger de nouvelles populations de patients très susceptibles aux micro-organismes opportunistes tel *Cryptosporidium*. En outre, le parasite reste présent et il est responsable d'épidémies dans les pays en voie de développement où il représente un véritable problème de santé publique.

B) Taxonomie

i. Position taxonomique

Les parasites appartenant au genre *Cryptosporidium* sont des protozoaires inclus dans le phylum (ou embranchement) des *Apicomplexa*, du fait de la présence d'un complexe apical dans les formes invasives, indispensable à la pénétration dans la cellule hôte. Dans ce phylum sont également classées les genres *Babesia*, *Cyclospora*, *Eimeria*, *Isospora*, *Plasmodium*, *Sarcocystis* et *Toxoplasma* (26). Les parasites du genre *Cryptosporidium* appartiennent à la classe *Sporozoasida*, la sous-classe *Coccidiasina*, ordre *Eucoccidiorida*, sous-ordre *Eimeriorina*, et famille *Cryptosporidiidae* (27). L'ensemble est décrit dans le Tableau 1.

Tableau 1. Position taxonomique du genre *Cryptosporidium*. D'après Fayer et Ungar (28), Current et Garcia (1), et Janoff et Reller (29).

Classification	Dénomination	Caractéristiques
Embranchement	<i>Apicomplexa</i>	Existence d'un complexe apical dans les formes invasives : anneau polaire, rhoptries, micronèmes et conoïdes.
Classe	<i>Sporozoasida</i>	Cycle biologique avec reproduction sexuée et asexuée du parasite donnant des oocystes.
Sous-classe	<i>Coccidiasina</i>	Présence de microgamètes intracellulaires
Ordre	<i>Eucoccidiorida</i>	Cycle biologique avec mérogonie.
Sous-ordre	<i>Eimeriorina</i>	Formation indépendante des micro- et macrogamontes.
Famille	<i>Cryptosporidiiae</i>	Développement intracellulaire mais extra-cytoplasmique, cycle monoxène (chez un seul hôte), oocystes contenant 4 sporozoïtes nus, sans sporocystes.

Historiquement rapproché des coccidies (*Toxoplasma*, *Cyclospora*, *Isospora*, *Sarcocystis* ...) par des critères morphologiques, *Cryptosporidium* sp. s'en distingue cependant par plusieurs caractéristiques (30) :

- Le développement de *Cryptosporidium* est intracellulaire mais extra-cytoplasmique, dans une vacuole parasitophore (31), alors que celui des coccidies est uniquement intracellulaire.
- On note la présence d'un organelle d'attachement (feeder organelle) (26) situé à la base de la vacuole parasitophore, entre les cellules hôtes et les sporozoïtes du genre *Cryptosporidium*.
- Il existe deux types d'oocystes dans le genre *Cryptosporidium* : l'oocyste à paroi épaisse (résistant et permettant la dissémination du parasite dans les selles et la contamination d'hôtes différents) et l'oocyste à paroi fine responsable de l'auto-infestation, libérant ses sporozoïtes lors de la sortie de la cellule hôte (représente

environ 20% des oocystes formés) (1). Chez les coccidies, il n'existe qu'un seul type d'oocyste, à paroi épaisse.

- Les sporozoïtes du genre *Cryptosporidium* sont dénués de sporocystes, ils sont donc nus dans l'oocyste, contrairement aux autres coccidies (26), leur valant cette dénomination.
- La paroi des oocystes présente une suture longitudinale permettant aux sporozoïtes d'en sortir lors de l'excystation (26).
- Comme il a été décrit pour *Cryptosporidium hominis* (données encore controversées), les parasites sont capables d'effectuer leur cycle biologique de façon entièrement extracellulaire, sans nécessiter de cellule hôte (32). Les coccidies réalisent uniquement des cycles intracellulaires.
- Les agents anti-infectieux usuellement efficaces dans le traitement des maladies engendrées par les coccidies ne sont pas utilisables pour le traitement de la cryptosporidiose (33) ,(34).
- De plus, *Cryptosporidium* ne possède pas d'apicoplaste ni de mitochondries alors qu'il est démontré que son génome contient les gènes codant pour les mitochondries (35).
- Enfin, les parasites appartenant au genre *Cryptosporidium* ont un génome très compact. Il a une taille de 9,1 Mb, qui est réparti en huit chromosomes (35). Ces parasites possèdent un métabolisme basal plutôt simplifié avec des voies de biosynthèse très réduites, impliquant la dépendance du parasite envers son hôte (36).

Une étude menée sur la séquence génétique codant pour la petite sous-unité de l'ARN ribosomal (ARNr 18S) classe les *Cryptosporidium* dans le même clade que les grégarines, et ce de façon distincte des autres *Apicomplexa* (37). Elle conclut à une émergence précoce des *Cryptosporidium* au sein de l'embranchement des *Apicomplexa* (Figure 2).

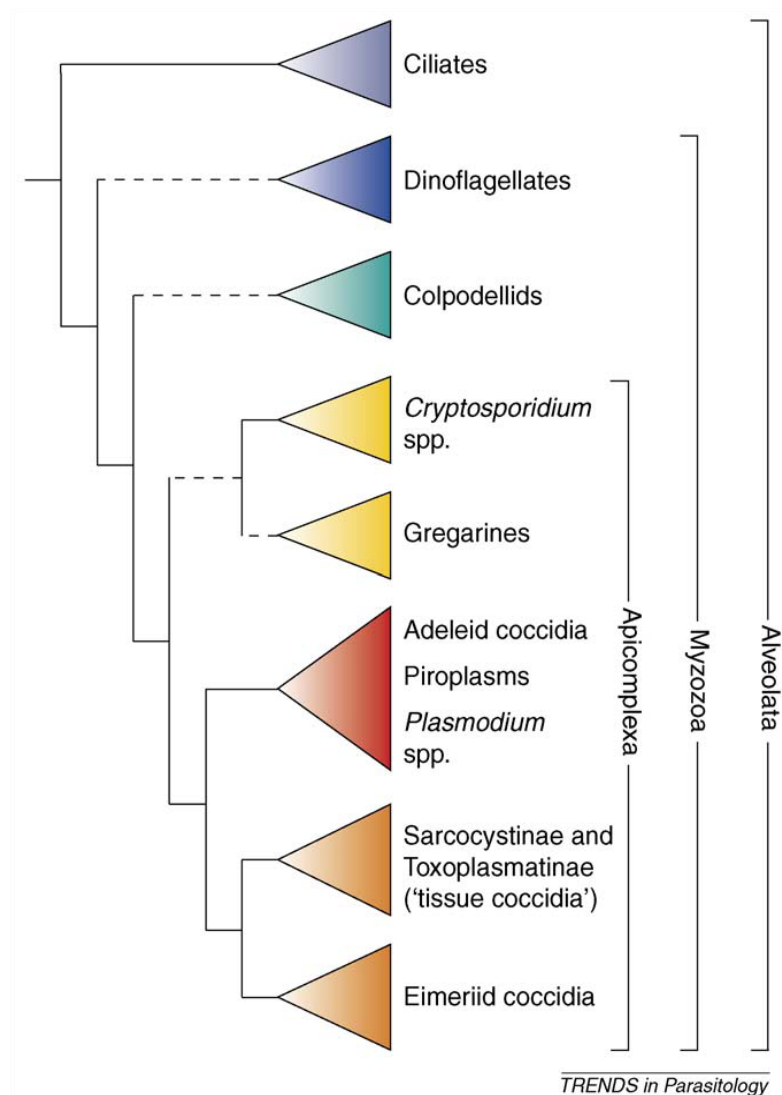


Figure 2. Classification des *Alveolata* basée sur les séquences d'ARN ribosomal 18S d'après Barta et Thompson (30).

ii. Différentes espèces de *Cryptosporidium*

Le genre *Cryptosporidium* est responsable d'une pathologie cosmopolite. Il est capable d'infecter l'homme mais aussi de nombreux animaux vertébrés ; il a en effet été décrit chez plus de 150 mammifères différents (38), mais aussi chez des oiseaux, des reptiles, des poissons (39).

En 2013, 26 espèces différentes de *Cryptosporidium* ont été décrites ; elles sont résumées dans le Tableau 2. Il est difficile de différencier ces espèces uniquement sur des caractéristiques morphologiques et cliniques (40). En effet, les

tailles et formes des oocystes sont sensiblement proches d'une espèce à l'autre et les signes cliniques engendrés par les parasites des différentes espèces sont voisins. Les parasites présentent, certes, une spécificité d'hôte, mais elle n'est pas stricte (38).

Tableau n°2. Espèces et génotypes de *Cryptosporidium* sp. d'après Chalmers et Katzer (40), Fayer (41) et Smith *et al.* (27).

Espèce	Hôtes principaux	Pathogène de l'homme	Taille des oocystes (µm)	Site préférentiel d'infection
<i>C. andersoni</i>	Bovins	Oui, rare	7,4 x 5,5	Abomasum
<i>C. baileyi</i>	Poulets, autres volailles	Non	6,2 x 4,6	Bourse, cloaque
<i>C. bovis</i>	Bovins	Oui, rare	4,9 x 4,6	Intestin grêle
<i>C. canis</i>	Chiens	Oui	5,0 x 4,7	Intestin grêle
<i>C. cuniculus</i>	Lapins, humains	Oui	5,6 x 5,4	Intestin grêle
<i>C. fayeri</i>	Marsupiaux	Oui, rare	4,9 x 4,3	Indéterminé
<i>C. felis</i>	Chats	Oui	4,6 x 4,0	Intestin grêle
<i>C. fragile</i>	Crapauds	Non	6,2 x 5,5	Estomac
<i>C. galli</i>	Poulets	Non	8,3 x 6,3	Proventricule
<i>C. hominis</i>	Humains	Oui	4,9 x 5,2	Intestin grêle
<i>C. macropodum</i>	Kangourous	Non	5,4 x 4,9	Indéterminé
<i>C. meleagridis</i>	Mammifères, oiseaux homéothermes	Oui	5,2 x 4,6	Intestin grêle
<i>C. molnari</i>	Dorades	Non	4,7 x 4,5	Estomac et intestin
<i>C. muris</i>	Rongeurs	Oui, rare	7,0 x 5,0	Estomac
<i>C. parvum</i>	Humains, mammifères	Oui	5,0 x 4,5	Intestin grêle
<i>C. ryanae</i>	Bovins	Non	3,7 x 3,2	Indéterminé
<i>C. scophtalmi</i>	Turbots	Non	4,4 x 3,9	Intestin et estomac
<i>C. scrofarum</i>	Cochons	Oui, rare	5,2 x 4,8	Indéterminé
<i>C. serpentis</i>	Reptiles	Non	6,2 x 5,3	Estomac
<i>C. suis</i>	Cochons	Oui, rare	4,6 x 4,2	Intestin grêle et gros intestin
<i>C. tyzzeri</i>	Souris	Oui, rare	4,6 x 4,2	Indéterminé
<i>C. ubiquitum</i>	Mammifères	Oui	5,0 x 4,7	Indéterminé
<i>C. viatorum</i>	Humains	Oui	5,4 x 4,7	Indéterminé
<i>C. varanii</i>	Reptiles	Non	4,8 x 4,7	Estomac
<i>C. wrairi</i>	Cobayes	Non	5,4 x 4,6	Intestin grêle
<i>C. xiaoi</i>	Moutons	Non	3,9 x 3,4	Indéterminé
<i>Chipmunk genotype 1</i>	Tamias	Oui, rare	NR	Indéterminé
<i>Horse genotype</i>	Chevaux	Oui, rare	4,6 x 4,2	Indéterminé
<i>C. hominis monkey genotype</i>	Humains, singes	Oui, rare	NR	Indéterminé
<i>Skunk genotype</i>	Mouffettes	Oui, rare	NR	Indéterminé

Cryptosporidium parvum a longtemps été considérée comme la seule espèce pouvant infecter l'homme et de nombreuses espèces furent regroupées sous ce nom. Cependant, les progrès de la biologie moléculaire ont permis de distinguer *C. parvum* de nombreux autres génotypes, considérés ensuite pour certains comme de nouvelles espèces à part entière. Ce fut par exemple le cas de *C. hominis*, *C. canis*, et *C. suis* qui avaient été qualifiés respectivement de génotype humain, canin et porcin de *C. parvum* (41).

C) Cycle de développement

Dès 1907, le professeur Tyzzer décrivait déjà en partie différentes étapes du cycle biologique de *C. muris* et les morphologies adoptées par le parasite (7). Les progrès dans le domaine de la microscopie ont permis de détailler les étapes du cycle. *Cryptosporidium* sp. est un parasite ayant un cycle monoxène, c'est-à-dire que la totalité de son cycle biologique est réalisé chez un seul et même hôte (Figure 3).

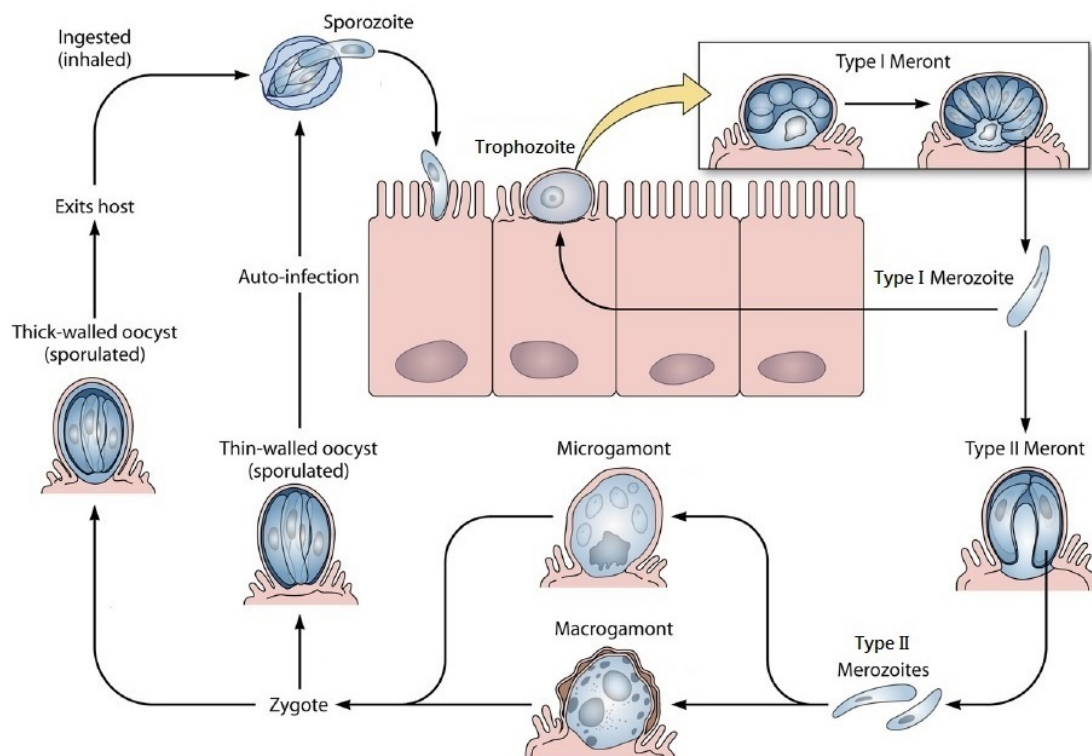


Figure 3. Représentation schématique du cycle de développement biologique de *Cryptosporidium* sp. d'après Bouzid *et al.* (35).

Le cycle biologique de *Cryptosporidium* se déroule en 6 étapes majeures : excystation, mérogonie, gamétogonie, fertilisation, formation de la paroi des oocystes et sporogonie (42).

La contamination est réalisée par l'ingestion d'oocystes. Leur excystation, déclenchée par la température, le pH (43), ainsi que les sels biliaires et d'autres facteurs locaux (44), libère les sporozoïtes infectants dans la lumière du tractus gastro-intestinal. Les sporozoïtes libres vont alors infecter les cellules épithéliales de la bordure en brosse intestinale en deux étapes : attachement à la membrane plasmique de la cellule épithéliale puis envahissement du parasite par invagination de la membrane plasmique, qui entoure le parasite et forme la vacuole parasitophore (45). Ce mécanisme permet au parasite d'avoir un développement intracellulaire mais extra-cytoplasmique, ainsi protégé du contenu cellulaire (Figure 4). La communication entre la cellule hôte et le parasite est réalisée via l'organelle d'attachement, ou organelle nourricier, qui permet au micro-organisme de se nourrir des nutriments de la cellule hôte (26).

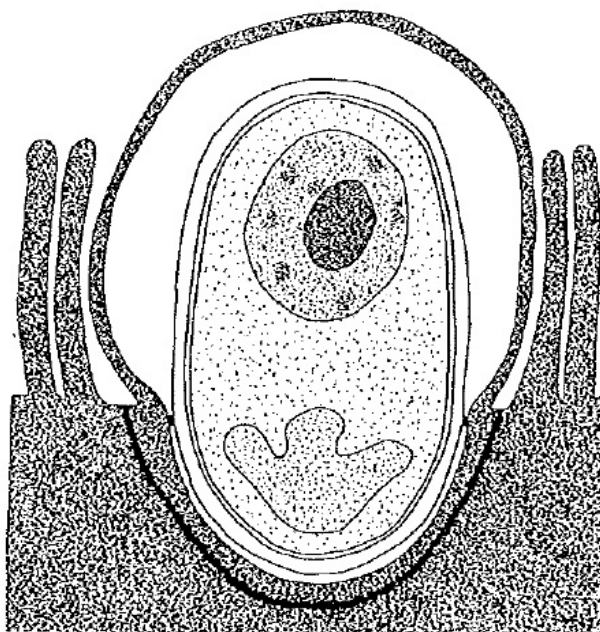


Figure 4. Schéma d'enveloppement de *Cryptosporidium* par la membrane cellulaire après invagination des entérocytes, d'après Marcial et Madara (46).

Les sporozoïtes se différencient ensuite en trophozoïtes qui restent localisés dans la vacuole parasitophore, où se déroule la multiplication asexuée du

parasite (mitose) ; la mérogonie ou schizogonie. Elle conduit à la formation d'un méroonte de type I contenant 6 à 8 mérozoïtes de type I (2) libérés par éclatement du méroonte et qui pénètrent dans les entérocytes adjacents. Ils vont alors former de nouveaux méroontes de type I (auto-infestation) ou des méroontes de type II (1). Ces méroontes de type II vont initier la reproduction sexuée en produisant quatre mérozoïtes de type II qui seront libérés hors de la vacuole parasitophore.

Les mérozoïtes de type II vont enfin se différencier en microgamontes (mâle) et macrogamontes (femelle) dans une cellule épithéliale voisine. C'est la gamétogonie. Jusqu'à 16 microgamètes sont produits par le microgamonte alors que le macrogamonte reste mono-nucléé. Les microgamètes sont responsables de la fécondation du macrogamonte, qui aboutira à la formation d'une cellule diploïde, le zygote (47). Il va ensuite subir un processus de sporogonie, apparenté à une méiose, aboutissant à la formation de quatre sporozoïtes nus, contenus dans un oocyste. Les différentes étapes du développement peuvent être observées simultanément à la surface des entérocytes (Figure 5).

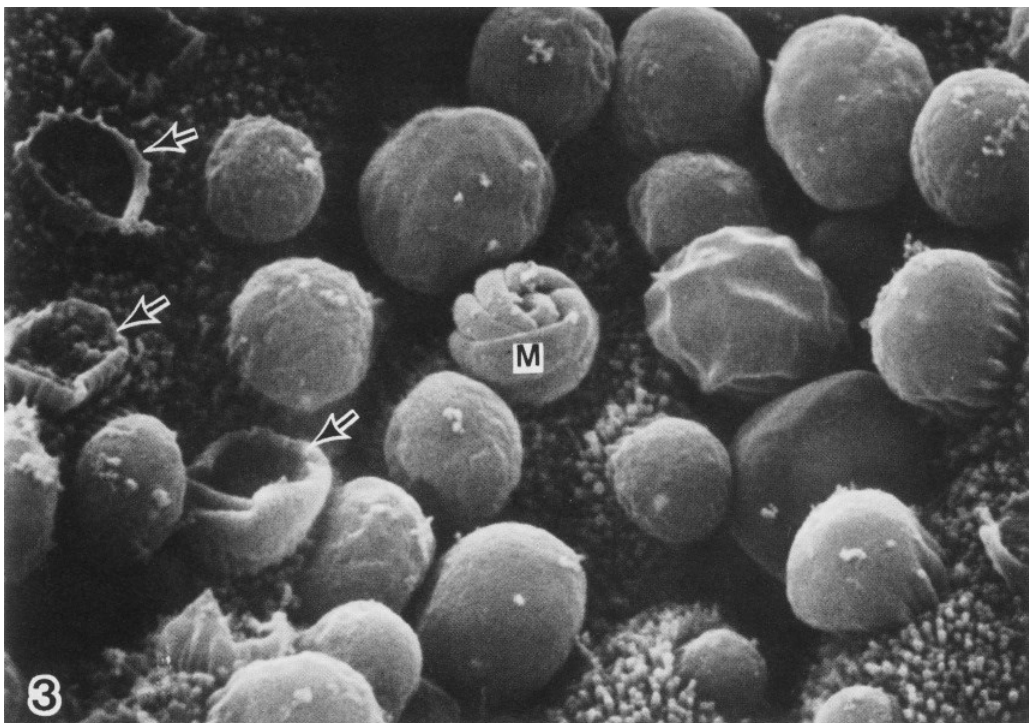


Figure 5. Différents stades de développement de *Cryptosporidium* à la surface des microvillosités intestinales. Un méroonte de type I est représenté par la lettre M, les flèches indiquent les cratères des vacuoles vides après la sortie des parasites. D'après Current et Garcia (1).

La synthèse de la paroi de l'oocyste est réalisée alors qu'il est toujours dans la vacuole parasitophore (44). Deux types d'oocystes sont produits. Dans 20% des cas, c'est un oocyste à paroi fine qui excyste dans l'intestin de l'hôte et participe à l'auto-infestation (1). Dans les 80% des cas restants, c'est un oocyste à paroi épaisse, résistant dans le milieu extérieur et responsable de la transmission fécale-orale qui est excrété dans les selles des patients infectés (48) ; il permet la contamination de nouveaux hôtes.

III. La cryptosporidiose

A) Epidémiologie

i. Prévalence

Longtemps considéré comme un parasite vétérinaire, puis comme un pathogène opportuniste, *Cryptosporidium* est l'agent d'une parasitose cosmopolite devenant un problème de santé publique. Le parasite est en effet retrouvé sur les six continents (1). En 2004, la cryptosporidiose a été ajoutée à la liste des « maladies négligées » établie par l'OMS en 1991, tout comme la giardiose (49). Cette liste regroupe un ensemble de micro-organismes bactériens, viraux et parasitaires qui nuisent au développement socio-économique des pays en voie de développement.

Il est certain que la prévalence de la cryptosporidiose est sous-estimée en raison de son caractère bénin chez l'individu immunocompétent et de l'existence d'un portage asymptomatique (50). Elle peut quand même être estimée grâce aux études épidémiologiques des cas de gastro-entérites aiguës. En effet, si la prévalence de la cryptosporidiose est évaluée entre 1 et 4% en Europe et aux Etats-Unis, elle augmente pour atteindre des valeurs estimées entre 3 et 20% en Asie, en Afrique et en Amérique centrale et en Amérique du Sud (28). Ces chiffres s'expliquent par les difficultés d'accès à l'eau potable, par le manque de sanitaires, par la promiscuité et par la présence d'animaux à proximité des habitations.

