



**HAL**  
open science

## Actualités sur la cryptosporidiose des petits ruminants

Dorian Goulet

► **To cite this version:**

Dorian Goulet. Actualités sur la cryptosporidiose des petits ruminants. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04806555

**HAL Id: dumas-04806555**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04806555v1>**

Submitted on 27 Nov 2024

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

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

Copyright

Année 2024

# ACTUALITÉS SUR LA CRYPTOSPORIDIOSE DES PETITS RUMINANTS

## THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de  
**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**  
présentée et soutenue publiquement devant  
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)  
le 23 septembre 2024

par

**Dorian Emmanuel Laurent GOULET**

sous la direction de  
**Karim ADJOU**

## JURY

<b>Président du jury :</b>	<b>M. Radu BLAGA</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Directeur de thèse :</b>	<b>M. Karim ADJOU</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Examineur :</b>	<b>M. Bruno POLACK</b>	Maître de Conférences à l'EnvA



Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire

version mai 2024



Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benchkroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Béguin	Jérémy	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
Mme	Ntimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Radière	Guéric	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

# Remerciements

**Au Président du Jury de cette thèse, M. Radu BLAGA Professeur à l'EnvA,**

De m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de jury de cette thèse, dans la hâte.  
Hommage respectueux.

**A M. Karim ADJOU, Professeur à l'EnvA,**

Pour m'avoir confié ce travail, m'avoir soutenu, m'avoir tendu la main, ne pas m'avoir laissé tomber lorsqu'il aurait été opportun de le faire. Pour tout ce que vous avez fait pour moi.  
Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

**A M. Bruno POLACK, Maître de conférences à l'EnvA,**

D'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse en tant qu'examinateur, d'avoir accepté de la corriger.

Très sincères remerciements.

**A ma femme, à mon fils, à ma famille, à mes amis, et à tous ceux qui m'entourent de près ou de loin et qui m'ont soutenu, merci. Je suis désolé pour tout ce qu'il s'est passé.**

# Table des matières

---

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux .....	7
Liste des abréviations.....	9
Introduction .....	12
<b>Première partie : Généralités sur <i>Cryptosporidium</i>.....</b>	<b>15</b>
1. Découverte historique .....	15
2. Taxonomie .....	15
3. Les espèces de <i>Cryptosporidium</i> .....	17
4. Cycle biologique de <i>Cryptosporidium</i> .....	21
A. Caractéristiques .....	21
B. Déroulement .....	21
a. Excystation.....	22
b. Mérogonie .....	22
c. Gamétogonie.....	22
d. Sporogonie.....	22
C. Particularités du cycle de <i>Cryptosporidium</i> .....	23
D. Les oocystes : forme de résistance parasitaire .....	23
a. Structure de l'oocyste .....	23
b. Résistance des oocystes.....	24
<b>Deuxième partie : La cryptosporidiose en tant que maladie.....</b>	<b>25</b>
1. Espèces affectées.....	25
2. Epidémiologie.....	25
A. Modes de transmission.....	25
a. Transmission anthroponotique (interhumaine) .....	26
b. Transmission zoonotique .....	26
c. Transmission par l'eau .....	27
d. Transmission par les aliments .....	28
e. Transmission par l'air.....	29
B. Sources et facteurs de risque .....	30
a. Les jeunes animaux.....	30
b. Les mères .....	30
c. Les bâtiments et la conduite d'élevage .....	30
d. L'eau .....	32
e. La faune sauvage.....	32
3. Pathogénie .....	33
4. Immunité .....	34
A. Immunité innée .....	34
B. Immunité adaptative.....	35
a. Médiation humorale .....	35
b. Médiation cellulaire.....	36
5. Signes cliniques .....	37
A. Petits ruminants .....	37
B. Bovins.....	38
6. Diagnostic .....	39
A. Diagnostic clinique .....	39
a. Suspicion clinique.....	39
b. Diagnostic différentiel.....	39
B. Diagnostic de laboratoire.....	40

a. Microscopie conventionnelle .....	40
b. Méthodes d'immunomarquage .....	42
c. Méthodes moléculaires .....	44
d. Méthodes histologiques .....	45
7. Risques zoonotiques .....	46
A. Historique.....	46
B. Populations à risque et facteurs favorisants.....	46
C. Signes cliniques .....	47
D. Etiologie chez l'Homme .....	48
8. Traitements .....	50
A. Chez l'Homme .....	50
B. Chez les petits ruminants .....	51
a. Traitements de soutien.....	51
b. Traitements médicaux.....	51
9. Mesures prophylactiques.....	53
<b>Troisième partie : Actualités et perspectives sur la cryptosporidiose des petits ruminants.</b>	<b>55</b>
1. Développement de la biologie moléculaire et nouvelles techniques de diagnostic.....	55
A. Diagnostic rapide : l'immunochromatographie.....	55
B. Nano-PCR .....	56
C. PCR multiplexe en temps réel .....	56
D. dPCR.....	57
2. Epidémiologie : place de la cryptosporidiose dans le monde .....	57
A. Cryptosporidiose en France.....	57
a. Chez les caprins .....	58
b. Chez les ovins .....	60
B. Au niveau Européen.....	63
a. Chez les caprins .....	63
b. Chez les ovins .....	65
C. La cryptosporidiose au niveau mondial .....	68
a. Chez les caprins .....	68
b. Chez les ovins .....	73
D. Synthèse : répartition des principaux agents chez les petits ruminants .....	78
E. Apport de la biologie moléculaire en épidémiologie.....	79
a. Séquençage multi-locus.....	79
b. Utilisation des Cryspovirus .....	80
3. Identification des facteurs de risque chez les petits ruminants.....	81
A. Système d'élevage .....	81
B. Saisonnalité .....	82
C. Impact de l'Homme .....	83
D. Présence d'autres espèces .....	83
E. Influence du sexe .....	84
4. Importance de l'âge .....	84
5. Conséquences à long terme.....	85
A. Impact sur le microbiome .....	85
B. Impact sur la croissance.....	86
6. Importance des infections mixtes .....	87
A. Avec d'autres agents entéropathogènes.....	87
B. Entre plusieurs sous types de <i>Cryptosporidium</i> spp.....	88
7. Perspectives de traitements .....	88
A. Identification de molécules par biologie moléculaire.....	88
B. Vaccins et immunité .....	89
a. Rôle du colostrum et protéines de la phase aiguë .....	89
b. Développement vaccinal .....	90

C. Résultats prometteurs .....	91
a. Le Chitosan .....	91
b. Le Clinoptilolite .....	92
<b>Conclusion.....</b>	<b>93</b>
<b>Liste des références bibliographiques .....</b>	<b>96</b>





# Liste des figures

---

Figure 1 : Répartition des différentes espèces de <i>Cryptosporidium spp.</i> en fonction des hôtes (Ryan <i>et al.</i> , 2021) .....	17
Figure 2 : Cycle biologique de <i>Cryptosporidium parvum</i> (adapté d'après Bouzid <i>et al.</i> , 2013) .....	21
Figure 3 : Similitudes entre les oocystes tapissant la muqueuse bronchique après transmission par l'air et ceux tapissant la muqueuse digestive (Sponseller <i>et al.</i> , 2014) .....	29
Figure 4 : Fonctionnement de la réponse immunitaire innée lors d'une infection à <i>Cryptosporidium spp.</i> (Lemieux <i>et al.</i> , 2017). .....	35
Figure 5 : Aspect de la diarrhée à <i>Cryptosporidium sp.</i> chez un chevreau (Ghecham, 2012) .....	37
Figure 6 : Oocystes de <i>Cryptosporidium sp.</i> observés au microscope à contraste interférentiel sans coloration ( <i>Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern</i> ) .....	41
Figure 7 : Oocystes de <i>Cryptosporidium sp.</i> colorés au Trichrome ( <i>Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern</i> ) .....	42
Figure 8 : Coloration de <i>Cryptosporidium sp.</i> au Ziehl-Neelsen modifiée (Robinson et Chalmers, 2012) .....	42
Figure 9 : Oocystes de <i>Cryptosporidium sp.</i> mis en évidence par la technique d'immunofluorescence directe ( <i>Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern</i> ) .....	43
Figure 10 : Exemple de test immunochromatographique rapide utilisable par les vétérinaires sur le terrain (ici Bovidiar par Heberex) .....	44
Figure 11 : Observation de <i>Cryptosporidium sp.</i> dans la bordure en brosse des entérocytes par microscopie conventionnelle après coloration à l'hématoxyline et éosine (adapté d'après Hemphill <i>et al.</i> , 2019) .....	46
Figure 12 : Répartition et évolution des effectifs caprins en France entre 2021 et 2022 (Institut de l'Élevage, 2023) .....	60
Figure 13 : Répartition du cheptel ovin en France classé par région et basé sur le nombre de saillies de brebis et agnelles en 2022 (1000 têtes) (Institut de l'Élevage, 2023) .....	63
Figure 14 : Répartition du cheptel caprin mondial en 2024 à partir de données issues de la FAO (Livestock Data, 2024) .....	73
Figure 15 : Répartition du cheptel ovin mondial en 2024 à partir de données issues de la FAO (Livestock Data, 2024) .....	73



# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Classification de <i>Cryptosporidium</i> (adapté d'après Levine, 1985 cité par Ghazy et al., 2015)).....	16
Tableau 2 : Espèces de <i>Cryptosporidium spp.</i> et leur hôte principal (d'après Ryan <i>et al.</i> , 2021) ...	18
Tableau 3 : Diagnostic différentiel de l'infection à <i>Cryptosporidium sp.</i> (adapté d'après Millemann <i>et al.</i> , 2003) .....	39
Tableau 4 : Comparaison des études menées chez les caprins en France .....	58
Tableau 5 : Comparaison des études menées chez les ovins en France.....	61
Tableau 6 : Comparaison des études menées chez les caprins en Europe (adapté d'après Utaaker <i>et al.</i> , 2021) .....	64
Tableau 7 : Comparaison des études menées chez les ovins en Europe .....	66
Tableau 8 : Comparaison des études menées chez les caprins dans le monde (adapté d'après Utaaker <i>et al.</i> , 2021) .....	70
Tableau 9 : Comparaison des études menées chez les ovins dans le monde .....	75



# Liste des abréviations

---

COWP : *Cryptosporidium Oocyst Wall Protein*

CSPV : *Cryspovirus*

dPCR : *digital Polymerisation Chain Reaction* (PCR digitale)

FITC : *Fluorescéine Isothiocyanate-5*

Hp : *Haptoglobine*

HSP : *Heat Shock Protein* (Protéine de Choc Thermique)

IFN : *Interféron*

IL : *Interleukine*

MLST : *Multi Locus Sequence Typing* (Séquençage Multi-locus)

OPG : *Oocystes Par Gramme*

qPCR : *quantitative Polymerisation Chain Reaction* (PCR quantitative)

RFLP : *Restriction Fragment Length Polymorphism*

NK : *Natural Killer*







# Introduction

---

La cryptosporidiose est une maladie causée par un parasite du genre *Cryptosporidium* qui peut affecter les humains et de très nombreuses espèces animales, dont les petits ruminants. Il s'agit d'une parasitose répandue à travers le monde, responsable de diarrhées chez l'Homme, qui peuvent s'avérer dangereuses chez les enfants ou en cas d'immunodépression chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie qui, de par son implication dans de nombreuses et récentes épidémies liées notamment à la contamination des réseaux d'eau potable, a pris une importance majeure en santé publique. Elle est par conséquent source de nombreuses études, puisqu'encore mal comprise aujourd'hui.

Chez les petits ruminants, la cryptosporidiose est une source de préoccupation pour plusieurs raisons. Tout d'abord, de par sa répartition à travers le monde, et donc son implication globale dans les élevages. Mais aussi, de par sa morbidité, qui peut s'avérer élevée et entraîner de la mortalité en élevage, notamment chez les animaux nouveau-nés. Mais également de par les conséquences économiques ou l'impact en santé publique qu'elle implique. En effet, il ressort largement que les petits ruminants constitueraient un réservoir non négligeable du parasite.

Tout ceci implique qu'une meilleure compréhension de la biologie du parasite et de sa répartition pourrait permettre, notamment par la compréhension de son cycle biologique et des facteurs de risques de contamination, de mieux gérer son incidence dans les élevages. Ceci pourrait également permettre de mieux comprendre la pathogénie, de mieux en faire le diagnostic, ou encore de comprendre les dynamiques de transmissions, pour pouvoir ainsi mettre en place des mesures de gestion prophylactiques, ou curatives par le développement de nouvelles thérapies, en l'absence de thérapie pleinement efficace ou de vaccination à l'heure actuelle.

Ce manuscrit, vise donc dans une première partie, à décrire les connaissances que nous avons à ce jour sur le parasite en lui-même, sa biologie, ses particularités, et ses formes de résistances dans l'environnement et chez l'hôte.

Dans un second temps nous nous intéresserons plus précisément à la maladie déclenchée par ce parasite, la cryptosporidiose. Nous développerons notamment celle-ci chez les petits ruminants, mais aborderons également les aspects zoonotiques, via l'identification des facteurs de risque, et l'établissement des données que nous avons à ce jour en matière de traitements et de gestion dans les élevages.

Enfin, dans une troisième et dernière partie nous nous pencherons sur les dernières actualités sur la cryptosporidiose chez les petits ruminants, l'évolution de la compréhension du parasite, les dynamiques d'infection, la prévalence en France mais également sa répartition dans le monde. Nous comprendrons au travers de cette partie qu'il s'agit d'un parasite cosmopolite chez les petits ruminants, bien que peu documenté par rapport aux bovins, dont la compréhension et le développement de thérapies préventives et curatives constituent un enjeu important dans la gestion et la compréhension de ce dernier dans un objectif de vision « One Health » où le vétérinaire tient un rôle crucial.





# Première partie : Généralités sur *Cryptosporidium*

---

## 1. Découverte historique

Dès 1895, Clarke découvre de petites spores dans l'épithélium gastrique de souris qui ne présentent pas de signes cliniques de maladie. Mais il faudra attendre 1907, pour que soit pour la première fois décrit le genre *Cryptosporidium* par Ernest Edward Tyzzer (Tyzzer, 1907), parasitologue, suite à l'observation de ces mêmes spores dans l'estomac de souris de laboratoire. Ce parasite fut alors nommé en 1910 *Cryptosporidium muris* (Tyzzer, 1910). En 1912, Tyzzer observe une nouvelle espèce du parasite qu'il nommera *Cryptosporidium parvum*, cette fois-ci retrouvé dans l'intestin grêle de souris et de plus petite taille que la première espèce décrite 2 ans plus tôt (Tyzzer, 1912 ; Fayer, 2004, 2010). La biologie du parasite est décrite assez tôt, dès 1910 avec des informations sur la présence de stades asexués et sexués (Tyzzer, 1910) mais ce n'est qu'en 1955 que sont pour la première fois décrits les symptômes liés à *Cryptosporidium* sp., après l'association entre diarrhée chez des dindes, et l'observation d'une nouvelle espèce du parasite dans les cellules intestinales : *Cryptosporidium meleagridis* (Slavin, 1955). Dès 1971, le parasite est retrouvé chez une génisse de 8 mois présentant de la diarrhée. Il est alors reconnu comme un agent responsable de diarrhées chez les veaux (Panciera *et al.*, 1971). S'en suit une prise de conscience progressive sur l'importante pathogénique et épizootique de ce parasite, après l'identification de sa présence dans plusieurs élevages notamment. Chez l'Homme, les premiers cas n'ont été décrits qu'à partir de 1976, tout d'abord chez un enfant de 3 ans immunocompétent vivant en zone rurale et présentant une gastroentérite (Nime *et al.*, 1976) puis chez un patient immunodéprimé (Meisel *et al.*, 1976). L'émergence du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) après 1981 fait prendre de l'importance à la cryptosporidiose, de par la prévalence de l'infection chez les patients immunodéprimés. Le caractère opportuniste de l'infection est notamment étudié. De nombreux cas de cryptosporidiose sont diagnostiqués dans ces années, aussi bien chez des personnes immunodéprimées qu'immunocompétentes. Les symptômes étant moins sévères chez ces derniers (Tzipori et Widmer, 2008). Bien que responsable de plusieurs épidémies, *Cryptosporidium* spp. est reconnu comme un problème de santé publique à partir de 1993, suite à l'épidémie massive de Milwaukee, dans le Wisconsin (Etats-Unis), où plus de 400 000 personnes ont été touchées, et 69 personnes en sont décédées. Cette épidémie, consécutive à la contamination d'un réseau de distribution d'eau, place le parasite comme une source de préoccupation importante (Fayer, 2004). Dans les années 1990, le développement concomitant de la biologie moléculaire et des techniques d'identification ont permis de mieux comprendre ce parasite, ses espèces et sa taxonomie (Xiao, 2010).

## 2. Taxonomie

*Cryptosporidium* est un protozoaire, qui appartient au phylum Apicomplexa. Ce dernier contient au total plus de 6000 espèces, avec notamment des agents pathogènes touchant une multitude d'espèces différentes, y compris les petits ruminants et les humains. On peut par exemple citer *Plasmodium* (responsable du paludisme chez l'Homme), *Eimeria* (responsable de la

coccidiose), *Toxoplasma* (responsable de la Toxoplasmose), *Theilaria* ou encore *Babesia* (Rueckert *et al.*, 2019). Historiquement, de par le partage de caractéristiques communes telles que la polarisation, la présence d'organelles en position apicale et la similarité des cycles biologiques, *Cryptosporidium* était apparenté aux coccidies. Nous verrons que celle-ci a évolué récemment et continue d'ailleurs encore d'évoluer. La classification historique de *Cryptosporidium* est résumé dans le tableau 1 qui suit.

**Tableau 1 : Classification de *Cryptosporidium* (adapté d'après Levine, 1985 cité par Ghazy et al., 2015))**

Classification	Nom	Caractéristiques biologiques
Hyper-royaume	Eucaryote	Cellule divisée et organisée avec la présence d'un noyau et d'organites avec des fonctions définies
Royaume	Protiste	Organisme unicellulaire
Superphylum	Alveolata	Présence de vésicules sous-membranaires (alvéoles)
Phylum	Apicomplexa	Présence d'un complexe apical Toutes les espèces sont des parasites
Classe	Sporozoasida	Reproduction sexuée et multiplication asexuée Production d'oocystes
Sous-classe	Coccidiasina	Cycle biologique faisant généralement intervenir les stades schizogonie, gamétogonie et sporogonie Présence de gamontes de petite taille
Ordre	Eucoccidiorida	Présence des stades mérogonies et schizogonie
Sous-ordre	Eimeriorina	Développement indépendant des macrogamètes et des microgamètes Zygote non mobile
Famille	Cryptosporidiidae	Oocystes contenant 4 sporozoïtes nus Stades endogènes comportant un organelle d'attachement Cycle de développement monoxène
Genre	<i>Cryptosporidium</i>	Développement épicylluaire Microgamètes non flagellés Très grande prolificité Oocystes atypiques possibles Absence de spécificité pour certaines espèces

Cependant, depuis le développement de la biologie moléculaire, il apparaît que *Cryptosporidium* ne soit pas si proche des coccidies que ce qu'il a longtemps été pensé. Les deux parasites présentent des cycles plus ou moins similaires, mais *Cryptosporidium* semble davantage proche des grégarines (un groupe de parasites infectant principalement les vertébrés), puisque son développement est extracytoplasmique (mais intracellulaire), de par la présence d'un organe nourricier ainsi que par l'absence de sporocystes (Aldeyarbi et Karanis, 2016 ; Ryan *et al.*, 2016, 2021). Le séquençage complet du génome, associé à des analyses ribosomiques menées après 2010 ont permis le transfert de *Cryptosporidium* des coccidies vers les grégarines, et la création d'une nouvelle sous-classe dans la classe Gregarinomorpha : Cryptogregaria (Templeton *et al.*, 2010 ; Cavalier-Smith, 2014). Par la suite, cette classification sera modifiée en 2019 en sous-classe Cryptogregarinorida au sein de la classe Gregarinasina (Adl *et al.*, 2019). Dernièrement, d'autres études considèrent même que les grégarines et *Cryptosporidium* constituent deux lignées distinctes (Salomaki *et al.*, 2021), ce qui implique une nouvelle révision de la taxonomie de *Cryptosporidium* afin de prendre en compte ces modifications.

### 3. Les espèces de *Cryptosporidium*

De nombreuses espèces de *Cryptosporidium* ont été identifiées et décrites au cours du temps. A l'heure actuelle 47 ont été validées, et beaucoup d'autres pourraient l'être, puisque l'on dénombre pas moins de 120 génotypes différents recensés grâce au développement de la biologie moléculaire. Ces génotypes pourraient à terme constituer des espèces à part entière (Ryan *et al.*, 2021). Parmi ces 47 espèces, 29 touchent les mammifères, 6 les oiseaux, 4 les poissons, 4 les reptiles et une chez les amphibiens, et sont présentées dans le tableau 2 et la figure 1 ci-dessous.

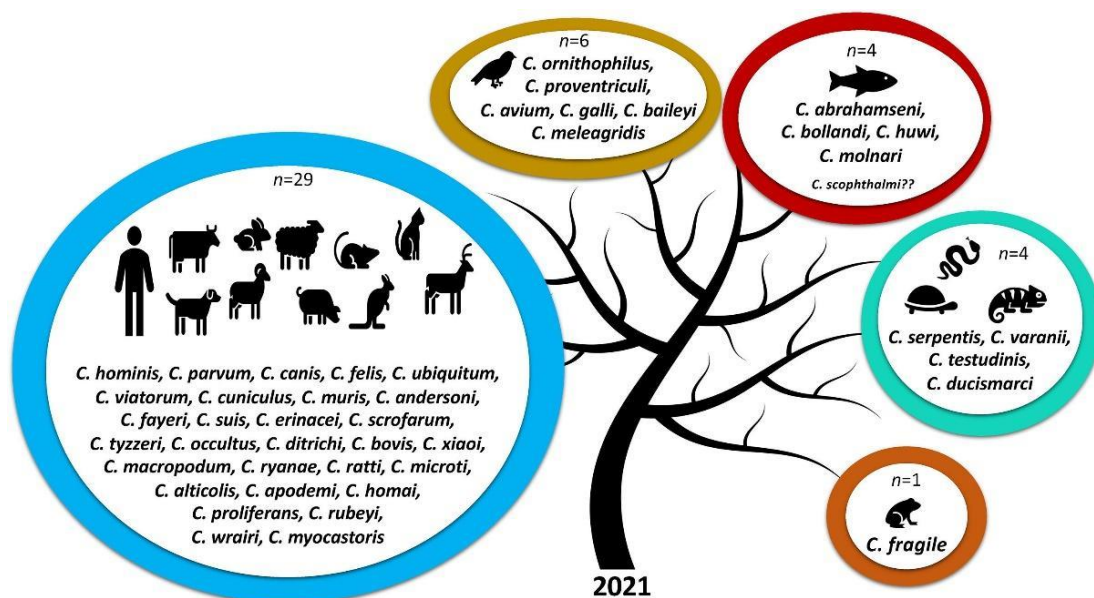


Figure 1 : Répartition des différentes espèces de *Cryptosporidium spp.* en fonction des hôtes (Ryan *et al.*, 2021)

Toutes les espèces identifiées à l'heure actuelle sont reportées dans le tableau 2 ci-dessous :

**Tableau 2 : Espèces de *Cryptosporidium spp.* et leur hôte principal (d'après Ryan *et al.*, 2021)**

Nom de l'espèce	Hôte	Hôtes principaux	Cas chez l'humain	Référence
<i>C. myocastoris</i>	Ragondins	Rongeurs	Non rapporté	(Ježková <i>et al.</i> , 2021a)
<i>C. abrahamseni</i>	Tétra aux yeux rouges	Poissons	Non rapporté	(Zahedi <i>et al.</i> , 2021)
<i>C. ratti</i>	Rat brun	Rongeurs	Non rapporté	(Ježková <i>et al.</i> , 2021b)
<i>C. bollandi</i>	Scalaire, Oscar	Poissons	Non rapporté	(Bolland <i>et al.</i> , 2020)
<i>C. ornithophilus</i>	Autruche	Oiseaux	Non rapporté	(Holubová <i>et al.</i> , 2020)
<i>C. proventriculi</i>	Calopsitte élégante	Oiseaux	Non rapporté	(Holubová <i>et al.</i> , 2019)
<i>C. microti</i>	Campagnol des champs	Rongeurs	Non rapporté	(Horčíčková <i>et al.</i> , 2019)
<i>C. alticolis</i>	Campagnol des champs	Rongeurs	Non rapporté	(Horčíčková <i>et al.</i> , 2019)
<i>C. occultus</i>	Rat brun	Rongeurs	(Ong <i>et al.</i> , 2002 ; Xu <i>et al.</i> , 2020)	(Kváč <i>et al.</i> , 2018)
<i>C. apodemi</i>	Mulot rayé	Rongeurs	Non rapporté	(Čondlová <i>et al.</i> , 2018)
<i>C. ditrichi</i>	Mulot à collier	Rongeurs	(Beser <i>et al.</i> , 2020 ; Lebbad <i>et al.</i> , 2021)	(Čondlová <i>et al.</i> , 2018)
<i>C. homai</i>	Cochon d'inde	Rongeurs	Non rapporté	(Zahedi <i>et al.</i> , 2017)
<i>C. testudinis</i>	Tortue de Horsfield	Reptiles (surtout tortues)	Non rapporté	(Jezkova <i>et al.</i> , 2016)
<i>C. ducismarci</i>	Tortue bordée, Tortue crêpe, Tortue d'Hermann, Tortue de Horsfield	Reptiles (surtout tortues)	Non rapporté	(Traversa, 2010 ; Jezkova <i>et al.</i> , 2016)
<i>C. avium</i>	Perruche de Sparrman	Oiseaux	Non rapporté	(Holubová <i>et al.</i> , 2016)
<i>C. proliferans</i>	Rat-taube d'Afrique du Nord-Est	Rongeurs	Non rapporté	(Kváč <i>et al.</i> , 2016)

<i>C. rubeyi</i>	Ecureuil terrestre de Californie	Rongeurs	Non rapporté	(Li <i>et al.</i> , 2015)
<i>C. huwi</i>	Guppy, Néon bleu, Barbu de sumatra	Poissons	Non rapporté	(Ryan <i>et al.</i> , 2015)
<i>C. erinacei</i>	Hérisson commun	Hérissons, Chevaux	(Kváč <i>et al.</i> , 2014b ; Garcia-R <i>et al.</i> , 2020 ; Lebbad <i>et al.</i> , 2021)	(Kváč <i>et al.</i> , 2014a)
<i>C. scrofarum</i>	Cochon, Sanglier	Suidés	(Kváč <i>et al.</i> , 2009a, 2009b)	(Kváč <i>et al.</i> , 2013)
<i>C. viatorum</i>	Homme	Rongeurs	Souvent rapportés	(Elwin <i>et al.</i> , 2012)
<i>C. tyzzeri</i>	Souris	Rongeurs	(Sulaiman <i>et al.</i> , 2005 ; Rašková <i>et al.</i> , 2013 ; Garcia-R <i>et al.</i> , 2020)	(Ren <i>et al.</i> , 2012)
<i>C. ubiquitum</i>	Bovin	Ruminants, rongeurs, primates	Communément rapportés	(Fayer <i>et al.</i> , 2010)
<i>C. cuniculus</i>	Lapin de garenne	Lapins	Souvent rapportés	(Inman et Takeuchi, 1979 ; Robinson <i>et al.</i> , 2010)
<i>C. xiaoi</i>	Ovin	Ovins, caprins	(Adamu <i>et al.</i> , 2014)	(Fayer et Santín, 2009)
<i>C. fayeri</i>	Kangourou	Marsupiaux	(Waldron <i>et al.</i> , 2010 ; Braima <i>et al.</i> , 2021)	(Ryan <i>et al.</i> , 2008)
<i>C. macropodum</i>	Kangourou	Marsupiaux	Non rapporté	(Power et Ryan, 2008)
<i>C. fragile</i>	Crapaud masqué	Ampibiens	Non rapporté	(Jirků <i>et al.</i> , 2008)
<i>C. ryanae</i>	Bovin	Bovins	Non rapporté	(Fayer <i>et al.</i> , 2008)
<i>C. bovis</i>	Bovin	Bovins	(Khan <i>et al.</i> , 2010 ; Ng <i>et al.</i> , 2012 ; Helmy <i>et al.</i> , 2013 ; Higuera <i>et al.</i> , 2020)	(Fayer <i>et al.</i> , 2005)
<i>C. suis</i>	Cochon, Sanglier	Suidés	(Xiao <i>et al.</i> , 2002 ; Leoni <i>et al.</i> , 2006 ; Cama <i>et al.</i> , 2007 ; Wang <i>et al.</i> , 2013 ; Bodager <i>et al.</i> , 2015 ; Moore <i>et al.</i> , 2016 ; Sannella <i>et al.</i> , 2019 ; Liu <i>et al.</i> , 2020)	(Ryan <i>et al.</i> , 2004)
<i>C. galli</i>	Poulet, Grand tétras, Durbec des sapins	Oiseaux	Non rapporté	(Pavlašek, 1999 ; Ryan <i>et al.</i> , 2003)
<i>C. molnari</i>	Daurade royale, Bar commun	Poissons	Non rapporté	(Alvarez-Pellitero et Sitjà-Bobadilla, 2002)
<i>C. hominis</i>	Homme	Humains	Espèce la plus commune chez l'humain	(Morgan-Ryan <i>et al.</i> , 2002)



<i>C. canis</i>	Chien	Chiens	Beaucoup rapportés chez l'humain	(Fayer <i>et al.</i> , 2001)
<i>C. andersoni</i>	Bovin	Bovins	(Guyot <i>et al.</i> , 2001 ; Leoni <i>et al.</i> , 2006 ; Morse <i>et al.</i> , 2007 ; Waldron <i>et al.</i> , 2011 ; Agholi <i>et al.</i> , 2013 ; Jiang <i>et al.</i> , 2014 ; Liu <i>et al.</i> , 2014 ; Hussain <i>et al.</i> , 2017 ; Wu <i>et al.</i> , 2020)	(Lindsay <i>et al.</i> , 2000)
<i>C. varanii</i>	Varan émeraude	Lézards	Non rapporté	(Pavlassek, 1995)
<i>C. baileyi</i>	Poulet	Oiseaux	Non rapporté	(Current <i>et al.</i> , 1986)
<i>C. serpentis</i>	Serpent	Serpents, lézards	Non rapporté	(Levine, 1980)
<i>C. felis</i>	Chat	Félidés	Beaucoup rapportés chez l'humain	(Iseki, 1979)
<i>C. wairi</i>	Cochon d'Inde	Rongeurs	Non rapporté	(Vetterling <i>et al.</i> , 1971)
<i>C. meleagridis</i>	Dinde	Oiseaux, humains	Communément rapportés chez l'humain	(Slavin, 1955)
<i>C. parvum</i>	Bovin	Ruminants, humains	Seconde espèce la plus commune chez l'humain	(Tyzzer, 1912)
<i>C. muris</i>	Souris	Rongeurs	Beaucoup rapportés chez l'humain	(Tyzzer, 1907, 1910)

La plus grande diversité d'espèces et de génotypes de *Cryptosporidium* affecte les rongeurs, avec 14 espèces rapportées et plus 57 génotypes différents. Ceci peut notamment s'expliquer par le fait que les rongeurs ne représentent pas moins de 40% des mammifères au total et sont présents sur tous les continents (Delaney *et al.*, 2018).

Au total, 19 espèces et 4 génotypes ont été recensées chez l'Homme, bien que *Cryptosporidium hominis* et *Cryptosporidium parvum* soient les espèces les plus représentées dans le monde, avec pas moins de 95% des infections chez l'Homme liées à ces deux espèces, suivies à moindre mesure par *C. meleagridis*, *C. felis* et *C. canis* (Feng *et al.*, 2018 ; Ryan *et al.*, 2021).

Chez les ruminants (bovins notamment), les principales espèces mises en évidence à travers le monde sont *C. parvum*, *C. bovis*, *C. ryanae* et *C. andersoni* (Delling et Daugschies, 2022).

Concernant les petits ruminants, *C. parvum* reste l'espèce principale mise en évidence au travers des études, notamment en Europe, et moins fréquemment *C. xiaoi* ou *C. ubiquitum*, bien qu'environ 10 autres espèces aient été décrites comme *C. andersoni*, *C. hominis*, *C. bovis*, *C. scrofarum*, *C. fayeri*, *C. bailey* ou *C. suis* (Delling et Daugschies, 2022). La prévalence de ces différentes espèces, comme nous le verrons dans la dernière partie de cette étude, est notamment très liée à la région d'étude, ainsi qu'aux pratiques d'élevage propres à chaque pays.