Des réseaux de surveillance sont cependant mis en place. Ils évaluent le nombre de cas de cryptosporidiose, comme par exemple le réseau *Cryptosporidium* ANOFEL en France.

ii. Transmission et facteurs de risque

La cryptosporidiose est une pathologie liée au péril fécal. La contamination fécale-orale est réalisée par l'ingestion d'oocystes directement infestants contenus dans de l'eau ou des aliments souillés, par contamination interhumaine ou par contact avec des animaux (35). La dose minimale infectante (ou DMI) est très basse : en moyenne 132 oocystes chez l'homme immunocompétent (51). Cette dose est bien

moindre chez le patient immunodéprimé car elle est estimée à 10 oocystes (52). Chez le patient immunocompétent, l'infection peut également apparaître après ingestion de 30 oocystes et il a même été décrit un cas survenu après l'ingestion d'un seul oocyste (4).

Ces valeurs restent néanmoins à pondérer car il existe des différences de virulence entre les souches. Par exemple, chez *C. parvum*, les DMI varient entre 9 oocystes pour la souche TAMU, 87 pour la souche IOWA et 1042 pour la souche UCP.

a) Survie du parasite

La forme de dissémination de *Cryptosporidium* sp., l'oocyste, est très résistante dans le milieu extérieur. Les oocystes restent viables jusqu'à 12 semaines dans de l'eau à 25°C (53). Ils peuvent survivre 12 mois dans des solutions isotoniques maintenues à 4°C (54). Une congélation brutale, par contre, les détruit immédiatement (53). De fortes températures conduisent à la dénaturation de leurs protéines dans l'eau, à partir de deux minutes à 64,2°C, voire une minute à 72,4°C (55).

Les oocystes présentent enfin une résistance très importante aux agents désinfectants habituellement utilisés (36). Il est donc très difficile d'assurer la stérilité de l'eau vis-à-vis de ce micro-organisme (56). La désinfection à l'ozone ou à l'oxyde de chlore ne permet pas de détruire tous les oocystes présents et l'utilisation seule de désinfectants ne doit pas être recommandée pour les inactiver (57).

b) Transmission directe

La transmission directe du parasite peut se faire de façon inter-humaine, zoonotique ou, plus rarement, aérosolisée.

La transmission inter-humaine est très fréquente, surtout en milieu urbain puisqu'un sujet infecté peut excréter jusqu'à 10^8 oocystes par jour (58). Elle peut avoir lieu entre les membres d'une famille, au sein de collectivités (crèches (59), maisons de retraite (60)...). Les personnels soignants sont également à risque de contracter une cryptosporidiose à cause des soins prodigués à des patients atteints (61).

La transmission zoonotique est facilitée par la quantité d'oocystes excrétée par les animaux contaminés, de 10^6 à 10^7 oocystes par gramme de fèces et par jour (62), pouvant atteindre 10^{10} oocystes par gramme de selles et par jour, ce pendant 14 jours (63). Des cas de transmission ont été observés chez des personnes en contact avec des animaux infectés ; éleveurs, etc ... (64) De plus, de nombreuses épidémies ont pu être mises en relation avec des visites de ferme par du public, notamment au Royaume-Uni (65). Le contact sans précaution avec les animaux et l'absence d'hygiène des mains sont des facteurs favorisant. Si des contaminations à partir d'animaux de compagnie ont été décrites, elles restent rares (66).

Une transmission aérienne a enfin été rapportée ; elle concerne la mise en suspension d'oocystes aérosolisés et leur inhalation (67).

c) Transmission indirecte

La transmission indirecte concerne les infections d'origine hydrique (eaux potables, piscines, lacs...) et alimentaire (aliments contaminés).

Il a été démontré, en 2007, que parmi 325 épidémies hydriques dues à des protozoaires ayant touché l'Amérique du Nord, l'Europe, le Japon, la Nouvelle-Zélande et l'Australie de 1920 à 2003, *Cryptosporidium* sp. était le micro-organisme responsable dans 165 épidémies, ce qui représente 50,8% des cas (68). Plus de la moitié de ces 165 épidémies (50,3%) étaient mises en relation avec la fréquentation d'eaux récréatives. *Giardia* sp. était incriminé dans 40,6% des cas.

L'eau représente ainsi le principal vecteur de cryptosporidiose, qu'il s'agisse d'eaux de consommation, de loisirs (piscines...) ou de surface (lacs, fleuves...). Des oocystes de *Cryptosporidium* sp. ont été retrouvés dans tous les types d'eaux, de surface et souterraines. Il a été montré que 87% des eaux de surface traitées par les usines d'assainissement des eaux usées de l'Est des Etats-Unis contenaient des oocystes de *Cryptosporidium* (69). Ces chiffres sont toutefois à modérer car ils ne sont pas tous viables. Ces oocystes sont issus des déjections animales et humaines principalement à travers les effluents d'élevages, des épandages de lisier et des égouts (70). Les

épidémies liées à l'eau sont dues à la résistance des oocystes aux traitements désinfectants.

Les plus importantes épidémies ont eu lieu après contamination d'un réseau d'adduction d'eau publique. Ce fut le cas aux Etats-Unis, au Japon, et au Royaume-Uni (71). Ces événements étaient dus à des défaillances dans les systèmes de retraitement et de redistribution de l'eau ou à une contamination des réseaux d'adduction d'eau. La plus spectaculaire fut celle de Milwaukee. Elle toucha plus de 400 000 personnes et fut potentiellement responsable de 112 décès. Des tempêtes avaient augmenté de façon exponentielle la turbidité et la contamination bactérienne du lac Michigan qui alimentait le réseau (72), il en résulta une augmentation importante du nombre d'oocystes de *Cryptosporidium*. Les processus de traitement de l'eau s'avérèrent insuffisants pour inactiver l'ensemble des oocystes, causant leur dissémination via le réseau d'eau publique (23). La première épidémie au Royaume-Uni eut lieu à Ayrshire, en 1988, où l'eau fut contaminée après les traitements de potabilisation, par des oocystes présents dans un réservoir (73).

Hormis l'eau de boisson, les eaux récréatives sont fréquemment incriminées dans la transmission de la cryptosporidiose. *Cryptosporidium* a été responsable de 39% des cas de gastro-entérites liées aux eaux récréatives aux Etats-Unis de 1995 à 2004 (74). Entre 2003 et 2004, il a été associé à 55,6% des cas de gastro-entérites aiguës causées par des eaux de baignades, pourtant traitées. Les principaux facteurs de contamination sont le fait de nager, d'avoir de l'eau dans la bouche et/ou de l'avaler (75).

Des vecteurs alimentaires ont enfin été décrits, mais le nombre de cas est moins important. Les aliments incriminés peuvent avoir subi un processus de transformation ou non. Les aliments non transformés regroupent les légumes crus et les fruits, ainsi que les boissons non pasteurisées. Si une transformation est effectuée, la contamination peut avoir lieu aussi bien lors de la production (76) que du transport. Les épidémies décrites étaient dues à du cidre, pasteurisé ou non, du poulet et du lait (77).

Le risque de contracter une cryptosporidiose dépend également des sensibilités individuelles et de certains facteurs génétiques ou environnementaux.

iii. Saisonnalité de la cryptosporidiose

Une certaine fluctuation dans la distribution des cas de cryptosporidiose a été démontrée dans de nombreux pays. Ces augmentations surviennent à des périodes de risque hydrique accru, que ce soit par une augmentation des précipitations (risque de contamination des réseaux d'eau potable) ou de la fréquentation des points d'eau (lacs, piscines...). Aux Etats-Unis, un pic annuel unique est observé de juin à septembre (78) (79) (Figure 6).

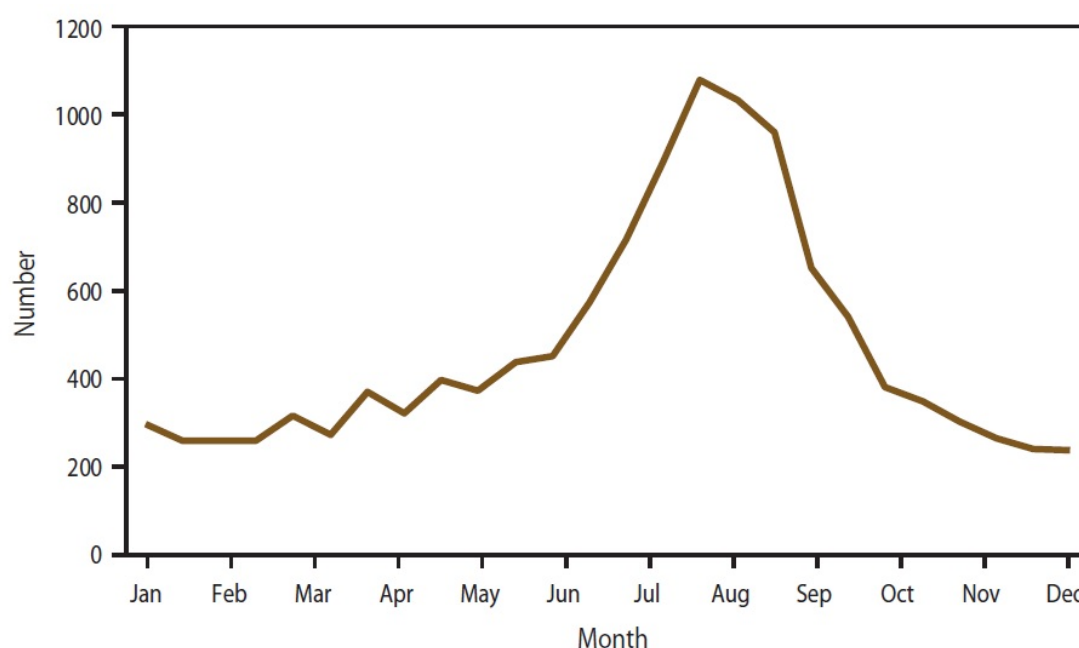


Figure 6. Répartition des cas de cryptosporidiose aux Etats-Unis en fonction du mois de l'année. D'après Yoder *et al.* (79).

En Europe, un pic annuel est constamment observé et, selon les années, un second pic d'incidence apparaît. En Angleterre et au Pays de Galles, une étude a montré que *C. parvum* était le plus souvent responsable des cryptosporidioses survenant au printemps et que *C. hominis* était plus souvent impliqué dans les cas se déclarant en automne (80).

iv. Situation en France

En France, pendant longtemps, peu de données épidémiologiques étaient disponibles. Entre 1990 et 1992, il a été montré que *Cryptosporidium* sp. représentait 37,3% des cas des diarrhées infectieuses à protozoaire chez le patient séropositif (81). Une étude génotypique réalisée en 2001 sur 57 échantillons de selles de patients, immunocompétents ou non, atteints de cryptosporidiose, a montré que *C. parvum* et *C. hominis* étaient les espèces les plus fréquemment retrouvées. D'autres espèces ont été mises en évidence dans les selles de patients immunocompromis, tel *C. felis*, *C. meleagridis* et *C. muris* (82).

Trois épidémies liées à la contamination de l'eau potable par *Cryptosporidium* sp. ont été recensées en France, à Sète en 1998, à Dracy-le-Fort en 2001 et à Divonne-les-Bains en 2003.

- L'épidémie de Sète a été causée par la contamination d'un point de captage du réseau d'alimentation en eau potable de la ville. Elle a touché approximativement 150 enfants (25).
- À Dracy-le-Fort, en septembre 2001, le dysfonctionnement du traitement des eaux (contamination accidentelle) engendra une épidémie touchant 483 personnes (83). L'espèce en cause fut identifiée comme étant *C. hominis* (encore nommé alors *C. parvum* génotype 1) (84).
- En 2003, la dernière épidémie recensée en France a touché près de 800 personnes. Elle a eu lieu à Divonne-les-Bains et a été causée par un retour d'eau polluée dans le réseau de distribution (85).

Les rapports d'investigation de ces épidémies et notamment celui de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), publié en 2002, ont concentré l'attention sur l'existence de lacunes dans les données jusqu'alors disponibles au niveau national en ce qui concernait la cryptosporidiose. Ce rapport a mis en avant plusieurs recommandations portant sur l'amélioration des conditions de diagnostic, de prise en charge et de prévention, des connaissances épidémiologiques, ainsi que de l'estimation du risque inhérent à cette pathologie en France (86).

Cela a conduit, en 2004, à la constitution du réseau national *Cryptosporidium* ANOFEL. Il a été créé par l'Association Française des Enseignants et Praticiens Hospitaliers de Parasitologie-Mycoologie Médicale (ANOFEL) en relation avec l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'AFSSA (actuel ANSES) (87). Comprenant actuellement 41 laboratoires sur le territoire français, ce réseau a pour but de fournir des données sur la prévalence de la cryptosporidiose humaine, d'identifier les populations à risque et de constituer une collection d'isolats de *Cryptosporidium* sp. afin de déterminer les génotypes circulants et de connaître les modes de contamination.

Entre janvier 2006 et décembre 2012, 669 cas de cryptosporidiose ont été notifiés. Sur ce total, les patients immunocompétents représentaient 29,3% des notifications (196 cas) et les patients co-infectés par le virus du SIDA 218 cas, soit 32,6% des déclarations. Parmi l'ensemble des cas déclarés, 189 concernaient des patients transplantés, d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques, soit 28,3% des cas (88). Leur répartition dans le temps est illustrée dans la Figure 7. Cette étude a également permis de montrer une saisonnalité des cas de cryptosporidiose, survenant majoritairement pendant 3 à 4 mois à la fin de l'été.

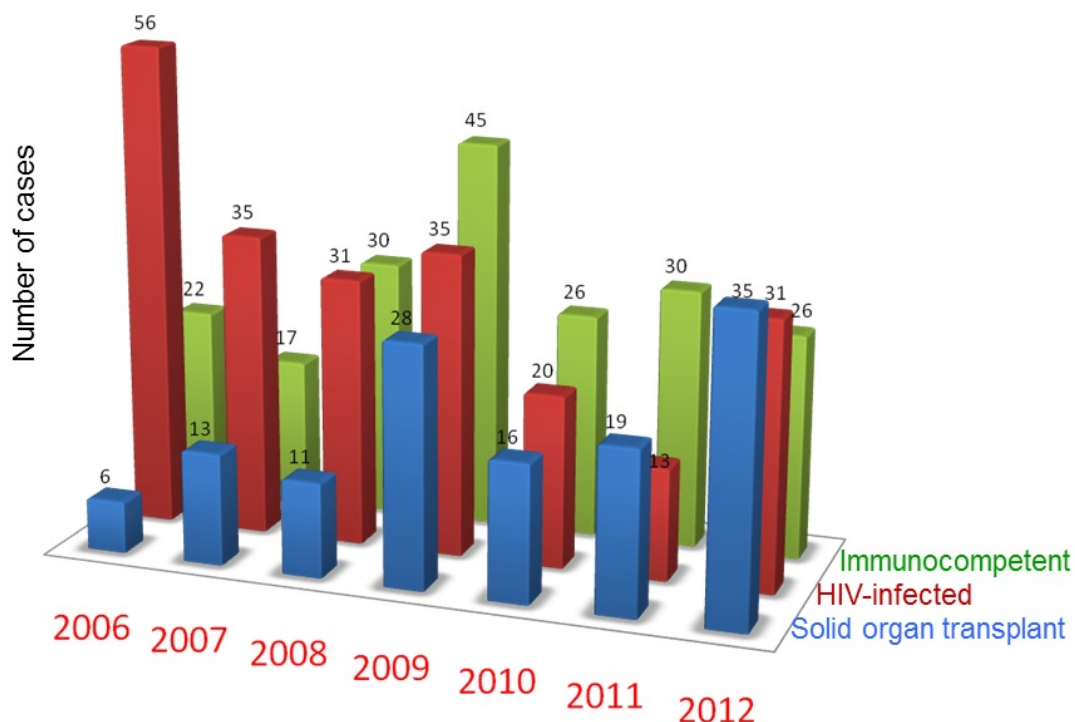


Figure 7. Evolution du nombre de cas de cryptosporidioses en France entre 2006 et 2012 en fonction du statut immunitaire du patient. D'après G. Gargala (88).

Cependant, le nombre réel de cas de cryptosporidiose est sous-estimé car la recherche de *Cryptosporidium* dans les selles des patients atteints de diarrhées, si elle n'est pas demandée par les prescripteurs, n'est pas réalisée systématiquement par les laboratoires, la cryptosporidiose étant encore considérée comme rare par les praticiens. De plus, le résultat des techniques microscopiques pour détecter les oocystes dans les selles est opérateur-dépendant et ces techniques qui demandent une certaine expertise sont difficilement réalisables hors des laboratoires spécialisés. Pour une détection plus fiable, le diagnostic peut être réalisé par d'autres techniques, par exemple l'amplification de l'ADN parasitaire par PCR, mais elles sont plus coûteuses (87).

B) Symptomatologie

i. En fonction du statut immunologique du patient

L'expression clinique de la cryptosporidiose dépend de nombreux facteurs, les principaux sont l'âge, le statut immunitaire, le nombre d'oocystes ingérés et l'espèce de *Cryptosporidium*. La diarrhée est un symptôme défini par l'OMS comme l'émission trop nombreuse de selles (plus de trois par jour), molles ou liquides (89).

a) Chez le patient immunocompétent

L'incubation dure de 1 à 12 jours (la moyenne est de 7 jours) et la cryptosporidiose clinique environ 12 jours, les durées observées allant de 2 à 26 jours (90). Elle se traduit cliniquement par une diarrhée aqueuse abondante, qui peut être accompagnée de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements, d'une perte de poids et de fièvre (38). Des signes généraux peuvent être associés, à type d'anorexie, d'asthénie, de myalgies, et de céphalées (28).

L'infection intestinale est spontanément résolutive quand la compétence immunologique du patient infecté n'est pas limitée (47). L'excrétion des oocystes dans les selles des patients peut persister plusieurs mois après la fin des symptômes (90). Enfin, des cas de portage asymptomatique de *Cryptosporidium* ont également été rapportés (91) (92).

b) Chez le patient infecté par le VIH

Chez ces patients, au stade SIDA, la symptomatologie peut être beaucoup plus sévère, voire même fatale. La diarrhée aqueuse, symptôme constant, est profuse ; elle est en moyenne de 3,6 litres par jour, des volumes pouvant atteindre 17 litres par jour (93). L'importance des pertes conduit, à court terme, à une déshydratation, à une perte de poids qui peut représenter 20 à 30% du poids du patient en quelques semaines (94), puis à une dénutrition plus ou moins importante liée à la diminution de la surface d'absorption (95) ; elle peut même conduire à la cachexie. La cryptosporidiose peut devenir chronique si l'immunodéficience reste profonde (96), et même être létale (94).

Chez les patients infectés par le VIH, la symptomatologie et l'évolution de la cryptosporidiose dépendent directement du déficit de leur immunité cellulaire, évalué par le nombre de lymphocytes T CD4+. La prévalence de la cryptosporidiose chez les patients séropositifs est évaluée à 5% en Amérique du Nord et en Europe et oscille entre 30 et 50% dans les régions tropicales (97). Des chiffres de LT CD4+ inférieurs à 180 cellules/mm³ sont associés à une infection chronique alors que, pour des valeurs supérieures, le parasite est éliminé de la même façon que chez des patients immunocompétents (97). La susceptibilité des patients séropositifs à la cryptosporidiose augmente également avec la diminution des LT CD4+. Pour un taux compris entre 100 et 200 cellules/mm³, le risque est multiplié par 3,7 et pour des valeurs inférieures à 100 cellules/mm³, le risque est multiplié par 6 (98).

En cas d'immunosuppression profonde, avec des LT CD4+ inférieurs à 50 cellules/mm³, des localisations extra-intestinales ont été décrites, avec des présentations atypiques au niveau biliaire (cholangite sclérosante), pancréatique (pancréatites aiguës et chroniques) et pulmonaire (99). La cryptosporidiose pulmonaire présente des symptômes non spécifiques ; toux, fièvre et dyspnée le plus couramment et pourrait être due à une inhalation d'oocystes suite à des vomissements (100). La restauration d'un statut immunitaire par l'utilisation de thérapies antirétrovirales permet un contrôle, voire même une résolution de l'infection (101) (102).

Comme chez le patient immunocompétent, des oocystes de *Cryptosporidium* ont été mis en évidence chez des patients séropositifs ne présentant pas de troubles digestifs (103).

c) Chez des patients immunodéprimés non séropositifs

Ces patients (transplantés, chimiothérapies anticancéreuses, hémopathies malignes...) sont également plus sensibles aux infections par *Cryptosporidium*. La présentation clinique de leur infection est chronique et sévère, comme chez les patients atteints de SIDA. En 2010, l'étude TRANSCRYPTO portant sur des cryptosporidioses ayant touché 42 patients transplantés entre 2006 et 2009 montre une augmentation de la morbi-mortalité, le taux de mortalité lié au parasite étant de 3% (104).

Il a été montré que les infections chez les patients transplantés étaient devenues les premières causes d'hospitalisation après transplantation, devant le rejet aigu de greffe (105) ; l'incidence des infections a même été évaluée à 54 % dans un centre de transplantation en Iran (106). Les micro-organismes pathogènes pouvant être responsables de diarrhées chez ces patients sont nombreux : bactéries (*Clostridium difficile*, *Shigella sonnei* ...), virus (Cytomégalovirus et Rotavirus) ou parasites (*Giardia lamblia* et *Cryptosporidium* sp. pour les plus fréquents) (107).

Une étude pédiatrique menée pendant trois ans montrait que 18% des diarrhées infectieuses chez l'enfant transplanté rénal étaient causées par *Cryptosporidium* sp. et affectaient ainsi 3,5% des patients transplantés de rein pendant cette période (108). En Inde, sur 60 patients transplantés, 12, soit 20%, excrétaient des oocystes de *Cryptosporidium* dans leurs selles et seulement 16,7% de ces 12 patients en étaient symptomatiques (109).

ii. En fonction de l'espèce de *Cryptosporidium*

Bien que de nombreuses espèces soient reconnues pathogènes de l'homme, les plus communément retrouvées sont *C. parvum* et *C. hominis* (2). Ces souches représentent 90% des isolats (110), chiffres variables en fonction de la localisation géographique. D'autres espèces sont également retrouvées chez l'homme, quelque soit son statut immunitaire ; il peut s'agir de *C. meleagridis*, *C. canis*, *C. felis*, *C. cuniculus* ou encore de *C. muris* (111).

Même si les troubles causés par les parasites du genre *Cryptosporidium* sp. semblent proches, une certaine diversité est observée dans les différents tableaux

cliniques en fonction de l'espèce isolée. Il a tout d'abord été noté que *C. hominis* causait des infections qui duraient significativement plus longtemps que les autres espèces (112). L'excrétion des oocystes se fait également de façon plus importante quand l'infection est due à *C. hominis* que lorsqu'elle est due à une autre espèce.

Chez des enfants, il a été montré que les infections par *C. hominis* étaient associées à des diarrhées, des nausées et des vomissements, et à des malaises alors que les patients infectés par *C. parvum*, *meleagridis*, *canis* et *felis* ne présentaient que des diarrhées (112). Dans cette même étude, il a été noté qu'en fonction du sous-type de *C. hominis* les manifestations cliniques variaient également ; en effet, le sous-type Ib était le seul causant des diarrhées, nausées, vomissements et malaises, les autres sous-types ne causant que des diarrhées.

Chez des patients porteurs du virus du SIDA, les infections par *Cryptosporidium* sp. sont associées à des diarrhées chroniques, en particulier pour les espèces *C. hominis* de sous-type Id, *C. canis* et *C. felis*. Les infections par *C. parvum* sont les plus délétères car sont responsables de diarrhées chroniques ainsi que de vomissements (113).

Chez l'immunocompétent, l'infection causée par *C. hominis* est également plus sévère que celle par *C. parvum* (114). En plus des troubles digestifs plus ou moins importants, des manifestations extra-intestinales ont été associées à l'infection par *C. hominis* ; il s'agit de douleurs articulaires, oculaires, de céphalées récurrentes, de vertiges et de fatigue. Ces symptômes n'ont pas été décrits pour *C. parvum*.