Nous nous intéresserons à la prévalence ainsi qu'aux différentes espèces et sous-espèces de *Cryptosporidium* identifiées, chez les petits ruminants à travers le monde dans la dernière partie de cette étude.

## 4. Cycle biologique de *Cryptosporidium*

### A. Caractéristiques

Le cycle de *Cryptosporidium* est un cycle homoxène, c'est à dire qu'il se déroule au sein d'un seul et même hôte, considéré alors comme l'hôte définitif, contrairement à beaucoup d'apicomplexes (O'Donoghue, 1995). Ce parasite est intracellulaire obligatoire, mais présente un développement particulier qui est extracytoplasmique, avec une alternance entre multiplication asexuée qui garantit la prolifération chez l'hôte et reproduction sexuée, aboutissant à la formation de structures infectantes très résistantes dans l'environnement, les oocystes, capables également de participer au maintien de l'infection chez le même hôte et donc à la chronicité de l'infection (Fayer, 2004 ; Tandel *et al.*, 2019).

Le cycle se déroule dans les cellules épithéliales de l'intestin, ou plus globalement du tractus gastro-intestinal. Cependant, d'autres localisations ont déjà été décrites dans d'autres organes comme le foie, le pancréas, la vésicule biliaire ou le système respiratoire (Fayer, 2004).

La période pré-patente, qui correspond à la durée entre le moment où l'hôte ingère l'oocyste et celui où il devient excréteur est de 3 à 5 jours, mais peut durer de 2 à 14 jours (O'Donoghue, 1995 ; Fayer, 2004). Ensuite, la période patente, qui correspond cette fois-ci à la durée d'excrétion des oocystes peut durer de plusieurs jours à plusieurs mois et est fonction de l'hôte, de son statut immunitaire et de l'espèce de *Cryptosporidium* impliquée dans l'infection (O'Donoghue, 1995).

### B. Déroulement

La figure 2 illustre le déroulement du cycle biologique de *Cryptosporidium parvum*, que nous prendrons comme exemple ici au sein de son hôte. Il constitue un schéma récent du cycle biologique du parasite, dont nous allons détailler les étapes par la suite.

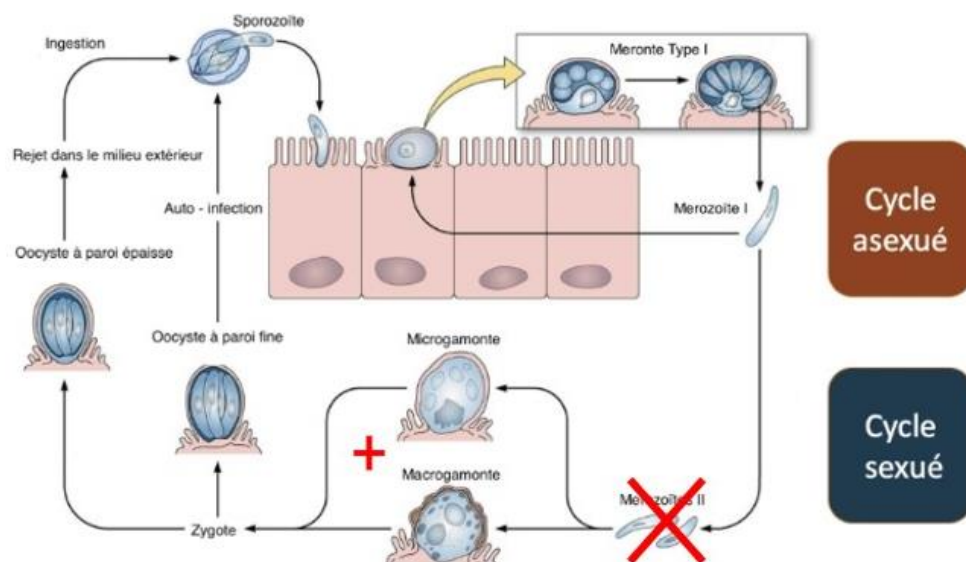


Figure 2 : Cycle biologique de *Cryptosporidium parvum* (adapté d'après Bouzid *et al.*, 2013)

### **a. Excystation**

Le cycle commence lorsqu'un oocyste est ingéré par l'hôte. Il subit alors une série de modifications liées aux enzymes et conditions du milieu qui fragilisent sa paroi et conduisent à la libération de 4 sporozoïtes nus. C'est ce que l'on appelle l'excystation. S'en suit alors des réactions, qui restent encore inconnues, entre des récepteurs spécifiques de la cellule hôte et les sporozoïtes qui vont aboutir à la fixation de ces derniers sur la membrane apicale des cellules épithéliales intestinales. Une réorganisation de l'actine, combinée au recrutement de vacuoles va aboutir à l'internalisation du sporozoïte dans la cellule hôte au sein d'une "vacuole parasitophore", qui a la particularité d'être intracellulaire, mais extracytoplasmique. En parallèle, l'internalisation provoque des remaniements morphologiques du sporozoïte, qui aboutit à la formation d'un trophozoïte, qui présente des organelles de nutrition lui permettant de se nourrir via le cytoplasme de la cellule hôte (Chen *et al.*, 2002 ; Chalmers et Davies, 2010).

### **b. Mérogonie**

Lorsque les trophozoïtes sont formés, à l'intérieur de leur cellule hôte, un premier cycle de multiplication asexuée se produit, transformant les trophozoïtes en mérontes de type I. Chaque méronte contient 8 mérozoïtes (qui sont à ce stade semblables aux sporozoïtes). Une fois matures, ils sont libérés de la vacuole parasitophore dans la lumière intestinale et peuvent alors indifféremment soit infecter les cellules épithéliales voisines, et donc participer à la propagation de l'infection via la formation de nouveaux mérontes de type I, soit aboutir à la formation de mérozoïtes impliqués dans la reproduction sexuée de *Cryptosporidium* (English *et al.*, 2022).

Historiquement, grâce notamment aux travaux de John Vetterling (1971), il était admis que le passage en reproduction sexuée se faisait via la formation de mérontes de type II, seconde génération de mérontes aboutissant à la formation de mérozoïtes de type II voués à la reproduction sexuée du parasite (Chen *et al.*, 2002 ; Chalmers et Davies, 2010). Or, ces postulats ont été récemment réfutés, puisqu'il a été démontré que le stade méronte de type II n'existe pas chez *Cryptosporidium* contrairement à d'autres parasites similaires (English *et al.*, 2022) et il semblerait que les gamètes se développent directement à partir de mérozoïtes issus de mérontes de type I.

### **c. Gamétogonie**

Cette étape correspond à la reproduction sexuée du parasite, et est initiée à partir de mérozoïtes issus de mérontes de type I (English *et al.*, 2022). Ces derniers infectent des cellules voisines, et se différencient alors en microgamontes mâles ou en macrogamontes femelles. Ce premier, une fois mûre contient 16 microgamètes, pouvant être libérés dans la lumière afin de féconder les macrogamètes issues de macrogamontes (O'Donoghue, 1995 ; Chen *et al.*, 2002 ; Chalmers et Davies, 2010).

Il semblerait qu'il n'existe pas de prédétermination vers la voie sexuelle mâle ou femelle. Un méronte engagé dans la reproduction sexuée donnera donc des gamètes mâles et femelles (English *et al.*, 2022).

### **d. Sporogonie**

La fécondation entre les microgamètes et macrogamètes aboutit à la formation d'un zygote, qui va subir un processus méiotique menant à la formation d'un oocyste contenant 4 sporozoïtes haploïdes nus (c'est ce que l'on appelle la phase de sporulation). Alors, deux sortes d'oocystes

peuvent être formés, soit à paroi fine, soit à paroi épaisse. Les premiers ne seront pas excrétés, et participeront à la réinfection de l'hôte et donc au maintien de l'infection chez celui-ci, alors que les deuxièmes seront excrétés dans la lumière intestinale par détachement de la vacuole parasitophore puis via les fèces. De par leur paroi épaisse, ils constitueront la forme de résistance et de dissémination du parasite. Une fois libérés dans l'environnement, les oocystes à paroi épaisses sont directement infectants (O'Donoghue, 1995 ; Chen *et al.*, 2002 ; Chalmers et Davies, 2010).

### **C. Particularités du cycle de *Cryptosporidium***

*Cryptosporidium* présente un cycle particulier par rapport à d'autres apicomplexes. En effet, celui-ci est très court et permet, via l'ingestion d'une faible quantité d'oocystes provenant de l'environnement, d'aboutir à une infection qui peut être considérée massive et revêtir un caractère chronique associé à une dissémination de grandes quantités d'oocystes. Ceci peut s'expliquer par la possibilité pour le parasite de proliférer chez l'hôte via la multiplication asexuée et la formation de mérontes de type I de façon cyclique, ainsi que la formation d'oocystes à paroi fine, qui peuvent participer au maintien de l'infection via la réinfection des cellules voisines par ces structures. Ces deux mécanismes participent au développement de l'infection, et permettent, sans ingestion de nouveaux oocystes, de multiplier le parasite rapidement. De plus, tous ces mécanismes se mettent en place rapidement, ce qui limite également l'action du système immunitaire. En effet, pour *C. parvum* par exemple, on considère que le passage de la multiplication asexuée à la reproduction sexuée se fait en 3 générations de mérontes seulement, et on observe la présence de gamètes en 48h (English *et al.*, 2022).

### **D. Les oocystes : forme de résistance parasitaire**

Les oocystes à paroi épaisse, qui contiennent 4 sporozoïtes comme nous l'avons vu, sont les formes de résistance de *Cryptosporidium* dans l'environnement, et sont responsables de la transmission du parasite et de sa dissémination, grâce à ses caractéristiques.

#### **a. Structure de l'oocyste**

L'oocyste de *Cryptosporidium* est de taille et de forme variable. Il peut être plus ou moins rond à oval, et mesure généralement entre 4,5 à 7,9  $\mu\text{m}$  de long pour 4,2 à 6,5  $\mu\text{m}$  de large (O'Donoghue, 1995). Les sporozoïtes contenus dans les oocystes mesurent environ 2  $\mu\text{m}$  de long par 0,8  $\mu\text{m}$  de large (Barbee *et al.*, 1999).

L'oocyste possède une paroi qui mesure environ 54,1 nm en moyenne et est composée de 4 couches successives, dont seulement 3 apparaissent denses en microscopie électronique. (Jenkins *et al.*, 2010).

La composition de la paroi de la couche la plus interne vers celle la plus externe est décrite ci-dessous :

- La couche la plus interne fait environ 28 nm d'épaisseur et est principalement composée de polysaccharides et d'hydrates de carbone.
- La seconde couche, d'une épaisseur moyenne de 13 nm, est composée des protéines de structure de l'oocyste. Il s'agit de la couche lui conférant sa résistance mécanique (force et flexibilité).

- La troisième couche, de seulement 4 nm d'épaisseur environ, est une fine couche principalement constituée de lipides complexes. Elle serait la zone de faiblesse de la paroi de l'oocyste.
- La couche la plus externe est appelée le glycocalyx et mesure en moyenne 8,5 nm. Elle est composée d'une association de sucres (glucose, galactose, mannose, xylose, ribose) et des propriétés immunogènes, de résistance aux protéases et d'attachement (Jenkins *et al.*, 2010)

Les oocystes présentes à un de leur pôle une zone de fragilité, appelée zone de suture, d'où aura lieu l'excystation dans le tractus gastro-intestinal de l'hôte (Fayer et Xiao, 2008).

### ***b. Résistance des oocystes***

La paroi épaisse des oocystes de *Cryptosporidium*, comme nous l'avons décrite, lui confère de grandes capacités de résistance dans l'environnement, que ce soit aux conditions climatiques ou aux procédés de désinfection. Les oocystes sont résistants à de nombreux produits ménagers ou désinfectants dans des doses usuellement utilisables, comme le chlore ou les chloramines par exemple (Fayer et Xiao, 2008 ; Shrivastava *et al.*, 2017). Ils peuvent résister dans différents milieux, comme l'eau (jusqu'à 6 mois en rivière et 1 an en mer) (Robertson *et al.*, 1992 ; Tamburrini et Pozio, 1999), la terre (qui limite le stress physico-chimique par enfouissement) (King et Monis, 2007), les fèces d'animaux, et donc également les fumiers et lisiers (Smith *et al.*, 2014).

Les oocystes ne résistent cependant pas aux conditions extrêmes, comme de très basses températures, en dessous de -70°C (Robertson *et al.*, 1992 ; Fayer et Nerad, 1996) ou de hautes températures, soit +71°C pendant 5 secondes minimum ou 62,5°C pendant plus de 2 minutes (Fayer, 1994 ; Harp *et al.*, 1996).

Enfin, la dessiccation peut également affecter les oocystes. Cependant, cela implique un minimum de 4 heures à température ambiante pour obtenir un impact (Dawson, 2005).

Les désinfectants les plus efficaces, bien que leur efficacité ne soit pas totale, sont ceux contenant du peroxyde d'hydrogène, du dioxyde de chlore ou de l'ammoniaque (Fayer et Xiao, 2008).

# Deuxième partie : La cryptosporidiose en tant que maladie

---

## 1. Espèces affectées

La cryptosporidiose a été décrite chez de nombreuses espèces de ruminants, qu'ils soient domestiques ou sauvages. Globalement, en France, ce sont les élevages bovins, ovins et caprins qui sont les plus touchés. Les animaux nouveau-nés sont les plus sensibles à l'infection, alors que les adultes sont le plus souvent porteurs asymptomatiques et moins touchés (Paraud *et al.*, 2010).

Chez les petits ruminants, ovins ou caprins, les premiers cas décrits l'ont été respectivement par Barker et Carbonell (1974) et par Mason *et al.* (1981). Depuis, de nombreuses études ont été menées, afin d'en savoir plus sur cette maladie qui présente une importance économique et de santé de publique du fait de sa morbidité, de sa mortalité et de son risque zoonotique.

Le premier cas chez un bovin a été décrit par Panciera *et al.* (1971). La cryptosporidiose chez les bovins reste la plus étudiée et fait l'objet d'un nombre important de publications, notamment chez les bovins laitiers.

Globalement, la cryptosporidiose touche de nombreuses espèces animales, que ce soit des mammifères, des reptiles ou des oiseaux.

L'importance de cette maladie actuellement réside dans le fait qu'il s'agit d'une parasitose qui peut avoir une incidence élevée dans les élevages bovins (qui concentrent la majorité des études) mais également et surtout dans les élevages de petits ruminants (dont l'afflux récent d'études tendent à mettre en lumière l'incidence parfois élevée de l'infection) Il s'agit donc d'une maladie à fort intérêt puisqu'elle peut donc représenter des pertes économiques importantes pour les éleveurs, mais aussi et surtout parce qu'il s'agit d'une zoonose pouvant être à l'origine d'épidémies voire de décès chez des personnes immunodéprimées. C'est donc une parasitose qui présente une importance en santé publique non négligeable.

## 2. Epidémiologie

### A. Modes de transmission

La transmission se produit par l'ingestion accidentelle d'oocystes de *Cryptosporidium*, qui sont excrétés dans les matières fécales. C'est ce que l'on appelle une transmission oro-fécale, qui peut être directe, interpersonnelle ou zoonotique, ou indirecte, par le biais de l'environnement comme l'eau et les aliments souillés par des matières fécales. Il existe également des cas documentés de transmissions aériennes par l'inhalation d'oocystes via des patients présentant une forme pulmonaire de la maladie (Fayer *et al.*, 2000).

Les doses infectantes ont été estimées à 132 oocystes pour *C. parvum* et 10 à 83 oocystes pour *C. hominis* chez le sujet sain (DuPont Herbert L. *et al.*, 1995 ; Chappell *et al.*, 2006). Chez les agneaux, elle peut même descendre à 1 seul oocyste au minimum, avec une moyenne autour de 5 oocystes (Blewett *et al.*, 1993 cité par Paraud et Chartier, 2012).

### **a. Transmission anthroponotique (interhumaine)**

La transmission interpersonnelle se produit par voie oro-fécale, par l'ingestion accidentelle d'oocystes de *Cryptosporidium* spp. excrétés dans les matières fécales humaines. Cette transmission peut être directe ou indirecte, par le biais par exemple de supports comme des couches d'enfants. Des rapports ont montré que l'un des principaux facteurs de risque de *C. hominis* chez des patients sains immunocompétents était le changement de couches (Hunter *et al.*, 2004), ce qui vient appuyer le fait que les enfants, notamment asymptomatiques représentent une source non négligeable de transmission interhumaine du parasite. Beaucoup de cas de transmissions interhumaines s'effectuent de façon intra-familiale du fait des contacts rapprochés entre toutes les personnes, d'autant plus s'il y a la présence d'enfants en bas âges dans la maison. La transmission peut s'effectuer même après disparition des symptômes, puisque l'excrétion d'oocystes y est encore forte (jusqu'à  $10^9$  oocystes par gramme de fèces) et constitue un risque non négligeable (Saini *et al.*, 2000 ; Putignani et Menichella, 2010).

La transmission anthroponotique (interhumaine) apparaît plus fréquente dans les zones urbaines où les humains ont peu de contacts avec les animaux (Saini *et al.*, 2000). Ces transmissions émergent généralement dans les piscines, parcs aquatiques (voir transmission par l'eau ci-dessous), garderie, hôpital et lors de contacts sexuels anaux avec des matières fécales humaines. De plus, ce processus peut être déclenché par le comportement sexuel des hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes par voie oro-fécale (Pedersen *et al.*, 1996).

Bien que la plupart des souches de *C. parvum* soient zoonotiques, *C. parvum* sous-type IIc semble être un sous-type anthroponotique exclusivement puisqu'il a été décrit uniquement chez les humains dans certains pays d'Europe mais également aux Etats-Unis, au Canada et en Australie. Il est également retrouvé dans les pays en voie de développement, parfois en association avec *C. hominis* (Xiao et Fayer, 2008 ; Xiao, 2010 ; King *et al.*, 2019). Ce sous-type prédomine principalement dans les pays peu industrialisés et diminue progressivement à mesure que les pays ont accès à un réseau d'assainissement d'eau plus performant. *C. hominis*, longtemps considéré anthroponotique strict, a également été récemment décrit chez des animaux, et notamment des bovins et veaux sains en France (Razakandrainibe *et al.*, 2018 ; King *et al.*, 2019).

### **b. Transmission zoonotique**

La transmission zoonotique de la cryptosporidiose implique principalement les ruminants et petits ruminants jeunes, qui sont de forts excréteurs d'oocystes. Dans les pays développés, la contamination des humains se fait majoritairement sur le mode zoonotique. Les infections à *C. parvum* seraient rencontrées de plus en plus fréquemment en raison du caractère intensif de l'élevage dans ces régions (Xiao *et al.*, 2004 ; Xiao et Fayer, 2008).

La transmission zoonotique a pu être mise en évidence par la survenue de cas de cryptosporidiose chez les personnes en contact étroits avec les animaux d'élevage, que ce soit des étudiants vétérinaires, vétérinaires de terrain, personnels animaliers, enfants en visite à la ferme ou toute autre personne en contact avec des animaux. Il y a encore quelques années, la plupart des transmissions zoonotiques étaient imputées aux ruminants et notamment aux veaux, dont leur rôle dans la transmission n'est plus à prouver. Cependant, depuis quelques années, beaucoup d'études rapportent le rôle important également des petits ruminants dans la transmission de cette zoonose. Une série d'études a montré que les animaux d'élevage tels que les bovins, les ovins et les caprins restent la principale source zoonotique d'infections à *C. parvum* chez l'Homme (Widmer *et al.*, 2020). Les infections zoonotiques dues au contact avec les agneaux et les chevreaux sont courantes dans

les pays européens, entraînant de nombreux rapports d'épidémies de cryptosporidiose dans les fermes pédagogiques pour enfants (Guo *et al.*, 2021). En Asie, et notamment en Chine, les moutons sont suspectés d'être un réservoir du parasite (Mi *et al.*, 2018). Il est ressorti de plusieurs études, notamment au Royaume-Uni (observé aussi en France) que le printemps était corrélé à une augmentation des cas de cryptosporidiose causées par *C. parvum*, du fait de la coïncidence avec la période de vêlage et d'agnelage (Costa *et al.*, 2020).

Il est difficile d'objectiver l'implication de la faune sauvage dans les épisodes de cryptosporidiose, même si on peut fortement la suspecter dans certains cas. On sait relativement peu de choses sur l'épidémiologie des espèces zoonotiques de *Cryptosporidium* dans la faune captive. L'importance de la faune dans la dissémination de *Cryptosporidium* vers les sources d'eau potables et le risque associé pour la santé humaine sont encore peu abordés. En effet, les preuves moléculaires concluantes établissant un lien entre la contamination des réserves d'eau par les animaux sauvages et un réservoir d'épidémies de cryptosporidiose dans les populations humaines sont rares. Cependant, des études pilotes ont signalé des épidémies d'origine hydrique liées à l'origine de la faune, comme le cas de l'épidémie au Royaume-Uni causée par *C. cuniculus* de lapins (Chalmers *et al.*, 2009).

Les animaux de compagnie ne semblent pas fortement impliqués dans la transmission de la cryptosporidiose, une transmission anthroponotique étant à l'origine de la plupart des cas de cryptosporidiose humaine à *C. meleagridis*, *C. canis* et *C. felis* (Xiao, 2010).

La plupart des transmissions zoonotiques ne le sont pas réellement directement et sont plutôt indirectes, puisqu'elles surviennent souvent après ingestion d'eau contaminée par les animaux

### **c. Transmission par l'eau**

La contamination fécale de l'eau peut être occasionnée par différents biais : les inondations, les phénomènes de ruissellement, l'épandage de fumier dans les champs, une défaillance dans le traitement des eaux usées, la proximité d'une exploitation agricole (ruminants et petits ruminants principalement). Elle concerne aussi bien les eaux en surface que les eaux souterraines. Des études ont montré que 4 à 100 % des échantillons d'eau de surface et 9,5 à 22 % des échantillons d'eau de nappes phréatiques étaient positifs à *Cryptosporidium* sp. en Amérique du Nord (Fayer, 2004). D'autres études ont également démontré la présence de *Cryptosporidium* spp. à potentiel zoonotique à proximité des exploitations agricoles, comme en Australie par exemple où les mêmes espèces ont été retrouvées chez des moutons en élevage extensif et dans l'eau à proximité de l'exploitation (Zahedi *et al.*, 2020). Une étude aux Etats-Unis a montré que des oocystes de *Cryptosporidium* sp. étaient retrouvés dans 3,8 à 33,3 % de l'eau sortant des usines de traitement, à une concentration allant de 0,1 à 48 oocystes pour 100 L d'eau (Fayer *et al.*, 2000).

La transmission de la cryptosporidiose par l'eau est considérée comme une des voies majeures à l'origine de l'infection. Les cas de cryptosporidiose d'origine hydrique sont la conséquence de la contamination d'eaux potables ou récréatives, y compris les piscines et les terrains de jeux aquatiques, même en présence d'usines de traitement de l'eau, car le stade oocyste de *Cryptosporidium* peut résister à des désinfections telle que la chloration, à la salinité de l'eau de mer, comme nous l'avons vu précédemment, aidant le parasite à se maintenir pendant une période prolongée dans l'environnement (Pane et Putignani, 2022). De plus, les oocystes sont souvent présents en faible quantité, ce qui peut nuire à sa détection tout en restant en quantité suffisante



pour provoquer une infection. Il a été montré que le nombre de cas de cryptosporidiose augmentait en cas de fortes précipitations et d'inondations (Jiang *et al.*, 2005).

Une récente étude, basée sur une analyse mondiale a classé la prévalence de *Cryptosporidium* sp. en fonction du type de source d'eau. La conclusion de cette étude a abouti sur ce classement (de façon décroissante) : eaux usées > eau de surface > eau brute > eau potable > eau de réservoirs > eau souterraine > eau de piscine > eau de mer (Daraei *et al.*, 2021).

Cette transmission par l'eau est donc importante, ce qui pose problèmes dans les pays peu industrialisés, du fait du manque d'hygiène et de traitement des eaux usées. *Cryptosporidium* spp. est reconnu comme l'un des principaux parasite d'origine hydrique dans le monde (Karanis *et al.*, 2007).

#### **d. Transmission par les aliments**

Les aliments pouvant transmettre la cryptosporidiose sont principalement des aliments contaminés par des fèces et consommés crus, ou peu cuits. Cette contamination peut avoir lieu de différentes façons, par l'irrigation des cultures par de l'eau contaminée, l'épandage de fumier sur les cultures, l'utilisation d'eau contaminée pour laver les produits (Budu-Amoako *et al.*, 2011 ; Iqbal *et al.*, 2015), ou encore pendant les étapes de préparation de transformation et de transport de l'aliment, via les ouvriers (Ortega *et al.*, 1997 ; Hohweyer *et al.*, 2016).

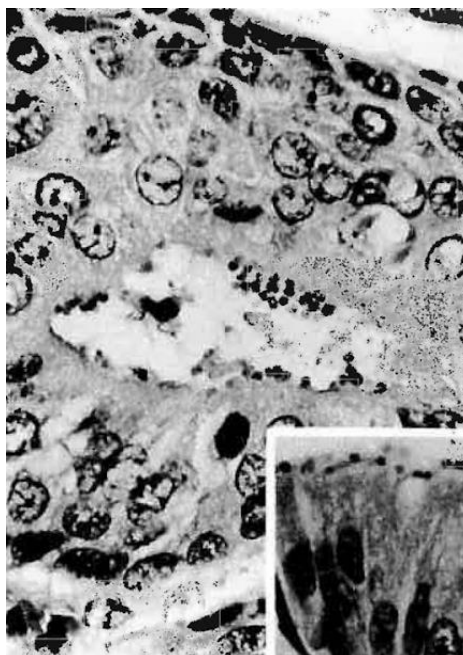
Des épidémies de cryptosporidiose d'origine alimentaire à grande échelle ont été documentées dans le monde ces dernières années. Une attention croissante a donc été accordée à la détection des oocystes dans les produits frais, comme la laitue, le persil, la coriandre, les fruits ou les graines germées. Les mollusques comestibles filtrants, y compris les huîtres, ont été proposés comme sources potentielles de cryptosporidiose humaine, bien qu'aucune épidémie reconnue n'ait été documentée jusqu'à présent. Les petits crustacés du genre *Artemia* ont été utilisés avec succès comme bioindicateurs de la présence d'oocystes de *Cryptosporidium* sp. dans les réservoirs d'eau (Widmer *et al.*, 2020).

Les oocystes de *Cryptosporidium* sont incapables de se multiplier dans les aliments cependant ils peuvent demeurer viables pendant de longues périodes, du fait de leurs capacités de résistance dans l'environnement (Saini *et al.*, 2000). De plus, la viabilité des oocystes n'est pas affectée par les basses températures. Ils restent potentiellement infectieux plusieurs jours à semaines même s'ils ont été stockés au réfrigérateur (Macarisin *et al.*, 2010 ; Hohweyer *et al.*, 2016).

La première épidémie alimentaire de cryptosporidiose a été décrite en 1993 dans le Maine (États-Unis). Elle serait consécutive à l'utilisation de pommes tombées prématurément sur le sol, contaminées par des fèces de bovins. Ces épidémies alimentaires concernent majoritairement les pays d'Amérique du Nord, l'Australie et l'Europe du Nord (et plus particulièrement la Finlande et la Suède). Globalement, la plupart des épidémies de cryptosporidioses ont été signalées dans les pays développés, ce qui pourrait être expliqué par l'efficacité du réseau de surveillance (Saini *et al.*, 2000 ; Putignani et Menichella, 2010 ; Nasser, 2022). En effet, des oocystes de *Cryptosporidium* sp. ont été retrouvés dans des études, que ce soit sur des aliments provenant de pays développés et peu développés, ce qui pourrait être révélateur d'un défaut d'identification des causes dans les pays peu développés. De plus, la transmission d'agents pathogènes infectieux, tels que *Cryptosporidium* spp., peut être facilitée par des légumes frais, qui sont importés et transférés de pays moins développés vers des pays développés et consommés crus. D'où la nécessité d'une surveillance accrue des denrées alimentaires (Nasser, 2022).

### ***e. Transmission par l'air***

Ce mode de transmission, qui implique la transmission de la maladie par l'inhalation d'oocystes, a été évoqué, moins fréquemment, chez des patients immunodéprimés et des enfants principalement ayant développé une forme respiratoire de la maladie. L'hypothèse a été par la suite validée par des données expérimentales d'infections intranasales chez des porcelets (Egger *et al.*, 1990). Plusieurs preuves récentes suggèrent que les infections respiratoires à *Cryptosporidium spp.* peuvent survenir chez les enfants immunocompétents atteints de diarrhée cryptosporidienne et de toux inexpliquée, à hauteur de un tiers des cas (Mor *et al.*, 2010). Cette voie de transmission n'a pas encore été prouvée mais est très fortement suspectée. Il est postulé que l'atteinte des voies respiratoires peut entraîner la transmission interhumaine des oocystes de *Cryptosporidium spp.*, la forme infectieuse et écologiquement stable du parasite, par inhalation directe de gouttelettes aérosolisées ou par des fomites contaminés par la toux (Sponseller *et al.*, 2014). Les seules éléments avérés de cette voie de transmission et de contamination respiratoire, sont la présence d'ADN de *Cryptosporidium sp.* dans les produits d'expectorations de patients diagnostiqués positifs à la cryptosporidiose, ainsi que l'observation de divers stades parasitaires tapissant l'épithélium bronchique des sections pulmonaires, que l'on peut apercevoir sur la figure 3. Ceci suggère que le protozoaire peut être capable de se propager dans les voies respiratoires humaines de la même manière qu'il parasite l'épithélium gastro-intestinal (Moore et Frenkel, 1991 ; Poirot *et al.*, 1996). Ces découvertes viennent appuyer l'hypothèse de la présence d'un cycle biologique actif dans les voies respiratoires, qui pourrait faciliter la transmission d'oocystes par la toux ou l'expectoration (Sponseller *et al.*, 2014).



**Figure 3 : Similitudes entre les oocystes tapissant la muqueuse bronchique après transmission par l'air et ceux tapissant la muqueuse digestive (Sponseller *et al.*, 2014)**

## **B. Sources et facteurs de risque**

### **a. Les jeunes animaux**

La cryptosporidiose est une maladie essentiellement du jeune, qui est peu immunisé et plus sensible à l'infection. D'ailleurs Paraud et Chartier (2012) énonçaient que l'âge des animaux a une grande influence sur la fréquence d'isolement de *Cryptosporidium* sp.. En effet, la plus forte prévalence d'excrétion est rapportée chez les agneaux âgés de 8 à 14 jours avec 76 % d'entre eux excrétaient des oocystes. Chez les chevreaux naturellement infectés, l'excrétion des oocystes de *Cryptosporidium* sp. débute à l'âge de 4 jours avec un pic à 7 jours et une diminution après 3 semaines (Paraud et Chartier, 2012). Globalement, les chevreaux sont des très forts excréteurs, les agneaux le sont moins. Leur excrétion individuelle peut aller jusqu'à  $2 \times 10^8$  oocystes par grammes de fèces (opg) entre 7 et 21 jours d'âge (Paraud et Chartier, 2012).

Les animaux ne présentant pas de signes cliniques peuvent également être de forts excréteurs d'oocystes dans l'environnement. Des études menées sur des animaux non sevrés et non diarrhéiques, ont conclu à une prévalence de 2 à 85 % chez les agneaux et de 5 à 30 % chez les chevreaux (Paraud et Chartier, 2012).

Ces données montrent que tout jeune petit ruminant, symptomatique ou non, peut constituer une source non négligeable d'oocystes dans l'environnement. C'est d'ailleurs la source la plus importante d'oocystes du fait de leur fort niveau d'excrétion (Paraud et Chartier, 2012). Les espèces les plus sensibles à la cryptosporidiose sont classées de façon décroissante, les caprins suivis par les bovins puis les ovins (Chartier et Paraud, 2010).

### **b. Les mères**

Chez les ovins et les caprins, les adultes peuvent constituer une source d'oocystes et donc de contamination pour l'environnement également. Des études ont montré que chez des adultes en bonne santé, les prévalences varient de 2,1 % à 5,3 % en Espagne et en Chine pour les brebis et de 7,7 % à 9 % en Espagne. Cependant, leurs niveaux d'excrétion était faible comparé aux jeunes animaux (Paraud et Chartier, 2012).