C) Diagnostic biologique

La symptomatologie de la cryptosporidiose étant très peu spécifique, le diagnostic ne peut être réalisé uniquement sur des critères cliniques. La recherche de *Cryptosporidium* est une analyse spécifique qui n'est pas réalisée de façon systématique, elle est sous la dépendance d'une prescription médicale. Les oocystes ne sont pas mis en évidence par les techniques de coprologie parasitaire de routine. Contrairement à la règle concernant l'examen parasitologique des selles qui veut que la recherche soit effectuée sur trois échantillons de selles différents, émis à 24h d'intervalle (115), une

seule selle suffit le plus souvent, en cas de cryptosporidiose symptomatique, pour affirmer le diagnostic par microscopie. La recherche peut également être effectuée sur d'autres prélèvements : biopsies duodénales, liquide biliaire et exceptionnellement dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire.

i. Détection microscopique

La recherche du parasite au microscope a lieu sur un frottis de selles, réalisé après concentration ou non. A l'examen, les oocystes de *Cryptosporidium* se présentent sous forme sphérique ou ovale et mesurent 5 μm ; il peut être possible de distinguer certaines structures internes. L'examen sans coloration spécifique ne permet cependant pas de distinguer avec suffisamment de précision les oocystes de *Cryptosporidium* des autres micro-organismes pouvant être présents dans les selles, par exemple des levures, possédant une morphologie assez proche après coloration au Giemsa (Figure 8) (28).

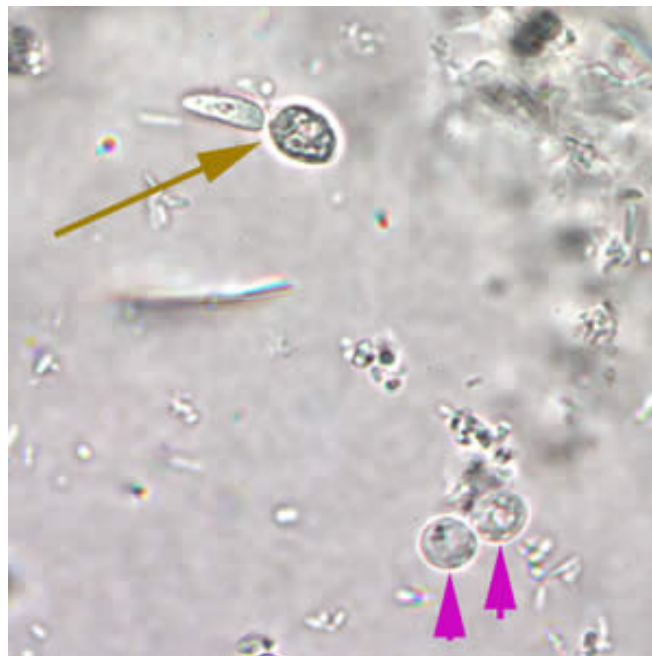


Figure 8. Possible confusion entre des levures (flèche jaune) et des oocystes de *Cryptosporidium* (flèches roses). D'après le CDC (116).

a) Coloration de Ziehl-Neelsen modifiée

Cette technique de coloration est, en 2014, la plus utilisée en France pour la détection des oocystes de *Cryptosporidium* dans les selles. Elle a été décrite pour la première fois en 1981 par Henriksen et Pohlenz (117) comme un dérivé de la coloration de Ziehl-Neelsen, utilisée pour la coloration des mycobactéries. Un frottis de selles est fixé au méthanol pendant 5 minutes, coloré dans un bain de fuchsine pendant une heure, décoloré à l'acide sulfurique puis recoloré au vert malachite (118). Les oocystes se teintent en rouge sur un fond vert constitué par les différents éléments fécaux. Une zone plus claire est observée au milieu de l'oocyste (Figure 9).

La coloration de Ziehl-Neelsen modifiée présente une sensibilité assez modérée, elle a été évaluée à 75,7% dans une étude comparative (119), cette technique étant la moins sensible parmi les sept étudiées. Cette sensibilité moyenne, couplée avec l'excrétion intermittente des oocystes, augmente le risque de faux négatif. Des taches de colorants ou la présence d'autres micro-organismes (des levures notamment) peuvent cependant faire croire à une fausse positivité (52).

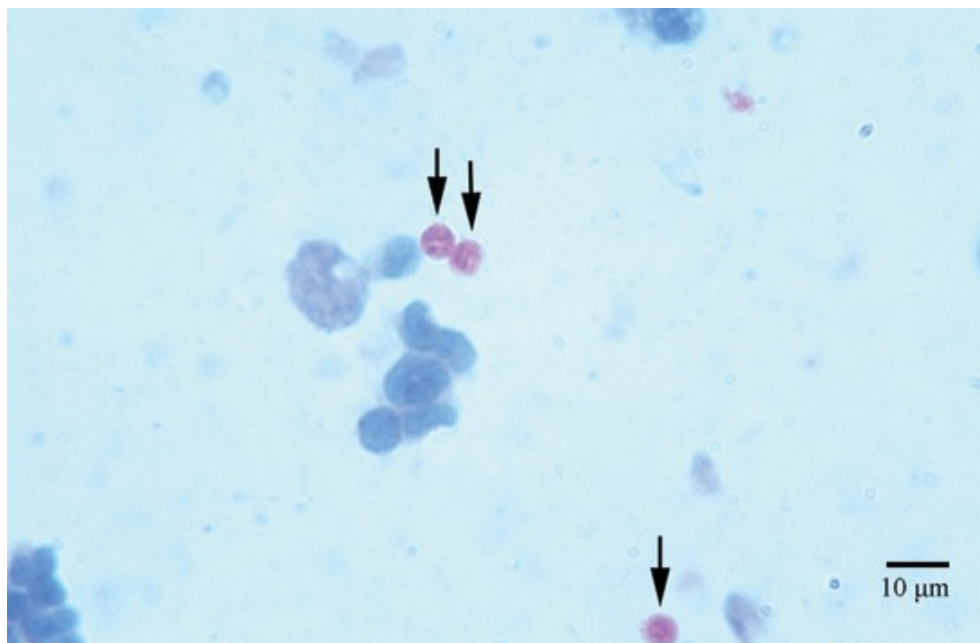


Figure 9. Coloration par la technique de Ziehl-Neelsen modifiée d'oocystes de *Cryptosporidium*. D'après Mercado *et al* (120).

b) Coloration à l'auramine phénol

Cette technique est réalisée grâce à un microscope à fluorescence et confère une fluorescence jaune-verte aux oocystes de *Cryptosporidium* sous l'effet des rayons ultraviolets, en laissant le fond noir. Les oocystes se présentent sous forme d'anneaux (121) car la fluorescence est plus intense en périphérie (Figure 10).

Elle présente une sensibilité plus élevée. Elle est évaluée entre 92% (119) et 100% (121) selon les études. Certaines spores de levures et les parasites du genre *Eimeria* peuvent néanmoins présenter une fluorescence similaire (122). L'auramine est cependant classée dans la catégorie 2B, comme agent potentiellement cancérogène pour l'homme, de la classification du centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (123) (124). Cela limite donc son utilisation.

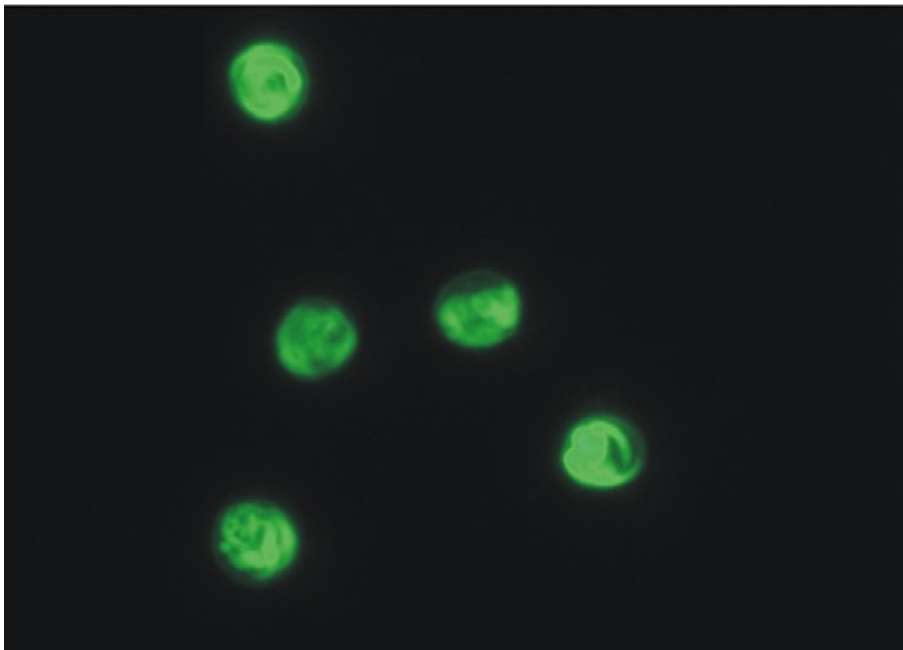


Figure 10. Coloration d'oocystes de *Cryptosporidium* sp. à l'auramine phénol (microscopie à fluorescence x 1000). D'après Hanscheid *et al.* (125).

c) Coloration par immunofluorescence directe

Cette technique de coloration utilise un anticorps monoclonal dirigé contre des épitopes spécifiques de la paroi des oocystes de *Cryptosporidium*. L'anticorps est marqué par un fluorochrome, la fluorescéine le plus souvent (Figure 11). Cette

technique est à la fois très sensible (entre 98,5 et 100%) et très spécifique (entre 96 et 100%) (126). Des anticorps commerciaux déjà couplés à des fluorochromes sont disponibles : Hydrofluor® Combo, Immucell® (127)...

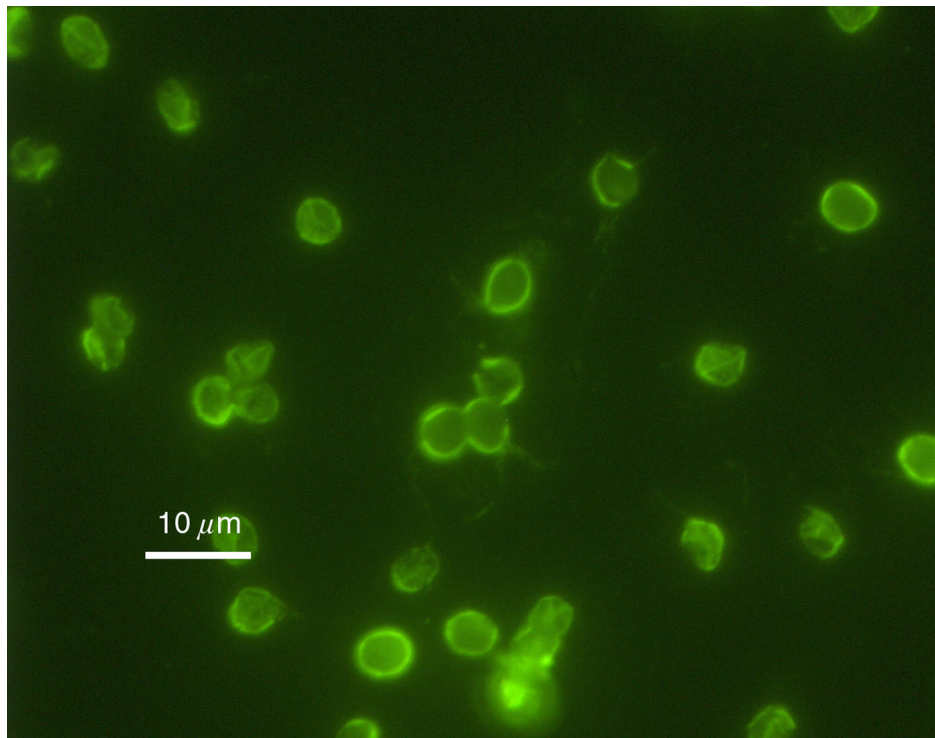


Figure 11. Coloration des oocystes de *Cryptosporidium* par fluorescence directe. D'après l'US Environmental Protection Agency (128).

d) Technique de Heine

Décrite par le Dr Heine en 1982, cette technique de coloration négative est simple et rapide à mettre en place ; elle est cependant peu utilisée. Elle consiste à mélanger à parts égales de la carbolfuchsine de Ziehl à un échantillon de selles. L'observation se fait au microscope à contraste de phase, la paroi des oocystes apparaissant très réfringente, les structures internes, plus ou moins colorées en rouge, légèrement foncées (129), dans les 15 minutes suivant la coloration (Figure 12). Sa sensibilité est évaluée, par une étude vétérinaire, à 77%, augmentant en cas de fort parasitisme, et sa spécificité à 91% (130).

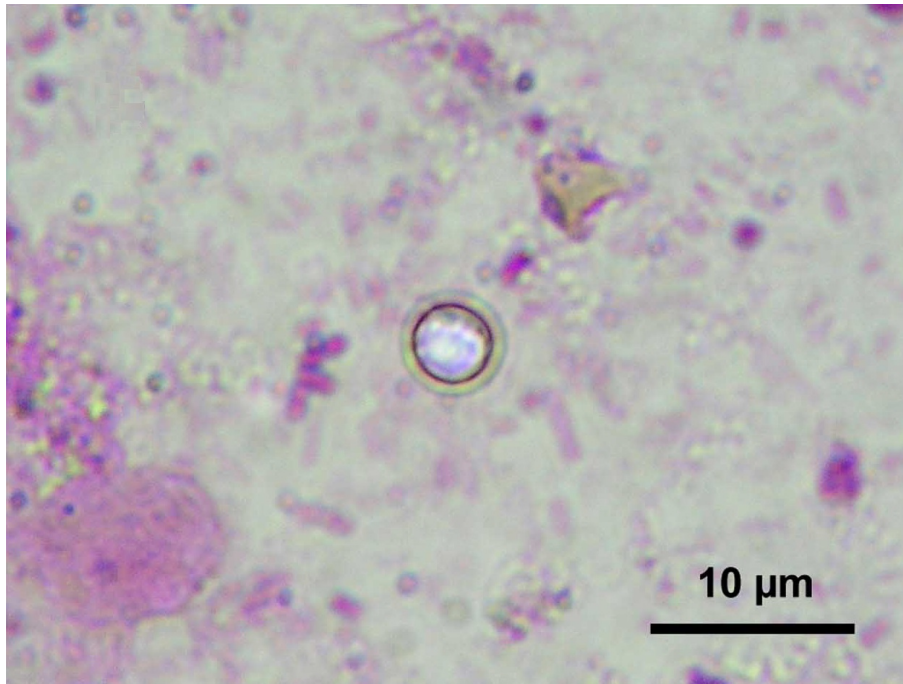


Figure 12. Coloration négative des oocystes de *Cryptosporidium* par la technique de Heine. D'après Potters et Van Esbroeck (129).

ii. Détection antigénique : recherche de coproantigènes

Des tests immunologiques, sous forme de kits, ont été commercialisés afin de détecter la présence d'antigènes de *Cryptosporidium* dans des échantillons de selles (131). La spécificité des kits proposés est élevée (avoisine les 100%) (132), mais leur sensibilité a été évaluée entre 50 et 87% pour *C. parvum* et *C. hominis* et à moins de 35% pour les autres espèces de *Cryptosporidium* (131). La sensibilité de certains kits peut ainsi être inférieure à celle de l'examen direct ; ils ne doivent pas être utilisés en première intention pour le diagnostic de la cryptosporidiose (133). Ces techniques présentent néanmoins l'avantage de ne pas être opérateur-dépendantes.

iii. Les méthodes de biologie moléculaire

a) La polymérase chain reaction : PCR

Les techniques d'amplification génique permettent une augmentation de la sensibilité du diagnostic de cryptosporidiose. Depuis la première description de la méthode, en 1986 (134), il est possible de détecter l'ADN du parasite dans les selles des

patients contaminés, ainsi que dans des échantillons d'eau, par des réactions de polymérisation en chaîne (PCR) (126). Toutefois, dans les échantillons de selles se trouvent naturellement des inhibiteurs de PCR qui vont interférer avec l'amplification de l'ADN. Il est possible de réduire leur action par l'ajout de réactifs ou par dilution de l'échantillon (135).

La PCR classique, dite en « point final », permet de détecter la présence ou l'absence d'ADN de *Cryptosporidium*, par exemple, en imitant la réplication physiologique de l'ADN. Elle se déroule en deux étapes (136):

- La première correspond au début de l'amplification. Cette phase est exponentielle ; à chaque cycle, le nombre de fragments d'ADN amplifiés est multiplié par deux.
- La seconde étape est un plateau, elle correspond à l'épuisement en constituants de la PCR. La détection des produits formés n'est réalisée qu'à la fin de la réaction (137).

Pour détecter spécifiquement *Cryptosporidium*, il faut utiliser des amorces spécifiques d'un fragment d'ADN du parasite. L'ADN codant pour la petite sous-unité ribosomale 18S (138) ou pour la protéine COWP (139) peut être utilisé. La PCR nichée, utilisant deux couples d'amorces, permet de meilleures performances avec une augmentation de la sensibilité, la détection d'un seul oocyste étant théoriquement possible (140).

Les techniques de PCR « en temps réel », par rapport à la PCR classique, permettent une quantification du nombre de copies du fragment d'ADN cible (141). Elles permettent également un abaissement du risque infectieux car elles sont réalisées au sein d'un système clos (142). La PCR en temps réel (Figure 13) correspond à une mesure en continu des produits formés par la réaction via la mesure de la fluorescence des sondes (143). Plus il existe de fragments d'ADN avant l'amplification, plus le nombre de cycles nécessaires pour atteindre la limite de détection sera réduit. Il existe une relation linéaire entre le nombre de cycles et le nombre de molécules initialement présentes (137). Il a été montré l'efficacité de ce type de PCR pour de faibles quantités d'oocystes, la limite étant entre 5 et 8 oocystes de *Cryptosporidium* (144).

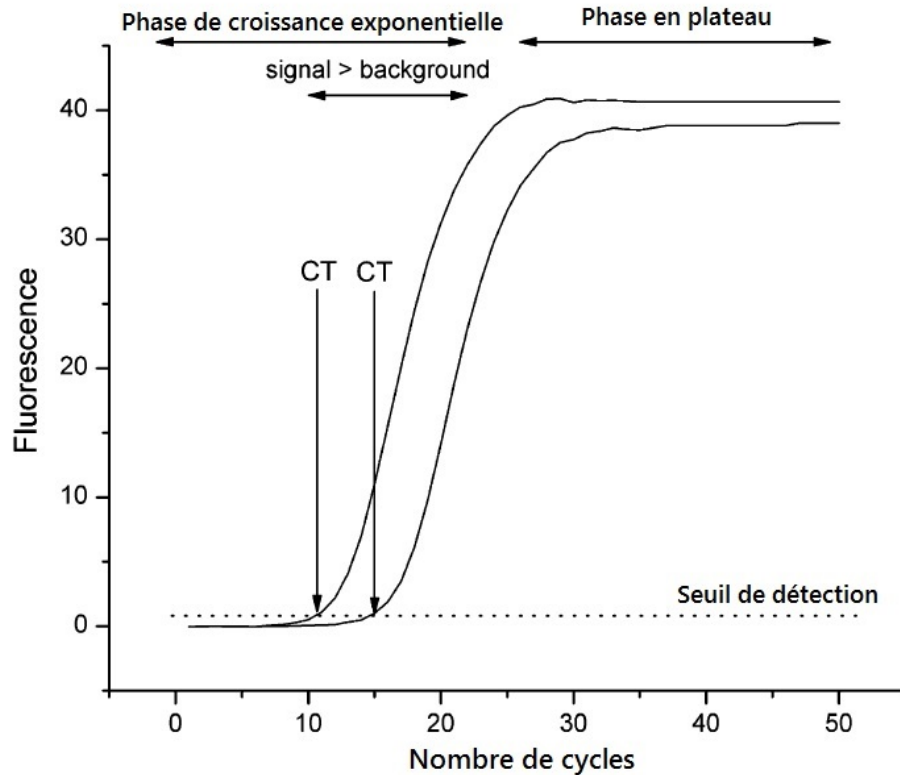


Figure 13. PCR en temps réel. Deux courbes correspondant à deux quantités initialement différentes de mêmes fragments d'ADN. D'après Kubista *et al.* (143).

Ces tests permettent de plus la distinction entre différentes espèces ou génotypes de *Cryptosporidium* (145). Cette différenciation est possible grâce au polymorphisme de certaines régions de l'ADN parasitaire (variabilité interespèces au sein d'un même genre). Les locus amplifiés sont les mêmes que pour la seule détection de *Cryptosporidium* : COWP, HSP-70, TRAP (126)...

b) Hybridation fluorescente in situ : FISH

L'hybridation fluorescente in situ utilise des sondes oligonucléotidiques, couplées à un fluorochrome, se liant à des séquences spécifiques d'ADN ou d'ARN ribosomal (146). Cette technique est très sensible ; elle peut permettre de déterminer la viabilité des oocytes puisque les oocystes vides ne sont pas fluorescents (147). Enfin, il est également possible de développer des sondes spécifiques d'espèce et de distinguer, par exemple, *C. parvum* de *C. hominis* par des fluorescences différentes (148).

iv. La sérologie

Il est possible de réaliser des sérologies pour détecter dans le sérum, des anticorps, surtout des IgG, anti-*Cryptosporidium*. Un titre d'anticorps élevé est corrélé avec une infection datant de moins de six mois (40). La sérologie n'ayant que peu d'intérêt dans le diagnostic ; elle est principalement utilisée dans une perspective épidémiologique (149).

D) Traitement

La cryptosporidiose guérissant spontanément chez les patients immunocompétents, peu d'études ont été menées pour développer un traitement spécifique. Chez les patients immunocompromis les possibilités thérapeutiques sont cependant limitées puisqu'aucun traitement anti-infectieux n'a montré d'efficacité significative chez ces patients. Il a été démontré l'intérêt du nitazoxanide chez des patients immunocompétents alors qu'aucune molécule antiparasitaire n'a eu d'efficacité significativement supérieure au placebo chez des patients séropositifs pour le VIH (150).

i. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique de la cryptosporidiose est celui de toute infection intestinale. Il repose d'abord sur la réhydratation, que le patient soit un enfant ou non. Il est initié per os, puis par voie parentérale si la déshydratation est trop sévère (151). Chez les enfants en bas âge, il est recommandé d'utiliser des solutés de réhydratation orale (SRO), contenant des électrolytes (sodium et potassium), des agents alcalinisants (bicarbonates) et des glucides (152). Ces produits sont reconstitués extemporanément, chacun dans 200 mL d'eau à faire boire à l'enfant. Il faut peser régulièrement l'enfant pour objectiver l'éventuelle perte de poids qui est un critère de gravité.

Aux mesures de réhydratation il faut associer des restrictions diététiques : diminution d'apport en aliments pouvant irriter le tube digestif et faciliter le transit,

comme les laitages et les fibres. Il est préférable de consommer des féculents et des protéines.

De nombreuses études ont évalué l'intérêt des probiotiques dans la prise en charge des gastro-entérites aiguës et il a été montré une diminution significative de la durée de la diarrhée par leur utilisation, l'association de *Lactobacillus acidophilus* et de *L. bifidus* semblant être la plus efficace (153).