De plus, il a été démontré qu'il existait une augmentation du niveau d'excrétion d'oocystes chez les brebis et les chèvres autour de la parturition. Les brebis étudiées passaient d'en moyenne 20 à 440 opg, et les chèvres avaient une excrétion multipliée par 10 (de 8 à 80 opg) (Paraud et Chartier, 2012).

Un autre facteur de risque concernant les mères concerne le statut immunitaire de celles-ci. En effet, Martella *et al.* (2015), ont démontré que le statut immunitaire de l'agneau dépendait de l'état de la mère pendant la gestation. Une brebis avec de faibles défenses immunitaires transférera moins d'anticorps via le colostrum. Or un agneau ayant reçu du colostrum en quantité insuffisante ou tardivement sera moins résistant aux maladies (Millemann *et al.*, 2003).

### **c. Les bâtiments et la conduite d'élevage**

Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle sur les réels facteurs de risque de cryptosporidiose et leurs conséquences concernant la conduite d'élevage et le bâtiment. Beaucoup d'études sont contradictoires.

Concernant le bâtiment et notamment les sols, il existe quelques preuves que les sols en béton sont moins à risque que les sols souples. Cependant, dans les études, il n'a pas été étudié si ces différences provenaient d'une meilleure hygiène globale ou non, puisque le béton offre une meilleure facilité de nettoyage (Trotz-Williams *et al.*, 2008 ; Brainard *et al.*, 2020). Il existe des preuves limitées que les caillebotis peuvent réduire le risque de cryptosporidiose et que la litière de paille peut conférer un risque plus élevé. Aucune preuve significative n'existe concernant les autres types de litière (Brainard *et al.*, 2020). L'étude de Trotz-Williams *et al.* (2008), a indiqué que le lavage du matériel d'alimentation à l'aide d'un désinfectant comparé à l'utilisation d'eau et de savon (ou à l'absence de lavage) n'avait aucun impact sur le risque de maladie. En revanche, le lavage à l'eau et au savon par rapport à l'absence de nettoyage/désinfection réduisait le risque d'infection. Mais globalement il est très peu probable qu'une routine de nettoyage spécifique affecte de manière cohérente le risque de maladie (Brainard *et al.*, 2020). Une étude française a identifié la ventilation verticale comme un potentiel facteur de risque, mais a émis l'hypothèse que c'était la conséquence d'une meilleure ventilation de la litière, aboutissant sur un taux d'ammoniacque moins élevé favorable à la survie des oocystes (Delafosse *et al.*, 2006).

Concernant la conduite d'élevage, peu de preuves existent également. Une étude française menée sur des élevages de chevreaux laitiers dans l'ouest par Delafosse *et al.* (2006) a identifié plusieurs facteurs de risque comme le fait de regrouper les mises-bas, puisqu'on sait que les femelles excrètent plus en période de parturition (Paraud et Chartier, 2012). L'alimentation était également un facteur de risque de cryptosporidiose, même si globalement peu d'informations sont disponibles sur la survie des oocystes dans les ensilages, à part une étude qui a rapporté une survie de 30 % des oocystes après 3 mois sur de l'ensilage de ray-grass (Merry *et al.*, 1997).

L'effet de la densité de peuplement des élevages bovins a également été évaluée mais les preuves sont limitées, et aucune relation entre la densité de peuplement et le risque d'infection n'a été mise en évidence (Brainard *et al.*, 2020). Cependant, en contradiction avec certains auteurs, une étude a montré que la prévalence de l'infection est plus importante dans les élevages où les animaux sont nourris avec un lactoreemplaceur, c'est-à-dire dans les élevages à fort effectif (Trotz-Williams *et al.*, 2008). L'hypothèse de l'effet de la densité animale sur la prévalence de l'infection parasitaire a également été émise à la suite d'une étude menée au Koweït, où globalement une fréquence plus élevée de diarrhées était observée dans les plus gros élevages de petits ruminants que dans les petits. L'auteur a émis l'hypothèse qu'une densité d'animaux élevée demandait plus d'énergie pour l'éleveur, et concentrait l'hôte et l'agent pathogène dans une zone restreinte qui pouvait favoriser les risques de contaminations (Abdou *et al.*, 2021). Un autre effet consécutif d'une trop forte densité est le stress généré (Mukkur *et al.*, 1998). Ceci favorise l'apparition d'animaux immunodéprimés qui seront plus sensibles aux infections.

Pour élargir le propos, nous pouvons parler des facteurs de risque de diarrhées néonatales chez les petits ruminants. La cryptosporidiose étant une diarrhée néonatale à l'incidence non négligeable dans les élevages, les facteurs de risque de ces diarrhées le sont globalement pour l'infection parasitaire. L'élevage intensif, avec des mises-bas étalées toute l'année présente des risques. En effet, bien que les mises-bas regroupées représentent un risque comme on l'a vu plus tôt par l'augmentation de l'excrétion d'oocystes par les mères, l'étalement en représente également. Cependant, il s'agit plutôt cette fois sur la gestion des enclos d'agnelage et leur occupation. Il est plus difficile de réaliser des vides sanitaires et des nettoyages/désinfections lorsque ceux-ci sont occupés toute l'année. De plus, cela favorise la coexistence de groupes d'animaux d'âges différents. Le risque d'accumulation d'agents pathogènes (et donc d'oocystes) est donc plus grand (Andrés *et*

al., 2007). Un changement brutal dans la conduite d'élevage, comme la mise à l'herbe par exemple, peut également être à l'origine d'une baisse de l'immunité.

#### **d. L'eau**

Comme nous l'avons vu précédemment, les oocystes de *Cryptosporidium* sp. peuvent résister un long moment dans l'eau, et donc constituer une potentielle réserve infectieuse dans les élevages. Plusieurs études ont identifié l'eau comme étant un potentiel facteur de risque de cryptosporidiose. En effet, il s'agit d'une voie de contamination importante chez l'Homme, ce qui laisse penser que cela puisse être le cas chez les animaux aussi, notamment chez les petits ruminants. Une synthèse de 37 études menées dans le monde entre 1992 et 2019 a récemment montré la présence de *Cryptosporidium* sp. dans les nappes phréatiques destinées à la consommation humaine. Dans cette dernière, parmi les 37 études, 31 faisaient mention de la découverte du parasite (83 %), et plus particulièrement, 74 % des espèces identifiées étaient *C. parvum*, 6 % pour *C. hominis*, et 4 % pour *C. andersoni* (Chique *et al.*, 2020). Les ruminants et petits ruminants étant fréquemment abreuvés par de l'eau de puits, il est donc probable que cette voie constitue une source du parasite pour les élevages, d'autant plus que les espèces identifiées font partie des espèces les plus retrouvées chez ces derniers.

Il a également été observé que l'eau stagnante dans un élevage de petits ruminants constituait un facteur de risque important de cryptosporidiose, avec pratiquement 12 fois plus de chances d'être infecté. Dans cette même étude, il a aussi été montré qu'un environnement et un climat secs pouvaient permettre de limiter l'incidence de la parasitose (Papanikolopoulou *et al.*, 2022).

De plus, il existe un lien entre les conditions climatiques et l'augmentation de la concentration en oocystes des rivières. En effet, il a été montré que plus les précipitations étaient importantes, plus la concentration de ces derniers augmentait (Rose *et al.*, 2002), on peut donc en déduire que les précipitations constituent un facteur de risque, d'autant plus qu'elles peuvent être à l'origine d'eau stagnante dans les élevages. Ceci se vérifie d'ailleurs régulièrement, notamment en France récemment avec la contamination du réseau d'eau potable d'une commune de la région PACA début 2024, suite aux pluies torrentielles et aux ruissèlements des eaux de pluie d'une pâture de 350 ovins, ou encore le foyer de Grasse en 2019 également consécutif à un épisode de fortes pluies.

De par ces découvertes, on peut donc avancer que l'eau constitue une source parasitaire importante dans les élevages.

#### **e. La faune sauvage**

*Cryptosporidium* spp. a été décrit chez de nombreuses espèces de la faune sauvage, comme les cervidés, les ruminants sauvages ou encore les rongeurs et lagomorphes. Les pâtures et bâtiments d'élevages étant au contact direct de la faune sauvage, et notamment des rongeurs, celle-ci constitue donc un réservoir ainsi qu'une source de contamination importante pour les petits ruminants et ruminants.

De plus, certaines espèces comme les mouches ou les oiseaux migrateurs peuvent transporter de façon passive des oocystes de *Cryptosporidium*, et peuvent donc constituer une source du parasite pour les élevages (Moore *et al.*, 2003).

### 3. Pathogénie

Chez les ruminants, et notamment les petits ruminants, *Cryptosporidium parvum* affecte préférentiellement la partie distale du jéjunum et l'iléon, bien que des lésions aient été retrouvées dans le caecum, le côlon ou encore le duodénum (Paraud et Chartier, 2012).

Les mécanismes, notamment moléculaires, aboutissant à la cryptosporidiose ne sont pas totalement élucidés, mais impliquent une interaction hôte-agent pathogène ainsi qu'une multitude de facteurs externes et internes (Certad *et al.*, 2017).

L'épithélium intestinal est formé par une monocouche cellulaire épithéliale, qui a le rôle de barrière physique entre la lumière intestinale et les tissus sous-épithéliaux. Les cellules de l'épithélium sont reliées entre elles par des structures appelées « jonctions intercellulaire ». Ces dernières contrôlent notamment l'absorption des nutriments et protègent du passage des microorganismes, des antigènes et des toxines contenues dans la lumière.

L'adhésion du parasite aux cellules épithéliales de l'hôte constitue la première étape de la pathogénèse. Les protéines impliquées dans cette adhésion sont soit présentes sur la surface du parasite, soit libérées lors de l'excystation par les organites sécrétoires du complexe apical parasitaire (micronèmes, rhoptries, granules denses) (O'Hara et Chen, 2011). Cette adhésion est médiée par différents mécanismes de la cellule hôte, impliquant des glycoprotéines « mucin-like » et des thrombospondines (Bouzid *et al.*, 2013), puis par des interactions avec la lectine, comme le font également une multitude d'autres protozoaires.

Une seconde étape de la pathogénie de *Cryptosporidium* est le remodelage du cytosquelette, et notamment de l'actine par plusieurs voies de signalisation et de modulation (PI3, guanine, GTPase etc ...) (O'Hara et Chen, 2011). Plusieurs études ont d'ailleurs démontré la nécessité de ce remodelage dans l'installation de l'infection des cellules épithéliales intestinales ou biliaires (Chen et LaRusso, 2000).

L'invasion de l'épithélium intestinal et les nombreux remaniements de celui-ci ont comme conséquences une atrophie des villosités intestinales, une perte de surface d'échange, une déstabilisation des jonctions intercellulaires, ou encore une hyperplasie des cryptes (Wyatt *et al.*, 2010 ; Di Genova et Tonelli, 2016). Des dysfonctionnements dans les échanges apparaissent alors (inhibition de la sécrétion de sodium, accumulation de Cl<sup>-</sup> et HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, augmentation de la perméabilité intestinale), sous la médiation de cytokines inflammatoires et sont responsables d'une diarrhée et de pertes hydriques importantes (Wyatt *et al.*, 2010 ; Paraud et Chartier, 2012 ; Di Genova et Tonelli, 2016).

De plus, *Cryptosporidium* est capable de réguler l'apoptose cellulaire de son hôte, l'inhibant dans les stades précoces et la favorisant dans les stades avancés du cycle parasitaire, ce qui participe à la prolifération du parasite tout d'abord puis à l'atrophie villositaire ensuite et donc aux lésions intestinales (Wyatt *et al.*, 2010).

On voit donc globalement que la cryptosporidiose est une maladie provoquée par des remaniements importants de l'épithélium intestinal, de l'inflammation consécutive ainsi qu'à la malabsorption résultante du dysfonctionnement engendré par ces changements. La diarrhée est de plus accentuée par l'accumulation dans la lumière intestinale du bol alimentaire, ne pouvant être absorbé convenablement et provoquant un appel d'eau et donc une diarrhée osmotique (H. V. Smith, 2008).

De plus, il a été montré que *C. parvum* avait également des répercussions sur le microbiote intestinal, ce qui pourrait poser des problèmes à plus long terme en ce qui concerne la santé intestinale, l'inflammation chronique ou encore l'absorption des nutriments et donc la croissance. En effet, il a été montré que *C. parvum* induit une dysbiose chez les chevreaux à l'origine d'une réduction des mécanismes de production de butyrate par les bactéries intestinales chez les chevreaux, et ce même à distance de l'infection parasitaire. Ceci pourrait donc appuyer des répercussions sur la santé de l'animal, via une inflammation chronique, à plus long terme (Mammeri *et al.*, 2020).

## 4. Immunité

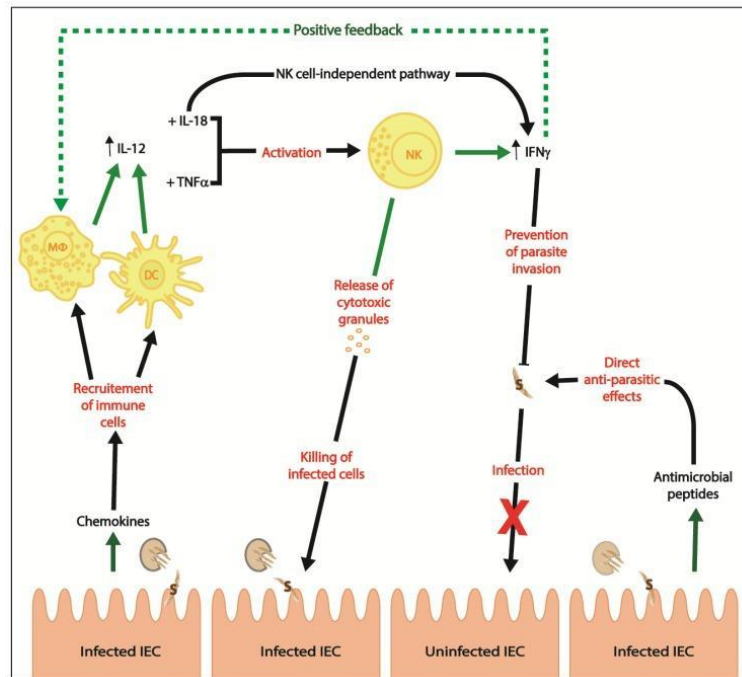
### A. Immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'hôte contre le parasite. Elle est non spécifique de l'agent pathogène, et fait intervenir différents mécanismes dont le but est de constituer une barrière afin de minimiser l'infection voire d'empêcher que celle-ci ne se développe. Elle est également impliquée dans la mise en place de l'immunité adaptative, qui est cette fois-ci spécifique de l'agent pathogène.

Dans le cas de *Cryptosporidium parvum.*, qui est un parasite intestinal, elle fait intervenir tout d'abord une barrière physique constituée par l'épithélium et ses cellules, qui limitent le passage du parasite. L'infection de ces cellules conduit ensuite à l'activation de différents récepteurs, tel les TLR4 et TLR2 (Toll-Like récepteur) impliqués dans le relargage de facteurs de transcription inflammatoires, comme NF-KappaB (Li *et al.*, 2018), impliqués dans la sécrétion d'interleukines (IL), de chimiokines, de facteurs de croissances ou l'activation du complexe inflammasome, lui aussi impliqué dans la sécrétion d'interleukines, notamment l'IL-18 (Sateriale *et al.*, 2021). Ces différents produits vont participer à la formation et au recrutement de peptides anti-microbiens, agissant contre l'agent pathogène directement, bien qu'il ait été démontré que *C. parvum* ait la capacité d'inhiber la formation de ces derniers par des mécanismes non élucidés totalement (Zaalouk *et al.*, 2004 ; Guesdon *et al.*, 2015). Les chimiokines, molécules chimiotactiques, comme CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2, CCL5 ou GRO-alpha vont quant à elles participer au recrutement de polynucléaires neutrophiles et autres cellules immunitaires comme les cellules NK, les cellules dendritiques ou encore les macrophages (Lantier *et al.*, 2013 ; Yang *et al.*, 2015), impliquées dans l'immunité adaptative. Toutes ces dernières ont un rôle dans la gestion de l'infection, que ce soit par la phagocytose, mais également aussi et surtout par la production de facteurs médiateurs comme les interférons gamme ou kappa qui modulent la réponse immunitaire.

Une autre ligne de défense contre *Cryptosporidium* spp. est l'apoptose des cellules infectées, modulée par le biais d'interactions Fas et Fas-L (Chen *et al.*, 1999). Cependant, comme on l'a évoqué précédemment, le parasite est capable d'inhiber l'apoptose au stade trophozoïte, ce qui favorise son développement, via la production de facteurs anti-apoptotiques BCL-2 (Mele *et al.*, 2004), la survivine (Liu *et al.*, 2009) et l'ostéoprotégérine (Castellanos-Gonzalez *et al.*, 2008). Ce n'est que plus tard dans le cycle que l'inhibition est levée et l'apoptose favorisée (Liu *et al.*, 2009).

On voit donc bien que l'immunité innée, résumée dans la figure 4, est la première ligne de défense de l'hôte contre l'agent pathogène. Celle-ci étant insuffisante pour éradiquer l'infection, elle est surtout impliquée dans sa réduction et la mise en place de l'immunité adaptative, mais constitue un axe important à prendre en compte dans la gestion et la prévention de cette affection.



**Figure 4 : Fonctionnement de la réponse immunitaire innée lors d'une infection à *Cryptosporidium* spp. (Lemieux *et al.*, 2017).**

Les lignes vertes caractérisent la libération de molécules, les lignes pointillées le rétrocontrôle positif, et les lignes noires la direction des effets. Les mots en rouge définissent les effets produits. NK = Cellule Natural Killer ; MΦ = Macrophage ; DC = Cellule dendritique ; S = Sporozoïte ; IEC = Cellule épithéliale Intestinale.

## B. Immunité adaptative

La réponse immunitaire adaptative se met en place plus tardivement. Elle est spécifique de l'agent pathogène et est la conséquence des signaux chimiques et des médiateurs de l'immunité innée.

### a. Médiation humorale

L'immunité adaptative à médiation humorale fait intervenir des immunoglobulines ou anticorps, fabriqués par les lymphocytes B. Cette voie immunitaire n'est pas totalement comprise en ce qui concerne son rôle dans l'infection à *Cryptosporidium*. C'est une voie moins importante dans la lutte contre le parasite, mais qui semble quand même avoir un rôle. En effet, après l'infection, des IgA, IgM et IgG sériques sont générés, et retrouvés notamment chez des agneaux, veaux, souris et poulets (O'Donoghue, 1995 ; Borad *et al.*, 2012). Ils ne sont généralement pas suffisants dans la prévention et le contrôle de l'infection mais pourraient jouer un rôle de soutien, puisqu'il a été démontré que l'ingestion de colostrums enrichis en anticorps participe, chez les bovins, à la protection contre l'infection (Fayer et Ungar, 1986 ; Steele *et al.*, 2013). Leur courte durée de vie limiterait leur efficacité, mais ils seraient impliqués dans la neutralisation des formes libres du parasite, puisqu'une augmentation de leur quantité serait corrélée à une diminution du nombre d'oocystes excrétés chez les agneaux et les veaux (O'Donoghue, 1995).



### **b. Médiation cellulaire**

Cette voie immunitaire semble être la plus importante et efficace dans la lutte de l'hôte contre l'agent pathogène. C'est le tissu lymphoïde intestinal associé à l'intestin (GALT) qui constitue la première ligne de défense. Il stocke les différents lymphocytes impliqués dans la réponse immunitaire aux agents pathogènes.

Les lymphocytes T CD4+ ont un rôle clé dans la réponse immunitaire à *Cryptosporidium*. En effet en début d'infection, avant la production d'IL4 et d'IL12, les lymphocytes T CD4+ naifs, sous l'influence de l'IL6 et du TGF- $\beta$  produits par les cellules dendritiques vont se différencier en lymphocytes Th17. Ces derniers, vont être impliqués dans la production d'IL17, d'IL6, d'IL23 et de TGF- $\beta$ , qui vont participer au recrutement des neutrophiles sur le site de l'infection et au soutien de l'immunité innée (Lemieux *et al.*, 2017).

Les lymphocytes T CD4+ naifs, sous l'action de l'IL-12 sécrétée par les macrophages et de l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) sécrété par les cellules NK, vont se différencier en Lymphocytes Th1. Ces derniers vont participer, via la production d'IFN- $\gamma$  et d'IgG2, à la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques et à la destruction des agents pathogènes intracellulaires en stimulant la phagocytose et la dégranulation des neutrophiles. Le rôle de cette voie Th1 est donc la destruction de l'agent pathogène afin de limiter la sévérité de l'infection. L'IFN- $\gamma$  a une rétroaction positive sur l'IL12 en activant les macrophages, mais négative sur la voie Th2, et favorise donc fortement la voie Th1. En revanche, l'IL4, induit la différenciation en lymphocytes Th2, qui ont un rôle dans la sécrétion d'IgG1, l'activation des éosinophiles ainsi que la sécrétion d'IL4, d'IL5 et d'IL10. L'IL4 et l'IL10 ont une rétroaction négative sur la voie Th1 (Lemieux *et al.*, 2017).

Il existe donc un équilibre entre les voies Th1 et Th2. La première est plutôt impliquée dans la lutte contre l'infection par la destruction de l'agent pathogène. La seconde aurait plutôt un rôle de soutien de la lutte et d'accélération de la résolution de l'infection (Lemieux *et al.*, 2017). D'ailleurs, Wyatt *et al.* (2010) avançaient que la guérison était associée à la production d'anticorps et la réponse Th1 dans la muqueuse intestinale.

Les lymphocytes T CD8+ jouent également un rôle dans l'infection par le parasite, en produisant également de l'IFN- $\gamma$ . Ils peuvent donc potentiellement lyser les cellules infectées en sécrétant des agents cytotoxiques. Cependant, leur rôle n'est pas majeur dans la lutte immunitaire contre l'agent pathogène (Lemieux *et al.*, 2017). Leur présence dans l'intestin est précoce chez les agneaux, au tout début de la mise en place de l'immunité adaptative (Olsen *et al.*, 2015). D'ailleurs, une étude a montré que chez les agneaux, comme l'avaient montré Wyatt *et al.* (2010), une infiltration et une prolifération lymphocytaire est objectivable dès 3 jours après l'infection (donc en fin de période pré-patente, avant l'apparition de symptômes) dans les villosités, la lamina propria et les plaques de Peyer (Olsen *et al.*, 2015).

Il a été montré que chez des veaux guéris, les taux en lymphocytes T CD4+ et CD8+ circulants étaient plus élevés que chez des veaux naifs (Wyatt *et al.*, 2010), ce qui a été également montré chez les agneaux. De plus, chez les agneaux, il a été montré que la répartition des cellules immunitaires à la naissance différait notablement de celles des souris ou des rats, avec la présence d'une quantité beaucoup plus importante de cellules NK (Olsen *et al.*, 2015).

## 5. Signes cliniques

Nous ne nous intéresserons ici qu'aux signes cliniques chez les animaux et plus précisément chez les petits ruminants. Nous parlerons également des bovins, qui ne sont certes pas le sujet de l'étude ici mais dont les données bibliographiques sont plus nombreuses et précises et qui peuvent donc nous fournir des informations supplémentaires. Nous développerons les signes cliniques chez l'Homme dans une autre partie par la suite.

### A. Petits ruminants

L'infection chez les petits ruminants apparaît chez des animaux âgés de 5 à 20 jours environ (Paraud et Chartier, 2012). Les principaux signes cliniques sont de la diarrhée, dont l'aspect est celui-ci de la figure 5 (liquide à pâteuse, plutôt jaunâtre à verdâtre) ainsi que de l'amaigrissement, associés à de la douleur abdominale, de l'apathie, de l'anorexie, une déshydratation importante, ayant pour conséquence un retard de croissance (De Graaf *et al.*, 1999 ; Santin, 2020). Les manifestations de l'infection sont fonction de l'âge des animaux touchés ainsi que de l'espèce de *Cryptosporidium* mise en cause. La diarrhée dure de 3 à 5 jours le plus souvent, mais peut durer jusqu'à deux semaines dans les cas les plus sévères (De Graaf *et al.*, 1999). La morbidité peut atteindre 80 % à 100 % chez les chevreaux, et la mortalité plus de 50% (Paraud et Chartier, 2012).



**Figure 5 : Aspect de la diarrhée à *Cryptosporidium* sp. chez un chevreau (Ghecham, 2012)**

Les animaux symptomatiques sont le plus souvent touchés par *C. parvum*, alors que *C. xiaoi* et *C. ubiquitum* sont plus souvent rapportés chez des animaux porteurs asymptomatiques, bien qu'il y ait des cas rapportés d'animaux présentant de la diarrhée infectés par ces deux dernières espèces (Santin, 2020).

L'excrétion des oocystes est importante chez les petits ruminants, et corrélée à la sévérité de l'infection et des symptômes chez le chevreau. Chez les agneaux, une étude a montré qu'il était plus probable d'observer de la diarrhée chez des animaux excréant des oocystes que ceux qui n'en

excrétaient pas, mais ils sont globalement plus souvent asymptomatiques que les chevreaux (Paraud et Chartier, 2012).

L'impact de l'infection sur la production est peu rapporté dans la littérature, mais une étude menée en Australie a montré que la cryptosporidiose avait un impact négatif sur les indicateurs concernant les carcasses d'agneaux (poids et rendements), ainsi qu'une réduction du poids vif et un impact sur les scores fécaux (Sweeny *et al.*, 2011). Chez le chevreau, l'infection a été associée à une réduction des courbes de croissance, que celle-ci cause de la diarrhée ou non, au-delà du sevrage (Jacobson *et al.*, 2018).

Les co-infections avec d'autres agents pathogènes présents dans les fermes sont une possibilité mais peu décrits chez les petits ruminants, bien que des études fassent état de la présence de plusieurs agents au sein des mêmes fermes, les co-infections sont peu documentées. Il s'agit souvent d'études intéressantes *C. parvum* et *G. duodenalis*, où la présence des deux parasites est notifiée, sans pour autant objectiver la co-infection des sujets (Delling et Dausgschies, 2022). Quelques cas de co-infection avec des nématodes ont été rapportés chez les agneaux, où les conséquences montraient un impact sur les carcasses et les scores fécaux (Sweeny *et al.*, 2012). Des cas de co-infections avec *Escherichia coli* F5 (anciennement K99), des coronavirus et rotavirus sont également rapportés (Abdou *et al.*, 2021).

## B. Bovins

Chez les autres ruminants, notamment les bovins et plus particulièrement les veaux, la cryptosporidiose provoque des symptômes similaires à ceux des petits ruminants. Le premier signe clinique est la diarrhée (souvent jaunâtre, muqueuse à liquide et nauséabonde). Elle dure plusieurs jours, souvent de 4 à 14 jours (Thompson *et al.*, 2008), est de sévérité variable et apparaît entre 3 et 5 jours après l'inoculation (De Graaf *et al.*, 1999). Les autres symptômes sont de l'anorexie, des douleurs abdominales, une déshydratation, de l'abattement voire de l'hyperthermie ainsi qu'un amaigrissement (O'Donoghue, 1995 ; B. P. Smith, 2008 ; Thompson *et al.*, 2008). La déshydratation est la conséquence de la diarrhée, plus ou moins sévère. De l'acidose est également une conséquence, elle impacte l'état général et provoque une diminution du réflexe de succion. Si la diarrhée persiste, des retards de croissance importants peuvent être notés (De Graaf *et al.*, 1999 ; Fayer, 2004 ; Fayer et Xiao, 2008 ; Shivley *et al.*, 2018).

La sévérité de la diarrhée est fonction de la quantité d'oocystes excrétés dans les fèces (Fayer *et al.*, 1998 ; Trotz-Williams *et al.*, 2008). Donc, plus un veau est excréteur d'oocystes, plus sa diarrhée est sévère, et vice-versa. Les veaux sont sensibles à l'infection dès leur naissance, et peuvent excréter des oocystes dès 2 jours d'âge (B. P. Smith, 2008).

La sévérité de l'infection dépend de l'espèce parasitaire, de l'état du système immunitaire de l'hôte de la dose infectante (Fayer *et al.*, 2008). La maladie évolue vers une guérison spontanée des animaux ou vers la mort (De Graaf *et al.*, 1999). Les taux de morbidité dans les élevages varient très fortement et généralement la mortalité est faible (B. P. Smith, 2008). *C. parvum* est la principale espèce impliquée dans la cryptosporidiose clinique chez le veau. Chez les bovins adultes, on retrouve principalement *C. andersoni*, qui n'est pas associée à de la diarrhée, mais qui pourrait avoir un impact négatif sur la production (Santín *et al.*, 2008). *C. bovis* et *C. ryanae* ne provoquent pas de symptômes (Fayer *et al.*, 2008).

Une co-infection entre *C. parvum* et des virus (Rotavirus, Coronavirus) ou d'autres parasites (Giardia) peut augmenter la sévérité de la diarrhée (B. P. Smith, 2008).

## 6. Diagnostic

### A. Diagnostic clinique

#### a. Suspicion clinique

Une forte partie du diagnostic tient de la suspicion clinique, qui prend en compte tous les facteurs liés aux symptômes de l'animal, à l'aspect de la diarrhée, à son âge, aux autres animaux touchés mais également à l'historique de l'élevage. Cependant, ces critères ne constituent pas un diagnostic de certitude de cryptosporidiose, mais permettent seulement de suspecter fortement celle-ci.

Globalement, il faut suspecter la cryptosporidiose dès qu'une diarrhée est observée chez des animaux âgés de 5 à 21 jours, que la prévalence augmente à mesure que la saison des mises-bas avance et qu'il y a de la résistance aux traitements habituellement utilisés est. Dans les élevages de type mixte, la sévérité de l'infection apparaît plus élevée chez les chevreaux que chez les agneaux (Paraud et Chartier, 2012).

#### b. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel chez les petits ruminants regroupe l'ensemble des diarrhées néonatales les affectant, qu'elles soient d'origine parasitaire, virale, bactérienne, alimentaire ou consécutives à la conduite d'élevage.

Toutes ces origines, ainsi que l'âge d'apparition et les principaux symptômes sont regroupés dans le tableau 3 ci-dessous, et sont similaires à celles retrouvées chez les bovins.

**Tableau 3 : Diagnostic différentiel de l'infection à *Cryptosporidium* sp. (adapté d'après Millemann et al., 2003)**

Etiologie	Maladie	Age d'apparition	Aspect des fécès	Autres symptômes
<i>E.Coli</i>	Colibacillose	Avant 5 jours	Diarrhée liquide jaunâtre	Hyperthermie
	Syndrôme « agneau ou chevreau mou »	8-10 jours	Diarrhée inconstante	Faiblesse, animal couché
	Syndrôme « agneau baveux ou sueur »	12-72h surtout	Diarrhée inconstante	Hypersialie (ou sudation chez agneaux sueurs), septicémie possible
<i>Clostridium</i>	Entérite hémorragique, Dysentérie de l'agneau	Avant 3 semaines	Diarrhée noirâtre, parfois hémorragique	Douleur abdominale, mort subite ou rapide, signes nerveux (agneaux surtout,

				existe chez le chevreau également)
<i>Salmonella</i>	Salmonellose	Tous âges	Diarrhée verdâtre parfois hémorragique	Hyperthermie, abattement, parfois septicémie avec mort rapide
<i>Rotavirus</i>	Rotavirose	Première semaine	Diarrhée liquide	Guérison spontanée en quelques jours
<i>Cryptosporidium</i> spp.	Cryptosporidiose	5 jours à 3 semaines	Diarrhée jaune, nauséabonde, souvent en grande quantité	Anorexie, apyrexie
<i>Coronavirus</i>	Coronavirose	3 semaines à 6 mois	Diarrhée liquide verdâtre	Absence d'autres signes cliniques chez les petits ruminants
<i>Eimeria</i> spp.	Coccidiose	Plus de 10 jours	Diarrhée nauséabonde verdâtre à noirâtre parfois hémorragique	Ténesme, amaigrissement, colique, ptose abdominale, anémie
<i>Giardia duodenalis</i> .	Giardiose	1 à 6 mois	Diarrhée liquide	Aspect chronique, amaigrissement, retard de croissance
Digestive Nutritionnelle - /		De la naissance au sevrage	Diarrhée liquide	Absence d'autres signes cliniques généralement - Torsion mésentérique possible chez le chevreau

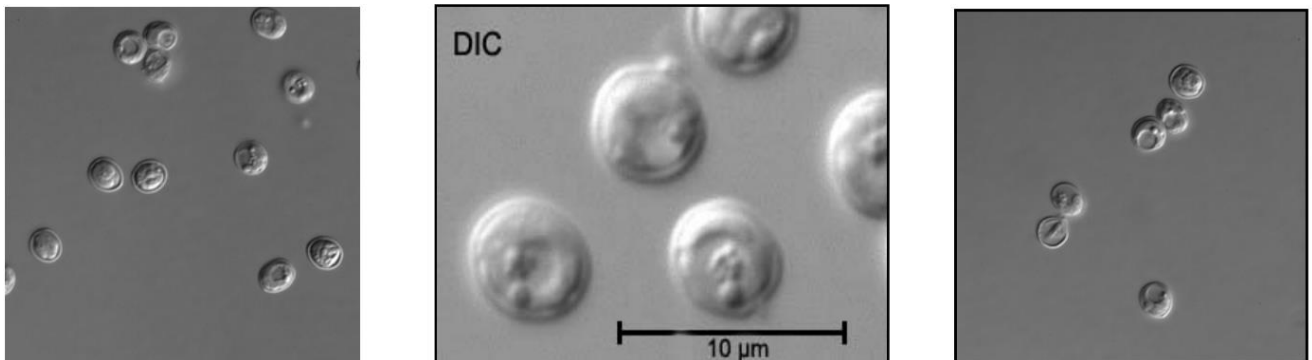
On peut donc voir que la cryptosporidiose doit être suspectée chez les animaux jeunes, lors de diarrhée. Les signes cliniques de cette maladie sont peu spécifiques, un diagnostic ne peut donc s'établir sur la simple base des données épidémiologiques et cliniques. Il faut avoir recours aux diagnostics de laboratoires pour objectiver l'infection parasitaire.