D'autres traitements symptomatiques peuvent être utilisés, il s'agit de médicaments diminuant la motilité intestinale, tel le lopéramide (Imodium®) ou diminuant les sécrétions intestinales, comme le racécadotril (Tiorfan®). Le lopéramide est un agoniste direct des récepteurs opioïdes de type μ (154). Il peut être utilisé chez l'adulte selon une posologie établie : 4 mg d'emblée puis 2 mg après chaque selle liquide (155). Chez l'enfant, une diminution de la diarrhée par l'emploi du lopéramide a été montrée mais son utilisation n'est pas recommandée en raison d'effets indésirables graves décrits chez les enfants de moins de trois ans (156). Le racécadotril est la prodrogue du tiorphan, un inhibiteur d'enképhalinases intestinales. Il a montré une efficacité sur la prise en charge des diarrhées aiguës chez l'adulte avec des effets indésirables comparables à ceux du placebo (157). Chez l'enfant, le racécadotril n'a pas montré d'efficacité supérieure au placebo dans l'amélioration de la diarrhée (158) (151).

ii. Traitement spécifique

Dans certains cas, par exemple une diarrhée incontrôlée chez un patient immunodéprimé et après documentation de l'infection, un traitement spécifique est le plus souvent instauré.

a) Le nitazoxanide

Le nitazoxanide (NTZ) est commercialisé sous le nom de spécialité Alinia® par Romark Laboratories sous forme de comprimés dosés à 500 mg et de solution buvable à 100 mg/5 mL (159). En France, ce médicament est disponible uniquement après acceptation par l'agence nationale de sécurité du médicament et des

produits de santé (ANSM) d'une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative (160). Le NTZ est un dérivé du nitrothiazolyl-salicylamide dont le principal métabolite actif est le tizoxanide. Sur les micro-organismes anaérobies, le NTZ agit par inhibition de la pyruvate ferredoxine oxydoréductase, indispensable au métabolisme anaérobie (159), mais son mode d'action sur le développement de *Cryptosporidium* reste mal connu. L'inhibition est de type non-compétitive et ces molécules sont actives sur de nombreux parasites, dont *Cryptosporidium* sp. (161), *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* et d'autres micro-organismes anaérobies (162).

L'activité du NTZ versus placebo dans le traitement de la cryptosporidiose chez le patient immunocompétent a été démontrée par trois études. Une diminution de la durée de la diarrhée et de l'excrétion des oocystes a été observée suite à un traitement par NTZ de trois jours seulement chez des adultes et des enfants (163). Chez l'adulte, les posologies utilisées sont de 500 mg deux fois par jour ; elles sont de 200 mg deux fois par jour pour l'enfant entre 4 et 11 ans et de 100 mg deux fois par jour pour l'enfant de 1 à 3 ans. Une deuxième étude, menée uniquement chez des patients immunocompétents de plus de 12 ans, a confirmé l'efficacité d'un traitement de trois jours pour la prise en charge de la cryptosporidiose, avec une stérilité des selles post-traitement vis-à-vis de *Cryptosporidium* sp. dans 93% des cas (164). Une dernière étude réalisée en 2002 en Zambie chez des enfants malnutris a montré que le NTZ avait une efficacité plus modérée. Une résolution clinico-biologique était observée dans 52% des cas après trois jours de traitement, une seconde cure étant nécessaire pour l'obtention de la résolution de l'infection dans 92% des cas (165). Une diminution significative de la mortalité était notée.

Chez les patients infectés par le VIH, l'efficacité du NTZ est moins bien démontrée. Lors d'une étude regroupant 357 patients, l'intérêt d'un traitement prolongé (sur une durée médiane de 62 jours) a été montré chez des patients séropositifs, un arrêt de la diarrhée et l'absence d'oocystes dans les selles ayant été observée chez 59% des patients. Pour des chiffres de LTCD4⁺ supérieurs à 50 cellules/mm³, une durée de traitement de 14 jours s'est révélée suffisante, elle doit être prolongée d'au moins huit semaines si les taux sont inférieurs à 50 cellules/mm³ (166). Une méta-analyse publiée en 2005 soulignait l'efficacité du NTZ chez les patients immunocompétents mais ne

montrait pas de différence significative par rapport au placebo chez les patients immunodéprimés (167). La même conclusion a été obtenue chez des enfants séropositifs, le traitement par NTZ n'influençant pas le taux de mortalité (168). Chez les patients infectés par le VIH, le traitement le plus efficace est la restauration de l'immunité par des thérapies antirétrovirales associé avec un traitement prolongé par NTZ à hautes doses (169).

b) L'azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique appartenant à la famille des macrolides ; il est commercialisé sous le nom de marque Zithromax® et indiqué dans le traitement d'infections respiratoires bactériennes (170). Plusieurs publications décrivent l'utilité de l'azithromycine dans des cas isolés de cryptosporidiose. Une étude réalisée par Kadappu décrivait une amélioration clinique après sept jours de traitement chez 13 patients séropositifs atteints de cryptosporidiose, mais les échantillons de selles contenaient toujours des oocystes (171). De même, quatre enfants dans la même situation clinique ont bénéficié d'une amélioration clinique et biologique après un traitement par azithromycine (172).

La bonne tolérance de l'azithromycine permet son utilisation au long cours, à de faibles posologies de l'ordre de 500 mg par jour, dans le traitement de l'infection chronique à *Cryptosporidium* chez des patients pour qui un traitement de courte durée n'aurait pas été suffisant pour l'éradication du parasite (173).

c) La paromomycine

Cette molécule est un antibiotique aminoglycosidique non résorbable par voie orale qui inhibe in vitro le développement de l'infection à *Cryptosporidium* (174). Plusieurs études ont évalué l'efficacité de la paromomycine qui permet une amélioration clinique et parasitologique chez les patients immunodéprimés. Cependant, à l'arrêt du traitement, une rechute était observée chez de nombreux patients (175) (176). Lors d'une autre étude chez des patients séropositifs, avec des taux de LTCD4+ inférieurs à 150 cellules/mm³, la paromomycine dosée à 500 mg par jour n'a pas montré d'efficacité

significativement supérieure au placebo, malgré une tendance à l'amélioration clinique (177).

Malgré l'efficacité partielle de la paromomycine, son utilisation permet de réduire l'excrétion d'oocystes dans les selles ; ce traitement doit être conduit sur une longue durée afin d'éviter d'éventuelles rechutes (178).

d) La roxithromycine

La roxithromycine est également un antibiotique de la famille des macrolides utilisé pour le traitement d'infections bactériennes. Chez 22 patients séropositifs présentant une diarrhée à *Cryptosporidium*, 68% (15 patients) étaient guéris après quatre semaines d'utilisation de roxithromycine à 300 mg par jour et 27% (6 patients) avaient vu une amélioration de leur état clinique (179). Ce médicament représente une possibilité de traitement, des investigations supplémentaires étant nécessaires pour déterminer sa place dans la prise en charge de la cryptosporidiose.

E) Prévention

i. Collective

Les mesures de prévention collectives reposent principalement sur le contrôle et le traitement des eaux destinées à la consommation humaine ainsi que sur la maîtrise de la dissémination des oocystes dans l'environnement. Le traitement des effluents et le contrôle parasitologique des eaux retraitées par les stations d'épuration permettent, dans les pays développés, de diminuer le risque de contamination par l'eau de consommation. Des mesures semblables devraient être appliquées aux eaux récréatives, puisqu'elles représentent un vecteur important de contamination.

ii. Individuelle

La transmission de la cryptosporidiose se faisant par la voie fécale-orale, les bases de la prévention individuelle sont le lavage des mains et des aliments,

habitudes hygiéniques nécessitant un accès aisé à un point d'eau potable. Certaines situations professionnelles exposent à un risque de contamination, il s'agit par exemple des personnels travaillant au contact de jeunes enfants, dans des garderies ou crèches, ou au contact d'animaux potentiellement porteurs de parasites. Le personnel médical est, en outre, à risque. Les linges ou vêtements souillés par des selles doivent être manipulés avec précaution. Ces mesures d'hygiène permettent d'éviter une contamination personnelle mais aussi de réduire la dissémination du parasite.

La cryptosporidiose étant une cause de diarrhée du voyageur (180), les conseils administrés sont les mêmes que pour éviter une turista classique (181) :

- lavage fréquent des mains, à l'eau et au savon, et éventuelle utilisation d'un gel hydro-alcoolique,
- consommation d'eau embouteillée, ou potabilisée par ébullition ou par filtration puis désinfection et utiliser des glaçons préparés uniquement avec de l'eau potable,
- éviter les crudités, les coquillages et peler soi-même les fruits juste avant de les consommer.

Ces mesures doivent être respectées par tous les voyageurs en zone à risque et particulièrement par les patients immunodéprimés.

IV. Etude de cas

Nous allons ici analyser les cas de neuf patients transplantés rénaux et ayant développé une cryptosporidiose après leur greffe, au CHU de Rouen, sur la période 2010-2014.

A) Patients : pathologies et traitements

La population est composée de neuf patients adultes suivis dans le service de Néphrologie du CHU de Rouen, transplantés de rein à l'âge adulte dans des centres de transplantation différents. Ils ont tous déclaré une cryptosporidiose entre 2010 et 2014, et ont été diagnostiqués au CHU de Rouen par le laboratoire de Parasitologie-Mycologie.

i. Pathologies ayant conduit à la transplantation

Les pathologies des neuf patients qui ont conduit à la transplantation sont : maladie de Berger, syndrome Nail-Patella, lupus érythémateux disséminé, polykystose rénale autosomique dominante et néphroangiosclérose. Elles ont entraîné une insuffisance rénale terminale par différents mécanismes, rendant indispensables les séances de dialyse puis la greffe. Chaque affection n'est présente que chez un seul patient, à l'exception de la maladie de Berger qui touche quatre patients. Pour le dernier patient, la néphropathie à l'origine de la défaillance rénale est indéterminée.

La maladie de Berger, ou glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, est une maladie auto-immune d'évolution lente décrite en 1968 pour la première fois par le Professeur Jean Berger (182). Cette pathologie touche quatre des neuf patients de notre population. Son incidence varie entre 10 et 40 nouveaux cas par million d'habitants et par an (183). Elle représente 10% des causes de transplantation rénale en France et est la cause la plus fréquente de glomérulonéphrite primitive. La découverte est, la plupart du temps, fortuite dans le cadre d'examens systématiques (184). Les patients peuvent présenter des symptômes typiques d'hématurie microscopique devenant macroscopique dans les 24 à 72 heures suivant une infection respiratoire, de protéinurie

et d'hypertension artérielle. Le diagnostic est réalisé à partir de biopsies rénales mettant en évidence des dépôts mésangiaux d'IgA en immunofluorescence (183). Dans 20 à 50% des cas, une insuffisance rénale terminale est observée après 20 à 25 ans d'évolution de la maladie, nécessitant une hémodialyse ou une transplantation rénale. Cependant, dans 13 à plus de 60% des cas selon les études, il y a une récurrence de dépôts d'IgA dans le greffon après transplantation rénale (185), pouvant conduire à une défaillance du nouvel organe.

Le syndrome Nail-Patella, ou onycho-ostéo-dysplasie héréditaire (186), est une maladie génétique à transmission autosomique dominante dont l'incidence approche 1 cas pour 50 000 naissances (187). Sa sévérité est extrêmement variable d'une famille à l'autre. Il est caractérisé par une dysplasie des ongles, présentant une lunule triangulaire caractéristique, une dysplasie des coudes, une hypo- ou aplasie des rotules, la présence de « cornes iliaques » et des troubles oculaires avec signe de Lester (187). L'atteinte rénale est observée dans 25 à 60% des cas (188). Une insuffisance rénale terminale apparaît dans près de 30% des cas (189).

Le lupus érythémateux disséminé (LED), ou systémique, est une pathologie inflammatoire auto-immune possédant un tableau clinique polymorphe. L'hétérogénéité clinique et biologique rend cette pathologie relativement difficile à diagnostiquer (190). L'incidence du LED varie entre 3,3 et 4,8 cas pour 100 000 habitants par an en Europe et entre 2,0 et 7,6 cas pour 100 000 habitants par an aux Etats-Unis (191). En 1971, les critères de diagnostic du LED étaient composés de 14 items (révisés en 1982 puis en 1997), ce qui a permis une augmentation de la sensibilité et de la spécificité du diagnostic. La classification de 1997 est la plus utilisée actuellement, même si d'autres existent ; elle intègre 11 critères, et la présence de 4 items ou plus permet d'affirmer le diagnostic. Les manifestations peuvent être cutanées (érythème malaire, lupus discoïde, photosensibilité et/ou ulcérations orales), systémiques (arthrite non érosive, pleurésie ou péricardite, troubles rénaux avec protéinurie ou cylindres cellulaires urinaires, et/ou troubles neuropsychologiques) et/ou biologiques (cytopénie, anticorps anti-ADN, anti-Sm ou antiphospholipides, et/ou présence d'anticorps anti-nucléaires) (190).

Une néphropathie lupique se développe dans 30 à 75% des cas de LED et se traduit, dans 100% des cas, par une protéinurie qui donnera un syndrome néphrotique

dans 45 à 65% des cas, et par une hématurie microscopique dans 80% des cas (192). Plusieurs classes existent, en fonction des modifications morphologiques observées sur la biopsie rénale (193). La néphropathie lupique se solde, dans 10 à 15% des cas, par une insuffisance rénale terminale (194) nécessitant une épuration extra-rénale, voire une greffe. Il a été noté une faible récurrence de la néphropathie sur le greffon (inférieure à 5% des cas).

Il existe deux formes de polykystose rénale : une forme autosomique récessive (ARPKD) et une forme autosomique dominante (ADPKD), présentée par un patient. La polykystose rénale autosomique dominante est le trouble mono-génétique le plus fréquent ; sa prévalence est estimée entre 1 pour 400 et 1 pour 1000 dans la population générale aux Etats-Unis (195). Elle est évaluée à 1/1111 en France (196). Le diagnostic, par échographie, se fait le plus souvent à l'âge adulte. Une variabilité interindividuelle importante est remarquée, la pathologie pouvant se présenter d'une forme de mort fœtale in utero jusqu'à des cas où le patient présente une fonction rénale conservée dans les dernières années de vie (197). Le phénotype dépend du génotype présenté ; en effet deux gènes ont été identifiés, PKD1 et PKD2. La différence clinique se fait sur l'âge des premiers symptômes, étant plus précoces si le gène impliqué est PKD1 (198). Les symptômes les plus fréquents sont les douleurs lombaires et l'hypertension (199). Le développement bilatéral de kystes conduit à une insuffisance rénale terminale dans une proportion variable de cas. Des kystes peuvent également se développer au niveau hépatique, pancréatique et arachnoïdien, ainsi que dans les vésicules séminales (198). En France, cette pathologie concerne 6,1% des patients en insuffisance rénale terminale en 2011 (200).

La néphroangiosclérose est la pathologie résultant d'une hypertension artérielle ancienne, non ou mal traitée. Le diagnostic est théoriquement réalisé grâce à une biopsie rénale mais, dans les faits, c'est principalement un diagnostic d'exclusion (201) ce qui cause une large sur-estimation du nombre de cas (202). Il n'est pas évident de connaître l'histoire de la maladie car une pathologie rénale peut être la cause et la conséquence d'une hypertension (203). La néphroangiosclérose évolue en une insuffisance rénale chronique progressive, de façon plus sévère chez les patients Afro-américains que chez les Caucasiens (204). Le traitement repose sur un contrôle médicamenteux des chiffres tensionnels. En France, l'hypertension est responsable de

24,4% des cas d'insuffisance rénale terminale et en est la première cause devant la néphropathie diabétique (205).

ii. Traitements immunosuppresseurs

Les patients ayant fait une cryptosporidiose étaient tous sous traitement anti-rejet de greffe au moment de la déclaration. Les molécules utilisées étaient les suivantes : acide mycophénolique, cyclosporine, mycophénolate mofétil, prednisone, tacrolimus ou sirolimus. Elles étaient plus ou moins associées entre elles.

a) Mycophénolate mofétil et acide mycophénolique

Le mycophénolate mofétil est une molécule appartenant à la classe des immunosuppresseurs commercialisée en France depuis février 1996 sous le nom de CellCept® par la firme Hoffmann – La Roche. Ce médicament est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et sa prescription initiale est hospitalière semestrielle (206). Il peut être administré par voie orale (gélules dosées à 250 mg, comprimés à 500 mg et solution buvable à 1g/5mL) ou intraveineuse (flacons contenant 500 mg de poudre à diluer avant injection). Son indication principale chez les patients adultes est « la prophylaxie du rejet chez les receveurs d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique [...] en association avec la cyclosporine et des corticostéroïdes » (207).

Le mycophénolate mofétil est la prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA), obtenu après hydrolyse du mycophénolate mofétil par des estérases plasmatiques et tissulaires (208). Cela permet d'augmenter la biodisponibilité du MPA, molécule connue depuis 1896 (209). Le MPA est commercialisé sous le nom de Myfortic®, par Novartis Pharma, aux dosages 180 et 360 mg. Le MPA est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déhydrogénase (IMPDH), comme illustré sur la Figure 14, ce qui conduit à l'inhibition de la synthèse de novo des bases puriques (208). Il existe une voie de récupération des bases puriques à partir de l'alimentation, mais elle ne peut être exploitée par les lymphocytes (210). L'action du MPA va donc empêcher la prolifération lymphocytaire, que ce soient les populations B ou T.

b) Tacrolimus et cyclosporine

Le tacrolimus, ou FK 506, est commercialisé par la firme Astellas Pharma sous les noms Prograf[®], Advagraf[®] et Modigraf[®]. Il existe également une forme dermatologique, Protopic[®]. Prograf[®] est une spécialité à libération immédiate dosée à 0,5, 1 ou 2 mg sous forme de gélules ou à 5mg/mL sous forme de poudre à diluer avant administration intraveineuse (215). Advagraf[®] est disponible sous forme de gélules à libération prolongée dosées à 0,5, 1, 3 et 5 mg (216). Enfin, Modigraf[®] se présente sous la forme de granulés pour solution buvable à 0,2 ou 1 mg (217). Ces produits sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses. Ces spécialités sont indiquées dans la prévention du rejet de greffon et dans la prise en charge du rejet de l'allogreffe résistant à d'autres traitements.

La cyclosporine (ou ciclosporine) est commercialisée sous les noms de spécialité Neoral[®] et Sandimmun[®]. Ces deux médicaments sont produits par la firme Novartis Pharma. Ils sont disponibles sous la forme de capsules molles dosées à 25, 50 ou 100 mg (également 10 mg pour le Neoral[®]) et sous forme de solution buvable dosée à 100 mg/mL (218). Les indications principales sont la prévention du rejet de greffe solide et hématopoïétique ainsi que le traitement des rejets.

Le tacrolimus est un immunosuppresseur macrolide appartenant à la famille des anticalcineurines, tout comme la cyclosporine (219). Cette dernière fut découverte dans les années 1970 ; elle est produite à partir de *Tolypocladium inflatum* (220). Le tacrolimus fut isolé de *Streptomyces tsukubaensis* en 1987 (221).

Il existe plusieurs signaux qui conduisent, ensemble, à l'activation des lymphocytes T : le premier est secondaire à la reconnaissance d'un antigène par le TCR (T cell receptor) du lymphocyte T. Cela conduit à une augmentation du calcium intracellulaire qui active la calcineurine, une sérine-thréonine phosphatase (222), via la calmoduline. L'activation de la calcineurine conduit à la production d'interleukine II (IL-II) par déphosphorylation du nuclear activating factor, le NFAT (223). L'IL-II va engendrer le troisième signal qui conduira à l'activation lymphocytaire par différents mécanismes, le deuxième signal étant un signal de costimulation. Le tacrolimus se lie à la protéine FK-BP12 (FK- binding protein 12) et le complexe va bloquer de façon allostérique la calcineurine (Figure 15) (219), empêchant la propagation du signal

d'activation. La cyclosporine, quant à elle, se lie à la cyclophiline et va, de la même façon, bloquer la calcineurine (224).

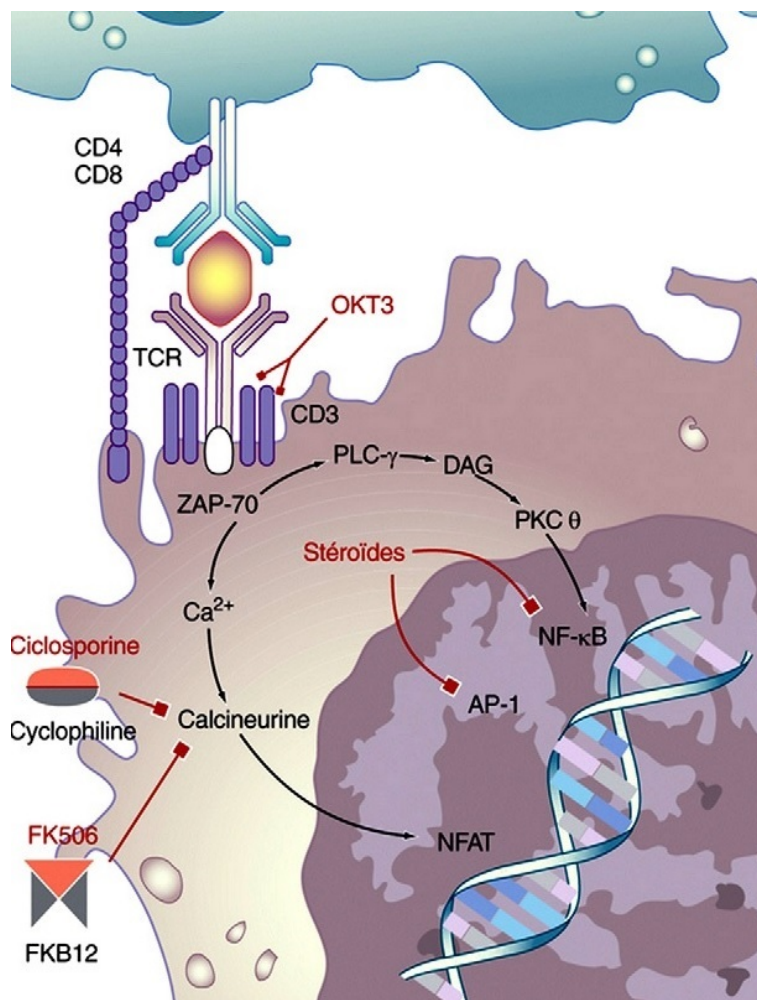


Figure 15. Inhibition par le tacrolimus et la cyclosporine de l'activation lymphocytaire via le blocage des voies de signalisation. D'après Thervet *et al.* (219).

L'activité immunosuppressive de la cyclosporine a été montrée dès 1976 par l'immunologiste Jean-François Borel (225). Il a rapidement été montré son intérêt dans la prévention du rejet de greffe par rapport à l'azathioprine et aux corticoïdes associés (226), (227). Des études chez l'adulte ont montré une amélioration de la survie du greffon à court, moyen et long terme due à l'utilisation du tacrolimus par rapport à la cyclosporine en prophylaxie du rejet de greffe rénale (228). Lors d'un traitement par tacrolimus, les corticoïdes peuvent être arrêtés rapidement après la transplantation, ce

qui permet d'éviter leurs nombreux effets secondaires ; l'utilisation du tacrolimus en monothérapie n'ayant pas entraîné d'augmentation significative du rejet de greffe (229).

Ces deux molécules présentent néanmoins des effets secondaires non négligeables. Il a été montré que le traitement par tacrolimus engendrait des troubles du métabolisme glucidique (diabète), de façon significativement supérieure aux traitements par cyclosporine (230). L'effet adverse majeur de la cyclosporine et du tacrolimus est la néphrotoxicité qu'ils induisent (231). D'autres effets secondaires sont également rapportés ; hypertension, hirsutisme, troubles neurologiques (232)... Il est important de réaliser des dosages sanguins pour vérifier que le patient reste dans la zone thérapeutique ; les produits ayant une faible marge thérapeutique, un sous-dosage peut causer un rejet d'organe et un surdosage majorer la toxicité (233) (234).

c) Sirolimus

Un patient parmi ceux ayant déclaré une cryptosporidiose avait dans son traitement du sirolimus, molécule commercialisée sous le nom de Rapamune® par la firme Pfizer. Ce médicament peut être administré par voie orale, sous forme de comprimés dosés à 0,5, 1 ou 2 mg et sous forme de solution buvable à 1 mg/mL (235). Il est indiqué dans la « prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale » (235). Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et nécessite une prescription hospitalière semestrielle.

Le sirolimus, également connu sous le nom de rapamycine, a été isolé en 1965 à partir de *Streptomyces hygroscopicus*, micro-organisme trouvé dans les sols de l'île de Pâques (236). C'est un immunosuppresseur appartenant à la famille des inhibiteurs de mTOR, également nommés inhibiteurs du signal de prolifération, comme l'évérolimus. Le sirolimus se lie, comme le tacrolimus, à la protéine FK-BP12, mais n'agit pas sur la calcineurine (237). La cible du complexe formé est la mammalian target of rapamycin, ou mTOR (238). L'inhibition de la mTOR va conduire au blocage du cycle cellulaire en fin de phase G1, ce qui empêche l'activation puis la prolifération lymphocytaire (239) (Figure 16). Le sirolimus possède ainsi une activité antiproliférative (219), en plus de son effet immunosuppresseur.

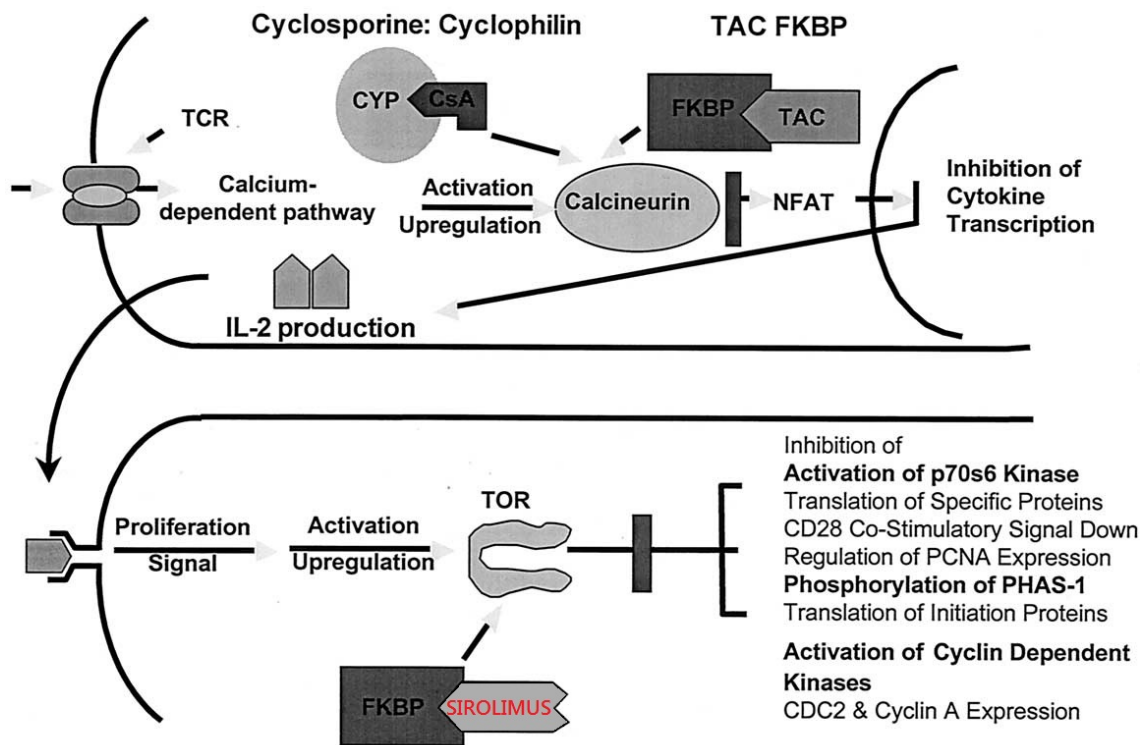


Figure 16. Mécanisme d'action du sirolimus par rapport aux inhibiteurs de la calcineurine. D'après S. Sehgal (238).

Les premières études concernant le sirolimus, utilisé en association avec la cyclosporine et la prednisone, ont montré une réduction significative de l'incidence des rejets aigus d'organe par rapport à l'azathioprine ou à un placebo (240) (241), sans augmentation du risque néoplasique. L'utilisation du sirolimus permet une diminution des doses d'inhibiteurs de la calcineurine et ainsi de diminuer la néphrotoxicité qu'ils induisent (242). Le changement doit cependant être réalisé avant que les anticalcineurines utilisés n'aient engendré une néphropathie trop importante (243), le sirolimus pouvant alors aggraver la néphropathie (244), (240). Il a enfin été montré qu'avec le sirolimus, le risque de développement d'une néoplasie est réduit par rapport aux autres immunosuppresseurs (245), pour qui ces effets sont connus.

L'apparition d'une protéinurie et d'une hyperlipidémie avec une hypertriglycéridémie ont été décrits pour des traitements prolongés par sirolimus (246). Ces deux effets sont relativement constants, pouvant nécessiter pour l'hyperlipidémie un traitement médicamenteux par statines. De nombreux autres effets indésirables sont

observés, certains plus néfastes que d'autres ; troubles hématologiques, atteintes cutanéomuqueuses, développement de lymphocèles et d'œdèmes (247).

d) Corticoïdes (prednisone principalement)

La prednisone est un médicament commercialisé sous le nom de spécialité Cortancyl® par Sanofi Pasteur, mais il est également disponible en tant que générique. Trois dosages sont disponibles : 1 mg, 5 mg et 20 mg sous la forme de comprimés (248). Les indications des corticoïdes sont très nombreuses, ils sont utilisés en dermatologie, en endocrinologie, en infectiologie, en rhumatologie... L'indication de la prednisone en transplantation est la « prophylaxie ou le traitement du rejet de greffe et la prophylaxie ou le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte ».

Leur complexe mode d'action explique les nombreuses utilisations des médicaments appartenant à la classe des corticoïdes et l'important nombre d'effets indésirables qu'ils présentent. Ils possèdent trois actions (Figure 17), deux sont accomplies via le récepteur aux glucocorticoïdes (249).

- Effets génomiques directs. La prednisone se fixe sur un récepteur intracellulaire spécifique, le récepteur aux glucocorticoïdes. Le complexe formé va pénétrer dans le noyau où il se lie sous la forme d'un homodimère à des séquences particulières d'ADN, les éléments récepteurs de glucocorticoïdes (GRE). L'ensemble va recruter des protéines activatrices ou inhibitrices de la transcription de l'ADN par l'ARN polymérase de type II. Cela va mener à l'expression de protéines anti-inflammatoires (l'annexine 1, la protéine I κ -B, l'interleukine 10) et la répression de l'expression de protéines pro-inflammatoires (tel la cyclo-oxygénase de type II...).
- Effets génomiques indirects. Les corticoïdes, liés au récepteur aux glucocorticoïdes, vont inhiber des facteurs de transcription, le NF- κ B en particulier (250). Ce facteur de transcription régule l'expression de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires, dont les cytokines IL-1 et le TNF- α , des molécules d'adhésion cellulaire, de la cyclo-oxygénase de type II...

La dernière action, appelée « non génomique », est moins bien caractérisée. Il s'agit d'une action plus rapide (251) qui est réalisée via des réactions membranaires et se déroule en dehors du noyau.

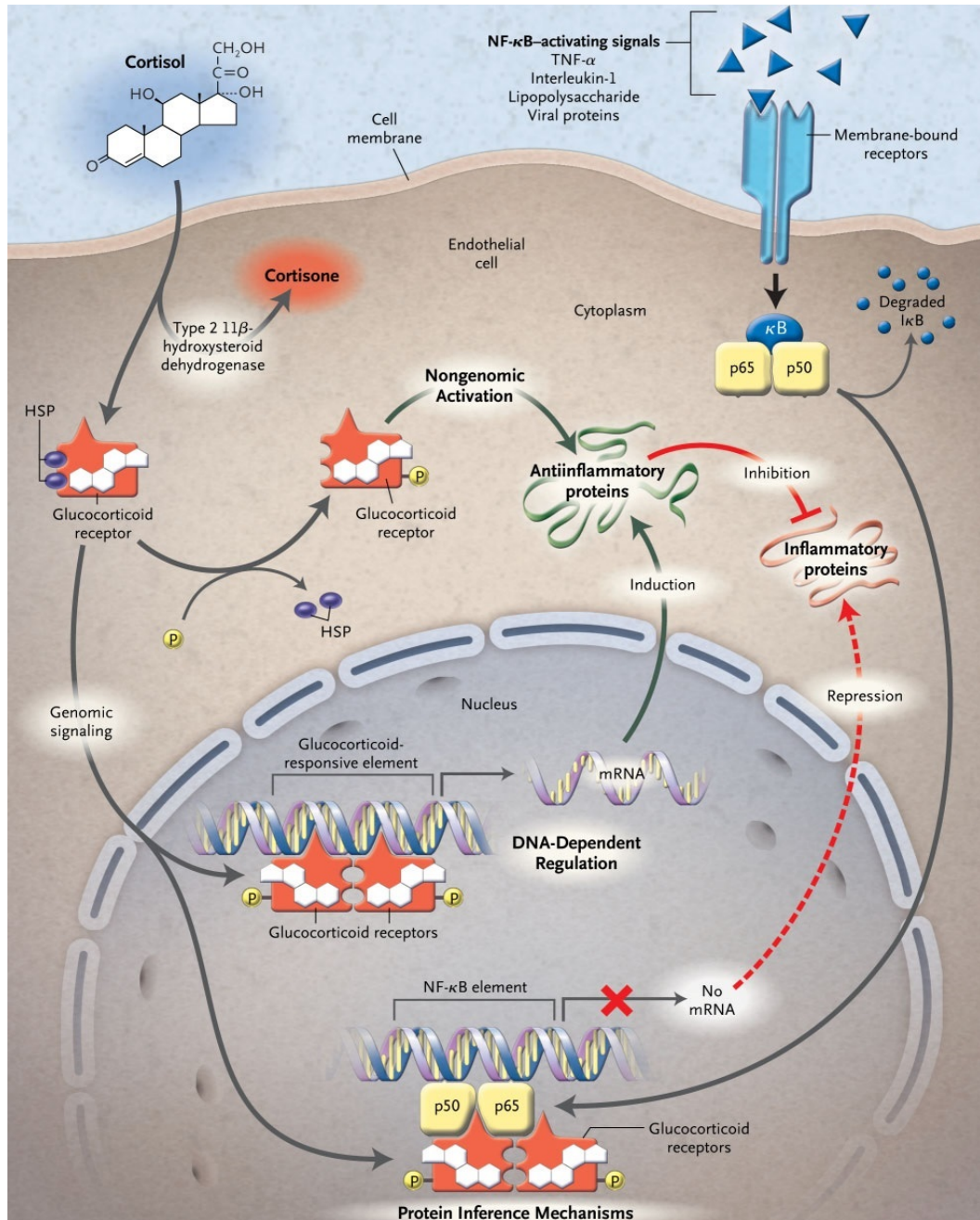


Figure 17. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes sur l'inhibition de l'inflammation. D'après Rhen et Cidlowski (249).

Les corticoïdes sont utilisés depuis des années en prévention du rejet de greffe en tant qu'agents adjuvants dans de nombreux protocoles d'immunosuppression

(252) (253). Ils sont également utilisés dans la prise en charge du rejet de greffe et dans la réaction du greffon contre l'hôte (GvH) (254) (255). Les nombreux effets indésirables des corticoïdes conduisent cependant à envisager la mise en place de protocoles ne les associant pas aux autres traitements immunosuppresseurs, ou à encourager leur arrêt précoce (256).

Les effets indésirables des corticoïdes sont très nombreux : ils sont cardiovasculaires, cutanés, métaboliques, endocriniens, infectieux, hématologiques, gastro-intestinaux, osseux, musculaires, et psychiatriques (257) (258). Cela oblige le patient à suivre certaines règles hygiéno-diététiques : régime désodé, pauvre en lipides et en glucides, et éventuellement à associer certains traitements pour parer aux complications (hypertension artérielle, ostéoporose ...).

B) Le rejet de greffe

La réalisation de greffes d'organe et de cellules souches hématopoïétiques a été rendue possible par le développement de traitements immunosuppresseurs au cours des dernières décennies (259). Quand le donneur et le receveur font partie de la même espèce, une greffe est dite allogénique. Elle est dite syngénique quand le donneur et le receveur sont génétiquement identiques (vrais jumeaux).

La reconnaissance des antigènes étrangers du greffon entraîne une réaction immunitaire qui conduit, en l'absence de traitement, au rejet de l'organe transplanté. Malgré les progrès réalisés, le taux de rejet de greffe en transplantation rénale à un an n'est toujours pas négligeable ; il est évalué à 13% en 2003 (260).

i. Mécanisme du rejet de greffe

a) Types de rejets

Il existe trois différents types de rejet de greffe : hyperaigu, aigu et chronique.

Le premier, le rejet hyperaigu, se déclenche dans les quelques minutes ou heures suivant la transplantation ; il est lié à la présence, chez le receveur, d'anticorps préexistants dirigés contre des antigènes du donneur (261). Le développement de ces anticorps est lié à une précédente immunisation qui peut être causée par des transfusions, une grossesse, un rejet d'allogreffe antérieur (262)... Ces anticorps vont activer le système du complément, conduisant à des thromboses des artères du transplant et également à une nécrose du greffon. Ce type de rejet est, heureusement, actuellement rare en raison de la nécessité d'une compatibilité ABO entre le receveur et le donneur pour la greffe et grâce à la réalisation d'un cross-match avant la transplantation (261).

Le rejet aigu se manifeste, en l'absence d'immunosuppression, le plus souvent dans les quatre mois suivant la transplantation, la majorité des cas se produisant au bout d'un mois (263). Le risque persiste néanmoins pendant tout le temps où le greffon reste en place, et particulièrement en cas d'arrêt des traitements (264). Ce rejet est consécutif à la reconnaissance des antigènes du donneur par les lymphocytes du receveur et met en jeu des mécanismes humoraux et cellulaires (265). La classification Banff définit différentes catégories de rejet pour les transplantations rénales (266) en fonction de critères biologiques et anatomo-pathologiques ; elle est régulièrement actualisée (267). Le diagnostic et le traitement de ce rejet doivent être précoces pour limiter les lésions du greffon.

Le rejet chronique progresse sur plusieurs mois ou années ; il se traduit par une perte progressive de fonctionnalité de l'organe transplanté. Elle est causée par une fibrose du parenchyme ainsi que des atteintes vasculaires (268). Les mécanismes de ce rejet sont mal élucidés mais il s'agit de facteurs à la fois immunologiques et non-immunologiques. Il n'existe, en 2014, pas de traitement curatif de ce type de rejet ; il aboutit à la perte de l'organe transplanté (261).

Le développement d'une réponse immunologique nécessite la reconnaissance de l'antigène puis l'activation d'une réponse qui dépend de l'immunité naturelle et adaptative (263).

b) Réponse innée

Le rôle de l'immunité innée a été suspecté pour la première fois dès 1994 et il fut confirmé par des travaux ultérieurs. Il s'agit de l'« Injury Hypothesis » (269). L'organe transplanté va subir une ischémie, consécutive au prélèvement chez le donneur, et, suite à sa reperfusion chez le receveur, il va y avoir une libération de radicaux oxygénés. Ils réalisent alors une attaque oxydative des cellules du greffon, ce qui va aboutir à leur nécrose (263).

Cela va entraîner la libération de molécules appartenant à la famille des DAMP (damage associated molecular patterns), comme par exemple les protéines de choc thermique (HSP) ou le facteur HMGB1 (270) (271). Leur liaison aux TLR (toll-like receptors) situés à la surface des cellules dendritiques et endothéliales du greffon va initier une réponse innée en entraînant la maturation des cellules dendritiques (272). Ces dernières vont alors libérer des cytokines pro-inflammatoires et exprimer à leur surface des molécules HLA de classe II, ce qui contribue au déclenchement de la réponse adaptative (273) (263).

c) Réponse adaptative

Elle se déroule en plusieurs étapes : reconnaissance des antigènes, activation lymphocytaire, infiltration et destruction du greffon. Elle ne met pas en jeu les mêmes acteurs que la réponse innée et nécessite un certain laps de temps pour sa mise en place.

Les antigènes du donneur qui vont entraîner la réaction immunitaire sont les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), également appelées HLA chez l'homme. Ces molécules sont spécifiques d'un individu donné (261). La reconnaissance de l'antigène d'histocompatibilité peut se faire par trois voies ; directe, indirecte et enfin semi-directe (Figure 18) (273).

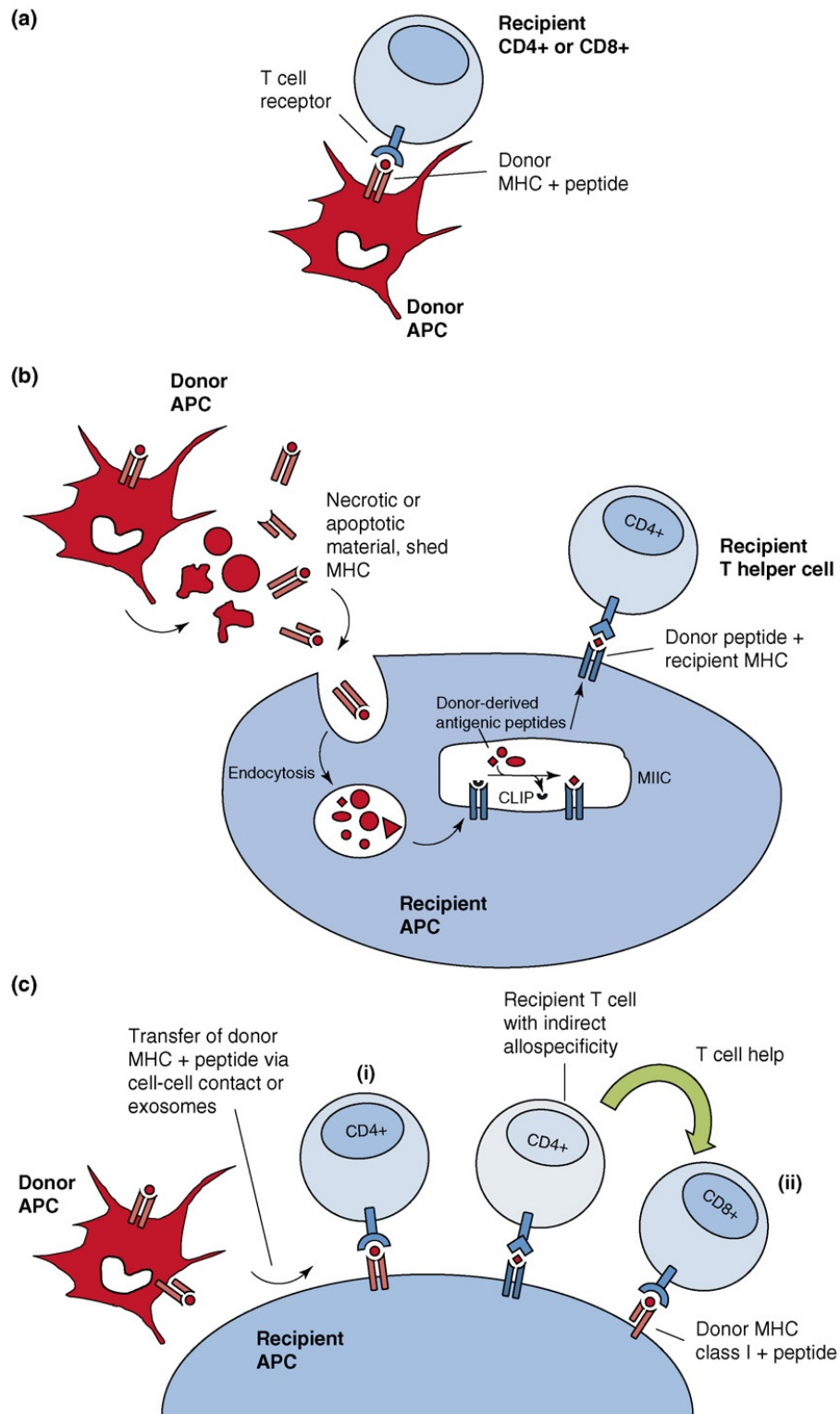


Figure 18. Les différentes voies de reconnaissance de l'alloantigène. La voie directe est représentée en (a), la voie indirecte en (b) et semi-directe en (c). D'après Gökmen *et al.* (274).

La voie de reconnaissance directe joue un rôle dans le rejet aigu car elle est la suite de la réponse innée, les cellules dendritiques du donneur se comportant

comme des cellules présentatrices d'antigènes. Elles vont migrer au niveau des organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions lymphatiques ou tissus lymphoïdes associés aux muqueuses : MALT) et présenter le complexe formé entre les antigènes non apprêtés et les molécules CMH du donneur aux lymphocytes T alloréactifs (273). Cette reconnaissance directe est possible grâce à l'existence de ces lymphocytes T alloréactifs, c'est-à-dire capable d'interagir avec un antigène allotypique d'un CMH donné ; leur fréquence est comprise entre 1 et 10% (275). Il a été montré que la présentation des alloantigènes par les cellules endothéliales du greffon peut, dans certaines situations, suffire pour l'activation des lymphocytes T (276).

La voie indirecte correspond à une réponse plus tardive, elle serait responsable du rejet chronique de greffe, et prend le relais de la voie directe. Les molécules du CMH du donneur sont apprêtées sous forme de peptides et présentées par les cellules présentatrices d'antigènes du receveur, les cellules dendritiques du donneur étant éliminées au cours du temps (274). Les peptides sont présentés par l'intermédiaire des molécules du CMH de classe II, au niveau des organes lymphoïdes périphériques, aux lymphocytes CD4⁺ (263). Ces derniers sont également nommés lymphocytes T auxiliaires (helpers).

Enfin, l'antigène peut être reconnu d'une troisième façon, qui est la voie semi-directe. Décrite beaucoup plus récemment, elle repose sur la capacité des cellules dendritiques du receveur à acquérir le complexe antigène/molécules du CMH allogéniques à partir de n'importe quel type de cellule, en particulier les cellules endothéliales, et d'en effectuer la présentation aux lymphocytes T (277). Elle peut être réalisée via les CMH de classe I qui interagissent avec les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques ou via les CMH de classe II interagissant avec les lymphocytes T CD4⁺ (274).

L'activation des cellules de la réponse immunitaire se fait par la reconnaissance de l'alloantigène, au niveau des organes lymphoïdes périphériques. Elle nécessite le déroulement de trois signaux successifs (Figure 19). Le premier signal est secondaire à la reconnaissance de l'alloantigène par le TCR des lymphocytes T CD3⁺,

notamment les populations CD4⁺ et CD8⁺, en fonction du type de CMH. La transduction du signal dans la cellule est réalisée par le CD3 (278).

Le deuxième signal est dit de costimulation. Il est généré par l'interaction des protéines CD80 et CD86, situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, avec le CD28, présent sur les lymphocytes T (279). Les deux signaux vont être relayés par trois voies de signalisation : la voie de la calcineurine, des MAP kinases et la voie de la protéine kinase C (278). Elles vont conduire à l'activation de facteurs de transcription, respectivement le NFAT, l'activator protein 1 (AP-1) et le NF- κ B (263). Ils vont déclencher la synthèse de nombreuses protéines, dont l'IL-2, le CD154 et le CD25.

La fixation de l'IL-2 sur son récepteur constitue le troisième signal conduisant à l'activation lymphocytaire, faisant passer le cycle cellulaire de la phase G1 à S, la phase de réplication cellulaire. Cela est réalisé par l'intermédiaire de trois voies, dont la voie de la phosphoinositide-3-kinase impliquant la kinase mTOR (280).