## B. Diagnostic de laboratoire

### a. Microscopie conventionnelle

L'observation directe du parasite au microscope est possible, comme on le voit sur la figure 6, cependant, les méthodes de concentration ou de coloration permettent une observation plus aisée. En effet, des confusions sont possibles avec d'autres composants de l'échantillon, les

oocystes étant non colorés, ou parfois le nombre d'oocystes est trop faible pour réussir le mettre en évidence (O'Donoghue, 1995).



**Figure 6 : Oocystes de *Cryptosporidium* sp. observés au microscope à contraste interférentiel sans coloration (*Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern*)**

- *Méthode de concentration*

Les méthodes de concentration permettent d'augmenter la sensibilité de détection du parasite, notamment dans les échantillons présentant une faible concentration d'oocystes.

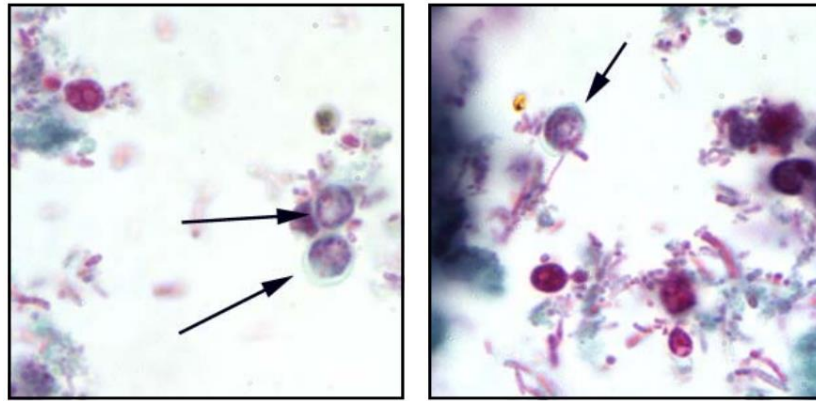
Ces méthodes de concentration consistent premièrement à suspendre les fèces dans l'eau, à retirer les matières (végétales ou non) non désirées à l'aide d'une gaze ou d'un tamis. L'échantillon suspendu est ensuite centrifugé afin de récupérer le culot qui contient les oocystes. Celui-ci peut alors être soumis à différentes techniques, comme par exemple la centrifugation au gradient de Percoll®, la flottation au chlorure de sodium saturé, la flottation au saccharose saturé, la flottation au sulfate de magnésium ou de zinc ou encore des filtrations à travers du polypropylène tissé ou des filtres en polycarbonate dans le cas des échantillons d'eau (O'Donoghue, 1995 ; Wyatt *et al.*, 2010).

Pour assurer une bonne lecture de l'échantillon concentré, il est préférable de réaliser la lecture rapidement, pour éviter les détériorations sur les oocystes (O'Donoghue, 1995).

- *Méthode de coloration*

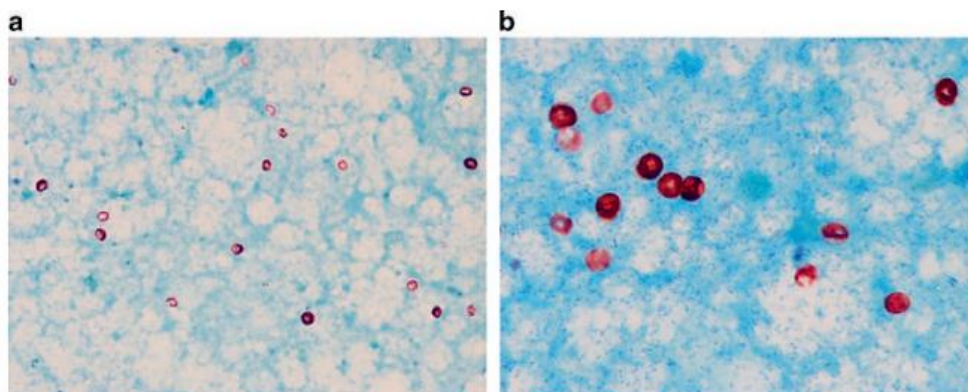
Différentes colorations existent pour mettre en évidence le parasite, et sont basées sur ses propriétés notamment acido-basiques. Avant toute coloration, il est recommandé de préparer l'échantillon en le fixant, à l'aide d'une solution prévue à cet effet comme du formol à 10% ou encore du SAF (*Sodium acetate – Acetic acid – Formaldehyde*).

Auparavant, les échantillons fécaux étaient colorés à l'iode, au trichrome (figure 7) ou à l'hématoxyline, mais ces colorations donnaient de mauvais résultats et ne permettent pas de confirmer l'infection (Kissinger, 2008).



**Figure 7 : Oocystes de *Cryptosporidium* sp. colorés au Trichrome (*Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern*)**

D'autres colorations existent également, comme celle au bleu de méthylène-safranine, la coloration acido-résistant de Kinyoun, la coloration à l'auramine-phénol, qui sont rapides, peu coûteuses et sensibles (Vohra, 2012). Il existe également des colorations dites « négatives », comme le vert de malachite, la merbromine ou la nigrosine, qui colorent le fond, les bactéries et les levures mais pas les oocystes. Cependant ces techniques sont chronophages et nécessitent un manipulateur expérimenté (Fayer *et al.*, 2000). C'est la coloration de Ziehl-Neelsen modifiée qui prédomine dans les laboratoires (Manser *et al.*, 2014), les oocystes apparaissent alors rouges sur fond vert, comme on le voit sur la figure 8. Cette dernière technique nécessite un lecteur expérimenté, et présente une faible sensibilité (37 % à 100 %) (Chalmers *et al.*, 2011).



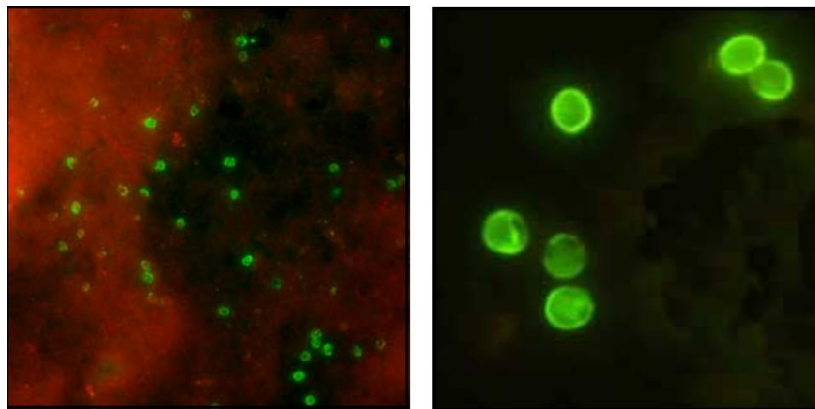
**Figure 8 : Coloration de *Cryptosporidium* sp. au Ziehl-Neelsen modifiée (Robinson et Chalmers, 2012)**

#### ***b. Méthodes d'immunomarquage***

Des méthodes par immunofluorescence existent aussi, et permettent de mettre en évidence le parasite et notamment les oocystes dans les matières fécales. Ces méthodes de diagnostic font intervenir des réactions basées sur la fixation d'anticorps (couplés à des immunomarqueurs fluorescents) aux antigènes du parasite (notamment ceux de la paroi des oocystes). On parle d'immunofluorescence directe lorsque l'anticorps reconnaissant l'antigène est lui-même couplé à un immunomarqueur, et d'immunofluorescence indirecte lorsque l'on utilise un second anticorps



marqué, qui est anti-anticorps et se fixe sur le complexe anticorps primaire-antigène parasitaire. Ce type de diagnostic a été introduit il y a près de trois décennies, après la découverte de la technique des hybridomes qui a permis la production d'anticorps monoclonaux hautement spécifiques (Sterling et Arrowood, 1986 ; Milstein, 1999). Ces anticorps ont été couplés à des marqueurs fluorescents comme l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) par exemple (Sterling et Arrowood, 1986). Cette technique présente l'avantage de ne pas nécessiter d'étape préalable de concentration, car elle est plus sensible et spécifique que les techniques de coloration conventionnelles sur lame (Vohra, 2012 ; Elsafi *et al.*, 2014), les oocystes apparaissant verts fluorescents sur fond noir, comme on le voit sur la figure 9, mais nécessite cependant un équipement spécifique et un microscope adapté (Vohra, 2012). Les techniques d'immunofluorescence indirecte nécessitent une étape préparatoire de plus que celles directes, mais n'offrent pas d'amélioration de sensibilité ni de spécificité (Stibbs et Ongerth, 1986).



**Figure 9 : Oocystes de *Cryptosporidium* sp. mis en évidence par la technique d'immunofluorescence directe (*Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern*)**

En parallèle, d'autres méthodes immunologiques de détection des antigènes fécaux ont été développés, afin de s'affranchir de la nécessité d'équipements spécialisés et onéreux. Ces méthodes font intervenir des enzymes, pour la détection de l'agent pathogène. Regroupées sous la qualification de méthodes immuno-enzymatiques (IEA : Immuno-enzymatique assay), elles se déclinent en différentes techniques, mais toutes utilisent un anticorps de révélation conjugué à une enzyme qui lors de l'ajout du substrat de cette enzyme permet de quantifier ou visualiser la réaction avec l'antigène parasitaire par production d'un produit coloré ou fluorescent résultant de la réaction avec l'enzyme. L'IEA la plus utilisée en laboratoire pour la détection de *Cryptosporidium* sp. est la technique ELISA, bien que les kits immunochromatographiques constituent la méthode de diagnostic la plus utilisée en élevage. Des études ont montré que ces méthodes offraient une meilleure sensibilité (94 %-100 %) et spécificité (93 %-100 %) que les techniques conventionnelles de coloration (Parghi *et al.*, 2014), mais moins bonnes que les techniques d'immunofluorescence (Weitzel *et al.*, 2006). Le seuil de détection des oocystes par ELISA utilisant des anticorps monoclonaux est de  $3 \times 10^5$  opg contre  $1 \times 10^6$  lors de l'utilisation d'une coloration acidophile. Ce seuil passe à  $1 \times 10^3$  opg dans le cas de l'immunofluorescence indirecte (H. V. Smith, 2008). Des réactions croisées existent cependant lors de test ELISA, avec d'autres microorganismes (Fayer *et al.*, 2000).

Des kits immunochromatographiques, tels que celui présenté sur la figure 10 à titre d'exemple, ont été développés sur la base de ces dernières techniques, pour faciliter et améliorer la



vitesse de diagnostic. Ces derniers fonctionnent par migration capillaire de l'antigène (s'il est présent dans l'échantillon) et détection par un anticorps marqué par un colorant colloïdal fixé dans un test longitudinal. Une bande apparaît alors lorsque le test est positif (et donc que l'antigène s'est fixé à l'anticorps) (Llorente *et al.*, 2002). Ces tests sont rapides, réalisables en élevage, peu onéreux, ne nécessitent pas d'équipements particuliers, mais peuvent également être à l'origine de faux positifs par réactions croisées. De plus, ces tests sont développés pour détecter la présence d'antigène de *C. parvum*, ce qui peut être à l'origine de faux positifs en cas d'infection par une autre espèce et restreint donc l'utilisation de ces test aux zones où *C. parvum* est effectivement principalement présent (Llorente *et al.*, 2002).



**Figure 10 : Exemple de test immunochromatographique rapide utilisable par les vétérinaires sur le terrain (ici Bovidiar par Heberex)**

### ***c. Méthodes moléculaires***

Les méthodes de biologie moléculaire, et notamment les différentes techniques de réaction de polymérisation en chaîne (PCR), se sont beaucoup développées ces dernières années et offrent la possibilité de détecter la présence du parasite dans des échantillons très peu concentrés.

La PCR a été créée en 1983, et s'est rapidement imposée comme une méthode de diagnostic moléculaire importante. Elle s'est avérée beaucoup plus sensible et spécifique que les méthodes de microscopie et d'immunologie conventionnelles, avec des limites de détection variant de  $1 \times 10^5$  à 1 opg de fèces (Chalmers *et al.*, 2011 ; Costa *et al.*, 2021). L'identification de *Cryptosporidium* spp. repose sur l'amplification et la mise en évidence de marqueurs moléculaires, identifiés grâce aux génotypages des différentes espèces dans les années 1990-2000. Ces marqueurs peuvent être l'ARN ribosomal de la petite sous-unité (ARNr), la protéine de paroi externe de l'oocyste de *Cryptosporidium* (*Cryptosporidium oocyst wall protein* (COWP)), la protéine de choc thermique de 70 kDa (HSP70), la protéine adhésive liée à la thrombospondine (TRAP-C2) ou encore les gènes d'actine (Hadfield *et al.*, 2011 ; Elwin *et al.*, 2014 ; Roellig et Xiao, 2020). Ils ont tous l'avantage de présenter de faibles variations intraspécifiques et constituent donc de bons marqueurs

d'identification (Roellig et Xiao, 2020). La PCR basée sur l'amplification du gène 18S de l'ARNr, suivie du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction (PCR-RFLP) et l'analyse des fragments (par électrophorèse sur gel) reste la technique la plus utilisée d'identification de l'espèce de *Cryptosporidium* (Roellig et Xiao, 2020).

Le problème de la PCR classique est la présence possible de faux positifs, et des phénomènes de contamination en laboratoire notamment (Fayer *et al.*, 2000). La PCR nichée, qui fait intervenir deux amorces successives permet de réduire le risque de sélection et d'amplification de fragments non spécifiques issus de la liaison des amorces à des sites non souhaités.

Désormais, de nouvelles techniques de PCR permettent de s'affranchir du risque de contamination et de faux positifs, tout en minimisant le nombre de manipulations et en réduisant les temps. Parmi elles, on compte notamment la PCR quantitative (ou PCR en temps réel ou qPCR), qui permet le suivi de l'amplification d'ADN par l'utilisation de sondes fluorescentes (Espy *et al.*, 2006 ; Minarovicová *et al.*, 2009). Cette technique offre des niveaux de sensibilité et de spécificité égaux voire supérieurs à ceux observés en PCR classique (Hadfield *et al.*, 2011 ; Elsafi *et al.*, 2013). On compte également aussi une autre technique, basée sur l'adaptation de la qPCR, qui permet d'enquêter sur la présence de plusieurs agents pathogènes à partir d'un seul échantillon. Cette qPCR spéciale, nommée qPCR multiplex, permet de réduire le temps, les manipulations et les coûts en réactifs (Stark *et al.*, 2011) tout en offrant une sensibilité et une spécificité à 100% par rapport à la qPCR classique et supérieures à celles des techniques microscopiques (Stark *et al.*, 2011).

Concernant le sous-typage des espèces de *Cryptosporidium*, les techniques utilisées font principalement appel au séquençage du gène de la glycoprotéine hautement polymorphe de 60 kDa (gp60) de *Cryptosporidium*. Cette glycoprotéine membranaire est impliquée dans les mécanismes de survie du parasite (reconnaissance, adhésion et invasion) et est reconnue comme ayant une séquence qui diffère beaucoup au sein d'une même espèce (Robinson et Chalmers, 2012). Cette hétérogénéité de séquence de gp60, permet donc le classement et la constitution de sous-types, de familles, de *Cryptosporidium* au sein d'une même espèce, et constitue un marqueur clé de la variation génétique du parasite (Abal-Fabeiro *et al.*, 2013).

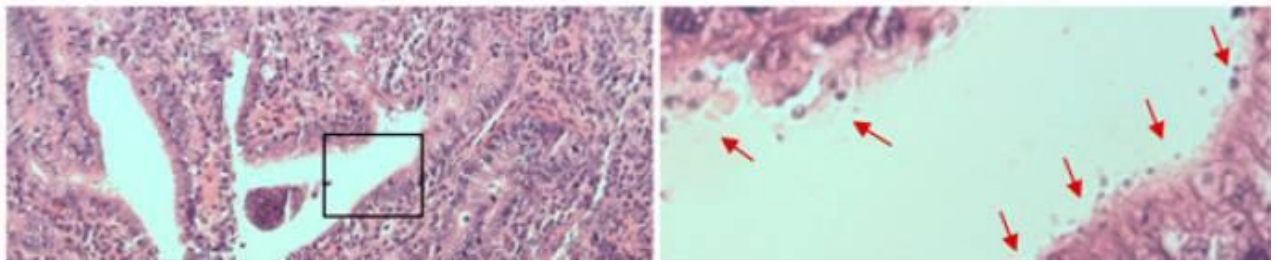
On voit donc que les méthodes d'identification moléculaires sont des outils intéressants car elles présentent des sensibilités et spécificités importantes, et permettent également d'identifier les espèces et sous-espèces de *Cryptosporidium*. Cependant, ce sont des méthodes qui nécessitent des équipements importants et sont donc réservées à des laboratoires spécialisés.

Nous verrons à la suite de ce manuscrit, dans une troisième partie, les méthodes nouvelles et les perspectives pour l'avenir.

#### ***d. Méthodes histologiques***

Comme nous l'avons précédemment évoqué, *Cryptosporidium* spp., et notamment *C. parvum*, est à l'origine de modifications structurales au niveau de l'intestin. Ces lésions peuvent être retrouvées à l'histologie, mais impliquent donc la réalisation de biopsies intestinales, ce qui, en élevage et notamment en élevage de petits ruminants n'est pas concevable sur animal vivant. Cette histologie peut se réaliser au cours d'un examen nécropsique cependant, en cas par exemple d'épidémie avec une forte mortalité, mais s'avèrent coûteuses et chronophages (O'Donoghue, 1995), d'autant plus que des méthodes moins invasives et plus sensibles existent.

Les lésions retrouvées sont à remettre dans le contexte global de l'animal, et des autres symptômes observés macroscopiquement car elles ne sont pas pathognomoniques : cachexie, amyotrophie, distension caecale, possible congestion du dernier tiers de l'iléon et hypertrophie des nœuds lymphatiques mésentériques, contenu intestinal blanc à jaunâtre (Chartier, 2002). L'examen histologique montrera une atrophie modérée à sévère des villosités intestinales, avec une fusion et une infiltration de la *lamina propria* par des cellules mononucléaires et des polynucléaires neutrophiles (Chartier, 2002 ; H. V. Smith, 2008). L'observation des parasites est possible, au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, après fixation au formol et coloration de l'échantillon à l'hématoxyline et l'éosine, comme on le voit sur la figure 11, ou par la coloration de Giemsa. Cependant, étant donné la répartition aléatoire du parasite, et sa potentielle faible quantité, son observation n'est pas toujours évidente (O'Donoghue, 1995).



**Figure 11 : Observation de *Cryptosporidium* sp. dans la bordure en brosse des entérocytes par microscopie conventionnelle après coloration à l'hématoxyline et éosine (adapté d'après Hemphill *et al.*, 2019)**

## **7. Risques zoonotiques**

### **A. Historique**

La cryptosporidiose est une maladie parasitaire cosmopolite reconnue comme une des causes les plus courantes de diarrhées chez l'Homme. Elle est d'ailleurs depuis 2004 classée comme « maladie négligée par l'OMS. L'agent pathogène responsable est donc classé au rang d'agent pathogène d'importance majeure. Ce sont principalement les pays en développement qui sont touchés en raison de manques d'accès à l'hygiène et à la malnutrition. Cependant de nombreuses épidémies ont touchées les pays développés ces dernières décennies, avec pour origine des contaminations par l'eau pour la plupart (Fayer *et al.*, 2000 ; Xiao *et al.*, 2004).

La prévalence mondiale est estimée à 7,6 %. Les plus fortes prévalences sont observées au Mexique (69,9 %), au Bangladesh (43 %) et au Nigeria (34 %), alors que les plus faibles le sont dans les pays à revenus élevés (4,3 %).

### **B. Populations à risque et facteurs favorisants**

Tout Homme peut être touché par la cryptosporidiose, mais cette affection touche principalement et plus sévèrement les patients ayant un système immunitaire peu compétent, comme les enfants, les personnes souffrant de malnutrition grave, les personnes atteintes par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au stade syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), ceux ayant reçu une transplantation d'organe, ceux atteints de cancers (sous

chimiothérapie) ou encore toutes personnes possédant une maladie immunosuppressive (Fayer *et al.*, 2000).

Le premier cas de cryptosporidiose chez un individu sidéen homosexuel a été décrit en 1982 et dans les années qui suivirent de nombreux cas furent également reportés chez des sidéens (Tzipori et Widmer, 2008). Ils représentent une population à risque, comme les patients transplantés ou atteints de cancers, du fait de leur système immunitaire peu compétent, et de leur déficit en lymphocytes T CD4+. Il a été montré que les personnes ayant moins de 50 cellules/ $\mu$ L, étaient beaucoup plus à risque de développer des formes graves et chroniques de la cryptosporidiose, d'autres études parlent de valeur seuil à 100 cellules/ $\mu$ L, voire estiment qu'en dessous de 180-200 cellules/ $\mu$ L, le patient est beaucoup plus à risque que la maladie prenne une forme chronique (Flanigan *et al.*, 1992 ; Zardi *et al.*, 2005 ; Wang *et al.*, 2018 ; Ahmadpour *et al.*, 2020). La prévalence de l'infection chez ces personnes varie de 5,6 % à 25,7 % en Afrique, de 3,7 % à 45 % en Asie, de 5,6 % à 41,6 % en Amérique du Sud et du 2,6 % à 15,1 % pour l'Europe (Wang *et al.*, 2018). Les patients transplantés rénaux et sous hémodialyse présentent plus de risques également dans les pays peu développés (Dey *et al.*, 2016).

Les enfants sont à risque de développer la cryptosporidiose du fait de l'immaturation de leur système immunitaire, ainsi que par leurs habitudes et comportements à risque. La cryptosporidiose représente l'une des principales causes de diarrhée modérée à sévère et de mortalité chez l'enfant de moins de 2 ans. En effet, il s'agit de la deuxième cause de mortalité par diarrhées (après les Rotavirus) chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays en voie de développement.

Les pays peu développés présentent des cas principalement chez les enfants de moins de 2 ans, alors que la cryptosporidiose dans les pays industrialisés se déclare plutôt après 2 ans, du fait probablement d'une meilleure hygiène de l'eau et donc d'une exposition retardée (Painter *et al.*, 2015). Dans les pays développés, la cryptosporidiose survient chez des personnes d'âges et de statuts immunitaires variés, en raison probablement d'une immunité réduite contre l'agent pathogène qui est la conséquence d'une meilleure hygiène et d'une réduction des sources d'exposition (Chalmers *et al.*, 2019).

### **C. Signes cliniques**

Chez l'Homme immunocompétent, les principaux symptômes associés à la cryptosporidiose sont des symptômes intestinaux d'apparition le plus souvent aiguë. Parmi ceux-ci, on retrouve de la diarrhée aqueuse abondante, fréquemment accompagnée par des crampes/douleurs abdominales, des vomissements. D'autres symptômes moins spécifiques peuvent également être associés à cette maladie, tels que de la fatigue, de l'hyperthermie légère, des nausées, et de la faiblesse musculaire, des migraines, et dans de très rares cas de la toux ou une arthrite réactionnelle (Chalmers et Davies, 2010 ; Ehsan *et al.*, 2016). Ces symptômes et l'infection sont le plus souvent auto-résolutifs en 15 jours, et sont également dépendants de l'espèce de *Cryptosporidium* impliquée. Lors d'infection par *C. hominis* le nombre d'oocystes retrouvés dans les fèces est plus élevé et d'autres symptômes gastro-intestinaux sont associés à la diarrhée (nausées, vomissements, malaise) tandis que lors d'infection par *C. parvum*, *C. meleagridis*, *C. felis* et *C. canis* seule de la diarrhée est observée (Chalmers et Davies, 2010). L'infection se met en place en moyenne 7 jours après l'ingestion d'oocystes, et les oocystes sont excrétés en moyenne 7 jours également (entre 1 et 15 jours) après la disparition des symptômes, même si des cas d'excrétion plus longues ont été rapportés (Fayer,

2004 ; Chalmers et Davies, 2010). L'infection peut également, chez ces personnes immunocompétentes être asymptomatique, mais ils n'en restent pas moins potentiellement excréteurs d'oocystes et donc peuvent représenter une source de contamination non négligeable, et peuvent présenter des séquelles de l'infection, bien qu'ils ne présentent pas de diarrhée (Fayer, 2004 ; Chalmers et Davies, 2010 ; Bouzid *et al.*, 2013).

Chez les personnes immunodéprimées, la cryptosporidiose peut évoluer vers une affection chronique, et parfois même jusqu'à la mort (sans pour autant pouvoir réellement attribuer le décès à la cause sous-jacente ou à la cryptosporidiose elle-même). La maladie peut s'étendre dans tout le tractus gastro-intestinal, et même jusqu'à la vésicule biliaire, le canal pancréatique et le système respiratoire, causant alors des affections secondaires telles que des pancréatites, des cholécystites, des hépatites, des cholangites sclérosantes, des cirrhoses ou encore des sinusites et des infections pulmonaires (O'Donoghue, 1995 ; Fayer, 2004 ; Chalmers et Davies, 2010). Globalement, de nombreuses études ont permis de relier la sévérité et la chronicité de la diarrhée avec le comptage en lymphocytes T CD4 du patient. Il en ressort qu'une personne avec un comptage inférieur à 100 cellules/ $\mu$ L est beaucoup plus à risque d'être infectés sévèrement par le parasite, et un comptage inférieur à 50 cellules/ $\mu$ L est un facteur de risque de forme fulgurante (Griffiths *et al.*, 1998 ; Fayer, 2004 ; Chalmers et Davies, 2010 ; Wang *et al.*, 2018).

Des études ont récemment rapporté que dans de nombreux cas, des séquelles à long terme peuvent survenir, pouvant durer jusqu'au moins 2 ans mais la plupart étant signalées aux alentours de 6 mois après l'infection. Parmi celles-ci, deux études ont recensé les séquelles à long terme chez des patients. Globalement, les séquelles signalées sont de la diarrhée, des douleurs abdominales, des nausées, des douleurs articulaires, de la fatigue ou encore des maux de tête, et touchent environ 25 % à 30 % des personnes. Il en est ressorti que les personnes affectées présentaient, par rapport aux témoins, six fois plus de chances de présenter de la diarrhée persistante, trois fois plus de chances de présenter une perte de poids sur 28 mois, et environ deux à trois fois plus de chance de présenter des maux de tête et de la fatigue (Carter *et al.*, 2019, 2020). Les personnes touchées par des séquelles étaient significativement plus affectées par *C. hominis* que par *C. parvum*, ce qui pourrait suggérer des effets à long terme plus fréquents chez cette espèce (Carter *et al.*, 2019). Chez les enfants, notamment entre 0 et 2 ans, les séquelles rapportées à long terme par certaines études sont un retard de croissance (poids et taille inférieurs à ceux du groupe témoin), ainsi qu'une fréquence de diarrhées plus importante après la période d'infection (Agnew *et al.*, 1998 ; Guerrant *et al.*, 1999 ; Korpe *et al.*, 2016).

#### **D. Etiologie chez l'Homme**

Chez l'Homme, les principales espèces de *Cryptosporidium* retrouvées dépendent de beaucoup de facteurs tels que le niveau d'industrialisation du pays, la part des élevages, la qualité des réseaux (eau potable notamment), ou encore de l'accès à l'hygiène. Globalement, les principales espèces retrouvées sont *C. parvum*, *C. hominis* ou encore *C. ubiquitum*.

D'après une étude épidémiologique réalisée en comparant les pays à faibles et moyens revenus avec les pays industrialisés, il existe une variabilité dans la distribution des espèces de *Cryptosporidium*. *C. hominis* est prédominant chez les enfants et les individus immunodéprimés dans les pays à faible et moyen revenu, tandis que les infections à *C. hominis* et à *C. parvum* sont communes chez les personnes tant immunodéprimées qu'immunocompétentes dans les pays

d'Europe, du Moyen-Orient et en Nouvelle-Zélande. Cependant, dans des pays industrialisés comme les États-Unis, le Canada, l'Australie et le Japon, bien que *C.hominis* soit le plus commun, la présence de *C.parvum* est significative dans les zones rurales, suggérant une fréquence plus élevée d'infections zoonotiques dans ces régions (Yang *et al.*, 2021). En France par exemple, *C. parvum* représente environ 72 % des infections à *Cryptosporidium* chez l'Homme, et *C. hominis* 24 % (Costa *et al.*, 2020).

En ce qui concerne *C. parvum*, le typage de la glycoprotéine 60 (GP60) permet de déterminer les différents sous-types du parasite, et de les classer par famille : IIa, IIc et IId. Les analyses ont révélé que le sous-type IIc, principalement trouvé chez l'Homme, est généralement transmis entre humains (anthroponotique) et est surtout répandu dans les pays en développement. Les sous-types IIa et IId, en revanche, sont zoonotiques et sont majoritairement identifiés chez les bovins, moutons et chèvres. Les sous-types IId sont plus souvent retrouvés chez les petits ruminants (Ryan *et al.*, 2021), ce qui semble être le cas également en France, avec le sous-type IIdA18G1 retrouvé principalement dans les zones à forte densité d'élevages ovins (Costa *et al.*, 2020). *C. parvum* prédominait ces dernières années sur *C. hominis*, mais le sous-type IfA12G1 de *C. hominis* est en train d'émerger en France (Costa et Adjou, 2024).

Le sous-type IIaA15G2R1 est particulièrement mis en avant pour sa haute transmissibilité et sa fréquence élevée chez l'Homme ainsi que chez les veaux et agneaux dans les pays industrialisés. Par exemple, en France, il représente 28 % des sous-types de *C. parvum* identifiés chez l'Homme (Costa *et al.*, 2020). Ce sous-type semble être le résultat d'une recombinaison génétique qui lui aurait conféré sa haute transmissibilité (Ryan *et al.*, 2021). Le sous-type IIaA18G3R1 est également considéré comme majoritaire chez l'Homme et les ruminants, notamment en Australie et en Irlande (Pane et Putignani, 2022).

*C. ubiquitum*, quant à lui, ne peut pas être typé en utilisant la nomenclature GP60 conventionnelle. Huit familles de sous-types (XIIa à XIIh) ont été identifiées, avec les sous-types XIIa qui semblent être les principaux responsables des infections humaines et sont souvent trouvés chez les petits ruminants (Ryan *et al.*, 2021).

Le contact avec des animaux est également un facteur de risque important pour les infections à *C. hominis*, ce qui reflète la nature zoonotique de cette maladie. Les sous-types les plus fréquents chez *C. hominis*, comme IbA10G2 ou encore IfA12G1 (qui est en train d'émerger en France), sont principalement rencontrés chez les jeunes enfants et les jeunes adultes (Costa *et al.*, 2020 ; Costa et Adjou, 2024).