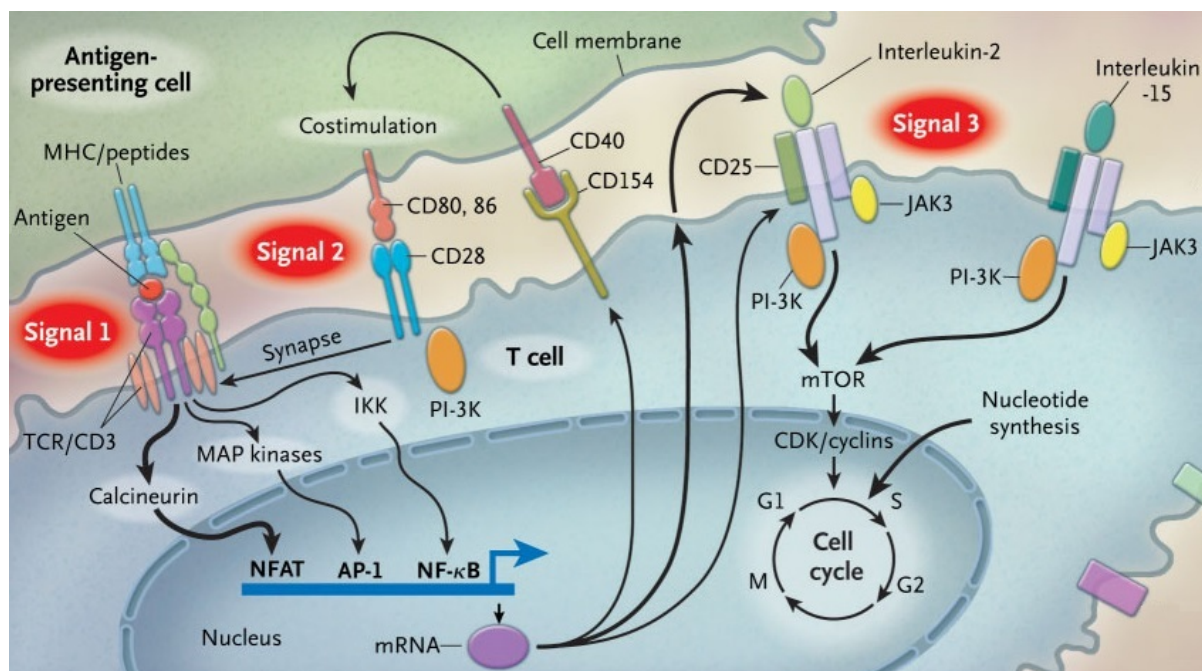


Figure 19. Représentation schématique de l'enchaînement des trois signaux d'activation lymphocytaire. D'après P. Halloran (278).

Suite à l'activation des lymphocytes T, il va y avoir une infiltration du greffon par voie hématogène selon quatre étapes : roulement, activation, adhésion et

migration transendothéliale (263). Les cellules vont ensuite procéder à une agression du transplant par des mécanismes humoraux, cellulaires et moléculaires. Les lymphocytes B, après leur activation, vont se différencier en plasmocytes qui vont produire des anticorps spécifiques dirigés contre les molécules HLA du donneur (281). La fixation des anticorps sur leur molécule cible va activer le système du complément (c'est la voie classique) et/ou la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC). Cette toxicité est médiée par les cellules macrophages et les Natural Killer (NK) (263). L'activation lymphocytaire peut conduire à une activation de lymphocytes CD4+ helper et/ou de lymphocytes CD8+ cytotoxiques, les premiers pouvant activer les CD8+. Les LTCD8+ vont induire l'apoptose de la cellule reconnue comme étrangère (263). Une dernière action, l'hypersensibilité retardée, est engendrée par l'environnement inflammatoire et liée à la production de cytokines par les lymphocytes T, activant les cellules macrophages (278). L'ensemble de ces actions va conduire à une destruction du greffon et ainsi à sa perte de fonctionnalité.

Il est possible d'observer, dans de rares cas, une réaction du greffon contre l'hôte (GvH). Cet événement est fréquent lors des greffes de cellules souches hématopoïétiques (282). Cette réaction se manifeste à différents niveaux, pouvant être relativement bénigne comme dramatique. Lors d'une transplantation d'organe solide, cette réaction se produit très rarement mais a une issue souvent fatale, avec un taux de mortalité élevé (283).

L'utilisation de traitements immunosuppresseurs au long cours permet d'induire une tolérance du receveur pour l'organe transplanté ainsi que de conserver une fonctionnalité du greffon en l'absence de rejet chronique (263). Dans certains cas, comme par exemple une greffe conjointe de cellules souches hématopoïétiques provenant du même donneur que l'organe, il a été montré qu'un arrêt des immunosuppresseurs pouvait être possible, sans rejet de greffe, c'est l'induction de la tolérance (284) (285).

ii. Immunité de la cryptosporidiose

a) Immunité non spécifique

Dans un premier temps, l'infection des cellules de l'épithélium intestinal par le parasite va déclencher une réaction immunitaire innée, qui implique les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les NK (286). Ces dernières cellules, ainsi que les lymphocytes T, sont responsables de la production d'interféron γ (IFN- γ), amplifiant la réponse immune (287). L'IFN- γ inhibe aussi directement le développement intracellulaire de *Cryptosporidium* (288). Les TLR2 et 4 vont reconnaître les PAMPS (pathogen-associated molecular patterns), ce qui va conduire à l'activation de la voie du NF- κ B (289). Elle aboutit à la libération de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, dont l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, la cyclo-oxygénase de type 2 (290)... Le NF- κ B a également une action anti-apoptotique sur les cellules infectées, permettant leur survie et donc la propagation du parasite au sein de l'hôte (291).

Le TNF- α , produit par les cellules épithéliales, et l'IL-1 sont impliqués dans la stimulation de la production des prostaglandines à action pro-inflammatoire locale (292). Les cellules épithéliales intestinales sécrètent des prostaglandines E2 et F2 qui participent à l'induction de la diarrhée sécrétoire causée par *Cryptosporidium* (293). L'IL-10 et le TGF- β sont des cytokines impliquées dans les processus de réparation des cellules de l'épithélium intestinal (294) (295). La substance P est un neuropeptide se fixant sur les récepteurs NK1. Elle est présente au niveau des zones d'inflammation du tractus gastro-intestinal et pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la diarrhée (296). Ce peptide stimule aussi la production de cytokines pro-inflammatoires, majoritairement l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α (297). Enfin, la lectine liant le mannose (MBL) intervient dans la réponse innée et bloque l'adhésion parasitaire aux cellules hôtes via une attaque membranaire (298). Elle est réalisée par l'activation du système du complément.

b) Réponse spécifique

Les lymphocytes B interviennent à un moindre degré dans la réponse adaptative liée à l'infection par *Cryptosporidium*. Il est possible de détecter des

anticorps de type IgG, IgA et IgM reconnaissant des protéines membranaires de sporozoïtes (299). Les IgG sont dirigées vers des antigènes de 15, 17 et 27 kDa (300). Les IgA sécrétés dans les selles sont détectables jusqu'à six semaines après la contamination (301). La présence d'anticorps préalablement formés permet une résistance vis-à-vis d'une nouvelle infection par le parasite, des quantités importantes d'oocystes étant alors nécessaires pour la contamination (302).

Les lymphocytes de type T ont une action essentielle dans la réaction immunitaire adaptative vis à vis de *Cryptosporidium*. Chez l'homme, la cryptosporidiose est spontanément résolutive chez des patients immunocompétents, alors qu'en cas de déficit en lymphocytes T (congénital ou acquis), la susceptibilité à la cryptosporidiose est augmentée, avec un risque de passage à la chronicité. Les lymphocytes T CD4⁺ sont présents dans la *lamina propria* intestinale et sont la première sous-population diminuée suite à l'infection par le VIH (303). La restauration d'un taux supérieur à 180 cellules/mm³ permet d'obtenir une résolution rapide de la cryptosporidiose, comparable à un individu à statut immunitaire normal (97). Les lymphocytes T CD4⁺ jouent un rôle majeur dans la résistance à l'infection et la clairance du parasite (304). La réalisation de la réponse se fait via la production de cytokines Th1, en particulier l'IFN- γ , limitant l'étendue de l'infection (305). Les lymphocytes CD8⁺ semblent moins essentiels dans la réponse immunitaire de la cryptosporidiose. En effet, des souris déficitaires dans l'expression des molécules du CMH de classe I, n'ayant donc pas de lymphocytes T CD8⁺ fonctionnels, ne sont pas plus sensibles à l'infection que les souris témoin (304).

C) Résultats

Dans le tableau n°3 sont résumées les caractéristiques des neuf patients qui ont déclaré une cryptosporidiose au CHU de Rouen entre 2010 et 2014.

Tableau n°3. Cas de cryptosporidiose diagnostiqués au CHU de Rouen entre 2010 et 2014 chez des patients transplantés de rein.

Patient/ Sexe	Pathologie ayant conduit à la transplantation	Date du diagnostic parasitologique	Age au moment du diagnostic	Temps entre transplantation et diagnostic	Traitement immunosuppresseur	Symptômes	Délai entre début des symptômes et diagnostic	Espèce	Traitement de la cryptosporidiose	Modifications dans le traitement immunosuppresseur	Épidémiologie
1/F	Maladie de Berger	18/11/2010	51 ans	10 ans et 11 mois	Mycophénolate mofétil 1 g x 2/jour, prednisone 10 mg/jour, tacrolimus 1 mg x 2/jour,	Diarrhées aqueuses, douleurs abdominales, IRA	11 jours	?	Traitement probabilité antibactérien initial. Puis nitazoxanide	Arrêt mycophénolate mofétil puis reprise à doses réduites	Ø
2/F	Lupus érythémateux disséminé	29/08/2011	32 ans	8 jours	Mycophénolate mofétil 750 mg x 2/jour, prednisone 5mg/jour, tacrolimus 2,5 mg/jour,	Diarrhées aqueuses, douleurs abdominales	6 jours	<i>C. parvum</i>	Nitazoxanide	Non	Ø
3/H	Maladie de Berger	19/01/2012	38 ans	3 ans et 6 mois	Mycophénolate mofétil 500 mg x 2/jour, prednisone 10 mg/jour, tacrolimus 1 mg x 3/jour	Diarrhées aqueuses, douleurs abdominales, vomissements, perte de poids, IRA	14 jours	<i>C. parvum</i>	Nitazoxanide 500 mg x 2/jour QSP 14 jours + azithromycine QSP 10 jours	Non	Ø
4/F	Syndrome Nail-Patella	25/07/2012	19 ans	13 jours	Mycophénolate mofétil 1 g x 2/jour, prednisone 20 mg/jour, tacrolimus 4 mg x 2/jour	Diarrhées aqueuses, douleurs abdominales, déshydratation, vomissements	8 jours	<i>C. meleagridis</i>	Nitazoxanide + azithromycine	Diminution des posologies puis arrêt du mycophénolate et du tacrolimus	Contact avec animaux de ferme
5/H	Polycystose rénale autosomique dominante	05/10/2012	33 ans	16 ans et 5 mois	Cyclosporine 75 mg x 2/jour mycophénolate mofétil 500 mg x 2/jour, prednisone 8 mg/jour	Diarrhées aqueuses, douleurs abdominales, vomissements, hypotension	5 jours	<i>C. hominis</i>	Nitazoxanide	Diminution des posologies puis arrêt du mycophénolate mofétil	Contage familial, piscine, contact avec nourrisson
6/H	Maladie de Berger	02/05/2013	57 ans	6 ans et 2 mois	Mycophénolate mofétil 1 g x 2/jour, tacrolimus 6,5 mg/jour	Diarrhées aqueuses, douleurs abdominales	12 jours	<i>C. parvum</i>	Nitazoxanide 500 mg x 2/jour QSP 14 jours	Non	Ø
7/F	Maladie de Berger	15/11/2013	60 ans	7 ans et 11 mois	Sirolimus 2 mg/jour, tacrolimus 4 mg/jour	Diarrhées aqueuses, nausées, asthénie, perte de poids, IRA	~ 1 mois	<i>C. felis</i>	Nitazoxanide 500 mg x 2/jour QSP 14 jours	Oui : surdosage des antirejet	Ø
8/H	Néphroangi-sclérose	22/11/2013	41 ans	4 ans et 7 mois	Acide mycophénolique 360 mg x 2/jour, prednisone 7,5 mg/jour, tacrolimus 4,5 mg x 2/jour	Diarrhées aqueuses, vomissements, asthénie, perte de poids, IRA, acidose métabolique	5 jours	<i>C. hominis</i>	Nitazoxanide	Non	Retour du Congo le 12/11/2013
9/F	Néphropathie indéterminée	29/06/2014	69 ans	35 ans	Cyclosporine 40 mg x 2/jour, mycophénolate mofétil 250 mg x 2/jour et prednisone 5 mg/jour	Diarrhées aqueuses, douleurs abdominales	~ 5 jours	<i>C. parvum</i>	Nitazoxanide 500 mg x 2/jour pendant 14 jours + azithromycine pendant 3 jours	Oui : baisse de l'immunosuppression pour améliorer la symptomatique	Ø

i. Diagnostic

Les neuf patients présentaient une cryptosporidiose symptomatique, associée chez tous à une diarrhée aqueuse non glairo-sanglante. Quatre des patients ont eu des vomissements, trois ont eu une perte de poids, deux ont présenté une asthénie et un patient était en situation d'acidose métabolique. Deux patientes ont déclaré la cryptosporidiose alors qu'elles étaient déjà hospitalisées dans le cadre de leur transplantation rénale, leurs troubles digestifs étant initialement imputés à la mise en place des traitements immunosuppresseurs.

Le délai moyen entre le début des premiers symptômes et le diagnostic parasitologique a été de 11 jours. Une patiente a bénéficié d'un diagnostic tardif en raison de son hospitalisation initialement réalisée en dehors du CHU et ayant des diarrhées chroniques connues. Sans tenir compte de cette patiente, le délai moyen observé entre les premiers symptômes et le diagnostic de cryptosporidiose est abaissé à 8 jours.

Pour huit patients sur les neuf, l'espèce en cause a été déterminée. Dans 50% des cas (quatre patients), le parasite responsable de la pathologie était *C. parvum*. *C. hominis* fut isolé chez deux patients. Les espèces *C. felis* et *C. meleagridis* ont été chacune retrouvées chez un patient.

Pour cinq patients, il y a eu une modification dans le traitement immunosuppresseur au moment de la prise en charge. Pour trois patients, le diagnostic initial des troubles digestifs avait été mis en relation avec les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs, ou à leur surdosage, pouvant causer des troubles digestifs difficiles à différencier d'une infection digestive (306). Un patient se trouvait en surdosage biologique en sirolimus et en tacrolimus. Chez le dernier patient, il a été décidé une baisse de l'immunosuppression à court terme suite au diagnostic de cryptosporidiose afin d'améliorer la réponse immunitaire à l'infection de façon concomitante au traitement par nitazoxanide.

ii. Prise en charge

Les neuf patients ont eu un traitement médicamenteux spécifique de la cryptosporidiose. Ils ont tous été traités par le nitazoxanide (Alinia®), obtenu suite à une demande d'ATU nominative. Six patients n'ont été traités que par Alinia® à la posologie de 500 mg matin et soir pendant 14 jours, cependant toutes les durées de traitement n'ont pas été renseignées. Dans trois cas, de l'azithromycine a été utilisée conjointement avec le nitazoxanide.

De plus, en fonction de certains signes de gravité, d'autres thérapeutiques ont été mises en place, anti-diarrhéiques et antalgiques principalement. Quatre patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë illustrée par l'augmentation des taux de créatinine plasmatique et de sa clairance. Cela nécessitait une réhydratation et une surveillance accrue du bilan électrolytique. L'insuffisance rénale fut résolutive pour trois des patients. Le transplant du dernier patient faisant, de plus, l'objet d'un rejet et ses valeurs de clairance n'étant jamais revenues à leur niveau basal, cela a obligé le recours aux séances de dialyse. Il a en conséquence été considéré comme éligible pour une nouvelle transplantation.

iii. Tendances

Il a été difficile pour les cliniciens de retrouver le mode de contamination des patients par *Cryptosporidium*, en effet de possibles contaminations n'ont été retrouvées que chez trois patients. La première patiente avait été en contact avec des animaux de ferme (des veaux) dans les quelques semaines précédant la cryptosporidiose, qui s'est déclarée au moment de l'hospitalisation pour sa transplantation rénale. La contamination du deuxième patient a pu être mise en relation avec la fréquentation d'eaux récréatives deux fois dans les trois semaines précédant le déclenchement de la parasitose ainsi que la présence du parasite au niveau familial. Son épouse avait développé les mêmes symptômes trois jours après lui, alors que des oocystes ont également été retrouvés chez leur nourrisson âgé de 13 mois. Il fréquentait la piscine municipale de façon régulière car était un « bébé nageur ». Le dernier patient a déclaré une cryptosporidiose cinq jours après son retour d'un voyage en République démocratique du Congo.

Pour huit patients, la cryptosporidiose fut résolutive après traitement, que ce soit par nitazoxanide seul ou associé à l'azithromycine. Une patiente a présenté une récurrence immédiate car il n'avait pas suivi correctement son traitement antiparasitaire. Devant la persistance d'oocystes dans ses selles plus de trois semaines après son instauration, la durée du traitement fut prolongée jusqu'à stérilisation des selles vis-à-vis du parasite (examen parasitologique négatif).

V. Conclusion

La diarrhée est une complication fréquente et souvent sévère de la transplantation, quelque soit l'organe concerné. La diarrhée en post-transplantation, et notamment celle due à *Cryptosporidium*, a un impact négatif sur la fonctionnalité du greffon et même sur la survie des patients. L'identification précoce du parasite, par des techniques moléculaires, si l'examen parasitologique s'avère négatif, permet la mise en place rapide d'une thérapeutique spécifique. La revue de la littérature a montré que les diarrhées chez les patients transplantés sont le plus souvent d'origine infectieuse et non liées au traitement immunosuppresseur (307).

Une diarrhée chez un patient transplanté peut être initialement imputée aux traitements du patient, qu'ils soient immunosuppresseurs ou non (anti-hypertenseurs, antibiotiques...), surtout si leur instauration est récente. La diarrhée liée à *Cryptosporidium* peut conduire, en l'absence d'examens à visée diagnostique, à une diminution de posologie des traitements anti-rejets (308), étant mis en cause en première ligne. Cela est associé à un risque accru de rejet de greffe, aigu ou chronique. Toute diarrhée chez ces patients vulnérables nécessite une exploration microbiologique, afin d'éliminer ou d'affirmer une cause infectieuse.

Cela souligne le besoin d'études prospectives pour évaluer la prise en charge et la gestion optimale de l'immunosuppression afin d'aboutir à l'établissement d'un consensus quant au traitement de la cryptosporidiose chez les patients immunodéprimés.

Références bibliographiques

1. Current W, Garcia L. Cryptosporidiosis. Clin Microbiol Rev. 1991;4(3):325-58.
2. Leitch GJ, He Q. Cryptosporidiosis-an overview. J Biomed Res. 2012;25(1):1-16.
3. Bonnin A, Dalle F, Valot S, Dautin G, Di Palma M. Infections à cryptosporidies et à Cyclospora. EMC - Mal Infect. 2006;1-11.
4. Guerrant RL. Cryptosporidiosis: an emerging, highly infectious threat. Emerg Infect Dis. 1997;3(1):51.
5. Agence de la Biomédecine. Les chiffres clés - De 1991 à 2013, retour sur 22 ans de greffe d'organe en France [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.dondorganes.fr/016-les-chiffres-cles>
6. Clarke J. A Study of Coccidia met with in Mice. Q J Microsc Sci. 1895;37:277.
7. Tyzzer EE. A sporozoan found in the peptic glands of the common mouse. Exp Biol Med. 1 oct 1907;5(1):12-3.
8. Tzipori S, Widmer G. A hundred-year retrospective on cryptosporidiosis. Trends Parasitol. 2008;24(4):184-9.
9. Tyzzer EE. An extracellular coccidium, *Cryptosporidium muris* (gen. et sp. nov.), of the gastric glands of the common mouse. J Med Res. 1910;23(3):487.
10. Tyzzer EE. *Cryptosporidium parvum* (sp. nov.). a coccidium found in the small intestine of the common mouse. Arch Protistenk. 1912;26:394-412.
11. Nime FA, et al. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. Gastroenterology. 1976;70:592-8.
12. Panciera, Thomassen RW. Cryptosporidial Infection in a Calf. Vet Pathol Online. 1971;8:479-84.
13. Meisel JL, Perera DR, Meligro C, Rubin CE. Overwhelming watery diarrhea associated with a cryptosporidium in an immunosuppressed patient. Gastroenterology. 1976;70(6):1156-60.
14. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1(1):a006841-a006841.

15. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71.
16. Ma, P, Soave, R. Three-Step Stool Examination for Cryptosporidiosis in 10 Homosexual Men with Protracted Watery Diarrhea. *J Infect Dis*. 1983;147(5):824-8.
17. Flanigan T, Whalen C, Turner J, Soave, R, Toerner J, Havlir D, et al. Cryptosporidium infection and CD4 counts. *Ann Intern Med*. 1992;116(10):840-2.
18. Ma, P. Cryptosporidium and the enteropathy of immune deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984;3:488-90.
19. Pitlik SD, Fainstein V, Rios A, Guarda L, Mansell PWA, Hersh EM. Cryptosporidial cholecystitis. *N Engl J Med*. 1983;308:907.
20. Forgacs P, Tarshis A, Ma P, Federman M, Mele L, Silverman ML, et al. Intestinal and Bronchial Cryptosporidiosis in an Immunodeficient Homosexual Man. *Ann Intern Med*. 1983;99(6):793-4.
21. Conti S, Masocco M, Pezzotti P, Toccaceli V, Vichi M, Boros S, et al. Differential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of Italian patients with specific AIDS-defining illness. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25(5):451-8.
22. Pozio E, Morales MAG. The impact of HIV-protease inhibitors on opportunistic parasites. *Trends Parasitol*. 2005;21(2):58-63.
23. Mac Kenzie W, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus S, Blair K, Peterson D, et al. A massive outbreak in Milwaukee of Cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med*. 1994;331:161-7.
24. Fayer R, Morgan U, Upton SJ. Epidemiology of Cryptosporidium : transmission, detection and identification. *Int J Parasitol*. 2000;30(12):1305-22.
25. Guyonnet JP, Claudet J. Epidémie de gastro-entérite aiguë à cryptosporidium liée à la pollution des eaux d'alimentation de la ville de Sète. 2002;1:23-9.
26. Spano F, Crisanti A. Cryptosporidium parvum : the many secrets of a small genome. *Int J Parasitol*. 2000;30(4):553-65.
27. Huw V. Smith, Rosely A. B. Nichols. Cryptosporidium. *Foodborne Diseases*. 2007. p. 233-76.
28. Fayer R, Ungar B L P. Cryptosporidium spp. and Cryptosporidiosis. *Microbiol Rev*. 1986;50(4):458-83.
29. Janoff EN, Reller LB. Cryptosporidium species, a protean protozoan. *J Clin Microbiol*. 1987;25(6):967.
30. Barta JR, Thompson RCA. What is Cryptosporidium? Reappraising its biology and phylogenetic affinities. *Trends Parasitol*. 2006;22(10):463-8.

31. Lumb R, Smith K, O'donoghue PJ, Lanser JA. Ultrastructure of the attachment of *Cryptosporidium* sporozoites to tissue culture cells. *Parasitol Res.* 1988;74(6):531-6.
32. Hijjawi N, Estcourt A, Yang R, Monis P, Ryan U. Complete development and multiplication of *Cryptosporidium hominis* in cell-free culture. *Vet Parasitol.* 2010;169(1-2):29-36.
33. Petry F. Structural analysis of *Cryptosporidium parvum*. *Microsc Microanal.* 2004;10(5):586-601.
34. Coombs GH. Biochemical Peculiarities and Drug Targets in *Cryptosporidium parvum*: Lessons from other Coccidian Parasites. *Parasitol Today.* 1999;15(8):333-8.
35. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. *Cryptosporidium* Pathogenicity and Virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):115-34.
36. Rider SD, Zhu G. *Cryptosporidium*: Genomic and biochemical features. *Exp Parasitol.* 2010;124(1):2-9.
37. 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(11):899-904.
38. Fayer R. *Cryptosporidium*: a water-borne zoonotic parasite. *Vet Parasitol.* 2004;126(1-2):37-56.
39. Ryan U. *Cryptosporidium* in birds, fish and amphibians. *Exp Parasitol.* 2010;124(1):113-20.
40. Chalmers RM, Katzer F. Looking for *Cryptosporidium*: the application of advances in detection and diagnosis. *Trends Parasitol.* 2013;29(5):237-51.
41. Fayer R. Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Exp Parasitol.* 2010;124(1):90-7.
42. Current W. Human enteric coccidia. *Cryptosporidium*. *Clin Microbiol Newsl.* 1985;7(23):167-70.
43. Hijjawi NS, Meloni BP, Morgan UM, Thompson RCA. Complete development and long-term maintenance of *Cryptosporidium parvum* human and cattle genotypes in cell culture. *Int J Parasitol.* 2001;31:1048-55.
44. O'Hara S, Chen XM. The cell biology of *Cryptosporidium* infection. *Microbes Infect.* 2011;13(8-9):721-30.
45. Chen X-M, LaRusso NF. Mechanisms of attachment and internalization of *Cryptosporidium parvum* to biliary and intestinal epithelial cells. *Gastroenterology.* 2000;118(2):368-79.

46. Marcial M, Madara J. *Cryptosporidium* : cellular localization, structural analysis of absorptive cell-parasite membrane-membrane interactions in guinea pigs, and suggestion of protozoan transport by M cells. *Gastroenterology*. 1986;90:583-94.
47. Chalmers RM, Davies AP. Minireview: Clinical cryptosporidiosis. *Exp Parasitol*. janv 2010;124(1):138-46.
48. Chen X-M, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1723-31.
49. Savioli L, Smith H, Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the 'Neglected Diseases Initiative'. *Trends Parasitol*. 2006;22(5):203-8.
50. Davies AP, Chalmers RM. Cryptosporidiosis. *BMJ*. 2009;339(oct19 1):b4168-b4168.
51. DuPont HL, Chappell CL, Sterling CR, Okhuysen PC, Rose JB, Jakubowski W. The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *N Engl J Med*. 1995;332(13):855-9.
52. Guyot K, Sarfati C, Derouin F. Actualités sur l'épidémiologie et le diagnostic de la cryptosporidiose. *Feuill Biol*. 2012;LIII(304):21-9.
53. Carey C., Lee H, Trevors J. Biology, persistence and detection of *Cryptosporidium parvum* and *Cryptosporidium hominis* oocyst. *Water Res*. 2004;38(4):818-62.
54. Smith HV, Rose J. Waterborne cryptosporidiosis. *Parasitol Today*. 1990;6(1):8-12.
55. Harp JA, Fayer R, Pesch BA, Jackson GJ. Effect of pasteurization on infectivity of *Cryptosporidium parvum* oocysts in water and milk. *Appl Environ Microbiol*. 1996;62(8):2866-8.
56. LeChevallier MW, Norton WD, Lee RG. *Giardia* and *Cryptosporidium* spp. in filtered drinking water supplies. *Appl Environ Microbiol*. 1991;57(9):2617-21.
57. Korich DG, Mead JR, Madore MS, Sinclair NA, Sterling CR. Effects of ozone, chlorine dioxide, chlorine, and monochloramine on *Cryptosporidium parvum* oocyst viability. *Appl Environ Microbiol*. 1990;56(5):1423-8.
58. Huang DB, Chappell C, Okhuysen PC. Cryptosporidiosis in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004;15(4):253-9.
59. Artieda J, Basterrechea M, Arriola L, Yagüe M, Albisua E, Arostegui N, et al. Outbreak of cryptosporidiosis in a child day-care centre in Gipuzkoa, Spain, October to December 2011. *Euro Surveill* [Internet]. 2012 [cité 3 août 2014];17(5). Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N05/art20070.pdf>

60. Lake IR, Harrison FCD, Chalmers RM, Bentham G, Nichols G, Hunter PR, et al. Case-control study of environmental and social factors influencing cryptosporidiosis. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(11):805-11.
61. Dryjanski J, Gold JW, Ritchie MT, Kurtz RC, Lim SL, Armstrong D. Cryptosporidiosis. Case report in a health team worker. *Am J Med.* 1986;80(4):751-2.
62. Fayer R, Gasbarre L, Pasquali P, Canals A, Almeria S, Zarlenga D. *Cryptosporidium parvum* infection in bovine neonates: dynamic clinical, parasitic and immunologic patterns. *Int J Parasitol.* 1998;28(1):49-56.
63. Smith HV, Smith P. Parasitic protozoa in drinking water. *Endeavour.* 1990;14(2):74-9.
64. Rahaman A, Sanyal SC, Al-Mahmud KA, Sobhan A, Hossain KS, Anderson BC. Cryptosporidiosis in calves and their handlers in Bangladesh. *The Lancet.* 1984;324(8396):221.
65. LeJeune JT, Davis MA. Outbreaks of zoonotic enteric disease associated with animal exhibits. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224(9):1440-5.
66. Lucio-Forster A, Griffiths JK, Cama VA, Xiao L, Bowman DD. Minimal zoonotic risk of cryptosporidiosis from pet dogs and cats. *Trends Parasitol.* 2010;26(4):174-9.
67. Harari M, West B, Dwyer B. *Cryptosporidium* as cause of laryngotracheitis in an infant. *The Lancet.* 1986;327(8491):1207.
68. Kourenti C, Karanis P, Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: A worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *J Water Health.* 2007;5(1):1.
69. LeChevallier MW, Norton WD, Lee RG. Occurrence of *Giardia* and *Cryptosporidium* spp. in surface water supplies. *Appl Environ Microbiol.* 1991;57(9):2610-6.
70. Naciri M. La cryptosporidiose. Importance de la contamination de l'eau. *INRA Prod Anim.* 1992;5(5):319-27.
71. Smith HV, Rose JB. Waterborne cryptosporidiosis: current status. *Parasitol Today.* 1998;14(1):14-22.
72. US Environmental Protection Agency (USEPA), 26 W. Martin Luther King Dr., USA, R FK, A LD. Milwaukee's crypto outbreak: investigation and recommendations. *J - Am Water Works Assoc.* 1996;88(9):87-94.
73. Smith HV, Patterson WJ, Hardie R, Greene LA, Benton C, Tulloch W, et al. An outbreak of waterborne cryptosporidiosis caused by post-treatment contamination. *Epidemiol Infect.* 1989;103(03):703-15.

74. Dziuban EJ, Liang J, Craun G, Hill V, Yu P, Painter J, et al. Surveillance for Waterborne Disease and Outbreaks Associated with Recreational Water -- United States, 2003-2004. *MMWR Surveill Summ.* 2006;55(12):1-30.
75. Boehmer TK, Alden NB, Ghosh TS, Vogt RL. Cryptosporidiosis from a community swimming pool: outbreak investigation and follow-up study. *Epidemiol Infect.* 2009;137(11):1651-4.
76. Quiroz ES, Bern C, MacArthur JR, Xiao L, Fletcher M, Arrowood MJ, et al. An outbreak of cryptosporidiosis linked to a foodhandler. *J Infect Dis.* 2000;181(2):695-700.
77. Smith HV, Cacciò SM, Cook N, Nichols RAB, Tait A. Cryptosporidium and Giardia as foodborne zoonoses. *Vet Parasitol.* 2007;149(1-2):29-40.
78. Yoder J, Beach M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cryptosporidiosis Surveillance - United States, 2003-2005. *MMWR Surveill Summ.* 2007;56(7):1-16.
79. Yoder JS, Wallace RM, Collier SA, Beach MJ, Hlavsa MC, Control C for D, et al. Cryptosporidiosis surveillance—United States, 2009-2010. *MMWR Surveill Summ.* 2012;61(5):1-12.
80. Chalmers RM, Elwin K, Thomas AL, Guy EC, Mason B. Cryptosporidiosis in England and Wales, 2000 to 2003. *Euro Surveill.* 2009;14(2):73-81.
81. Cotte L, Rabodonirina M, Piens M, Perreard M, Mojon M, Trepo C. Prevalence of intestinal protozoans in French patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6:1024-9.
82. Guyot K, Follet-Dumoulin A, Lelievre E, Sarfati C, Rabodonirina M, Nevez G, et al. Molecular Characterization of Cryptosporidium Isolates Obtained from Humans in France. *J Clin Microbiol.* 2001;39(10):3472-80.
83. Di Palma M, Carbonel S, Beaudeau P, Checlair E, Gallay A. Epidémie de gastro-entérite à Cryptosporidium : Dracy-le-Fort, Saône et Loire (71). CIRE Dijon. Institut de Veille Sanitaire; 2001.
84. Dalle F, Roz P, Dautin G, Di-Palma M, Kohli E, Sire-Bidault C, et al. Molecular Characterization of Isolates of Waterborne Cryptosporidium spp. Collected during an Outbreak of Gastroenteritis in South Burgundy, France. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2690-3.
85. Gofti-Laroche L, Schmitt M. Epidémie de gastro-entérites liée à la pollution du réseau de distribution d'eau potable de la commune de Divonne-les-bains, Ain (01). CIRE Rhône-Alpes-Auvergne. Institut de Veille Sanitaire; 2003.
86. Derouin F, Eliasiewicz M, Pouillot R, Roze S. Rapport sur les « Infections à protozoaires liées aux aliments et à l'eau » : « Evaluation scientifique des risques associés à Cryptosporidium spp. ». Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments; 2002.

87. The ANOFEL Cryptosporidium National Network. Laboratory-based surveillance for Cryptosporidium in France, 2006–2009. *Euro Surveill.* 2010;15(33):7-13.
88. Gargala G. Human cryptosporidiosis in France : case notification and genotyping during the 2006-2012 period through the ANOFEL Cryptosporidium network. Session « Risque Parasitaire d'origine environnementale et animale ». Congrès de la Société Française de Parasitologie, Dijon. 2013.
89. Organisation mondiale de la Santé. Maladies diarrhéiques - Aide mémoire n°330 [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/fr/>
90. Jokipii L, Jokipii AM. Timing of Symptoms and Oocyst Excretion in Human Cryptosporidiosis. *N Engl J Med.* 1986;315:1643-7.
91. Palit A, Sur D, MitraDhar K, Saha M. Asymptomatic Cryptosporidiosis in a Periurban Slum Setting in Kolkata, India - a Pilot Stud. *J Infect Dis.* 2005;58:110-1.
92. Pettoello-Mantovani M, Di Martino L, Dettori G, Vajro P, Scotti S, Ditullio MT, et al. Asymptomatic carriage of intestinal Cryptosporidium in immunocompetent and immunodeficient children: a prospective study. *Pediatr Infect J.* 1995;14(12):1042-7.
93. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiologic Notes and Reports Cryptosporidiosis: Assessment of Chemotherapy of Males with Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Morb Mortal Wkly Rep.* 1982;31(44):589-92.
94. Rolston KV, Fainstein V. Cryptosporidiosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1986;5(2):135-7.
95. Laurent F, McCole D, Eckmann L, Kagnoff MF. Pathogenesis of Cryptosporidium parvum infection. *Microbes Infect.* 1999;1(2):141-8.
96. Navin T, Weber R, Vugia D, Rimland D, Roberts J, Addiss D, et al. Declining CD4+ T-Lymphocyte Counts Are Associated With Increased Risk of Enteric Parasitosis and Chronic Diarrhea: Results of a 3-Year Longitudinal Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;20(2):154-9.
97. Ramratnam B, Flanigan TP. Cryptosporidiosis in persons with HIV infection. *Postgrad Med J.* 1997;73(865):713-6.
98. Pozio E, Rezza G, Boschini A, Pezzotti P, Tamburrini A, Rossi P, et al. Clinical cryptosporidiosis and human immunodeficiency virus (HIV)-induced immunosuppression: findings from a longitudinal study of HIV-positive and HIV-negative former injection drug users. *J Infect Dis.* 1997;176(4):969-75.
99. Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and Clinical Features of Cryptosporidium Infection in Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev.* 1 jan 2002;15(1):145-54.

100. De Albuquerque YMM, Silva MCF, de Andrade Lima ALM, Magalhães V. Pulmonary cryptosporidiosis in AIDS patients, an underdiagnosed disease. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):530-2.
101. Schmidt W, Wahnschaffe U, Schäfer† M, Zippel T, Arvand† M, Meyerhans† A, et al. Rapid increase of mucosal CD4 T cells followed by clearance of intestinal cryptosporidiosis in an AIDS patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Gastroenterology*. 2001;120(4):984-7.
102. Foudraine NA, Weverling GJ, van Gool T, Roos MT, de Wolf F, Koopmans PP, et al. Improvement of chronic diarrhoea in patients with advanced HIV-1 infection during potent antiretroviral therapy. *Aids*. 1998;12(1):35-41.
103. Houpt ER, Bushen OY, Sam NE, Kohli A, Asgharpour A, Ng CT, et al. Asymptomatic *Cryptosporidium hominis* Infection Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients In Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(3):520-2.
104. Lanternier F, Amazzough K, Mamzer-Bruneel MF, Touret J, Decramer S, Zuber J, et al. *Cryptosporidium* spp. infections in solid organ transplantation: the multicenter French « TRANSCRYPTO » study. 2010.
105. Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE. Post-Transplant Infections Now Exceed Acute Rejection as Cause for Hospitalization: A Report of the NAPRTCS1: Post-Transplant Infectious Hospitalizations. *Am J Transplant*. 2004;4(3):384-9.
106. Pourmand G, Salem S, Mehraei A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis*. déc 2007;9(4):302-9.
107. Arslan H, Inci EK, Azap OK, Karakayali H, Torgay A, Haberal M. Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients. *Transpl Infect Dis*. déc 2007;9(4):270-5.
108. Bandin F, Kwon T, Linas M-D, Guignon V, Valentin A, Cassaing S, et al. Cryptosporidiosis in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. nov 2009;24(11):2245-55.
109. Ud giri N, Minz M, Kashyap R, Heer M, Gupta CS, Mohandas K, et al. Intestinal cryptosporidiasis in living related renal transplant recipients. *Transplant Proc*. sept 2004;36(7):2128-9.
110. Xiao L. Molecular epidemiology of cryptosporidiosis: An update. *Exp Parasitol*. 2010;124(1):80-9.
111. Xiao L, Fayer R, Ryan U, Upton SJ. *Cryptosporidium* Taxonomy: Recent Advances and Implications for Public Health. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):72-97.
112. Cama VA, Bern C, Roberts J, Cabrera L, Sterling CR, Ortega Y, et al. *Cryptosporidium* Species and Subtypes and Clinical Manifestations in Children, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(10):1567-74.

113. 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(5):684-91.
114. Hunter PR, Hughes S, Woodhouse S, Nicholas R, Syed Q, Chalmers RM, et al. Health sequelae of human cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 2004;39(4):504-10.
115. Van Gool T, Weijts R, Lommerse E, Mank TG. Triple faeces test: an effective tool for detection of intestinal parasites in routine clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(5):284-90.
116. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Centers for Disease Control and Prevention. Image Library. Cryptosporidiosis [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/dpdx/cryptosporidiosis/gallery.html#oocystsZNacidfast>
117. Kar S, Gawlowska S, Dauschies A, Bangoura B. Quantitative comparison of different purification and detection methods for *Cryptosporidium parvum* oocysts. *Vet Parasitol.* 2011;177(3-4):366-70.
118. Casemore DP, Armstrong M, Sands RL. Laboratory diagnosis of cryptosporidiosis. *J Clin Pathol.* 1985;38(12):1337-41.
119. Chalmers RM, Campbell BM, Crouch N, Charlett A, Davies AP. Comparison of diagnostic sensitivity and specificity of seven *Cryptosporidium* assays used in the UK. *J Med Microbiol.* 2011;60(11):1598-604.
120. Mercado R, Buck GA, Manque PA, Shozo Ozaki L. *Cryptosporidium hominis* Infection of the Human Respiratory Tract. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(3).
121. Khurana S, Sharma P, Sharma A, Malla N. Evaluation of Ziehl-Neelsen staining, auramine phenol staining, antigen detection enzyme linked immunosorbent assay and polymerase chain reaction, for the diagnosis of intestinal cryptosporidiosis. *Trop Parasitol.* 2012;2(1):20-3.
122. Lecomte M : Cercle mycologique de Namurs. Fiche technique : Auramine [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.champignons-passion.be/Auramine2011.pdf>
123. Centre International de Recherche sur le Cancer. Agents Classified by the IARC Monographs [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
124. Martelli A, Brambilla Campart G, Canonero R, Carrozzino R, Mattioli F, Robbiano L, et al. Evaluation of auramine genotoxicity in primary rat and human hepatocytes and in the intact rat. *Mutat Res.* 1998;414:37-47.
125. Hanscheid T, Cristino JM, Salgado MJ. Screening of auramine-stained smears of all fecal samples is a rapid and inexpensive way to increase the detection of coccidial infections. *Int J Infect Dis.* 2008;12(1):47-50.

126. Jex AR, Smith HV, Monis PT, Campbell BE, Gasser RB. Cryptosporidium — Biotechnological advances in the detection, diagnosis and analysis of genetic variation. *Biotechnol Adv.* 2008;26(4):304-17.
127. Ferrari BC, Vesey G, Weir C, Williams KL, Veal DA. Comparison of Cryptosporidium-specific and Giardia-specific monoclonal antibodies for monitoring water samples. *Water Res.* 1999;33(7):1611-7.
128. Lindquist HDA. Cryptosporidium Image Sequence 1 - United States Environmental Protection Agency [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.epa.gov/microbes/cpt_seq1.html
129. Potters I, Van Esbroeck M. Negative staining technique of Heine for the detection of Cryptosporidium spp.: a fast and simple screening technique. *Open Parasitol J.* 2010;4:1-4.
130. Chartier C, Rieux A, Delafosse A, Lehebel A, Paraud C. Detection of Cryptosporidium oocysts in fresh calf faeces: Characteristics of two simple tests and evaluation of a semi-quantitative approach. *Vet J.* 2013;198(1):148-52.
131. Agnamey P, Sarfati C, Pinel C, Rabodonirina M, Kapel N, Dutoit E, et al. Evaluation of Four Commercial Rapid Immunochromatographic Assays for Detection of Cryptosporidium Antigens in Stool Samples: a Blind Multicenter Trial. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1605-7.
132. Garcia LS, Shimizu RY. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of Giardia lamblia and Cryptosporidium parvum in human fecal specimens. *J Clin Microbiol.* 1997;35(6):1526-9.
133. Johnston SP, Ballard MM, Beach MJ, Causer L, Wilkins PP. Evaluation of Three Commercial Assays for Detection of Giardia and Cryptosporidium Organisms in Fecal Specimens. *J Clin Microbiol.* 2003;41(2):623-6.
134. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1986;51:263-73.
135. Wilson IG. Inhibition and facilitation of nucleic acid amplification. *Appl Environ Microbiol.* 1997;63(10):3741.
136. Cochin-INSERM. Introduction à la PCR quantitative [Internet]. 2014. Disponible sur: http://cochin.inserm.fr/core_facilities/genome-sequencing-studies/pcr-quantitative/la-theorie-de-la-pcr-quantitative
137. Poitras E, Houde A. La PCR en temps réel: principes et applications. *Rev Biol Biotechnol.* 2002;2(2):2-11.
138. Xiao L, Bern C, Limor J, Sulaiman I, Roberts J, Checkley W, et al. Identification of 5 types of Cryptosporidium parasites in children in Lima, Peru. *J Infect Dis.* 2001;183(3):492-7.

139. Spano F, Putignani L, McLauchlin J, Casemore DP, Crisanti A. PCR-RFLP analysis of the *Cryptosporidium* oocyst wall protein (COWP) gene discriminates between *C. wrairi* and *C. parvum*, and between *C. parvum* isolates of human and animal origin. *FEMS Microbiol Lett.* 1997;150(2):209-217.
140. Sturbaum GD, Reed C, Hoover PJ, Jost BH, Marshall MM, Sterling CR. Species-Specific, Nested PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Detection of Single *Cryptosporidium parvum* Oocysts. *Appl Environ Microbiol.* 2001;67(6):2665-8.
141. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnol N.* 1992;10(4):413-7.
142. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6(10):986-94.
143. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med.* 2006;27(2-3):95-125.
144. Fontaine M, Guillot E. An immunomagnetic separation–real-time PCR method for quantification of *Cryptosporidium parvum* in water samples. *J Microbiol Methods.* 2003;54(1):29-36.
145. Sunnotel O, Snelling WJ, Xiao L, Moule K, Moore JE, Millar BC, et al. Rapid and Sensitive Detection of Single *Cryptosporidium* Oocysts from Archived Glass Slides. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3285-91.
146. Smith JJ, Gunasekera TS, Barardi CRM, Veal D, Vesey G. Determination of *Cryptosporidium parvum* oocyst viability by fluorescence in situ hybridization using a ribosomal RNA-directed probe. *J Appl Microbiol.* 2004;96(2):409-17.
147. Taguchi T, Shinozaki Y, Takeyama H, Haraguchi S, Yoshino M, Kaneko M, et al. Direct counting of *Cryptosporidium parvum* oocysts using fluorescence in situ hybridization on a membrane filter. *J Microbiol Methods.* 2006;67(2):373-80.
148. Alagappan A, Bergquist PL, Ferrari BC. Development of a Two-Color Fluorescence In Situ Hybridization Technique for Species-Level Identification of Human-Infectious *Cryptosporidium* spp. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(18):5996-8.
149. Chalmers RM, Elwin K, Cheesbrough J, Hadfield SJ, Beeching NJ. Detection of IgG antibodies in sera from patients with *Cryptosporidium parvum* and *Cryptosporidium hominis*. *J Infect.* 2013;67(3):231-7.
150. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Hunter PR, Usman NK. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1).
151. Rimón A, Freedman SB. Recent Advances in the Treatment of Acute Gastroenteritis. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2010;11(3):163-70.

152. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission d'évaluation des produits sur les Solutés de Réhydratation Orale dans la diarrhée aigue du nourrisson et du petit enfant [Internet]. 2002 oct. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398439/fr/solutes-de-rehydratation-orale-sro
153. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea (Review). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2005 [cité 27 août 2014];11(4). Disponible sur: http://fhs.mcmaster.ca/medicine/infectious_diseases/residents/docs/Cochrane-Review-Probiotics-for-Diarrhea.pdf
154. Regnard C, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Loperamide. J Pain Symptom Manage. 2011;42(2):319-23.
155. B Bennett. Gastroenteritis. Med Update Psychiatr. 1998;3(4):95-8.
156. Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide Therapy for Acute Diarrhea in Children: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med. 2007;4(3):e98.
157. Lecomte JM. An overview of clinical studies with racecadotril in adults. Int J Antimicrob Agents. 2000;14(1):81-7.
158. Santos M, Marañón R, Miguez C, Vázquez P, Sánchez C. Use of Racecadotril as Outpatient Treatment for Acute Gastroenteritis: A Prospective, Randomized, Parallel Study. J Pediatr. 2009;155(1):62-7.
159. Romarks Laboratories. Prescribing Information - Alinia®. 2007.
160. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Liste des ATU nominatives autorisées en France en 2014 [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/L-ATU-nominative/%28offset%29/2>
161. Giacometti A, Cirioni O, Barchiesi F, Ancarani F, Scalise G. Activity of nitazoxanide alone and in combination with azithromycin and rifabutin against *Cryptosporidium parvum* in cell culture. J Antimicrob Chemother. 2000;45(5):453-6.
162. Hoffman PS, Sisson G, Croxen MA, Welch K, Harman WD, Cremades N, et al. Antiparasitic Drug Nitazoxanide Inhibits the Pyruvate Oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, Selected Anaerobic Bacteria and Parasites, and *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(3):868-76.
163. Rossignol J-FA, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. J Infect Dis. 2001;184(1):103-6.
164. Rossignol J, Kabil SM, El-Gohary Y, Younis AM. Effect of Nitazoxanide in Diarrhea and Enteritis Caused by *Cryptosporidium* Species. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(3):320-4.