On voit donc que différentes espèces et sous-types de *Cryptosporidium* peuvent toucher l'Homme. *C. parvum* et *C. hominis* sont cependant impliquées dans 95 % des cas chez l'Homme (Pane et Putignani, 2022). Ce qui est intéressant dans ces différentes études, c'est que les sous-types majoritaires sont très dépendants du pays voire de la région, mais aussi de la densité et du type des élevages aux alentours (Costa *et al.*, 2020 ; Pane et Putignani, 2022).

On se rend donc compte que l'étude épidémiologique de *Cryptosporidium* spp. chez les animaux, et notamment chez les petits ruminants, représente un enjeu global important en santé.

## 8. Traitements

### A. Chez l'Homme

Les options thérapeutiques chez l'Homme sont pauvres, en l'absence de vaccins disponibles ou de traitements réellement curatifs contre la cryptosporidiose. Ce manque de traitement réellement efficace s'explique notamment par le cycle biologique complexe du parasite, ainsi que par sa position atypique dans la cellule hôte et le recours à une organelle de nutrition. Les mécanismes ainsi que les interactions hôte-parasite ne sont à l'heure actuelle pas totalement élucidés, bien que très étudiés, ce qui rend difficile l'élaboration d'un traitement efficace.

La seule molécule ayant fait preuve d'une efficacité clinique, et approuvée par la « Food and Drug Administration » (FDA) aux Etats-Unis chez les patients de plus de 12 mois, est le nitazoxanide. Cette molécule est également la seule disponible en France et est strictement réservée à l'Homme, puisqu'interdite d'usage chez les animaux en Union Européenne. Il s'agit d'un agent antimicrobien à large spectre de la famille des thiazolides. Le mode d'action de cette molécule reposerait sur l'inhibition de la PFOR (*Pyruvate Ferredoxin OxidoReductase*), une enzyme essentielle dans le métabolisme anaérobie, mais il ne s'agirait pas de l'unique voie à disposition de la molécule pour inhiber le développement des protozoaires (Sparks *et al.*, 2015). Elle permettrait de réduire la durée de la diarrhée ainsi que l'excrétion des oocystes aussi bien chez les adultes que chez les enfants. L'efficacité de cette molécule a été prouvée par plusieurs études en double aveugle avec des groupes placebo chez des patients immunocompétents (Rossignol *et al.*, 2001 ; Amadi *et al.*, 2002 ; Rossignol *et al.*, 2006).

Les doses recommandées sont de 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours pour les enfants de 1 à 3 ans, 200 mg deux fois par jour pendant 3 jours pour les enfants de 4 à 11 ans et 500 mg deux fois par jour pendant 3 jours à partir de 12 ans (Rossignol *et al.*, 2001 ; Hemphill *et al.*, 2006 ; Pantenburg *et al.*, 2009).

Cependant, en ce qui concerne les enfants malnutris ou les patients immunodéprimés, l'efficacité est moindre, voire nulle pour ceux possédant une numération en lymphocytes CD4+ inférieure à 50 cellules/mm<sup>3</sup> (Hemphill *et al.*, 2006). Concernant la malnutrition, une étude a montré que seulement 56% des enfants malnutris infectés par le parasite montraient une réponse au traitement avec une amélioration de la diarrhée, mais une baisse globale du taux de mortalité a été observé (Amadi *et al.*, 2002). Le nitazoxanide s'est avéré inefficace chez les patients atteints du SIDA (Amadi *et al.*, 2009). L'efficacité du traitement est donc corrélée au statut immunitaire du patient. Bien que le nitazoxanide puisse réduire les symptômes liés à l'infection, il ne la résout pas. Une amélioration des symptômes sans guérison a été observée chez des patients atteints du SIDA, aux doses de 500 à 1000 mg en deux prises quotidiennes pendant 14 jours (Pantenburg *et al.*, 2009). La résolution de l'infection chez les patients immunodéprimés passe donc plutôt par la réduction de l'immunodépression : le traitement antirétroviral chez les patients atteints par le VIH, la réduction des traitements immunosuppresseurs (le temps de traiter l'infection) chez les patients médicalement immunodéprimés (Pantenburg *et al.*, 2009).

De plus, l'utilisation combinée à d'autres molécules chez les patients immunodéprimés peut être intéressante afin de tenter de réduire la diarrhée ou la malabsorption récalcitrante. On peut pour cela utiliser la paromomycine ou une association paromomycine-azithromycine (Pantenburg *et al.*, 2009). Cependant, il a été prouvé que la paromomycine, l'azithromycine, la rifamycine et les inhibiteurs de la protéase du VIH ne se sont pas montrés efficaces contre la cryptosporidiose chez

les patients atteints du SIDA (Checkley *et al.*, 2015 ; Sparks *et al.*, 2015). Des traitements de soutien peuvent également être prescrits chez les patients les plus touchés, comme une réhydratation orale ou parentérale, ainsi que des traitements symptomatiques et une hyperalimentation (Pantenburg *et al.*, 2009).

## **B. Chez les petits ruminants**

### ***a. Traitements de soutien***

Chez les petits ruminants, comme chez les autres espèces, une part importante de la gestion clinique de la cryptosporidiose passe par des traitements de soutien. En effet, il s'agit principalement de gérer les symptômes et conséquences de la maladie chez l'animal, afin d'éviter au maximum l'impact de la parasitose sur l'état général de l'animal.

Le traitement repose donc principalement sur la fluidothérapie, pour limiter l'impact de la déshydratation liée à la diarrhée. Il fait également appel à l'utilisation d'une alimentation adaptée (lactoreplaceurs/sachets repas), à l'utilisation de pansements digestifs et/ou d'adsorbants intestinaux, comme l'argile par exemple pour limiter les pertes hydriques (Paraud et Chartier, 2012).

### ***b. Traitements médicaux***

Il n'existe actuellement pas de traitements médicaux possédant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour traiter la cryptosporidiose chez les ovins et/ou les caprins. Cependant, le principe de la cascade permet d'utiliser les traitements préconisés chez les bovins et possédant une AMM chez cette espèce.

Les principales molécules utilisées pour le traitement de la cryptosporidiose chez les petits ruminants sont à l'heure actuelle le sulfate de paromomycine et le lactate d'halofuginone.

- ***Le Lactate d'Halofuginone***

Le lactate d'halofuginone, commercialisée sous le nom Halocur® ou encore Kriptazen® en France, possède une AMM dans le traitement et la prévention de l'infection mais seulement chez les veaux. Cependant, plusieurs études ont confirmé son efficacité dans la prévention de la diarrhée et la mortalité liées à la maladie chez les chevreaux, bien que la molécule demeure sans effet ou peu active sur les animaux déshydratés ou acidotiques (Giadinis *et al.*, 2008), et peut même avoir des effets secondaires tels que de la diarrhée, de l'hématochézie, une déshydratation ou encore de la prostration d'où la nécessité d'une prise en charge symptomatique également (réhydratation, alimentation, traitements de soutien) (Innes *et al.*, 2020). Le mécanisme d'action de la molécule, qui est un antiprotozoaire du groupe des dérivés de la quinazolinone, n'est pas totalement connu mais agirait sur les stades mérozoïte et sporozoïte du parasite. La dose recommandée dans le traitement est de 100 µg/kg de poids vif, et ce durant 7 jours consécutifs et ce dès 24 à 48 h d'âge en prévention ou dans les 24 h suivant la déclaration de l'infection en traitement, ce qui permet d'inhiber la multiplication du parasite et encourage le développement de l'immunité chez les agneaux et les chevreaux (Giadinis *et al.*, 2008 ; Shahiduzzaman et Dauschies, 2012).

Le lactate d'halofuginone possède donc des effets intéressants lors d'une utilisation en prévention de la cryptosporidiose. Il permet de différer l'infection à un moment où les animaux possèdent un système immunitaire plus performant pour combattre l'agent pathogène. Cependant,



son utilisation chez des animaux déjà atteints par la maladie a montré des résultats controversés et parfois décevants (Manent-Manent, 2014).

- *Le sulfate de paromomycine*

Le sulfate de paromomycine, commercialisé sous le nom Paroform® ou encore GABBROVET® en France, ne possède pas d'AMM dans le traitement ou la prévention de la cryptosporidiose pour le premier, et que chez les bovins pré-ruminants pour le second. Le produit a été développé pour le traitement des infections à *Escherichia coli* (*E. coli*), bien que son utilisation sur le terrain se fasse contre l'infection parasitaire grâce au principe de la cascade et sous responsabilité du vétérinaire prescripteur. Le produit est donc utilisé hors AMM, mais une série d'études ont prouvées son efficacité chez les petits ruminants. Il s'agit d'un antibiotique de la classe des aminosides, qui tire son action contre le parasite par la perturbation de la synthèse des protéines en se liant au ribosome de *Cryptosporidium* (Shahiduzzaman et Daugschies, 2012). Son absorption de façon lente et en petite quantité, ce qui assure une forte concentration localement sans causer d'effets indésirables. De plus, ceci permet de limiter les résidus dans la viande, ce qui s'avère intéressant dans les filières de chevreaux ou d'agneaux à viande (Chartier *et al.*, 1996 ; Shahiduzzaman et Daugschies, 2012). Cependant le délai d'attente viande chez les bovins est de 110 jours à la dose utilisée contre la cryptosporidiose soit un délai d'attente forfaitaire de 165 jours sur les petits ruminants. Ceci est donc incompatible avec la production de chevreaux de boucherie (abattus vers 1 mois) voire également de certaines catégories d'agneaux de boucherie car certains sont abattus dès 2 mois (en général entre 70 et 180 jours).

La dose recommandée pour l'utilisation à visée préventive, à la suite d'études menées sur des veaux et chevreaux, est de 100 mg/kg de poids vif en une ou deux prises quotidiennes durant 11 jours consécutifs. Ceci permet de réduire l'excrétion des oocystes, les signes cliniques ainsi que de réduire la mortalité en condition naturelle ou expérimentale chez ces espèces (Fayer et Ellis, 1993 ; Mancassola *et al.*, 1995 ; Chartier *et al.*, 1996). Une autre étude, menée avec la même posologie, durant 21 jours a rapporté les mêmes conclusions chez des chevreaux, sans effets indésirables observés (Johnson *et al.*, 2000). Cependant, lorsque le sulfate de paromomycine est utilisé en prévention, elle inhibe le développement du parasite, ce qui a comme conséquence une inhibition de la mise en place de l'immunité contre le parasite. Seule une légère augmentation du taux d'anticorps a été mise en évidence en fin de traitement, ce qui suggère que le parasite pourrait évoluer à bas bruit à ce moment-là. Ceci permettrait, notamment aux chevreaux, de développer une immunité, bien que faible, les protégeant même après l'arrêt du traitement (Mancassola *et al.*, 1995 ; Wyatt *et al.*, 2010).

En utilisation curative après développement de l'infection parasitaire, le sulfate de paromomycine permet de réduire les signes cliniques ainsi que l'excrétion d'oocystes. Il est ressorti d'une étude menée par Viu *et al.* (2000), que l'administration de 100 mg/kg/jour durant 3 jours consécutifs ou de 200 mg/kg/jour durant 2 jours consécutifs chez des agneaux, permettait de stopper l'excrétion chez plus de 60 % des agneaux traités après le 4ème jour de l'étude et 65 % des animaux ne présentaient plus de diarrhée après la fin du traitement. En ce qui concerne le gain de poids des animaux, aucun bénéfice n'a été rapporté et de fortes doses auraient des effets négatifs sur la croissance (Viu *et al.*, 2000 ; Wyatt *et al.*, 2010). Selon l'AMM du GABBROVET® Multi, parue courant 2022, les préconisations vont plutôt vers une posologie de 150 mg/kg/j pendant 5 jours consécutifs, et ce à dans les 24 premières heures après l'apparition des symptômes.

## 9. Mesures prophylactiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les oocystes de *Cryptosporidium* sont très résistants dans l'environnement. Il est donc important de réagir rapidement lors d'épisodes de cryptosporidiose en élevage afin d'éviter la dissémination d'oocystes, d'autant plus que les petits ruminants sont de forts excréteurs. Ce qui, en cas de gestion inappropriée peut aboutir à une contamination massive de l'environnement et donc des animaux de l'élevage voire de l'éleveur.

L'objectif de cette prophylaxie est donc de limiter la dissémination et la transmission de la maladie par les animaux contaminés. La désinfection et de bonnes pratiques d'hygiène sont donc les principaux leviers de la lutte contre *Cryptosporidium* spp. (Fayer et Xiao, 2008). Il convient donc de nettoyer régulièrement les locaux, de curer régulièrement, notamment tous les lieux en contact avec les animaux, surtout ceux en bas-âge, et de réaliser des désinfections. Les produits à base d'ammoniaque concentré de 5 à 10 % qui ont été conseillés (Rieux, 2013) ne sont plus utilisables en élevage. Le bâtiment peut également être nettoyé avec de l'eau très chaude (à plus de 70°C) suivi d'un séchage (Thomson *et al.*, 2017).

Globalement, la conduite à tenir est la même que pour la prise en charge des diarrhées néonatales et s'avère essentielle en l'absence de traitement pleinement efficace (Angus, 1990). Les lignes de conduite principales comprennent un allotement par tranches d'âge, la vérification de la prise colostrale en bonne quantité, la vérification de la qualité d'alimentation, l'isolement des animaux malades, éviter le surpeuplement, garder un environnement propre et sec, désinfecter régulièrement les locaux et nettoyer le matériel (Paraud et Chartier, 2012).

Depuis peu, la prophylaxie chez les veaux peut également passer par la vaccination, grâce au vaccin commercialisé depuis peu par MSD (Bovilis Cryptium®) qui pourrait constituer une révolution dans la prévention de la cryptosporidiose, mais ouvre également des perspectives d'extension aux petits ruminants, comme nous le verrons dans la troisième partie de cette étude.



# Troisième partie : Actualités et perspectives sur la cryptosporidiose des petits ruminants

---

Nous avons donc vu que la cryptosporidiose était une maladie cosmopolite, dont l'agent pathogène représentait un enjeu important pour la santé publique et l'élevage, des petits ruminants notamment. Nous ferons donc, au cours de cette troisième partie, le point sur les avancées et les actualités liées à l'étude de *Cryptosporidium* spp. chez les petits ruminants. L'étude de ces points se fera premièrement par la description des avancées en termes de diagnostic de la maladie grâce à la biologie moléculaire. Nous ferons ensuite un point sur l'épidémiologie globale de cette parasitose en comparant la situation en France, en Europe et dans le monde chez les ovins et les caprins, puis nous discuterons des facteurs de risque dans l'optique de mieux les prévenir, des conséquences à long terme de l'infection et des perspectives de traitement qui pourraient aider à réduire la morbidité ou la mortalité de l'infection. La compréhension de cette maladie et de sa dynamique chez les petits ruminants est importante puisque, les très jeunes animaux surtout, sont considérés comme des réservoirs du parasite, et comme une source potentielle de *C. parvum* pour l'Homme. On comprend donc qu'ils constituent une menace pour la santé publique, et qu'il est important de mieux comprendre cette parasitose pour mieux la gérer et la traiter, et ce à travers le monde.

## 1. Développement de la biologie moléculaire et nouvelles techniques de diagnostic

### A. Diagnostic rapide : l'immunochromatographie

De nombreux kits de diagnostics rapides ont été développés pour le diagnostic rapide de la cryptosporidiose, la plupart ont été validés chez les bovins, pour le diagnostic au chevet de l'animal ou en clinique à partir d'un échantillon de matières fécales.

Ces tests rapides font intervenir des réactions immunologiques, par la migration d'une solution diluée de l'échantillon sur une membrane de nitrocellulose. Si l'antigène est présent, il va se lier à des anticorps couplés à un révélateur (or colloïdal, latex, fluorochrome, etc) et migrer le long de la membrane. Des anticorps de capture fixant les complexes en migration permettent alors de mettre en évidence la réaction sous la forme d'une bande colorée en 10 à 20 minutes. Le test sera alors considéré positif, à condition que la bande contrôle soit colorée également (réaction entre le surplus d'anticorps migrants et des anticorps anti-IgG de lapins ou de souris).

A la base développés pour l'espèce bovine, et réputés fiables (Klein *et al.*, 2009), ces tests de diagnostics contenant majoritairement des anticorps dirigés contre *C. parvum* permettent surtout de mettre en évidence le parasite dans les matières fécales, sans en identifier précisément l'espèce, puisque des réactions croisées peuvent exister entre *C. parvum*, *C. xiaoi* et *C. ubiquitum* (Agnamey *et al.*, 2011 ; Chalmers *et al.*, 2011 ; Al Azemi *et al.*, 2021). Cependant, ces tests ont été identifiés comme fiables par comparaison à la méthode traditionnelle d'identification parasitaire (qPCR) dans

la détection du parasite chez les petits ruminants ovins et caprins, avec une sensibilité et spécificité aux alentours de 91 et 88 % respectivement (Al Azemi *et al.*, 2021).

Ceci permet d'étendre l'utilisation de ces tests aux petits ruminants bien qu'ils soient développés pour les bovins, et donc de gagner du temps dans l'identification de parasite afin de mettre en place rapidement un traitement.

## **B. Nano-PCR**

Récemment, de nouvelles techniques de PCR ont vu le jour, et notamment la nano-PCR, qui est une variante de la PCR classique qui met en jeu l'utilisation de nanoparticules. Ces molécules, qui peuvent être de nature différentes (nanoparticule d'or, nanotube en carbone, etc...), permettent d'améliorer la sensibilité, la spécificité et l'efficacité de la réaction chimique mise en jeu. Ceci est permis par une réduction des mésappariements d'amorces notamment, du fait notamment de leur bonne conductivité de chaleur, de leur surface de contact importante et de leur capacité d'attache spécifiques.

Cette technique a montré des résultats plutôt encourageants dans la détection de *Cryptosporidium* spp. chez les chèvres notamment, mais également chez les bovins. Une étude a montré que cette technique de PCR assistée par des nanoparticules avait permis d'améliorer par 10 fois la sensibilité par rapport à la technique classique en utilisant les mêmes amorces. Cependant il n'avait pas été permis d'identifier précisément les espèces mises en jeu, et notamment à discriminer *C. parvum* (Yin *et al.*, 2021). Cependant, une étude plus récente menée sur des échantillons de veaux a montré des résultats similaires avec une sensibilité similaire mais avec cette fois-ci une technique plus spécifique dans l'identification de *C. parvum* (Yao *et al.*, 2022).

Cette technique offre donc la possibilité de détecter de façon beaucoup plus sensible l'infection, chez les petits ruminants notamment. Bien qu'il s'agisse d'une technologie de pointe, son utilisation au quotidien dans le diagnostic clinique de la cryptosporidiose devrait être très largement limitée du fait de sa complexité et de son coût ainsi que de l'intérêt de détecter l'infection sur des animaux à priori sains (puisque l'intérêt de cette technique réside sur le fait qu'elle est particulièrement sensible : donc qu'une très faible charge parasitaire suffit à positiver le test). Cette dernière devrait plutôt être un outil intéressant dans les études à large spectre sur le portage asymptomatique ainsi que sur les dynamiques de contamination dans les élevages.

## **C. PCR multiplexe en temps réel**

La PCR multiplex en temps réel (ou qPCR multiplex) est une technique qui permet de rechercher et d'identifier plusieurs agents pathogènes dans un même échantillon, via l'amplification de plusieurs gènes marqués par des colorants différents et ce en même temps, comme nous avons pu le voir précédemment. Cette technique permet une réduction importante des coûts de réactifs, et du temps. La sensibilité et la spécificité de cette technique est la même que la qPCR monoplex, jusqu'à 97 % et 100 % respectivement (Tsilipounidaki *et al.*, 2022).

Les applications de cette technique dans l'étude des diarrhées néonatales et l'identification de *Cryptosporidium* sp. se montrent intéressants (O'Leary *et al.*, 2021), et un panel assez large de tests ont été développés pour cela, comme par exemple la technologie *BioFire FilmArray GI* panel qui permet de s'intéresser à 22 agents pathogènes responsables de diarrhées néonatales (Tsilipounidaki *et al.*, 2022).

Récemment, une étude faisant intervenir la qPCR duplex basée sur l'ARNm, menée sur des échantillons fécaux de chèvres, a même démontré qu'il était possible de discriminer une infection active d'une infection passive. Elle s'est basée sur l'amplification des ARNm de la transcription du gène de la protéine de paroi de l'oocyste (COWP) et du gène de la sous-unité 18S de l'ARNr de *Cryptosporidium* spp.. Des valeurs basales ont pu être déterminées afin de classer l'activité de l'infection : plus l'infection est active, plus la transcription du gène COWP est importante (car plus les réplifications sont nombreuses), alors que les transcriptions du gène de l'ARNr de la sous-unité 18S sont stables. Ceci offre donc la perspective d'une compréhension plus poussée des différentes étapes du cycle biologique du parasite chez l'hôte, et donc ouvre la voie de potentiels traitements ciblés (Sharma *et al.*, 2023), notamment chez les petits ruminants, animaux étudiés ici, et réservoirs importants du parasite dans le monde.

#### **D. dPCR**

Parmi les techniques de détection récentes utilisables pour *Cryptosporidium* spp., on peut également parler de la PCR numérique ou digitale (dPCR pour digitalPCR). Cette technique se différencie de la qPCR puisqu'elle est basée sur le fractionnement et la dilution en de multiples portions d'un unique échantillon, qui sont analysées unes à unes. C'est l'intégration de la fluorescence de ces multiples portions qui servent à établir une courbe linéaire après intégration. Cette technique permet une analyse quantitative de la quantité d'ADN amplifié, contrairement à la qPCR, et permet de détecter des mutations très rares avec précision et sensibilité (Pohl et Shih, 2004). En effet, cette technique offre une meilleure précision que la qPCR, et semble moins affectée par la présence d'inhibiteurs dans la détection des oocystes (Yang *et al.*, 2014b).

Cependant cette technique est relativement nouvelle dans le domaine de la parasitologie (Pomari *et al.*, 2019). Elle est plus coûteuse, plus longue et demande un équipement plus complexe que la qPCR.

Pour conclure, il s'avère que de nombreuses techniques de biologie moléculaire peuvent être utilisées pour diagnostiquer l'infection, pratiquement toutes basées sur la PCR en ce qui concerne les plus sensibles et spécifiques. L'immunochromatographie, bien que moins sensible et spécifique offre une possibilité de diagnostic rapide sur le terrain, pour ainsi initier les traitements le plus précisément et rapidement possible. Concernant les différentes possibilités de PCR, les différentes techniques évoquées semblent toutes intéressantes, notamment la dPCR pour sa grande précision ou la PCR multiplexe pour le diagnostic de plusieurs agents pathogènes (et donc d'un meilleur diagnostic des infections mixtes). Cependant, leur mise en œuvre reste complexe et représente un coût non négligeable empêchant de systématiser leur pratique.

## **2. Epidémiologie : place de la cryptosporidiose dans le monde**

### **A. Cryptosporidiose en France**

Peu d'études existent à l'heure actuelle sur la prévalence et l'identification des agents de cryptosporidiose chez les petits ruminants en France, plus d'études existent chez les bovins. Avec le développement de la biologie moléculaire et des techniques de séquençage de la protéine gp60 notamment, des travaux d'identification commencent à apparaître, mais ceux-ci sont souvent limités en termes de nombre d'animaux testés et de zones géographiques couvertes.

### a. Chez les caprins

Concernant les études réalisées chez les caprins en France, seulement une seule a utilisé la biologie moléculaire pour « sous-typé » les espèces identifiées. Il ressort globalement de ces différentes études, réunies dans le tableau 4, que la majorité des infections à *Cryptosporidium* spp. ont été mises en évidence sur des animaux qui ne présentaient pas de signes cliniques de la maladie, que ce soit pour les chevreaux ou les adultes, et ce malgré des espèces différentes mises en évidence : *C. xiaoi*, *C. parvum* ou *C. ubiquitum* (Delafosse *et al.*, 2006 ; Rieux *et al.*, 2013 ; Paraud *et al.*, 2014). Seules les études de 2013 et de 2023 relatent la présence de quelques signes cliniques, sans expliciter lesquels, dans une des deux cohorte où *C. xiaoi* et *C. parvum* ont été mis en évidence, ce qui semble suggérer que *C. xiaoi* puisse être à l'origine de symptômes qualifiés de bénins chez les chevreaux (Rieux *et al.*, 2013) et *C. parvum* à l'origine de diarrhées (Adjou *et al.*, 2023).

**Tableau 4 : Comparaison des études menées chez les caprins en France**

Région	Nombre d'animaux étudiés	Age	Nombre de prélèvements positifs	Espèces identifiées	Génotypes identifiés	Souches zoonotiques (Oui/Non)	Signes cliniques	Prévalence observée	Source de l'étude
<b>Grand-Ouest</b>	- Cohorte 1 (Mars 2011) : 25 chevreaux femelle  - Cohorte 2 (Mai 2011) : 15 chevreaux femelles  Prélèvements une fois par semaine – 254 prélèvements au total	Naissance au sevrage (de 0 à 63-84 jours)	- Cohorte 1 : 27  - Cohorte 2 : 34	-Cohorte 1 : <i>C. xiaoi</i> (n=9 de 9 chevreaux différents)  - Cohorte 2 : <i>C. xiaoi</i> (n=9 de 8 chevreaux différents)  <i>C. parvum</i> (n=1)	Absence de résultats dans l'étude	/	Cohorte 1 : Absence de signes cliniques  Cohorte 2 : Quelques signes cliniques (non explicités)	Cohorte 1 : 68 % (17/25) avec pic excrétoire entre 22 et 28 jours  Cohorte 2 : 93 % (14/15) avec pic excrétoire entre 10 et 14 jours	(Rieux <i>et al.</i> , 2013)
<b>Ouest (Deux-Sèvres)</b>	879 chevreaux de 60 fermes différentes (15 par troupeau environ)	De 5 à 30 jours	142/879 (32 des 60 troupeaux)	<i>C. parvum</i> (supposé, car méthode colorimétrique seulement)	Non réalisé	/	Absence de données	16,2 % des chevreaux prélevés  53,3 % des troupeaux positifs  38,3 % des troupeaux fortement positifs	(Delafosse <i>et al.</i> , 2006)
<b>Ouest (Deux-Sèvres)</b>	20 chèvres gestantes  Prélèvements de 3 semaines avant parturition à 2 semaines	De 1 à 5 ans	16 positives sur 18 ayant réellement chevroté	<i>C. ubiquitum</i>	Non réalisé	/	Absence de signes cliniques	89 % d'excrétion au total  15 ont excrété avant chevrotage  1 a excrété seulement	(Paraud <i>et al.</i> , 2014)

	avant 1 fois par semaine							après chevrotage  Pic 2 semaines avant chevrotage avec 50 % des chèvres excrétrices	
<b>Tarn, Nièvre et Seine et Marne</b>	20 animaux dont 4 chevreaux malades, et 10 chèvres	Tous les âges	4/20 testés	<i>C. parvum</i> (n=4)	<i>C. parvum</i> IlaA15G2R1	Oui	Animaux diarrhéiques	100 % des animaux diarrhéiques	(Adjou <i>et al.</i> , 2023)

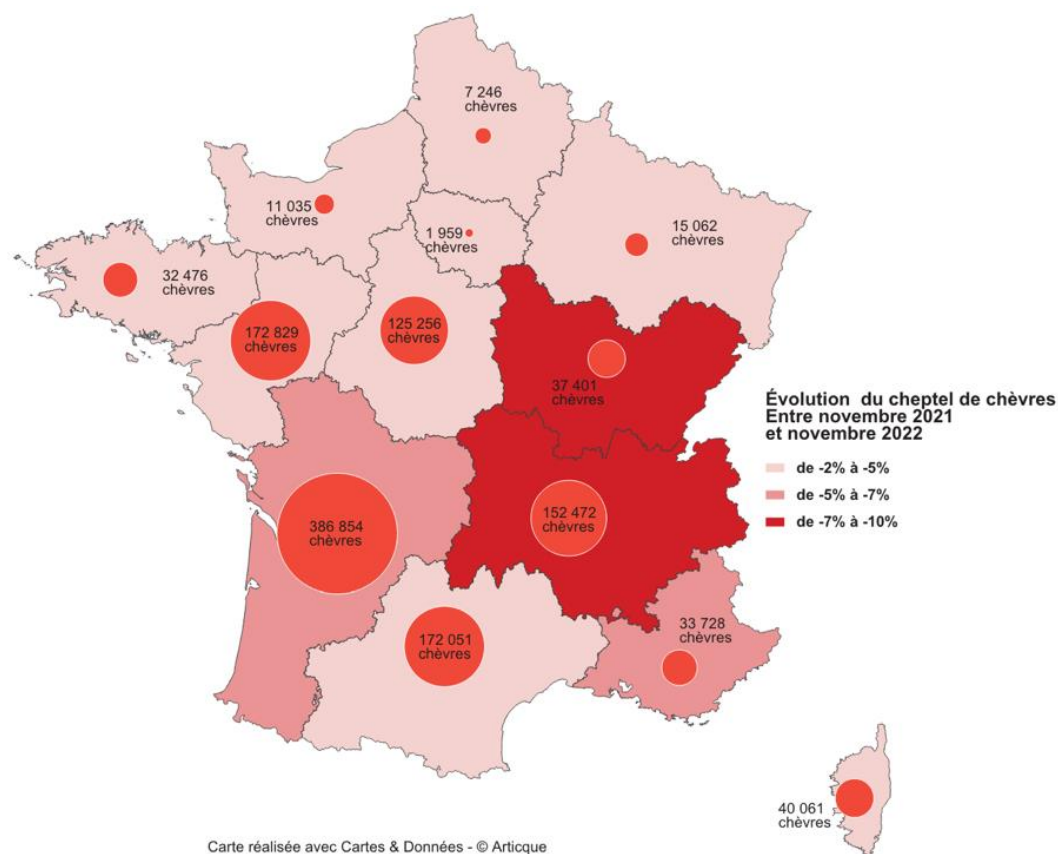
Toutes ces données montrent l'importance du portage asymptomatique du parasite, d'autant plus que de fortes prévalences de portage et d'excrétion d'oocystes sont mentionnés : de 16,2 % à 100 % de chevreaux infectés (Delafosse *et al.*, 2006 ; Rieux *et al.*, 2013 ; Adjou *et al.*, 2023), avec des moyennes d'excrétion allant jusqu'à  $3,4 \times 10^6$  opg dans la cohorte comportant des animaux cliniques (Rieux *et al.*, 2013). L'étude menée par Paraud *et al.* (2014) a montré l'importance de l'excrétion asymptomatique d'oocystes chez les femelles en période *péri-partum*, avec un pic d'excrétion jusqu'à  $2.5 \times 10^5$  opg avant la mise-bas et une prévalence la plus élevée 14 jours avant. Cette étude concorde avec celle réalisée par Delafosse *et al.* (2006), qui a identifié le pic de naissances comme un facteur de risque.

L'étude la plus représentative de la répartition de la cryptosporidiose est celle réalisée en par Delafosse *et al.* (2006), puisqu'elle s'appuie sur un panel de 15 élevages et de 879 chevreaux. Cependant, elle n'y a pas eu d'étude précise concernant l'espèce, puisqu'une méthode colorimétrique a été utilisée pour le diagnostic. *C. parvum* est suggérée comme étant l'espèce à l'origine de la cryptosporidiose retrouvée chez ces chevreaux. Ceci nous permet d'émettre l'hypothèse que *C. parvum* serait l'espèce la plus représentée en France chez les caprins, suivie par *C. xiaoi* et *C. ubiquitum* (ce dernier n'ayant été identifié que chez un animal adulte), ce qui semble concorder avec les résultats de l'étude de Adjou *et al.* (2023) où il s'agit de l'unique espèce retrouvée.

On peut donc conclure de ces différentes études que l'espèce caprine, que ce soit les chevreaux ou adultes, pourrait jouer un rôle important dans le portage asymptomatique (et symptomatique) de *C. parvum*, *C. ubiquitum* et *C. xiaoi*. Elle pourrait donc constituer un réservoir de l'infection, puisqu'on sait que ces espèces ont été identifiées chez l'Homme, d'autant que le seul sous-type identifié parmi ces études est le sous-type Ila15G2R1, qui semble être le plus répandu dans le monde et considéré à grand risque zoonotique. Des études avec un génotypage et un suivi des élevages à plus grande échelle sur le territoire français permettrait d'avoir une idée plus précise de la prévalence sur le territoire complet.