165. 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. *The Lancet*. 2002;360(9343):1375-80.
166. Rossignol J-F. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):887-94.
167. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):387-93.
168. Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, Payne L, Watuka A, Katubulushi M, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2009;9(1):195.
169. Pantenburg B, Cabada MM, White AC Jr. Treatment of cryptosporidiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(4):385-91.
170. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence pour la réinscription sur la Liste des spécialités remboursables de ZITHROMAX® 250 mg et 40 mg/mL. 2011 févr.
171. Kadappu KK, Nagaraja MV, Rao PV, Shastry BA. Azithromycin as treatment for cryptosporidiosis in human immunodeficiency virus disease. *J Postgrad Med*. 2002;48(3):179-81.
172. Hicks P, Zwiener RJ, Squires J, Savell V. Azithromycin therapy for *Cryptosporidium parvum* infection in four children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 1996;129(2):297-300.
173. Dionisio D, Orsi A, Sterrantino G, Meli M, Di Lollo S, Manneschi LI, et al. Chronic cryptosporidiosis in patients with AIDS: stable remission and possible eradication after long-term, low dose azithromycin. *J Clin Pathol*. 1998;51(2):138-42.
174. Marshall RJ, Flanigan TP. Paromomycin inhibits *Cryptosporidium* infection of a human enterocyte cell line. *J Infect Dis*. 1992;165(4):772-4.
175. Bissuel F, Cotte L, Rabodonirina M, Rougier P, Piens MA, Trepo C. Paromomycin: an effective treatment for cryptosporidial diarrhea in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994;18(3):447-9.
176. Fichtenbaum CJ, Ritchie DJ, Powderly WG. Use of paromomycin for treatment of cryptosporidiosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1993;16(2):298-300.
177. 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. 2000;31(4):1084-92.
178. White AC Jr, Chappell CL, Hayat CS, Kimball KT, Flanigan TP, Goodgame RW. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. J Infect Dis. 1994;170(2):419-24.
 179. Uip DE, Lima AL, Amato VS, Boulos M, Neto VA, David DB. Roxithromycin treatment for diarrhoea caused by *Cryptosporidium* spp. in patients with AIDS. J Antimicrob Chemother. 1998;41(suppl 2):93-7.
 180. Hunter PR, Hughes S, Woodhouse S, Syed Q, Verlander NQ, Chalmers RM, et al. Sporadic cryptosporidiosis case-control study with genotyping. Emerg Infect Dis. 2004;10(7):1241.
 181. Avis du Haut Conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2014. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. 16^e éd. juin 2014;
 182. Davin J-C, Weening JJ. Berger disease: thirty years later. Eur J Pediatr. 1999;158(6):437-43.
 183. Pillebout É, Nochy D. Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA. Néphrologie Thérapeutique. 2010;6(6):545-57.
 184. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. N Engl J Med. 2002;347(10):738-48.
 185. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. Kidney Int. 2001;60(5):1948-54.
 186. Sweeney E, Fryer A, Mountford R, Green A, McIntosh I. Nail patella syndrome: a review of the phenotype aided by developmental biology. J Med Genet. 2003;40(3):153-62.
 187. Bongers E, Gubler M-C, Knoers N. Nail-patella syndrome. Overview on clinical and molecular findings. Pediatr Nephrol. 2002;17(9):703-12.
 188. Schulz-Butulis CPT, Welch MAJ, Norton COL. Nail-patella syndrome. J Am Acad Dermatol. 2003;49(6):1086-7.
 189. Jones C, Diamond D, Amirfeyz R, Gargan M. Nail-patella syndrome. Orthop Trauma. 2009;23(5):362-4.
 190. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. J Autoimmun. 2014;48-49:10-3.
 191. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. J Autoimmun. 2014;48-49:14-9.
 192. Karras A, Martinez F. Rein et Lupus ; données récentes. Rev Rhum. 2005;72:162-7.

193. Weening JJ, D'Agati V, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-30.
194. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(2):413-24.
195. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease. *Annu Rev Med.* 2009;60(1):321-37.
196. Simon P, Le Goff JY, Ang KS, Charasse C, Le Cacheux P, Cam G. Epidemiologic data, clinical and prognostic features of autosomal dominant polycystic kidney disease in a French region. *Néphrologie.* 1996;17(2):123-30.
197. Rossetti S, Harris PC. Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant and Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1374-80.
198. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet.* 2007;369(9569):1287-301.
199. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;66(4):1561-9.
200. Cornec-Le Gall E, Le Meur Y. Polykystose rénale autosomique dominante: le traitement est-il pour demain? *Néphrologie Thérapeutique* [Internet]. 2014 [cité 13 août 2014]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725514000959>
201. Vikse BE, Aasarød K, Bostad L, Iversen BM. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(3):517-23.
202. Beaufils M. Néphroangiosclérose. *EMC - Néphrologie.* 2005;2(3):103-24.
203. Jain M. Hypertensive renal disease: Histological aspects. *Clin Queries Nephrol.* 2013;2(1):23-8.
204. Marcantoni C, Ma L-J, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int.* 2002;62(1):172-80.
205. Krummel T, Bazin D, Faller A-L, Hannedouche T. Néphroangiosclérose. *Presse Médicale.* 2012;41(2):116-24.
206. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence pour la réinscription sur la Liste des spécialités remboursables de CELLCEPT® 250 mg, 500 mg et 1g/5 mL. 2014 avr.
207. Hoffmann - La Roche SA. Monographie de produit : CellCept®. 2014.
208. Wu JC. Mycophenolate mofetil: molecular mechanisms of action. *Perspect Drug Discov Des.* 1994;2(1):185-204.

209. Lee A, Gu L, Miksztal A, Chu N, Leung K, Nelson P. Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivatization. *Pharm Res.* 1990;7(2):161-6.
210. Allison A, Eugui E. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology.* 2000;47(2-3):85-118.
211. Mele TS, Halloran PF. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology.* 2000;47(2):215-45.
212. Group EMMCS, others. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *The Lancet.* 1995;345(8961):1321-5.
213. Smak Gregoor PJ, van Gelder T, Weimar W. Mycophenolate mofetil, Cellcept®, a new immunosuppressive drug with great potential in internal medicine. *Neth J Med.* 2000;57(6):233-46.
214. Van Besouw N, Van der Mast B, Smak Gregoor P, Hesse C, IJzermans J, Van Gelder T, et al. Effect of mycophenolate mofetil on erythropoiesis in stable renal transplant patients is correlated with mycophenolic acid trough levels. *Nephrol Dial Transpl.* 1999;14:2710-3.
215. Astellas Pharma. Monographie de produit : Prograf®. 2013.
216. Astellas Pharma. Monographie de produit : Advagraf®. 2010.
217. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence pour l'inscription sur la Liste des spécialités remboursables de MODIGRAF® 0.2 et 1 mg. 2009 oct.
218. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence pour la réinscription sur la Liste des spécialités remboursables de NEORAL® 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 100 mg/mL et SANDIMMUN® 25 mg, 50 mg, 100 mg et 100 mg/mL. 2012 avr.
219. Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use. *Nephrol Ther.* 2011;7(7):566-81.
220. Survase SA, Kagliwal LD, Annapure US, Singhal RS. Cyclosporin A — A review on fermentative production, downstream processing and pharmacological applications. *Biotechnol Adv.* 2011;29(4):418-35.
221. Turło J, Gajzlerska W, Klimaszewska M, Król M, Dawidowski M, Gutkowska B. Enhancement of tacrolimus productivity in *Streptomyces tsukubaensis* by the use of novel precursors for biosynthesis. *Enzyme Microb Technol.* 2012;51(6-7):388-95.
222. Hamawy MM, Knechtle SJ. An overview of the actions of cyclosporine and FK506. *Transplant Rev.* 2003;17(4):165-71.

223. Ho S, Clipstone N, Timmermann L, Northrop J, Graef I, Fiorentino D, et al. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;80(3):S40-5.
224. Harding MW, Handschumacher RE. Cyclophilin a primary molecular target for cyclosporine. Structural and functional implications. *Transplantation*. 1988;46(2):29-35.
225. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A : a new antilymphocytic agent. *Agents Actions*. 1976;6(4):468-75.
226. Calne RY, Rolles K, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, Aziz S, et al. Cyclosporin initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs : 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *The Lancet*. 1979;314(8151):1033-6.
227. Calne RY. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation : 5-year follow-up of a multicentre trial. *The Lancet*. 1987;330(8557):509-507.
228. Webster AC, Woodroffe R, Taylor R, Chapman J, Craig J. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*. 2005;331(7520):810-0.
229. Moench C, Barreiros AP, Schuchmann M, Bittinger F, Thiesen J, Hommel G, et al. Tacrolimus Monotherapy Without Steroids After Liver Transplantation ? A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1616-23.
230. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1506-14.
231. Jacquet A, Francois H, Frangie C, Ahmad L, Charpentier B, Durrbach A. Prevention of calcineurin inhibitor nephrotoxicity in renal transplantation. *Transpl Immunol*. 2008;20(1-2):29-31.
232. Tse K-C, Chan T-M. Nephrotoxicity of immunosuppressive agents in renal transplantation. *Hong Kong J Nephrol*. 2002;4(2):65-72.
233. Shaw L, Holt D, Keown P, Venkataramanan R, Yatscoff R. Current opinions on therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. 1999;21(10):1632-52.
234. Taylor PJ, Franklin ME, Tai C-H, Pillans PI. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus by liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Is it truly a routine test? *J Chromatogr B*. 2012;883-884:108-12.
235. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence pour la réinscription sur la Liste des spécialités remboursables de RAPAMUNE® 0,5 mg, 1 mg , 2 mg et 1 mg/mL. 2013 oct.

236. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot.* 1975;28:721-6.
237. Dumont F, Su Q. Mechanism of action of the immunosuppressant rapamycin. *Life Sci.* 1995;58(5):373-95.
238. Sehgal S. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc.* 2003;35(3):S7-14.
239. Sehgal SN. Rapamune® (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem.* 1998;31(5):335-40.
240. Kahan B. Two-year results of multicenter phase III trials on the effect of the addition of sirolimus to Cyclosporine-based immunosuppressive regimens in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(3):S37-51.
241. MacDonald A. A worldwide, phase III, randomized, controlled safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation.* 2001;71(2):271-80.
242. Thervet E. Sirolimus therapy following early cyclosporine withdrawal in transplant patients: mechanisms of action and clinical results. *Int J Nanomedicine.* 2006;1(3):269-81.
243. Diekmann F. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):562-8.
244. Morelon E, Kreis H. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplant Proc.* 2003;35(3):S52-7.
245. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus Therapy after Early Cyclosporine Withdrawal Reduces the Risk for Cancer in Adult Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(2):581-9.
246. Sayin B, Karakayali H, Colak T, Sevmis S, Pehlivan S, Demirhan B, et al. Conversion to Sirolimus for Chronic Allograft Nephropathy and Calcineurin Inhibitor Toxicity and the Adverse Effects of Sirolimus After Conversion. *Transplant Proc.* 2009;41(7):2789-93.
247. Epailly E, Lorho R. Effets secondaires des inhibiteurs du signal de prolifération et leur gestion. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2009;33.
248. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence pour la réinscription sur la Liste des spécialités remboursables de CORTANCYL® 1 mg, 5 mg et 20 mg. 2013 nov.

249. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids—New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711-23.
250. Barnes P, Adcock I. Transcription factors and asthma. *Eur Respir J*. 1998;12(1):221-34.
251. Cato AC, Nestl A, Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Sci STKE*. 2002;138.
252. Yoshimura N, Ushigome H, Nobori S, Suzuki T, Sakai K, Koshino K, et al. Excellent Results of High-Dose Mizoribine Combined With Cyclosporine, Basiliximab, and Corticosteroids in Renal Transplant Recipients—4-Year Results. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1472-5.
253. Morris PJ. Therapeutic strategies in immunosuppression after renal transplantation. *J Pediatr*. 1987;111(6):1004-7.
254. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scimé R, Locatelli F, et al. Early Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease With High- or Low-Dose 6-Methylprednisolone: A Multicenter Randomized Trial From the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1998;92(7):2288-93.
255. Couriel DR, Saliba R, de Lima M, Giralt S, Andersson B, Khouri I, et al. A Phase III Study of Infliximab and Corticosteroids for the Initial Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1555-62.
256. Helal I, Chan L. Steroid and Calcineurin Inhibitor—Sparing Protocols in Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43(2):472-7.
257. Davies GF. Adverse effects of corticosteroids: II. systemic. *Clin Dermatol*. 1986;4(1):161-9.
258. Schäcke H, Döcke W-D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96(1):23-43.
259. Wynckel A, Cohen JHM. Les transplantations d'organes en l'an 2000. *Rev Fr Lab*. 2000;327:83-90.
260. Cohen DJ, St. Martin L, Christensen LL, Bloom RD, Sung RS. Kidney and Pancreas Transplantation in the United States, 1995-2004: Kidney and Pancreas Transplantation, 1995-2004. *Am J Transplant*. 2006;6(5p2):1153-69.
261. Kolopp-Sarda M-N, Malcusa C, Kohlerb C. Immunologie de la transplantation. *Rev Francoph Lab*. 2008;(403).
262. Goeken NE, Committee CA, others. Outcome of renal transplantation following a positive cross-match with historical sera: the ASHI survey. *Hum Immunol*. 1985;14(2):77-85.
263. Brick C, Atouf O, Benseffaj N, Essakalli M. Rejet de la greffe rénale: mécanisme et prévention. *Néphrologie Thérapeutique*. 2011;7(1):18-26.

264. Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. *Drugs*. 2007;67(10):1463-81.
265. Martinu T, Pavlisko EN, Chen D-F, Palmer SM. Acute Allograft Rejection: Cellular and Humoral Processes. *Clin Chest Med*. 2011;32(2):295-310.
266. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. 1999;55(2):713-23.
267. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am J Transplant*. 2008;8(4):753-60.
268. Libby P, Pober JS. Chronic rejection. *Immunity*. 2001;14(4):387-97.
269. Land WG. Innate Alloimmunity: History and Current Knowledge. *Exp Clin Transpl*. 2007;5:575-84.
270. Lolmède K, Rovere-Querini P. Rôle du facteur high mobility group box 1 (HMGB1) dans l'induction des réponses immunitaires dirigées contre les cellules mortes. *Pathol Biol*. 2009;57(3):217-8.
271. Essakalli M, Atouf O, Bennani N, Benseffaj N, Ouadghiri S, Brick C. Toll-like récepteurs. *Pathol Biol*. 2009;57(5):430-8.
272. Goldstein DR. Toll like receptors and acute allograft rejection. *Transpl Immunol*. 2006;17(1):11-5.
273. Jiang S, Herrera O, Lechler RI. New spectrum of allorecognition pathways: implications for graft rejection and transplantation tolerance. *Curr Opin Immunol*. 2004;16(5):550-7.
274. Gökmen MR, Lombardi G, Lechler RI. The importance of the indirect pathway of allorecognition in clinical transplantation. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(5):568-74.
275. Suchin EJ, Langmuir PB, Palmer E, Sayegh MH, Wells AD, Turka LA. Quantifying the Frequency of Alloreactive T Cells In Vivo: New Answers to an Old Question. *J Immunol*. 2001;166(2):973-81.
276. Kreisel D, Krupnick AS, Gelman AE, Engels FH, Popman SH, Krasinskas Am, et al. Non-hematopoietic allograft cells directly activate CD8+ T cells and trigger acute rejection: an alternative mechanism of allorecognition. *Nat Med*. 2002;8(3):233-9.
277. Herrera OB, Golshayan D, Tibbott R, Ochoa FS, James MJ, Marelli-Berg FM, et al. A Novel Pathway of Alloantigen Presentation by Dendritic Cells. *J Immunol*. 2004;173(8):4828-37.
278. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2715-29.

279. Trivedi HL. Immunobiology of Rejection and Adaptation. *Transplant Proc.* 2007;39(3):647-52.
280. Lagrange F. Prescription en néphrologie : suivi de greffe rénale. *Pharm Hosp.* 2010;45(4):200-10.
281. Alegre M, Florquin S, Goldman M. Cellular mechanisms underlying acute graft rejection: time for reassessment. *Curr Opin Immunol.* 2007;19(5):563-8.
282. Michallet M. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. *Transfus Clin Biol.* 2011;18(2):235-45.
283. Assi MA, Pulido JS, Peters SG, McCannel CA, Razonable RR. Graft-vs.-host disease in lung and other solid organ transplant recipients. *Clin Transpl.* 2007;21(1):1-6.
284. Fudaba Y, Spitzer TR, Shaffer J, Kawai T, Fehr T, Delmonico F, et al. Myeloma Responses and Tolerance Following Combined Kidney and Nonmyeloablative Marrow Transplantation: In Vivo and In Vitro Analyses. *Am J Transplant.* 2006;6(9):2121-33.
285. Scandling JD, Busque S, Shizuru JA, Engleman EG, Strober S. Induced immune tolerance for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1359-60.
286. McDonald V, Korbel DS, Barakat FM, Choudhry N, Petry F. Innate immune responses against *Cryptosporidium parvum* infection. *Parasite Immunol.* 2013;35(2):55-64.
287. Schroder K. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2003;75(2):163-89.
288. McDonald V. Cryptosporidiosis: host immune responses and the prospects for effective immunotherapies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(11):1077-86.
289. Chen X-M, O'Hara SP, Nelson JB, Splinter PL, Small AJ, Tietz PS, et al. Multiple TLRs Are Expressed in Human Cholangiocytes and Mediate Host Epithelial Defense Responses to *Cryptosporidium parvum* via Activation of NF- κ B. *J Immunol.* 2005;175(11):7447-56.
290. Jobin C, Sartor RB. The I kappa B/NF-kappa B system: a key determinant of mucosal inflammation and protection. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;278(3):451-62.
291. Chen X, Levine SA, Splinter PL, Tietz PS, Ganong AL, Jobin C, et al. *Cryptosporidium parvum* activates nuclear factor κ B in biliary epithelia preventing epithelial cell apoptosis. *Gastroenterology.* 2001;120(7):1774-83.
292. Robinson P, Okhuysen PC, Chappell CL, Lewis DE, Shahab I, Janecki A, et al. Expression of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 1 in Jejuna of Volunteers after Experimental Challenge with *Cryptosporidium parvum* Correlates with Exposure but Not with Symptoms. *Infect Immun.* 2001;69(2):1172-4.

293. Laurent F, Kagnoff MF, Savidge TC, Naciri M, Eckmann L. Human Intestinal Epithelial Cells Respond to *Cryptosporidium parvum* Infection with Increased Prostaglandin H Synthase 2 Expression and Prostaglandin E₂ and F_{2α} Production. *Infect Immun*. 1998;66(4):1787-90.
294. Podolsky DK. Healing the epithelium: solving the problem from two sides. *J Gastroenterol*. 1997;32(1):122-6.
295. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765.
296. Borad A, Ward H. Human immune responses in cryptosporidiosis. *Future Microbiol*. 2010;5(3):507-19.
297. Cuesta MC, Quintero L, Pons H, Suarez-Roca H. Substance P and calcitonin gene-related peptide increase IL-1 β , IL-6 and TNF α secretion from human peripheral blood mononuclear cells. *Neurochem Int*. 2002;40(4):301-6.
298. Kelly P, Jack DL, Naeem A, Mandanda B, Pollok RCG, Klein NJ, et al. Mannose-binding lectin is a component of innate mucosal defense against *Cryptosporidium parvum* in AIDS. *Gastroenterology*. 2000;119(5):1236-42.
299. Priest JW, Kwon JP, Moss DM, Roberts JM, Arrowood MJ, Dworkin MS, et al. Detection by Enzyme Immunoassay of Serum Immunoglobulin G Antibodies That Recognize Specific *Cryptosporidium parvum* Antigens. *J Clin Microbiol*. 1999;37(5):1385-92.
300. Moss DM, Chappell CL, Okhuysen PC, DuPont HL, Arrowood MJ, Hightower AW, et al. The antibody response to 27-, 17-, and 15-kDa *Cryptosporidium* antigens following experimental infection in humans. *J Infect Dis*. 1998;178(3):827-33.
301. Dann SM, Okhuysen PC, Salameh BM, DuPont HL, Chappell CL. Fecal antibodies to *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *Infect Immun*. 2000;68(9):5068-74.
302. Chappell CL, Okhuysen PC, Sterling CR, Wang C, Jakubowski W, DuPont HL. Infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy adults with pre-existing anti-*C. parvum* serum immunoglobulin G. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60(1):157-64.
303. Brenchley JM. CD4⁺ T Cell Depletion during all Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract. *J Exp Med*. 2004;200(6):749-59.
304. Aguirre SA, Mason PH, Perryman LE. Susceptibility of major histocompatibility complex (MHC) class I-and MHC class II-deficient mice to *Cryptosporidium parvum* infection. *Infect Immun*. 1994;62(2):697-9.
305. Ungar BL, Kao TC, Burris JA, Finkelman FD. *Cryptosporidium* infection in an adult mouse model. Independent roles for IFN-gamma and CD4⁺ T lymphocytes in protective immunity. *J Immunol*. 1991;147(3):1014-22.

306. Rubin RH. Gastrointestinal infectious disease complications following transplantation and their differentiation from immunosuppressant-induced gastrointestinal toxicities. *Clin Transpl.* 2001;15:11-22.
307. Coste J-F, Vuiblet V, Moustapha B, Bouin A, Lavaud S, Toupance O, et al. Microbiological Diagnosis of Severe Diarrhea in Kidney Transplant Recipients by Use of Multiplex PCR Assays. *J Clin Microbiol.* 1 juin 2013;51(6):1841-9.
308. Aulagnon F, Scemla A, DeWolf S, Legendre C, Zuber J. Diarrhea After Kidney Transplantation: A New Look at a Frequent Symptom. *Transplantation.* 2014;

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

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

Que je sois méprisée de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**La cryptosporidiose chez le patient transplanté rénal : étude rétrospective
des cas diagnostiqués dans le service de Néphrologie du CHU de Rouen entre
2010 et 2014**

RESUME

Décrit pour la première fois en 1907, *Cryptosporidium* sp. a tout d'abord été reconnu comme étant un parasite vétérinaire strict. Ce genre regroupe actuellement 26 espèces différentes. Depuis l'émergence de l'épidémie de SIDA à travers le monde, la cryptosporidiose est devenue une pathologie humaine représentant un problème de santé publique. Sa prévalence chez l'homme reste, en 2014, mal évaluée en France malgré la mise en place du réseau national *Cryptosporidium* ANOFEL.

Chez l'individu immunocompétent, elle se caractérise la plupart du temps par une diarrhée non glairo-sanglante spontanément résolutive. Cependant, chez des sujets à compétence immunologique limitée, en particulier chez des patients transplantés, cette pathologie peut devenir chronique et même menacer le pronostic vital.

Peu de traitements sont utilisables pour la prise en charge de la cryptosporidiose. Chez le patient à statut immunitaire conservé, il est possible d'utiliser le nitazoxanide, l'azithromycine, la paromomycine ou encore la roxithromycine. Cependant ces thérapeutiques sont nettement moins efficaces chez les patients immunodéprimés.

La méconnaissance relative de cette parasitose et l'absence de consensus dans les stratégies thérapeutiques à mettre en place dans le traitement de la cryptosporidiose chez le patient immunodéprimé en font une pathologie délicate à diagnostiquer et à traiter.

MOTS CLEFS : *Cryptosporidium* sp. - Diarrhée aqueuse – Nitazoxanide - Transplantation rénale – Immunité - Traitements immunosuppresseurs.

JURY : Président : M. GARGALA Gilles,
 Membres : M. FAVENNEC Loïc,
 M. BERTRAND Dominique,
 M. BRUNEL Valéry.

DATE DE SOUTENANCE : 25 septembre 2014