La majorité des études menées chez les caprins a été réalisée dans le Grand-Ouest, ce qui pourrait limiter l'identification d'autres espèces sur le territoire, d'autant que les échantillons prélevés étaient faibles. Cependant, comme on peut le voir sur la figure 12 suivante, on voit que la majorité des élevages caprins sont répartis dans les zones d'études, ce qui appuie la représentativité de ces études.





**Figure 12 : Répartition et évolution des effectifs caprins en France entre 2021 et 2022 (Institut de l'Élevage, 2023)**

### ***b. Chez les ovins***

Très peu d'études existent sur la mise en évidence et la caractérisation de *Cryptosporidium* spp. dans la filière ovine. Trois études réalisées en France l'ont été récemment, respectivement en 2019, 2020 et 2023 et sont regroupées dans le tableau 5. Il ressort de ces études que *C. parvum* reste l'espèce majoritaire identifiée chez les ovins en France, avec la mise en évidence totale de 63 animaux sur 68 animaux au total positifs (qui ont été séquencés), adultes et agneaux (et 253 au total étudiés, bien qu'une partie des résultats n'aient pas été exploitables dans l'étude de Bordes *et al.*), ce qui représente 93 % des espèces identifiées (Mammeri *et al.*, 2019 ; Bordes *et al.*, 2020 ; Adjou *et al.*, 2023). Parmi les trois études présentées, deux n'ont d'ailleurs mis en évidence que cette espèce chez les agneaux en France (Mammeri *et al.*, 2019 ; Adjou *et al.*, 2023).

**Tableau 5 : Comparaison des études menées chez les ovins en France**

Région	Nombre d'animaux étudiés	Age	Nombre de prélèvements positifs	Espèces identifiées	Genotypes identifiés	Souches zoonotiques (Oui/Non)	Signes cliniques	Prévalence observée	Source de l'étude
<b>Tarn et Haute-Vienne</b>	23 agneaux  7 exploitations différentes tirées au hasard	<11 jours	23/23	<i>C. parvum</i> (n=23/23)	IlaA15G2R1 (n = 22/23)  IlaA16G3R1 (n= 1/23)	Oui	Tous les animaux présentaient de la diarrhée	100 % des agneaux diarrhéiques	(Mammeri <i>et al.</i> , 2019)
<b>Pays-Basque</b>	79 agnelles et leurs mères (72 brebis)  5 Exploitations mixtes (Bovin-ovin)	5 à 17 jours pour les agnelles  Adultes pour les brebis	36/79 (Agnelles)  17/72 (Brebis)	<i>C. ubiquitum</i> (n=1, brebis)  <i>C. xiaoi</i> (n=4, 1 agnelles, 3 brebis)  <i>C. parvum</i> (n=10, 4 agnelles, 6 brebis)	<i>C. parvum</i> :  - IIdA24G1 (n=2, agnelles)  - IIdA21G2 (n=1, brebis)  - IIdA15G1 (n=1, brebis)  - IlaA16G3R1 (n=2, brebis)  - IlaA13G2R1 (n=1, brebis)	Oui	Animaux asymptomatiques	45,6 % des agnelles au total  23,6 % des Brebis au total  Entre 10 % et 50 % des brebis par exploitation  Entre 0 % et 77.8 % des agnelles par exploitation	(Bordes <i>et al.</i> , 2020)
<b>France entière</b>	79 animaux  dont 30 agneaux malades  49 animaux sains (14 agneaux)	Tous les âges	30/79	<i>C. parvum</i> (n=30)	IlaA15G2R1 (n=22)  IlaA16G3R1 (n=2)  IlaA17G2R1 (n=1)  IIdA18G1R1 (n=5)	Oui	Agneaux diarrhéiques	100 % des agneaux diarrhéiques	(Adjou <i>et al.</i> , 2023)

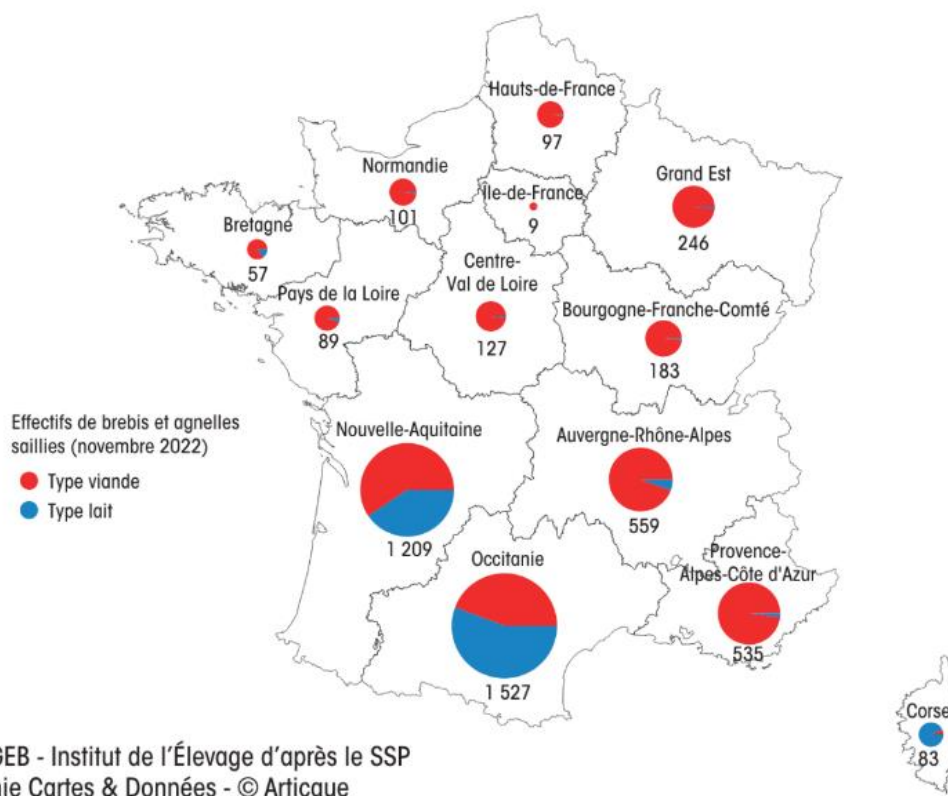
Les excréments d'oocystes étaient importantes chez les brebis et les agneaux, en moyenne  $8 \times 10^6$  opg chez les agneaux symptomatiques, ce qui représente une source importante d'oocystes pour l'environnement et un risque de contamination non négligeable (Mammeri *et al.*, 2019).

Les études sont difficilement comparables, étant donné qu'elles ont été réalisées chez des animaux asymptomatiques jeunes et adultes pour Bordes *et al.* (2020) et seulement chez des jeunes animaux qui présentaient de la diarrhée pour Mammeri *et al.* (2019) et Adjou *et al.* (2023), mais sont intéressantes car ce sont les premières études françaises caractérisant les sous-types de *C. parvum*.

Des sous-types des familles Ila et Ild ont été mis en évidence en France. Parmi ces familles, les sous-types IlaA15G2R1 étaient majoritaires dans l'étude de 2019 (22/23) et 2023 (22/30). Le sous-type IlaA16G3R1 est minoritaire chez les agneaux mais semble plus fréquent chez les brebis, bien qu'il n'avait jamais encore été mis en évidence en France avant 2019 (Mammeri *et al.*, 2019). Dans l'étude menée dans le Pays-Basque, peu de résultats de sous-typage ont pu être obtenus en raison de problèmes rencontrés dans le génotypage (7 seulement), le sous-type IlaA16G3R1 était majoritaire chez les brebis (2/5), suivi des sous-types IlaA13G2R1, IldA21G2 et IldA15G1 (1/5 chacun). Chez les agnelles, seul le sous-type IldA24G1 a été mis en évidence (Bordes *et al.*, 2020).

Concernant le génotype IldA24G1, il n'a été mis en évidence que chez les agneaux (comme dans cette étude), mais a déjà provoqué des épidémies d'origine alimentaire en Suède et été retrouvé chez 6 % des 222 patients étudiés infectés par *Cryptosporidium parvum* dans une étude menée en France (Bordes *et al.*, 2020 ; Costa *et al.*, 2020). Le génotype IldA15G1 est courant chez les veaux en Chine et les bovins en Iran, mais ne l'est normalement pas chez les brebis. En Slovaquie, aux Pays-Bas et en Iran des cas d'infections par ce sous-type ont déjà été signalés (Bordes *et al.*, 2020). En ce qui concerne le génotype IldA21G2, il n'avait jamais été rapporté auparavant, ce qui fait suggérer à l'auteur qu'il s'agit peut-être d'un nouveau sous-type infectant les ovins (Bordes *et al.*, 2020). Les sous-types de la famille Ila ont été mis en évidence chez les brebis seulement. IlaA13G2R1 a été documenté chez des agneaux et chevreaux en Algérie, des veaux en Belgique et a été trouvé chez des humains diarrhéiques en Corée du Sud et des patients atteints du SIDA en Malaisie (Bordes *et al.*, 2020). IlaA16G3R1 quant à lui a été rapporté pour la première fois en France dans l'étude de Mammeri *et al.* (2019) et retrouvé dans l'étude de Bordes *et al.* (2020) puis dans celle de Adjou *et al.* (2023). Il s'agit d'un sous-type décrit également en France chez des Hommes depuis 2020, chez des enfants en Iran et impliqué dans des infections sporadiques en Australie, au Danemark et au Canada, et retrouvé fréquemment chez les bovins en France (Mammeri *et al.*, 2019 ; Bordes *et al.*, 2020 ; Costa *et al.*, 2020). Le sous-type IlaA15G2R1 est un des plus courants chez les ruminants et les humains, et est fréquemment mis en évidence chez ces espèces à travers le monde, et même en France où il a été rapporté comme le sous-type infectieux principal (28 % des infections) dans l'étude menée par Costa *et al.* (2020). Il est d'ailleurs suspecté d'être « hypertransmissible », ce qui pourrait expliquer sa répartition mondiale (Feng *et al.*, 2018) et souvent la conséquence de contacts avec des animaux (Costa *et al.*, 2020), ce qui montre l'importance des animaux, et donc par conséquent des petits ruminants en tant que réservoir de ce sous-type zoonotique (Costa *et al.*, 2020).

On voit donc au travers de ces études que les espèces retrouvées chez les ovins sont principalement des espèces zoonotiques, ce qui suggère fortement que les ovins et notamment les agneaux et les mères en période *péri-partum*, constituent un réservoir non négligeable d'espèces zoonotiques, qu'ils soient symptomatiques ou non (Mammeri *et al.*, 2019 ; Bordes *et al.*, 2020 ; Adjou *et al.*, 2023). *C. parvum* est l'espèce majeure mise en évidence dans ces études en France, ce qui concorde avec la prévalence de cette espèce chez l'espèce humaine, puisque celle-ci a été mise en évidence en France dans 72 % des cas (Costa *et al.*, 2020). Dans l'étude de 2023, on remarque également un zonage géographique de certaines sous-espèces de *C. parvum* moins fréquentes, avec par exemple le sous-type IldA18G1R1 seulement retrouvé dans le Sud-Ouest, zone de forte densité d'élevages ovins comme on le voit sur la figure 13 (Adjou *et al.*, 2023).



**Figure 13 : Répartition du cheptel ovin en France classé par région et basé sur le nombre de saillies de brebis et agnelles en 2022 (1000 têtes) (Institut de l'Élevage, 2023)**

Des études avec des échantillons plus grands sur des zones plus étendues seraient intéressantes pour avoir des données plus importantes sur la répartition des espèces de cryptosporidies en France.

## B. Au niveau Européen

### a. Chez les caprins

Des méta-analyses existent à l'échelle mondiale concernant le regroupement d'études menées sur les caprins et la prévalence de l'infection dans les différents pays. Au niveau européen, on peut voir d'après le tableau 6 adapté de l'étude d'Utaaker *et al.* (2021), que *C. parvum*, *C. xiaoi* et *C. ubiquitum* sont trois espèces retrouvées en Europe.

**Tableau 6 : Comparaison des études menées chez les caprins en Europe (adapté d'après Utaaker et al., 2021)**

Région	Classe d'âge	Prévalence	Espèces	Génotypes de <i>C. parvum</i>	Génotypes de <i>C. ubiquitum</i>	Source
<b>Espagne</b>	Chevreaux	40 % (2/5)	<i>C. xiaoi</i> (2)	/	/	(Díaz et al., 2010)
	Chevreaux	55,9 % (66/118)	<i>C. parvum</i> (61) <i>C. xiaoi</i> (5)	IlaA15G2R1 (38), IlaA16G3R1 (11), IlaA13G1R1 (5), IlaA14G2R1 (1), IldA17G1 (3)	/	(Díaz et al., 2015)
	Post-sevrage	4,8 % (3/63)	<i>C. xiaoi</i> (1) <i>C. ubiquitum</i> (1) <i>C. parvum</i> (1)	IlaA13G1R1 (2), IlaA17G1 (2)	XIIa (3)	(Díaz et al., 2018)
	Adultes	6,4 % (11/171)	<i>C. xiaoi</i> (4) <i>C. ubiquitum</i> (4) <i>C. parvum</i> (2)			
<b>Pologne</b>	Chevreaux	37,1 % (39/105)	<i>C. xiaoi</i> (33) <i>C. parvum</i> (1)	IldA23G1 (1)	/	(Kaupke et al., 2017)
<b>Grèce</b>	Chevreaux	27,7 % (41/148)	<i>C. parvum</i> (16) <i>C. xiaoi</i> (1)	IlaA14G2R1 (1), IlaA15G2R1 (2), IlaA20G1R1 (2), IldA15G1 (8), IldA23G1 (2), IldA14G2 (1)	/	(Papanikolopoulou et al., 2018)
	Chevreaux	7,1 % (18/255)	<i>C. xiaoi</i> (7) <i>C. ubiquitum</i> (5) <i>C. parvum</i> (2)	IldA4 (2)	/	(Tzanidakis et al., 2014)
<b>Turquie</b>	Chevreaux	100 % (9/9)	<i>C. parvum</i> (9)	IlaA13G2R1 (3), IlaA15G1R1 (2), IldA18G1 (1), IldA22G1 (2)	/	(Taylan-Ozkan et al., 2016)
	Chevreaux	13,4 % (2/15)	<i>C. parvum</i> (2)	IlaA14G1R1 (1), IlaA13G2R1 (1)	/	(Kabir et al., 2020)
<b>Roumanie</b>	Chevreaux	24 % (99/412)	Non testé	Non testé	/	(Bejan, 2009)
<b>République -Tchèque</b>	Chevreaux	7,69 % (2/26)	Non testé	Non testé	/	(Strnadová et al., 2008)
<b>Belgique</b>	Chevreaux	9,5 % (14/148)	<i>C. parvum</i> (11)	IldA22G1 (8) IldA15G2R1 (3)	/	(Geurden et al., 2008)
<b>Serbie</b>	Chevreaux	31,8 % (28/88)	Non testé	Non testé	/	(Mišić et al., 2006)

<b>Chypre</b>	Tous les âges	50 % (5/10)	<i>C. parvum</i> (5)	IlaA15G1R1 (5)	/	(Schou <i>et al.</i> , 2022)
<b>Portugal</b>	Tous les âges	12,7 % (8/63)	<i>C. xiaoi</i> (6) <i>C. parvum</i> (1) <i>C. ubiquitum</i> (1)	/	/	(Gomes-Gonçalves <i>et al.</i> , 2023)
<b>Total :</b>			<i>C. parvum</i> (105) <i>C. xiaoi</i> (53) <i>C. ubiquitum</i> (10)	Famille Ila (71) Famille IId (31)		

La majorité des études menées à l'échelle européenne sur les caprins l'ont été sur des chevreaux, sauf en Espagne, où toutes les classes d'âge ont été étudiées (avant/après sevrage et adultes) (Díaz *et al.*, 2010, 2015, 2018). Il ressort de ces études que l'espèce majoritaire en Europe est *C. parvum*, représentant plus de 63 % des espèces identifiées, suivie de *C. xiaoi* représentant environ 31 % des cas, puis *C. ubiquitum* représentant environ 6 % des cas de cryptosporidiose.

Bien que *C. parvum* soit l'espèce majoritaire chez les chevreaux, notamment en Espagne (Díaz *et al.*, 2015), mais également dans une majorité d'autres pays, on remarque que dès le sevrage et chez les animaux adultes elle est moins voire sous représentée par rapport à *C. xiaoi* et *C. ubiquitum* (Díaz *et al.*, 2018), deux espèces fréquemment retrouvées chez les adultes (notamment asymptomatiques) à travers le monde. A l'échelle du pays, on remarque que la Pologne présente une majorité d'infections à *C. xiaoi* (97 % des infections), et une minorité à *C. parvum* (Kaupke *et al.*, 2017), comme c'est le cas également pour le Portugal (Gomes-Gonçalves *et al.*, 2023).

La famille Ila de *C. parvum* est la plus représentée en Europe à hauteur de 70 % des cas rapportés, contre 30 % pour la famille IId. A l'échelle des pays, on remarque que la Belgique ainsi que la Pologne ne présentent cependant que des infections à *C. parvum* de la famille IId (Geurden *et al.*, 2008 ; Kaupke *et al.*, 2017), et qu'elle est également très majoritaire en Grèce (Tzanidakis *et al.*, 2014 ; Papanikolopoulou *et al.*, 2018).

### **b. Chez les ovins**

On remarque donc, sur le tableau 7, qu'en Europe il y a une prédominance importante de *C. parvum* par rapport aux autres espèces, bien que *C. xiaoi* et *C. ubiquitum* restent bien représentées.

**Tableau 7 : Comparaison des études menées chez les ovins en Europe**

Région	Classe d'âge	Prévalence	Espèces	Génotypes de <i>C. parvum</i>	Génotype de <i>C. ubiquitum</i>	Source
Royaume-uni	Agneaux	91,7 % (33/36)	<i>C. parvum</i> (28), <i>C. xiaoi</i> (4), <i>C. ubiquitum</i> (1)	/	/	(Mueller-Doblies et al., 2008)
	Adultes	14,7 % (27/185)	<i>C. parvum</i> (24), <i>C. xiaoi</i> (3)			
	Tous les âges	39,6 % (103/260)	<i>C. parvum</i> (11)	<i>IlaA17G1R1</i> (9), <i>IlaA15G2R1</i> (1), <i>IlaA17G2R1</i> (1)	/	(Smith et al., 2010)
	Tous les âges	240 positifs	<i>C. xiaoi</i> (32), <i>C. hominis</i> (29), <i>C. parvum</i> (23), <i>C. ubiquitum</i> (17), mixtes (139)	/	/	(Connelly et al., 2013)
Irlande	Tous les âges	104 positifs	<i>C. xiaoi</i> (28), <i>C. parvum</i> (14), <i>C. ubiquitum</i> (7), <i>C. ryanae</i> (9), <i>C. bovis</i> (1)	/	/	(Mirhashemi et al., 2016)
Belgique	Agneaux	13,1 % (18/137)	<i>C. ubiquitum</i> (9), <i>C. parvum</i> (1)	/		(Geurden et al., 2008)
Norvège	Agneaux	3,8 % (42/1095)	<i>C. ubiquitum</i> (35), <i>C. parvum</i> (7)	/	/	(Robertson et al., 2010)
Pologne	Agneaux	20 % (2/10)	<i>C. parvum</i> (2)	/	/	(Majewska et al., 2000)
	Agneaux	19,2 % (45/234)	<i>C. xiaoi</i> (33), <i>C. bovis</i> (9), <i>C. ubiquitum</i> (3), <i>C. parvum</i> (2), <i>C. hominis</i> (1)	<i>IlaA17G1R1</i> (1)	/	(Kaupke et al., 2017)
Italie	Agneaux	24,2 % (26/149)	<i>C. parvum</i> (26)	/	/	(Paoletti et al., 2009)
	Agneaux	1,1 % (5/450)	<i>C. parvum</i> (5)	/	/	(Cacciò et al., 2013)
	Agneaux et adultes	10,1 % (92/915)	<i>C. parvum</i> (11), <i>C. ubiquitum</i> (4)	<i>IlaA15G2R1</i> (5), <i>IlaA20G1</i> (1)	<i>XIla</i> (4)	(Dessi et al., 2020)
Espagne	Agneaux	84,6 % (22/26)	<i>C. parvum</i> (18)	/	/	(Castro-Hermida et al., 2011)
	Adultes	75 % (12/16)	<i>C. parvum</i> (9)			
	Agneaux	137 positifs	<i>C. parvum</i> (137)	/	/	(Quilez et al., 2008)
	Agneaux	14 positifs	<i>C. parvum</i> (10)	<i>IlaA16G3R1</i> (7), <i>IlaA15G2R1</i> (3)	/	(Díaz et al., 2010)

	Agneaux	25,1 % (43/171)	<i>C. parvum</i> (32), <i>C. ubiquitum</i> (11)	<i>IlaA15G2R1</i> (16), <i>IlaA16G3R1</i> (8), <i>IlaA13G1R1</i> (1), <i>IlaA14G2R1</i> (1)	/	(Díaz et al., 2015)
	Post-sevrage	6 % (5/84)	<i>C. xiaoi</i> (2), <i>C. parvum</i> (3)	<i>IlaA15G2R1</i> (6), <i>IlaA14G2R1</i> (2)	<i>XIIa</i> (1)	(Díaz et al., 2018)
	Adultes	5,8 % (14/240)	<i>C. parvum</i> (10), <i>C. ubiquitum</i> (1), <i>C. xiaoi</i> (1)			
Grèce	Agneaux	5,1 % (22/429)	<i>C. parvum</i> (7), <i>C. ubiquitum</i> (3)	<i>IIdA4</i> (7)	/	(Tzanidakis et al., 2014)
	Agneaux	29,5 % (39/132)	<i>C. parvum</i> (16)	<i>IlaA15G2R1</i> (4), <i>IlaA20G1R1</i> (5), <i>IIdA16G1</i> (3), <i>IIdA15G1</i> (1)	/	(Papanikolopoulou et al., 2018)
Roumanie	Agneaux	13,7 % (24/175)	<i>C. parvum</i> (20), <i>C. ubiquitum</i> (2), <i>C. xiaoi</i> (2)	/	/	(Imre et al., 2013)
Turquie	Agneaux	19,4 % (13/67)	<i>C. parvum</i> (13)	<i>IlaA13G2R1</i> (3), <i>IlaA15G1R1</i> (3), <i>IlaA11G2R1</i> (1), <i>IlaA12G3R1</i> (1), <i>IlaA14G3R1</i> (1), <i>IlaA13G4R1</i> (1)	/	(Kabir et al., 2020)
	Adultes	3,6 % (18/500)	<i>C. parvum</i> (7) <i>C. andersoni</i> (1) <i>C. ryanae</i> (1)	/	/	(Çelik et al., 2023)
Chypre	Tous les âges	28,1 % (9/32)	<i>C. xiaoi</i> (5) <i>C. ubiquitum</i> (3) <i>C. parvum</i> (1)	/	<i>XIIa</i> (3)	(Schou et al., 2022)
Total :			<i>C. parvum</i> (436) <i>C. xiaoi</i> (105) <i>C. ubiquitum</i> (93) <i>C. bovis</i> (10) <i>C. hominis</i> (1) <i>C. ryanae</i> (10) <i>C. andersoni</i> (1)	<i>Famille Ila</i> (80) <i>Famille IId</i> (12)		

*C. parvum* est l'espèce majoritaire globalement en Europe, mais pas dans tous les pays, comme on peut le voir en Pologne, Norvège, Belgique et en Irlande, où *C. xiaoi* et *C. ubiquitum* sont très représentés. *C. parvum* représente 66 % des espèces identifiées en Europe, *C. xiaoi* 16 % et *C. ubiquitum* 14 %. Des sous-types des familles Ila et IId de *C. parvum* ont été identifiés, avec une majorité de sous-types Ila (87 %) et une prédominance de IlaA15G2R1 en Europe, comme ce fut le



cas en France au-dessus (Chen *et al.*, 2022). Les sous-types de la famille IId retrouvés en Europe semblent plus diversifiés que ceux retrouvés en France, et surtout différents, sauf pour le sous-type IIdA15G1 qui a également été mis en évidence en France (Bordes *et al.*, 2020). L'Espagne, où *C. parvum* est très largement majoritaire, est le pays où la diversité des sous-types était la plus grande, avec une prédominance du sous-type IlaA15G2R1, suivi par le sous-type IlaA16G3R1, dont on a vu leurs implications chez l'Homme précédemment, puisqu'ils ont tous deux été retrouvés en France (Díaz *et al.*, 2010, 2015). Le sous-type IlaA17G1R1 est un sous-type très majoritaire au Royaume-Uni, et est également retrouvé en Pologne (Smith *et al.*, 2010 ; Kaupke *et al.*, 2017). Ce dernier n'a pas été retrouvé chez les petits ruminants en France, mais l'a déjà été chez des veaux (Mammeri *et al.*, 2019).

*C. ubiquitum*, bien que non majoritaire en Europe reste une espèce fréquemment retrouvée au travers des études en Europe chez les ovins. Il ressort de ces études que la famille XIIa est la plus représentée en Europe (Chen *et al.*, 2022).

*C. xiaoi*, espèce considérée comme peu zoonotique et plutôt spécifique des petits ruminants (bien que des infections chez l'Homme ont été rapportées), n'est pas retrouvée dans tous les pays européens, mais semble circuler en Espagne, Pologne, Irlande et au Royaume-Uni, quelle que soit la classe d'âge des animaux étudiés.

Pour résumer, on voit qu'au niveau européen, la prévalence moyenne est d'environ 20 % (Chen *et al.*, 2022), avec des infections majoritairement à *C. parvum*, mais que *C. ubiquitum* et *C. xiaoi* sont des espèces qui restent malgré tout fréquentes. Les familles Ila et IId sont toutes les deux retrouvées, comme en France, avec une prévalence plus élevée pour la famille Ila. Le sous-type d'importance majeure IlaA15G2R1, de par son hypertransmissibilité zoonotique (Feng *et al.*, 2018) circule de façon majoritaire en Europe également (Chen *et al.*, 2022). L'Italie et la Grèce sont les deux seuls pays (avec la France) à présenter des sous-types de la famille IId, ce qui semble marquer un zonage plutôt vers le sud de cette famille, alors que le sous-type IlaA17G1R1 semble être plutôt localisé vers les pays du nord de l'Europe.

**On peut donc s'apercevoir au travers de ces études, qu'une majorité d'espèces zoonotiques circulent en Europe, avec une prévalence qui est plus importante chez les agneaux que chez les brebis. Les petits ruminants constituent donc un réservoir de sous-types à caractères zoonotiques en Europe.**

## **C. La cryptosporidiose au niveau mondial**

### **a. Chez les caprins**

Les caprins, à travers le monde, sont concentrés essentiellement en Asie et en Afrique (notamment central), avec environ 1 milliard de caprins dans le monde en 2016 (selon l'institut de l'élevage). Le cheptel mondial est détenu à 57 % par l'Asie (réparti entre la Chine et l'Inde principalement), et à 37 % par l'Afrique. L'Europe ne représente que 2 % du cheptel mondial, selon l'institut de l'élevage en 2018.

Nous allons maintenant voir, parmi ces différents pays et continents, la prévalence et la répartition globale des différentes espèces et sous-types de *Cryptosporidium* chez les caprins, en se basant sur les études réunies dans le tableau 8.

- Asie :

De nombreuses études existent en Asie, et notamment en Chine, et en Inde, principaux pays producteurs de caprins. Il ressort que *C. xiaoi* est l'espèce prédominante, notamment en Chine, où elle est représentée dans toutes les catégories d'âge et parfois très supérieurement aux autres espèces (Peng *et al.*, 2016) (voir aussi tableau 7). *C. parvum* est la seconde espèce la plus représentée, minoritaire en Chine, mais majoritaire dans la majorité des autres pays asiatiques, comme l'Inde, le Koweït, la Malaisie, ou la Corée (Maurya *et al.*, 2013 ; Rakesh *et al.*, 2014 ; Mat Yusof *et al.*, 2017 ; Utaaker *et al.*, 2018 ; Majeed *et al.*, 2018 ; Kim *et al.*, 2023). Les principaux sous-types rencontrés sont ceux de la famille IId, très représentée en Chine notamment, avec le sous-type IIdA19G1 majoritairement (Mi *et al.*, 2014 ; Li *et al.*, 2019 ; Yang *et al.*, 2023) ainsi que le sous-type IIdA20G1 retrouvé au Koweït (Majeed *et al.*, 2018). Ce dernier a été également identifié dans ce pays, ainsi qu'en Italie chez les ovins (Dessi *et al.*, 2020). En Corée, la famille IId est également majoritaire avec les sous-types IIdA15G1 et IIdA16G1 (Kim *et al.*, 2023), dont le premier avait également été retrouvé chez des ovins français (Bordes *et al.*, 2020). Quelques sous-types de la famille IIa circulent également, et notamment le sous-type d'intérêt mondial IIaA15G2R1 retrouvé en Chine et réputé pour son aspect très zoonotique (Mi *et al.*, 2014). *C. ubiquitum*, famille XIIa, est une espèce retrouvée également, mais à moindre mesure.

On remarque donc que l'Asie présente des sous-types de *C. parvum* zoonotiques, dont certains sont parfois retrouvés en France ou dans certains pays Européens. Etant donné la densité d'élevages de caprins en Chine notamment, il est probable que certains sous-types zoonotiques proviennent de ce continent.

- Océanie :

Il semblerait que *C. xiaoi* soit l'espèce majoritaire en Océanie, suivie par *C. ubiquitum* et *C. parvum* dans une moindre mesure (Koinari *et al.*, 2014 ; Al-Habsi *et al.*, 2017). Les sous-types identifiés sous tous les deux de la famille IIa. Le sous-type IIaA17G2R1 est un sous-type qui a également été identifié chez les caprins et ovin de Chine (Mi *et al.*, 2018), du Royaume-Uni (Smith *et al.*, 2010) ainsi qu'en France sur des ovins (Adjou *et al.*, 2023).

**Cependant, les études sur les caprins sont peu nombreuses, ce qui peut être lié au fait que l'Océanie, et notamment l'Australie, possède beaucoup plus d'ovins que de caprins.**

- Afrique :

Il ressort des études menées en Afrique, que *C. xiaoi* semble être l'espèce dominante, retrouvée majoritairement en Tanzanie, au Ghana ainsi qu'en Algérie (Parsons *et al.*, 2015 ; Squire *et al.*, 2017 ; Baroudi *et al.*, 2018). *C. ubiquitum* et *C. parvum* semblent y être très peu prévalentes, *C. parvum* n'étant présent qu'au Ghana (Squire *et al.*, 2017). L'unique sous-type identifié de *C. parvum* chez les caprins l'a été comme appartenant à la famille IIc, ce qui est plutôt rare. Ce sous-type, IIcA5G3q, a également été identifié chez des humains dans ce pays (Squire *et al.*, 2017).

- Amérique du Nord et Amérique du Sud :

Très peu d'études ont été réalisées en Amérique du Nord et en Amérique du Sud. La seule espèce ayant été identifiée est *C. ubiquitum*, au Pérou (Xiao, 2009). Les autres n'ont pas permis l'identification précise de *Cryptosporidium* spp., malgré des prévalences pouvant aller jusqu'à 72 % (Romero-Salas *et al.*, 2016).

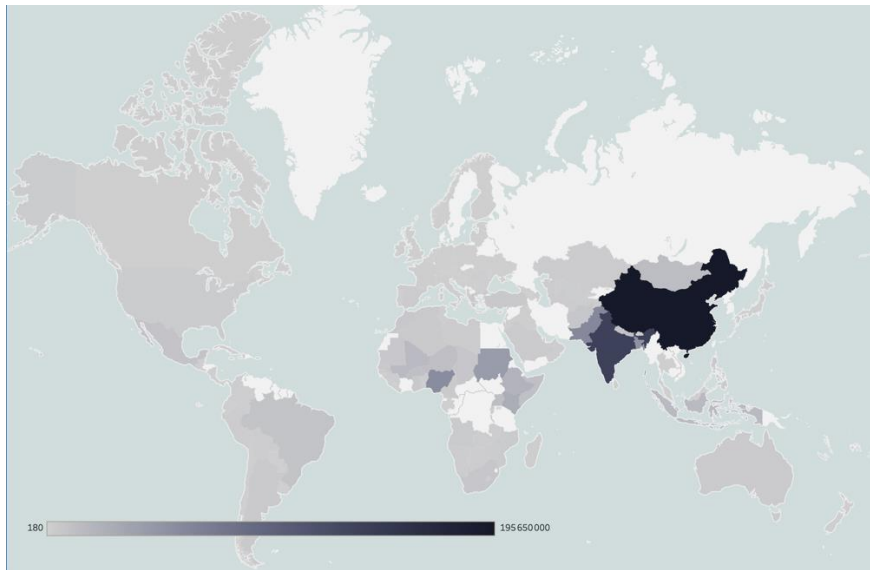
**Tableau 8 : Comparaison des études menées chez les caprins dans le monde (adapté d'après Utaaker *et al.*, 2021)**

Région	Classe d'âge	Prévalence	Espèces	Génotypes de <i>C.parvum</i>	Génotypes de <i>C.ubiquitum</i>	Source
<b>Asie</b>						
<b>Jordanie</b>	Tous les âges	3,9 % (2/51)	<i>C. xiaoi</i> (2)	/	/	(Hijawi <i>et al.</i> , 2016)
<b>Koweït</b>	Tous les âges	7,2 % (16/222)	<i>C. parvum</i> (7), <i>C. ubiquitous</i> (2), <i>C. xiaoi</i> (1)	IIdA20G1 (7)	XIIa (2)	(Majeed <i>et al.</i> , 2018)
<b>Chine</b>	Pré-sevrage	20 % (11/55)	<i>C. xiaoi</i> (6), <i>C. parvum</i> (5)	IIdA19G1 (8), IIaA14G2R1 (1), IIaA15G1R1 (1), IIaA15G2R1 (1), IIaA17G2R1 (1)	XIIa (10)	(Mi <i>et al.</i> , 2014)
	Post-sevrage	15 % (34/227)	<i>C. xiaoi</i> (22), <i>C. ubiquitous</i> (8), <i>C. parvum</i> (4)			
	Jeunes chèvres	7,5 % (23/306)	<i>C. xiaoi</i> (17), <i>C. parvum</i> (5), <i>C. ubiquitous</i> (1)			
	Adultes	6,3 % (1/16)	<i>C. ubiquitous</i> (1)			
	Chevreaux	46,8 % (96/205)	<i>C. xiaoi</i> (89), <i>C. parvum</i> (6), <i>C. ubiquitous</i> (1)	/	/	(Peng <i>et al.</i> , 2016)
	Adultes	3,2 % (8/69)	<i>C. xiaoi</i> (5), <i>C. parvum</i> (2), <i>C. ubiquitous</i> (1)	/	/	
	Pré-sevrage	7,4 % (17/229)	<i>C. ubiquitous</i> (9), <i>C. andersoni</i> (5), <i>C. xiaoi</i> (3)	/	/	(Wang <i>et al.</i> , 2014)
	Post-sevrage	3 % (12/393)	<i>C. andersoni</i> (8), <i>C. ubiquitous</i> (4)	/	/	
	Adultes	1,9 % (7/368)	<i>C. ubiquitous</i> (6), <i>C. andersoni</i> (1)	/	/	
	Gestantes	3,4 % (6/174)	<i>C. ubiquitous</i> (3), <i>C. andersoni</i> (2), <i>C. xiaoi</i> (1)	/	/	
	Post mise-bas	1,9 % (2/101)	<i>C. ubiquitous</i> (2)	/	/	
	Adultes	4,7 % (16/342)	<i>C. xiaoi</i> (11), <i>C. suis</i> (5)	/	/	(Zhong <i>et al.</i> , 2018)
Tous les âges	8,7 % (68/781)	<i>C. parvum</i> (68)	IIdA19G1 (54)	/	(Li <i>et al.</i> , 2019)	

	Tous les âges	18 % (55/305)	<i>C. muris</i> (40), <i>C. xiaoi</i> (15)	/	/	(Zhang <i>et al.</i> , 2020)
	Chevreaux	37,6 % (76/202)	<i>C. parvum</i> (41) <i>C. xiaoi</i> (35)	IldA19G1 (37) IldA19G2 (1)	/	(Yang <i>et al.</i> , 2023)
	Tous les âges	2,3 % (8/352)	<i>C. xiaoi</i> (5) <i>C. ubiquitum</i> (3) <i>C. andersoni</i> (1)	/	/	(Wang <i>et al.</i> , 2022)
			<i>C. xiaoi</i> = 209 <i>C. parvum</i> = 135 <i>C. ubiquitum</i> = 76			
<b>Iran</b>	Tous les âges	2 % (2/100)	<i>C. xiaoi</i> (2)	/	/	(Firoozi <i>et al.</i> , 2019)
<b>Inde</b>	Adultes	0,4 % (1/207)	<i>C. ubiquitum</i> (1)	/	/	(Utaaker <i>et al.</i> , 2018)
	>3 mois	3,4 % (4/116)	<i>C. parvum</i> (4)	/	/	(Maurya <i>et al.</i> , 2013)
	>3 mois	3,5 % (2/57)	<i>C. parvum</i> (2)	/	/	(Rakesh <i>et al.</i> , 2014)
<b>Malaisie</b>	Non renseigné	43,3 % (207/478)	<i>C. parvum</i> (207)	/	/	(Mat Yusof <i>et al.</i> , 2017)
<b>Corée du sud</b>	Tous les âges	53,8 % (35/65)	<i>C. parvum</i> (28) <i>C. xiaoi</i> (7)	IlaA18G3R1 IldA15G1 IldA16G1	/	(Kim <i>et al.</i> , 2023)
<b>Océanie</b>						
<b>Australie</b>	Tous les âges	27,2 % (34/125)	<i>C. xiaoi</i> (17), <i>C. ubiquitum</i> (8), <i>C. parvum</i> (4)	IlaA17G4R1 (3), IlaA17G2R1 (1)	/	(Al-Habsi <i>et al.</i> , 2017)
<b>Papouasie Nouvelle Guinée</b>	Tous les âges	4,4 % (10/228)	<i>C. hominis</i> (6), <i>C. parvum</i> (2), <i>C. xiaoi</i> (1), <i>rat genotype II</i> (1)	/	/	(Koinari <i>et al.</i> , 2014)
<b>Afrique</b>						
<b>Algérie</b>	Agneaux	8,7 % (8/92)	<i>C. xiaoi</i> (6), <i>C. ubiquitum</i> (2)	/	XIIa (2)	(Baroudi <i>et al.</i> , 2018)
<b>Tanzanie</b>	Tous les âges	8,9 % (5/56)	<i>C. xiaoi</i> (5)	/	/	(Parsons <i>et al.</i> , 2015)
<b>Ghana</b>	Tous les âges	33,3 % (95/282)	<i>C. xiaoi</i> (20), <i>C. parvum</i> (1), <i>C. baileyi</i> (1)	IlcA5G3q (1)	/	(Squire <i>et al.</i> , 2017)

<b>Mozambique</b>	Non renseigné	0 % (0/60)	/	/	/	(Miambo <i>et al.</i> , 2019)
<b>Niger</b>	Tous les âges	28,9 % (28/98)	/	/	/	(Akinkuotu <i>et al.</i> , 2016)
	Pré-sevrage	83,3 % (30/36)	/	/	/	(Akinkuotu et Fagbemi, 2014)
<b>Zambie</b>	Non renseigné	1,5 % (1/17)	/	/	/	(Siwila <i>et al.</i> , 2013)
<b>Kenya</b>	Tous les âges	4,5 % (4/88)	<i>C. baileyi</i> (1) <i>C. ubiquitum</i> (1) <i>C. xiaoi</i> (1)	/	/	(Essendi <i>et al.</i> , 2022)
<b>Ethiopie</b>	Chevreaux	4 % (10/250)	<i>C. ubiquitum</i> (1) <i>C. ryanae</i> (1)	/	/	(Kifleyohannes <i>et al.</i> , 2022)
<b>Amérique du Nord</b>						
<b>Grenade</b>	Tous les âges	22,2 % (45/202)	Non testé	/	/	(Chikweto <i>et al.</i> , 2019)
<b>Mexique</b>	Tous les âges	72,5 % (58/80)	Non testé	/	/	(Romero-Salas <i>et al.</i> , 2016)
<b>Amérique du Sud</b>						
<b>Brésil</b>	Tous les âges	4,7 % (5/105)	Non testé	/	/	(Bomfim <i>et al.</i> , 2005)
<b>Pérou</b>	Non renseigné	2 % (8/402)	<i>C. ubiquitum</i>	/	/	(Xiao, 2009)

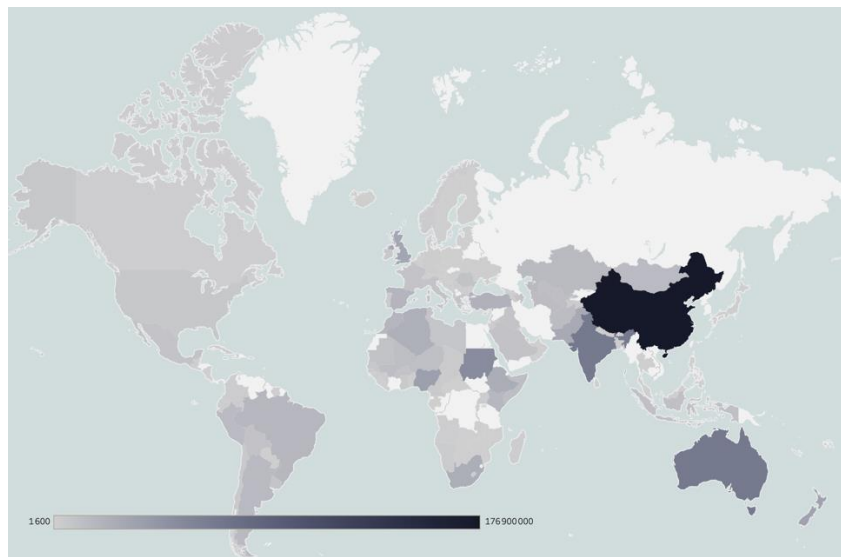
On voit donc au travers de ces résultats, résumés dans le tableau 8, que la plupart des études menées l'ont été en Asie, zone où l'élevage de caprin est très concentrée, comme on le voit sur la figure 14. Ces résultats montrent une prédominance de *C. xiaoi* en Asie, avec cependant une prévalence assez forte de *C. parvum* et la présence notamment de sous-types zoonotiques, également retrouvés en Europe (voire en France). Les études sur les caprins sont moins nombreuses que celles chez les ovins, il manque donc encore des données pour pouvoir conclure réellement sur la circulation de *C. parvum* chez les caprins, notamment en Afrique (où sont concentrés 37 % des caprins).



**Figure 14 : Répartition du cheptel caprin mondial en 2024 à partir de données issues de la FAO (Livestock Data, 2024)**

***b. Chez les ovins***

Pour fournir une analyse de ces données épidémiologiques sur les sous-types et familles de *Cryptosporidium* rencontrées chez les moutons à travers le monde (Europe non incluse), nous allons organiser l'information par continents, et résumer les informations du tableau 9, tout en considérant la répartition mondiale du cheptel ovin grâce à la figure 15.



**Figure 15 : Répartition du cheptel ovin mondial en 2024 à partir de données issues de la FAO (Livestock Data, 2024)**

- Amérique du Nord :

En Amérique du Nord et notamment aux Etats-Unis, *C. ubiquitum* est prédominant sur la côte Est, avec une forte présence du sous-genre famille XIIa, alors que *C. xiaoi* l'est à contrario sur la côte Ouest, en Californie (Santín *et al.*, 2007 ; Li *et al.*, 2022). Cependant, au Groenland, bien que le nombre d'animaux étudiés soit faible, il semblerait que *C. parvum* soit l'espèce majoritaire (Berg *et al.*, 2021).

- Amérique du Sud :

En Amérique du Sud, les seules études réalisées l'ont été au Brésil, et ont rapporté une prédominance de *C. ubiquitum* globalement, espèce qui l'était également à l'Est des Etats-Unis (Fiuza *et al.*, 2011 ; Paz e Silva *et al.*, 2014). Cependant, une étude plus récente a mis pour la première fois en évidence *C. andersoni* et *C. xiaoi* au Brésil (Holsback *et al.*, 2023), sans mettre en évidence *C. ubiquitum*, considérée alors l'espèce la plus présente. Ceci peut s'expliquer soit par l'émergence de nouvelles espèces (puisque la dernière étude remontait à 9 ans auparavant), soit par les transports ou alors via des échanges avec d'autres espèces, notamment bovines (Holsback *et al.*, 2023).

- Asie :

L'Asie présente une grande diversité de *Cryptosporidium* spp., avec des sous-types variés selon les régions. En Chine, les études sont nombreuses, et ont montré une large prévalence de *C. xiaoi* par rapport aux autres espèces, suivie par *C. ubiquitum* et *C. parvum* dans une moindre mesure. Cependant, les sous-types mis en évidence chez *C. parvum* étaient principalement des sous-types de la famille IId, IIdA15G1 et IIdA19G1 notamment, retrouvés en France et en Grèce également pour le premier (Mi *et al.*, 2018 ; Papanikolopoulou *et al.*, 2018 ; Qi *et al.*, 2019 ; Bordes *et al.*, 2020 ; Wang *et al.*, 2023). Parmi les quelques sous-types de la famille IIa, le majoritaire était le sous-type hypertransmissible IIaA15G2R1 (Ye *et al.*, 2013 ; Mi *et al.*, 2018). Pour le reste de l'Asie, il semblerait que le Koweït présente une plus importante proportion de *C. parvum*, mais comme pour la Chine, une majorité de sous-types IId et notamment IIdA20G1 (Majeed *et al.*, 2018).

**Pour résumer, il y a donc une forte prédominance de *C. xiaoi* en Asie, chez les adultes et les agneaux, suivie par *C. ubiquitum* puis *C. parvum*, très largement moins représenté mais dont la diversité de sous-types zoonotiques rend sa présence importante.**

- Afrique :

En Afrique, la distribution de *Cryptosporidium* spp. chez les moutons est très diversifiée. Les études rapportent la présence de *C. xiaoi*, comme espèce majoritaire, voire seule espèce, à Madagascar, au Ghana, en Egypte, en Tanzanie, en Jordanie et en Tunisie, donc dans une majorité des pays étudiés (Soltane *et al.*, 2007 ; Mahfouz *et al.*, 2014 ; Parsons *et al.*, 2015 ; Hijjawi *et al.*, 2016 ; Squire *et al.*, 2017 ; Krumkamp *et al.*, 2022). Cependant, *C. parvum* est très présent également, mais dans un nombre plus réduit de pays, comme l'Algérie, où il circule très largement avec une incidence pouvant aller jusqu'à presque 59 % (Dahmani *et al.*, 2020), ainsi qu'au Kenya ou en Jordanie. Les sous-types identifiés sont divers, avec la présence de la famille IId, majoritaire en Algérie avec le sous-type IIdA16G1 (Sahraoui *et al.*, 2019) et de la famille IIa, majoritaire en Jordanie avec les sous-types IIaA19G2R1 et IIaA16G1R1 (Hijjawi *et al.*, 2016). On constate également la présence de *C. ubiquitum*, dans une moindre mesure, qui constitue l'espèce majoritaire en Ethiopie et au Kenya (Wegayehu *et al.*, 2017 ; Essendi *et al.*, 2022).

On constate donc que le continent Africain présente une réelle diversité d'espèces et sous-types, mais que ceux-ci, et notamment pour l'Algérie et la Jordanie, constituent un réservoir non négligeable de sous-types à potentiel zoonotique.

- Océanie :

En Océanie et notamment en Australie, où les études sont nombreuses et à très large échelle, *C. xiaoi* et *C. ubiquitum* sont les espèces les plus courantes. Les sous-types spécifiques n'ont pas été aussi largement étudiés, mais les données disponibles suggèrent une prédominance de *C. xiaoi*. Les prévalences sont hautes, allant de 16 % jusqu'à presque 60 % chez les agneaux (Yang *et al.*, 2009 ; Sweeny *et al.*, 2012). *C. parvum* est en 3ème position, avec peu d'analyse des sous-génotypes puisque les études avaient été réalisées avant le développement de la biologie moléculaire de ces dernières années. Cependant, il semblerait que la famille IId, et notamment IIdA20G1 soit le sous-type le plus courant, seul identifié ici, et qui l'était également en Italie et au Koweït (Sweeny *et al.*, 2011).

**Tableau 9 : Comparaison des études menées chez les ovins dans le monde**

Région	Classe d'âge	Prévalence	Espèces	Génotypes de <i>C. parvum</i>	Génotypes de <i>C. ubiquitum</i>	Source
<b>Asie</b>						
Chine	Agneaux	6,9 % (66/963)	<i>C. ubiquitum</i> (62), <i>C. xiaoi</i> (4)	/	/	(Wang <i>et al.</i> , 2010)
	Adultes	2,2 % (16/738)	<i>C. ubiquitum</i> (12), <i>C. andersoni</i> (4)	/	/	
	Agneaux	22,2 % (36/162)	<i>C. xiaoi</i> (21), <i>C. ubiquitum</i> (14), <i>C. parvum</i> (1)	IlaA15G2R1 (1)	/	(Ye <i>et al.</i> , 2013)
	Brebis	6,1 % (13/213)	<i>C. xiaoi</i> (10), <i>C. ubiquitum</i> (3)	/	/	
	Adultes	14,6 % (31/213)	<i>C. ubiquitum</i> (4)	/	/	(Shen <i>et al.</i> , 2011)
	Agneaux	42,9 % (6/14)	<i>C. xiaoi</i> (3), <i>C. ubiquitum</i> (3)	/	/	(Li <i>et al.</i> , 2016)
	Brebis	11 % (37/336)	<i>C. xiaoi</i> (36), <i>C. ubiquitum</i> (1)	/	/	
	Pré-sevrage	28,2 % (108/383)	<i>C. xiaoi</i> (68), <i>C. ubiquitum</i> (32), <i>C. parvum</i> (8)	IlaA15G2R1 (5), IlaA17G2R1 (1), IIdA19G1 (2), IIdA18G1 (1),	XIIa (55)	(Mi <i>et al.</i> , 2018)
	Post-sevrage	34,6 % (116/335)	<i>C. xiaoi</i> (87), <i>C. ubiquitum</i> (26), <i>C. parvum</i> (3)			
	Adultes	22,4 % (71/317)	<i>C. xiaoi</i> (61), <i>C. ubiquitum</i> (6), <i>C. parvum</i> (4)			
Adultes	0,9 % (3/318)	<i>C. xiaoi</i> (1), <i>C. ubiquitum</i> (1), <i>C. parvum</i> (1)	IIdA15G1 (1)	XIIa (1)	(Qi <i>et al.</i> , 2019)	



	Tous les âges	4,5 % (8/177)	<i>C. ubiquitum</i> (8)	/	XIIa (6)	(Wu <i>et al.</i> , 2018)
	Tous les âges	5,8 % (48/832)	<i>C. xiaoi</i> (27), <i>C. ubiquitum</i> (21)	/	XIIa (19)	(Li <i>et al.</i> , 2019)
	Adultes	3,4 % (4/116)	<i>C. xiaoi</i> (4)	/	/	(Zhang <i>et al.</i> , 2019)
	Tous les âges	8,1 % (23/285)	<i>C. muris</i> (6), <i>C. xiaoi</i> (16), <i>C. ubiquitum</i> (1)	/	/	(Zhang <i>et al.</i> , 2020)
	Tous les âges	3,7 % (28/761)	<i>C. xiaoi</i> (13) <i>C. ubiquitum</i> (8) <i>C. bovis</i> (6) <i>C. ryanae</i> (1)	/	/	(Yang <i>et al.</i> , 2022)
	Tous les âges	8 % 100/1252	<i>C. xiaoi</i> (61) <i>C. parvum</i> (22) <i>C. ubiquitum</i> (17)	IIdA19G1 (21) IIdA15G1 (1)	XIIa (17)	(Wang <i>et al.</i> , 2023)
Koweït	Tous les âges	11,4 % (38/334)	<i>C. parvum</i> (16), <i>C. ubiquitum</i> (3), <i>C. xiaoi</i> (1)	IIdA20G1 (13), IIaA15G2R1 (2)	XIIa (3)	(Majeed <i>et al.</i> , 2018)
Iran	Tous les âges	5,7 % (11/192)	<i>C. xiaoi</i> (6), <i>C. ubiquitum</i> (5)	/	XIIa (2)	(Firoozi <i>et al.</i> , 2019)
<b>Océanie</b>						
Australie	Tous les âges	26,2 % (131/500)	<i>C. ubiquitum</i> (33), <i>C. xiaoi</i> (14), <i>C. scrofarum</i> (4), <i>C. fayeri</i> (4), <i>C. suis</i> (2), <i>C. hominis</i> (1), <i>C. andersoni</i> (1), <i>sheep genotype</i> (1)	/	/	(Ryan <i>et al.</i> , 2005)
	Agneaux		<i>C. parvum</i> (65), <i>C. xiaoi</i> (52), <i>C. ubiquitum</i> (10)	/	/	(Yang <i>et al.</i> , 2009)
	Agneaux	16,9 % (576/3412)	<i>C. xiaoi</i> (345), <i>C. ubiquitum</i> (88), <i>C. parvum</i> (49), <i>C. scrofarum</i> (4), <i>mixtes C. parvum et C. xiaoi</i> (12), <i>C. andersoni</i> (1), <i>sheep genotype</i> (1)	/	/	(Yang <i>et al.</i> , 2014b)
	Agneaux	33,5 % (387/1155)	<i>C. xiaoi</i> (285), <i>C. ubiquitum</i> (38), <i>C. parvum</i> (23), <i>sheep genotype</i> (6), <i>C. andersoni</i> (4), <i>mixtes C. parvum et C. xiaoi</i> (30), <i>mixtes C. parvum et C. ubiquitum</i> (1)	IIdA20G1 (1)	/	(Sweeny <i>et al.</i> , 2011)

	Agneaux	59,5 % (119/200)	<i>C. ubiquitum</i> (53), <i>C. xiaoi</i> (38), <i>C. parvum</i> (25), mixtes <i>C. parvum</i> et <i>C. xiaoi</i> (3)	/	/	(Sweeny <i>et al.</i> , 2012)
	Tous les âges	2,3 % (3/128)	<i>C. ubiquitum</i> (3)	/	/	(Zahedi <i>et al.</i> , 2016)
Papouasie Nouvelle-Guinée	Tous les âges	2,2 % (6/276)	<i>C. parvum</i> (4), <i>C. andersoni</i> (1), <i>C. scrofarum</i> (1)	/	/	(Koinari <i>et al.</i> , 2014)
<b>Afrique</b>						
Tunisie	Agneaux	10 % (3/30)	<i>C. xiaoi</i> (3)	/	/	(Soltane <i>et al.</i> , 2007)
Jordanie	Brebis	15,9 % (10/63)	<i>C. xiaoi</i> (5), <i>C. parvum</i> (3), <i>C. andersoni</i> (1)	IlaA19G2R1 (2), IlaA16G1R1 (1)	/	(Hijawi <i>et al.</i> , 2016)
Zambie	Agneaux	12,5 % (19/152)	<i>C. parvum</i> (5), <i>C. suis</i> (1)	/	/	(Goma <i>et al.</i> , 2007)
Tanzanie	Tous les âges	22,2 % (2/9)	<i>C. xiaoi</i> (2)	/	/	(Parsons <i>et al.</i> , 2015)
Ethiopie	Agneaux	2,1 % (8/389)	<i>C. ubiquitum</i> (8)	/	/	(Wegayehu <i>et al.</i> , 2017)
	Tous les âges	14 % (28/200)	/	/	/	(Berhanu <i>et al.</i> , 2022)
Egypte	Agneaux	4,4 % (2/45)	<i>C. xiaoi</i> (2)	/	/	(Mahfouz <i>et al.</i> , 2014)
	Adultes	1,3 % (1/75)	<i>C. xiaoi</i> (1)	/	/	
Algérie	Agneaux	14,5 % (9/62)	<i>C. xiaoi</i> (6), <i>C. parvum</i> (3)	IlaA13G2R1 (3)	/	(Baroudi <i>et al.</i> , 2018)
	Agneaux	58,3 % (21/36)	<i>C. parvum</i> (16), <i>C. ubiquitum</i> (5)	IldA16G1 (11), IlaA21G2R1 (3), IlaA13G2R1 (1)	/	(Sahraoui <i>et al.</i> , 2019)
	Agneaux	58,8 % (312/559)	<i>C. parvum</i> (312)	/	/	(Dahmani <i>et al.</i> , 2020)
Ghana	Tous les âges	34,1 % (74/217)	<i>C. xiaoi</i> (24), <i>C. bovis</i> (1), <i>C. ubiquitum</i> (2)	/	XIIa (1)	(Squire <i>et al.</i> , 2017)
Kenya	Tous les âges	19,6 % (76/388)	<i>C. ubiquitum</i> (4)  <i>C. parvum</i> (1)	/	/	(Essendi <i>et al.</i> , 2022)
Madagascar	Tous les âges	12,6 % (42/334)	<i>C. xiaoi/bovis</i> (42)	/	/	(Krumkamp <i>et al.</i> , 2022)
<b>Amérique du Nord</b>						
USA	Agneaux	44,1 % (41/93)	<i>C. ubiquitum</i> (36), <i>C. xiaoi</i> (4), <i>C. parvum</i> (1)	/	/	(Santín <i>et al.</i> , 2007)

	Adultes	16,7 % (16/96)	<i>C. ubiquitum</i> (12), <i>C. xiaoi</i> (3), <i>C. parvum</i> (1)	/	/	
	Tous les âges	63,8 % (88/138)	<i>C. xiaoi</i> (34) <i>C. xiaoi</i> ou <i>C. bovis</i> (44) <i>C. ubiquitum</i> (9) <i>C. parvum</i> (1)	/	/	(Li <i>et al.</i> , 2022)
Groenland	Tous les âges	2,3 % (1/43)	<i>C. parvum</i> (1)	/	/	(Berg <i>et al.</i> , 2021)
<b>Amérique du Sud</b>						
Brésil	Tous les âges	25 % (25/100)	<i>C. ubiquitum</i> (19), <i>C. parvum</i> (3)	IlaA15G2R1 (3)	/	(Paz e Silva <i>et al.</i> , 2014)
	Agneaux	2,2 % (2/90)	<i>C. ubiquitum</i> (2)	/	/	(Fiuza <i>et al.</i> , 2011)
	Tous les âges	Agneaux 20,3 % (12/59)  Brebis 11,9 % (5/42)	<i>C. parvum</i> (1) <i>C. andersoni</i> (9)  <i>C. xiaoi</i> (7)	/	/	(Holsback <i>et al.</i> , 2023)

#### D. Synthèse : répartition des principaux agents chez les petits ruminants

En examinant la situation de la cryptosporidiose chez les caprins et les ovins en France par rapport à d'autres régions du monde, on observe des similitudes et des divergences dans les espèces prédominantes et les sous-types de *Cryptosporidium*, ainsi que dans les symptômes associés et la prévalence. Il s'agit ici d'une synthèse ovins/caprins de toutes les données épidémiologiques à travers le monde.

Concernant les caprins en France, la majorité des infections à *Cryptosporidium* sp. sont asymptomatiques. Les espèces identifiées incluent *C. xiaoi*, *C. parvum*, et *C. ubiquitum*. Les études mentionnent une prévalence élevée allant jusqu'à 100 % chez les chevreaux dans certains cas, avec une excrétion significative d'oocystes. Aucune des études n'a utilisé de méthodes de biologie moléculaire pour le sous-typage, limitant ainsi les données sur la diversité génétique spécifique des isolats (Delafosse *et al.*, 2006 ; Rieux *et al.*, 2013 ; Paraud *et al.*, 2014 ; Adjou *et al.*, 2023).

Pour les ovins en France, *C. parvum* est l'espèce prédominante, identifiée dans la majorité des cas positifs. Les sous-types des familles Ila et Ild ont été caractérisés, avec une présence notable et majoritaire du sous-type IlaA15G2R1, indiquant un potentiel zoonotique élevé (Mammeri *et al.*, 2019 ; Bordes *et al.*, 2020 ; Adjou *et al.*, 2023).

Pour élargir à l'Europe, en général, *C. parvum* est également l'espèce la plus commune chez les petits ruminants, particulièrement chez les chevreaux. Cependant, la répartition des sous-types peut varier, avec une présence significative de *C. xiaoi* et *C. ubiquitum* dans certaines régions. Les

sous-types Ila sont prédominants, avec une diversité plus grande de sous-types IId comparée à la France (Díaz *et al.*, 2010, 2015, 2018 ; Utaaker *et al.*, 2021).

En Asie, où l'élevage de petits ruminants y est très développé, *C. xiaoi* est fréquemment identifié, surtout en Chine, avec une prévalence élevée chez les caprins. Les sous-types IId, notamment IIdA20G1 et IIdA19G1, sont courants, reflétant une diversité génétique spécifique à cette région, et une prévalence élevée de la famille de sous-types IId (Mi *et al.*, 2014 ; Peng *et al.*, 2016 ; Li *et al.*, 2019).

En Océanie, terre d'élevage ovine, *C. xiaoi* domine également, avec une prévalence élevée parmi les ovins. Les études sur les caprins sont moins fréquentes, mais les données disponibles indiquent une variabilité similaire des espèces et sous-types (Koinari *et al.*, 2014 ; Al-Habsi *et al.*, 2017).

En Afrique, où les caprins sont très représentés, *C. xiaoi* est souvent l'espèce la plus courante, avec des cas où *C. parvum* et *C. ubiquitum* sont également présents. Les sous-types IId, comme IIdA20G1, sont identifiés, mais la diversité des sous-types peut être moins documentée en raison de limitations méthodologiques et de données moléculaires (Parsons *et al.*, 2015 ; Squire *et al.*, 2017 ; Baroudi *et al.*, 2018).

Les études françaises et mondiales mettent en lumière l'importance du portage asymptomatique de *Cryptosporidium* spp. chez les petits ruminants, un trait partagé avec d'autres régions, bien que la diversité des sous-types soit moins bien caractérisée en France en raison de l'absence de sous-typage moléculaire dans plusieurs études (Bordes *et al.*, 2020). La comparaison internationale révèle des différences régionales dans les espèces dominantes et les sous-types, ce qui peut influencer les stratégies de gestion et de prévention de la cryptosporidiose, en particulier en considérant le risque zoonotique associé à certains sous-types de *C. parvum*.

**Pour une compréhension plus approfondie et une meilleure gestion de la cryptosporidiose chez les petits ruminants, il serait bénéfique d'adopter des techniques de biologie moléculaire pour le sous-typage dans les futures études, en France comme ailleurs, pour suivre la dynamique des infections et mieux contrôler leur propagation entre les animaux et vers les humains.**

## **E. Apport de la biologie moléculaire en épidémiologie**

### **a. Séquençage multi-locus**

Les outils de biologie moléculaire récents permettent d'en savoir plus sur l'évolution génétique et géographique de *Cryptosporidium* spp. chez les petits ruminants notamment.

Parmi ces méthodes, on retrouve le Typage des Séquences Multi-Locus (ou MLST), qui consiste en l'analyse génétique de plusieurs loci en même temps. A l'heure actuelle, la méthode la plus répandue pour l'identification de *Cryptosporidium* spp. est l'analyse de la séquence d'ADN du gène de la glycoprotéine de 60 kDa (gp60). Elle est basée sur l'analyse du nombre de variations en aval de cette séquence. Cependant, la multitude de sous types différents de *Cryptosporidium* spp. et les multiples recombinaisons, rend son identification et la discrimination plus compliquée en se basant sur le séquençage d'un seul locus (Robinson *et al.*, 2022).

C'est donc pour pallier ces limites que le séquençage multi-locus a été développé. Cette technique se base, selon une méthode validée récemment, sur le séquençage concomitant de 7 loci différents choisis parmi un panel loci candidats. Les critères de choix de ces derniers sont la répartition sur l'ensemble des chromosomes, la présence de répétitions de plus de 5 paire de bases, l'absence d'insertions ou de délétions dans les répétitions ainsi qu'une conservation parfaite des séquences (Nadon *et al.*, 2013).

Le séquençage multi-locus de *C. parvum* selon ces 7 loci, proposés par Robinson *et al.* (2022) a montré un fort pouvoir discriminant sur les différentes espèces et les différents génotypes par rapport au séquençage de la glycoprotéine gp60, puisqu'il se base sur l'analyse de 7 régions différentes. Cette technique permet donc une discrimination beaucoup plus grande, et ainsi d'établir des liens ou d'isoler des cas lors d'épidémies notamment, afin de retracer l'infection et aider l'enquête épidémiologique. Il s'agit donc d'une technologie qui s'avère très intéressante pour l'étude épidémiologique de *C. parvum.*, d'autant plus qu'il s'agit d'une technique rapide à mettre en œuvre (environ 1 jour) (Robinson *et al.*, 2022). Elle pourrait donc constituer un atout majeur en santé publique.

### **b. Utilisation des Crispovirus**

*Cryptosporidium parvum Virus 1* (CSpV-1) est un *Crispovirus* de la famille *Partitiviridae* qui infecte spécifiquement *C. parvum*, retrouvé dans le cytoplasme des parasites, il s'agit d'un virus à double brin d'ARN, qui pourrait avoir un impact sur la biologie et la pathogénicité de son hôte (comportement, virulence et réponse au traitement) puisqu'il a été démontré chez les veaux que plus la charge virale était élevée chez le parasite, plus la charge parasitaire de l'hôte animal était importante (Jenkins *et al.*, 2008).

La particularité de CSpV1 est qu'il semblerait avoir une incidence plus ou moins importante selon les études, allant de 8,8 % environ chez les veaux en Turquie, 50 % chez les bovins en France ou 89% chez les ovins en France (Carvin, 2023) à 95 % chez les veaux, agneaux et chevreaux en France (Adjou *et al.*, 2023) ou même 100 % au Japon (Murakoshi *et al.*, 2016). De plus, leur reproduction est exclusivement verticale, c'est-à-dire que le virus ne se reproduit que par le biais de mitoses lors de la multiplication asexuée de *C. parvum* ou lors de la fusion des microgamontes et macrogamontes. Il ne possède pas de système d'invasion cellulaire qui lui est propre (Nibert *et al.*, 2009).

Le fait que CSpV-1 semble assez cosmopolite chez *C. parvum*, et que sa reproduction soit exclusivement verticale en fait un candidat potentiel pour étudier *C. parvum*, afin notamment de pouvoir en déduire son évolution (géographique, temporelle et en fonction de l'hôte). En effet, des analyses de biologie moléculaire réalisées sur les ARN de CSpV-1 semblent être en faveur d'une association entre les mouvements et l'évolution du parasite et de CSpV-1 (Adjou *et al.*, 2023).

L'étude de CSpV-1 conjointement à celle de *C. parvum*, chez les ruminants globalement, mais également chez les petits ruminants pourrait donc à terme fournir des informations précieuses sur l'épidémiologie de *C. parvum*, en aidant à caractériser les mouvements, les co-infections ou encore les transmissions entre les différentes espèces (Adjou *et al.*, 2023). De plus, comme nous l'avons vu au début de ce texte, une compréhension des mécanismes d'action de CSpV-1 chez *C. parvum* et chez l'animal hôte pourrait permettre d'en apprendre plus sur les mécanismes d'action d'échappement au système immunitaire, à la modulation de celle-ci et à l'établissement de l'infection.

Quelques découvertes récentes donnent déjà des informations sur l'interaction parasite/CSpV1-1/hôte. En effet, il semblerait que chez les souris *C. parvum* utilise CSpV-1, via l'activation de la voie signalisation de l'interféron (IFN) I, pour moduler et échapper à la réponse immunitaire épithéliale (Deng *et al.*, 2023).

### 3. Identification des facteurs de risque chez les petits ruminants

#### A. Système d'élevage

Deux modes d'élevage sont possibles. Pour synthétiser de manière rapide, bien que des exceptions ou un mix des deux existent, il y a l'élevage intensif qui est plus porté sur la production et donc fait souvent intervenir plus d'animaux avec peu voire pas de pâturage, et l'élevage extensif qui lui est plutôt basé sur le pâturage, le plein air, avec des densités souvent moins importantes (sauf en Nouvelle-Zélande par exemple, où l'élevage est plutôt basé sur le pâturage mais avec des densités importantes et une recherche de forte production).

Il ressort des différentes études, que le système d'élevage intensif de petits ruminants ovins et caprins est plus susceptible de présenter la cryptosporidiose. En effet, ces élevages présentent une densité animale souvent élevée, où différentes classes d'âge se retrouvent en contact étroit et prolongé du fait de l'absence de pâturage. Or comme on l'a précédemment vu, les oocystes de *Cryptosporidium* sont très résistants dans le milieu extérieur. Une concentration d'animaux élevée favorise l'accumulation de ces structures dans l'environnement et donc la contamination notamment des plus jeunes. Ce qui est d'autant plus vrai lorsque le nombre d'animaux est important (Giadinis *et al.*, 2015 ; Abdou *et al.*, 2021). Ceci est également favorisé par la proximité des différentes classes d'âge dans les bâtiments, l'hébergement commun adultes/jeunes constitue un facteur de risque de cryptosporidiose (Kifleyohannes *et al.*, 2022), puisqu'en effet les adultes, bien qu'asymptomatiques la plupart du temps, peuvent être de forts excréteurs et donc participer à la dissémination du parasite et au maintien de la pression infectante dans les bâtiments (Lianou *et al.*, 2022).

Dans les élevages extensifs, les valeurs relevées par les différentes études montrent que la prévalence est globalement moins élevée. Par exemple dans l'étude de Kifleyohannes *et al.* (2022), la prévalence chez les chevreaux élevés en système extensif était de 7 % contre 19 % en élevage intensif. D'ailleurs, le système intensif (ou semi-intensif) a été identifié comme un des facteurs de risque principal de cryptosporidiose en élevage caprin, et l'absence de pâturage comme un facteur de risque majeur en élevage ovin (Lianou *et al.*, 2022). Ceci montre, par déduction, que l'élevage extensif, faisant intervenir du pâturage diminue le risque de survenue de l'infection.

De plus, outre la densité et le mélange des classes d'âge en élevage intensif, l'élevage intensif en bâtiment implique souvent une moindre exposition aux rayons UV, la présence de plus de zones humides, une moins bonne dessiccation et donc une plus forte résistance des oocystes dans l'environnement (Kifleyohannes *et al.*, 2022). A ceci, on peut ajouter l'utilisation souvent plus fréquente de traitements médicamenteux et produits antiparasitaires dans les élevages intensifs, qui peuvent à terme favoriser la survenue de résistances au sein des élevages (Lianou *et al.*, 2022) et donc compliquer la gestion parasitaire. De plus, de grands troupeaux impliquent une main d'œuvre et des mesures de gestion plus complexes et chronophages que lorsque les troupeaux sont petits. On peut donc supposer que la gestion d'élevage dans les élevages intensifs de grande taille est plus compliquée, les mesures de désinfections/vidé sanitaires moins bien réalisées, ce qui participe également au maintien du parasite dans l'élevage (Giadinis *et al.*, 2015 ; Abdou *et al.*, 2021).

## B. Saisonnalité

Les petits ruminants ovins et caprins sont des espèces dites saisonnées. La saison de reproduction, en conditions naturelles et dans les pays à climat tempéré commence vers la fin de l'été et le début de l'automne lorsque les nuits se rallongent pour se terminer vers décembre pour les plus tardives. Les mises-bas s'étalent donc, le plus souvent entre janvier et mai. Ce n'est pas forcément le cas dans les pays tropicaux par exemple, où la reproduction s'étale naturellement sur toute l'année avec environ un cycle par mois. Hors conditions naturelles, et notamment dans les élevages intensifs, il peut être recherché de « désaisonner » la reproduction pour la lisser sur l'année ou la regrouper sur une autre période.

Nous nous intéresserons ici à l'impact des saisons sur la prévalence de *Cryptosporidium* spp. dans les élevages. De nombreuses études ont essayé de déterminer si, effectivement, les saisons avaient un impact sur cette prévalence et lequel. Il ressort globalement, bien que beaucoup d'études n'aient pas réussi à démontrer de différences significatives entre les saisons, que les prévalences étaient le plus élevées en fin de période mises bas ou lors de la saison des pluies en saison estivales (climat chaud et pluvieux) (Giadinis *et al.*, 2015 ; Abdou *et al.*, 2021 ; Lianou *et al.*, 2022 ; Khan *et al.*, 2022).

Les mises bas tardives, en fin de saison, semblent être un facteur de risque de survenue de cryptosporidiose (Giadinis *et al.*, 2015), ce qui pourrait s'expliquer par l'accumulation des parasites dans les bâtiments tout au long de la période. En effet, l'excrétion parasitaire est beaucoup plus importante autour du part (environ 3 semaines avant et après), et les bâtiments sont souvent nettoyés après la période, souvent en été (Giadinis *et al.*, 2015 ; Lianou *et al.*, 2022). L'accumulation parasitaire pourrait donc augmenter la prévalence chez les jeunes, mais également des adultes en favorisant le portage asymptomatique et donc l'excrétion du fait du déficit immunitaire consécutif à la parturition et à la lactation (Lianou *et al.*, 2022).

Comme nous l'avons vu précédemment, les oocystes de *Cryptosporidium* sont des structures qui résistent très bien dans l'environnement, et notamment dans l'eau, et lorsqu'il fait chaud. La saison des pluies en période estivale dans certains pays est donc une période propice à la survie des oocystes, ainsi qu'à leur dissémination par ruissellement via les cours d'eau. Ceci pourrait expliquer des prévalences plus élevées lors de ces saisons (Abdou *et al.*, 2021 ; Khan *et al.*, 2022). D'ailleurs plusieurs études relatent des taux d'infection plus élevés et une contamination des sources d'eau (rivières, puits) jusqu'à plus de 5 fois supérieure dans les jours qui suivent les épisodes pluvieux (Daniels *et al.*, 2016 ; Ligda *et al.*, 2020). On note également des probabilités d'infection jusqu'à plus de 11 fois supérieures lorsque de l'eau stagnante est présente dans les fermes (Papanikolopoulou *et al.*, 2022).

Cependant, les différences statistiques n'étaient souvent pas significatives, il s'agit souvent plutôt de constatations, ce qui modère l'interprétation que l'on doit faire de ces résultats, d'autant que les conditions d'élevage et de reproduction, les climats, la nature des sols et les cultures sont très différentes selon les pays étudiés.

## C. Impact de l'Homme

Nous avons vu que la saison et le système d'élevage pouvaient constituer des facteurs de risque de cryptosporidiose et nous avons conclu qu'une partie de résultats et différences mises en évidence pouvaient être liées à la gestion d'élevage. Nous nous intéresserons ici à l'impact que l'Homme peut avoir sur la prévalence de l'infection dans les élevages.

Il semblerait que le niveau d'éducation de l'agriculteur soit un élément important, et puisse influencer sur la prévalence dans les élevages. Ceci pourrait notamment s'expliquer par le fait qu'un éleveur ayant suivi une formation/fait des études soit plus au courant des risques et des symptômes de la maladie. Ceci permettrait de pouvoir gérer les épisodes infectieux par des mesures raisonnées, efficaces et surtout prophylactiques afin d'éviter la dispersion et le maintien de *Cryptosporidium* spp. dans l'élevage (Samie *et al.*, 2017). L'état et la propreté des bâtiments est également un facteur important, qui concorde avec ce que nous avons précédemment vu, mais relève de la gestion de l'élevage par l'éleveur et constitue donc un impact de l'Homme sur la prévalence. Moins un élevage est propre et fréquemment nettoyé, plus la prévalence est forte (Berhanu *et al.*, 2022).

Il ressort dans une étude menée en Afrique du Sud que le sexe de l'éleveur est corrélé à la prévalence de l'infection. Les élevages menés par des hommes étant moins fréquemment touchés que ceux menés par des femmes. Cependant, dans cette étude, il est révélé que dans la zone d'étude, la culture locale veut que les femmes ne rentrent pas dans les enclos car les croyances locales font craindre des avortements. Ceci pourrait expliquer que dans ces élevages la prévalence soit plus forte en raison de nettoyages moins fréquents des enclos (Samie *et al.*, 2017). Ces résultats ne sont pas exploitables en tant que tels.

Il est clair que l'éleveur en charge de son élevage joue un rôle important dans la gestion de la maladie. Il s'agit d'une parasitose à transmission oro-fécale, dont les oocystes résistent bien dans l'environnement et où les traitements sont limités. Il convient donc naturellement que l'hygiène des élevages, et la gestion globale de celui-ci (allotements, contacts avec les adultes, saisons de mises bas etc ...) sont des conséquences d'origine humaine et impactent la prévalence.

## D. Présence d'autres espèces

*Cryptosporidium* spp. est un parasite cosmopolite, qui comme on l'a vu plus tôt peut toucher une multitude d'espèces animales différentes. La transmission inter-espèces est également possible, et certaines zoonotiques.

Plusieurs études se sont intéressées à la prévalence de la cryptosporidiose en fonction de la quantité d'espèces animales dans les élevages. Il ressort de ces études que plus le nombre d'espèces élevées ou possédées est grand, et plus la prévalence de la cryptosporidiose est importante. Une augmentation de la prévalence de la cryptosporidiose de 10 points a été observée lorsqu'au sein des foyers étaient possédés plus d'une espèce. De plus, une augmentation significative de la prévalence est observée lorsque des chèvres sont présentes sur les lieux d'habitation (Samie *et al.*, 2017). Ceci met en avant le rôle des petits ruminants dans la dissémination et le portage de la cryptosporidiose.



## E. Influence du sexe

L'influence du sexe sur la probabilité de présenter la cryptosporidiose est un critère qui est fréquemment regardé dans les études, afin de vérifier s'il y a une association entre le sexe et la fréquence de la maladie. La plupart des études ne mettent pas en évidence d'association significative. Les résultats montrent souvent des prévalences équivalentes entre les mâles et les femelles, ou qui diffèrent mais ne sont pas jugées significativement différentes. Par exemple, une large étude menée récemment au Pakistan sur un panel de 360 ovins de tous âges a fourni une prévalence de 27,08 % chez les femelles contre 25,53 % chez les mâles. Cette différence n'est pas significative (Khan *et al.*, 2022).

Cependant, il est difficile de conclure sur la réelle implication du sexe comme étant un facteur de risque ou non de cryptosporidiose, étant donné la grande représentation des femelles dans les élevages de petits ruminants. D'ailleurs, il ressort dans d'autres études que le sexe ne semble pas constituer un facteur de risque de cryptosporidiose chez les ovins (Berhanu *et al.*, 2022). En effet, les mâles sont souvent sous-représentés dans les études, puisqu'ils sont principalement présents pour la reproduction. Les études se basent principalement sur des échantillons collectés chez de très jeunes animaux, ou sur des brebis ou chevrettes. Par exemple, sur la même étude menée au Pakistan, les mâles ne représentaient qu'environ 35 % des animaux testés (Khan *et al.*, 2022).

## 4. Importance de l'âge

Comme nous l'avons vu précédemment, l'immunité joue un rôle important dans la manifestation clinique de la cryptosporidiose, au travers de diarrhées notamment. Nous nous intéresserons ici aux différentes classes d'âge les plus susceptibles d'être touchées par la cryptosporidiose, qu'elles présentent des symptômes de la maladie ou non.

Il ressort globalement, au travers des différentes études menées sur les petits ruminants que les animaux les plus jeunes (< 3 mois : non sevrés) étaient les plus vulnérables. Il est entendu par cette qualification qu'ils présentaient le plus souvent des diarrhées, sur fond d'infection à *Cryptosporidium* spp., lorsqu'ils avaient moins de 3 mois (Majeed *et al.*, 2018 ; Abdou *et al.*, 2021). Dans l'étude de Majeed *et al.* (2018), l'âge constitue d'ailleurs un facteur de risque de survenue de la parasitose. Plus précisément, il semblerait que la deuxième et la troisième semaine d'âge soient les plus à risques, notamment chez les agneaux (Dahmani *et al.*, 2020).

Cependant, une majorité d'études ne s'intéresse qu'à un panel limité d'animaux, et non à toutes les classes d'âge (jusqu'à 1 mois seulement pour l'étude de Dahmani *et al.* (2020) par exemple). Lorsque toutes les classes d'âge sont étudiées en parallèle, il ressort globalement que les animaux après le sevrage (de 3 mois à 1 an) présentent une prévalence élevée. En Chine il est ressorti que les agneaux après sevrage (vers 15 à 16 semaines) étaient les plus touchés, avec une différence significative par rapport aux non sevrés et aux adultes (les différences n'étant pas significatives entre ces derniers), avec *C. xiaoi* comme espèce majoritaire (Mi *et al.*, 2018). Cette classe d'âge était également la plus touchée en Australie et en Mongolie (Yang *et al.*, 2009 ; Sweeny *et al.*, 2011 ; Ye *et al.*, 2013). Ceci concorde également avec les résultats obtenus en Ethiopie (Berhanu *et al.*, 2022), en Angleterre (Smith *et al.*, 2010), au Niger (Abare *et al.*, 2018) et Espagne

(Castro-Hermida *et al.*, 2007), qui montrent que les animaux âgés de moins de 6 mois sont plus susceptibles de présenter la maladie (jusqu'à presque 2,7 fois plus de chances en Ethiopie).

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que les plus jeunes (<1 mois) ne possèdent pas un système immunitaire compétent pour se défendre et sont donc plus susceptibles de présenter des symptômes cliniques forts de la maladie (diarrhée notamment). Ce qui est intéressant, c'est que cependant, il semblerait que les animaux (les agneaux notamment), semblent être plus touchés lorsqu'ils sont fraîchement sevrés. Ceci pourrait révéler l'importance des porteurs asymptomatiques dans la dispersion de la parasitose. En post-sevrage, on pourrait se demander si les ré-allotements et la mise en contact avec les adultes ne pourraient pas expliquer en partie ces résultats.

Toutes les études montrent que les animaux adultes présentent une prévalence non négligeable, bien qu'ils ne représentent pas la classe d'âge la plus touchée, ce qui suggère qu'ils ont un rôle important dans le maintien et le portage de la maladie dans les élevages.

## 5. Conséquences à long terme

L'infection à *Cryptosporidium* spp. chez les jeunes peut provoquer des symptômes importants, notamment de la diarrhée et une forte déshydratation pouvant mener au décès de l'animal. Nous nous intéresserons dans cette partie aux conséquences chroniques et à plus long terme de l'infection sur les animaux.

### A. Impact sur le microbiome

Le microbiote intestinal est l'ensemble des microorganismes localisé dans l'intestin de l'hôte, qui interagit avec lui et est impliqué dans la régulation des phénomènes physiologiques, la santé, les échanges, la nutrition, le comportement, ainsi que la réponse aux maladies notamment parasitaires (Wang *et al.*, 2018).

Les animaux touchés par la cryptosporidiose sont le plus souvent des animaux jeunes, avec un microbiote encore en plein développement. La cryptosporidiose a un impact sur le fonctionnement et le développement de celui-ci. Il a notamment été prouvé que *C. parvum* perturbe le développement du microbiote chez les souris immunodéprimées et les souriceaux (Mammeri *et al.*, 2020).

Plus récemment, l'impact de l'infection à *C. parvum* a été étudié chez des chevreaux et a révélé que l'infection provoque de fortes perturbations du microbiote chez les individus infectés comparés aux individus sains. En effet, des perturbations des réseaux bactériens, de la diversité des populations bactériennes (avec la favorisation notamment des *Clostridiales*) et de leur quantité ont été notées. Ces variations, notées dès 5 jours après l'infection, ont tendance à revenir à la normale vers 15 jours (Mammeri *et al.*, 2020). Ceci montre que l'infection a un impact important sur le microbiote intestinal des chevreaux, mais que ce dernier possède une capacité de résilience importante (Mammeri *et al.*, 2020).

Cependant, malgré un retour de la diversité microbienne, des altérations ont été relevées dans les voies de synthèse du butyrate, et ce, au-delà de 15 jours post-infection, bien que l'excrétion fécale d'oocystes soit nulle (Mammeri *et al.*, 2020). Ces modifications sont imputées à un appauvrissement de la richesse bactérienne impliquées dans la production du butyrate consécutive

à l'infection. Le butyrate possède une activité anti-inflammatoire intestinale, sa diminution pourrait donc expliquer, au moins en partie l'inflammation intestinale liée à l'infection à *C. parvum*, d'autant plus qu'il a été montré que plus la quantité d'acides gras à chaîne courte diminuait, plus la sévérité de l'infection augmentait (Mammeri *et al.*, 2020 ; Keelaghan *et al.*, 2022).

Ceci pourrait expliquer en partie l'inflammation intestinale consécutive à l'infection à *C. parvum* (Mammeri *et al.*, 2020). Ce qui peut constituer une voie à explorer pour un éventuel traitement de soutien ou l'étude des mécanismes liés à l'infection (Mammeri *et al.*, 2020).

Il serait alors pertinent de se demander si une réduction de la production de butyrate pourrait affecter le développement des jeunes et provoquer des troubles digestifs à long terme, tels que la malabsorption ou des retards de croissance, puisque le butyrate est également impliqué dans le développement des papilles ruminales (Mammeri *et al.*, 2020).

## **B. Impact sur la croissance**

La plupart des études menées sur la cryptosporidiose portent sur les conséquences de la maladie à court terme, et sont axées sur les répercussions directes de la maladie chez les petits ruminants avant le sevrage. Cependant, peu d'études visent à déterminer les effets à long terme chez les animaux après le sevrage.

Une série de deux études menées par Jacobson *et al.* (2016, 2018) rapportent l'impact de la cryptosporidiose à plus long terme, sur les valeurs bouchères ainsi que la croissance des animaux, chèvres et moutons. Il est apparu que cette parasitose avait des conséquences sur les animaux, qu'ils soient diarrhéiques ou non, venant même remettre en question la notion de portage asymptomatique sur les caprins. En effet, il est apparu, et notamment au sein de l'étude menée en 2018, que l'excrétion fécale de *Cryptosporidium* sp. était associée à une réduction de la croissance moyenne de 1,5 kg dans le mois suivant la mise en évidence du parasite chez des chèvres entre 9 et 15 mois ainsi qu'un risque 4 fois plus important de présenter une diarrhée (Jacobson *et al.*, 2018). Dans l'étude menée en 2016, il est aussi rapporté une diminution de la croissance, objectivée par la mesure des valeurs bouchères des carcasses d'agneaux et de moutons. En effet, il a été montré que les agneaux excréteurs de *Cryptosporidium* sp. (qu'elle soit forte ou faible) présentent en moyenne 1,2 % de rendement carcasse en moins que ceux ne présentant pas d'excrétion. Plus précisément, *C. parvum* semble être l'espèce qui a le plus d'impact sur le poids des carcasses avec une réduction pouvant aller jusqu'à 2,6 kg notamment chez les forts excréteurs du parasite (Jacobson *et al.*, 2016).

Le plus intéressant dans l'étude de 2018 est que la mise en évidence que *C. xiaoi* était associé à une réduction de la croissance d'en moyenne 1,9 kg, alors même que la parasitose n'a pas été associée avec la présence de diarrhée chez ces animaux. Ceci montre que, même en l'absence de diarrhée, et donc pour des animaux considérés porteurs asymptomatiques, les conséquences de l'infection sont non négligeables, ce qui amène à reconsidérer ces animaux non plus comme des porteurs sains, mais bien comme symptomatiques de l'infection, étant donné l'impact de *C. xiaoi* sur la croissance même en l'absence de diarrhées (Jacobson *et al.*, 2018). Ceci montre également qu'au-delà des conséquences de la parasitose sur les animaux non sevrés, l'impact est important également après le sevrage, puisque tout retard de croissance accumulé avant le sevrage ne sera pas compensé par la suite.

On voit donc au travers de ces deux études, menées en Australie sur des ovins et des caprins, que *Cryptosporidium* spp. présente, au-delà des impacts sur la santé des animaux lors de leur

contamination, des répercussions importantes à plus long terme. Leur croissance semble affectée qu'ils soient excréteurs plus ou moins forts, diarrhéiques ou non, et ce, même en période de post-sevrage. Nous pouvons alors nous demander si, comme nous l'avons vu précédemment, ces impacts peuvent en partie être liés à la modification du microbiote des animaux infectés.

Ces conséquences sur les animaux représentent un problème de santé important, mais aussi économique pour les éleveurs dont le troupeau est infecté étant donné la répartition mondiale du parasite et son caractère zoonotique.

## 6. Importance des infections mixtes

### A. Avec d'autres agents entéropathogènes

Nous avons précédemment parlé des conséquences que pouvait avoir la cryptosporidiose sur les petits ruminants, que ce soit à court terme, notamment chez les jeunes via les différents signes cliniques qu'ils peuvent exprimer, mais également à long terme avec l'impact sur la croissance, le microbiote, et les rendements même parfois lorsqu'ils n'expriment pas de symptômes de la maladie. Il ressort d'études menées sur les différents agents entéropathogènes chez les petits ruminants, et plus précisément chez les jeunes, que des infections mixtes *entre Cryptosporidium* spp., et d'autres agents responsables de diarrhées néonatales peuvent co-exister. On parle alors d'infection mixte.

De ces peu nombreuses études, il ressort que les infections mixtes entre *Cryptosporidium* sp. et un autre agent pathogène résultent en une aggravation des diarrhées chez les jeunes, et suggèrent une action synergique entre eux le plus souvent. *Cryptosporidium* sp. semblerait être dans la plupart des cas l'infection prédominante, qui ferait la place à d'autres agents pathogènes (virus, bactéries, ou autres parasites), chez des animaux jeunes le plus souvent, du fait de sa grande prévalence dans les études rapportant des coinfections (Dahmani *et al.*, 2020).

Les infections mixtes observées à l'heure actuelle l'ont été notamment chez les agneaux, entre *C. parvum* et *E. coli*, coronavirus et rotavirus (Dahmani *et al.*, 2020), toutes ont eu comme conséquence une aggravation des symptômes diarrhéiques, bien que Tzipori *et al.* (1981) n'ait à l'époque rapporté aucun impact lors d'infection mixte à *E. coli* ou rotavirus.

D'autres études ont identifié des infections mixtes à *Giardia duodenalis*. chez les petits ruminants. Il semblerait cependant que celles-ci soient rares, bien qu'il s'agisse d'un parasite cosmopolite pouvant avoir une forte prévalence dans les élevages. Il résultait de cette association une forte réduction des poids de carcasse, et donc un impact plus important sur la croissance de l'animal (Jacobson *et al.*, 2016). Les mêmes conséquences ont été observées lors d'infections mixtes avec des Nématodes chez les agneaux notamment (Sweeny *et al.*, 2012).

Des co-infections peuvent donc exister entre différents parasites gastro-intestinaux, chez les jeunes animaux, et sont parfois rapportées, résultant le plus souvent en une aggravation des diarrhées. Il semblerait cependant que celles-ci soient rares, ou sous diagnostiquées du fait de l'absence d'études menées s'intéressant à un panel large d'agents entéropathogènes chez les petits ruminants. La prévalence faible peut également s'expliquer par les différences de cycles parasitaires, et notamment les différences de classes d'âges d'animaux touchés (Delling et Dauschies, 2022).

## **B. Entre plusieurs sous types de *Cryptosporidium* spp.**

De par l'amélioration des techniques de diagnostic, du développement de la biologie moléculaire et par la compréhension des mécanismes d'infection de l'hôte, les études sont de plus en plus précises quant aux agents pathogènes identifiés. Il ressort de certaines de ces études que la prévalence globale de *Cryptosporidium* spp. pourrait être sous-évaluée de par la présence de plusieurs sous types pouvant infecter l'hôte en même temps.

En effet, bien que peu d'études s'intéressent à l'identification précise de l'espèce et du sous-type de *Cryptosporidium* spp. impliqué dans des épisodes diarrhéiques chez les petits ruminants, certaines rapportent des infections mixtes à plusieurs espèces. Dans une étude menée en Australie en 2014 chez des agneaux, une association entre *C. xiaoi* et *C. parvum* a été diagnostiquée chez 2,4 % des animaux positifs, ce qui représente une part non négligeable d'infections mixtes (Yang *et al.*, 2014a).

Au-delà de l'importance clinique et de la prévalence que ces infections mixtes à *Cryptosporidium* spp. peuvent représenter, cela fournit surtout une potentielle explication à l'émergence de nouveaux sous-types, pouvant être zoonotiques, puisque des recombinaisons entre plusieurs souches peuvent avoir lieu et faire émerger de nouveaux recombinaisons. Il a d'ailleurs été prouvé que différents sous-types circulaient chez de mêmes hôtes grâce aux études menées sur les CSpV1. En effet, les mêmes espèces de CSpV1 ont été retrouvées chez différents sous-types de *Cryptosporidium* spp., soulignant la transmission de ce virus lors de co-infections chez les petits ruminants (Adjou *et al.*, 2023).

**Ceci appuie donc deux arguments, le premier étant que les co-infections existent et pourraient être assez fréquentes, la seconde étant que les petits ruminants, réservoirs important du parasite, pourraient participer fortement à l'émergence de nouveaux sous-types pouvant représenter un risque zoonotique.**

## **7. Perspectives de traitements**

### **A. Identification de molécules par biologie moléculaire**

Grâce au développement de la biologie moléculaire, les capacités d'études moléculaires se sont beaucoup développées, et de grands nombres de molécules candidates peuvent être mises en évidence, bien que celles-ci doivent être testées par la suite *in vitro* puis *in vivo*.

La complexité de l'étude de *Cryptosporidium* spp. réside dans la difficulté à cultiver efficacement le parasite. Les cultures cellulaires n'offrent que peu de rendements et aboutissent généralement à des cycles incomplets du fait du vieillissement prématuré des cultures (Hijjawi, 2010). Cependant, grâce au développement récent de techniques basées sur des modèles organoïdes dérivés de cellules souches ou encore des technologies de fibres creuses, la culture d'oocystes et la modélisation de l'infection avec un cycle complet *in vitro* sont devenues possibles (Morada *et al.*, 2016 ; Heo *et al.*, 2018 ; Dutta *et al.*, 2019). Ces améliorations ont permis de réaliser de larges études de criblages moléculaires afin d'identifier des candidats potentiels au traitement de la cryptosporidiose, comme des molécules ciblant la traduction de l'ARNm, les lipides et protéines kinases ainsi que les ARNt synthétases (Guérin et Striepen, 2020). Ces molécules devront être par

la suite étudiées afin d'avoir des informations sur leur réelle efficacité ou non, et de pouvoir sélectionner plus précisément des candidates potentielles.

De plus, le développement de la technique d'édition du génome CRISPR/Cas9, a également permis à une équipe de générer des sporozoïtes génétiquement modifiés à partir d'une culture de *C. parvum* (Vinayak *et al.*, 2020). Ceci offre des possibilités plus poussées d'études sur la biologie du parasite, et la compréhension des interactions et des mécanismes de survie, qui pourront offrir des clés dans le développement de nouveaux traitements ou de vaccins efficaces.

## **B. Vaccins et immunité**

### ***a. Rôle du colostrum et protéines de la phase aiguë***

Nous avons vu dans une précédente partie que l'infection peut avoir des répercussions sur la croissance globale et sur les rendements bouchers des animaux qui ont présenté l'infection plus jeunes, ainsi que sur le microbiote intestinal de ceux-ci (Jacobson *et al.*, 2016, 2018 ; Mammeri *et al.*, 2020). Nous allons nous intéresser ici à l'implication potentielle du système immunitaire précoce et des réactions inflammatoires qui sont importantes dans les premières phases de vie, et qui peuvent constituer un axe d'étude à la compréhension des phénomènes mis en jeu dans les premiers jours de vie, et à l'importance du transfert colostrale.

Le colostrum joue un rôle essentiel dans la transmission de l'immunité passive aux agneaux, en particulier durant les premières heures et jours suivant la naissance. En plus des anticorps, il fournit une variété de protéines de phase aiguë, comme la protéine Sérique Amyloïde A (SAA) et l'Haptoglobine (Hp), qui sont cruciales pour initier une réponse immunitaire rapide et efficace chez les agneaux nouveau-nés.

La SAA est une protéine majeure de la phase aiguë, dont les niveaux augmentent rapidement en réponse à l'inflammation. Dans le contexte du colostrum, le SAA joue un double rôle. Premièrement, elle est transmise directement du colostrum de la mère à l'agneau, fournissant une concentration initiale qui peut aider à préparer le système immunitaire du nouveau-né à combattre les infections, notamment dans les 5 premiers jours de vie, où le taux de SAA de la brebis et de son colostrum est positivement associé à celui de l'agneau (Niine *et al.*, 2018 ; Peetsalu *et al.*, 2019). La présence de SAA dans le colostrum peut stimuler les cellules immunitaires de l'agneau à produire leurs propres cytokines et autres médiateurs inflammatoires, renforçant ainsi leur capacité à répondre aux agents pathogènes. Cependant, il a été observé qu'un taux élevé de SAA lors de la deuxième semaine de vie, pouvant traduire une inflammation persistante chez l'agneau, est négativement associé à la croissance vers les 3èmes et 4èmes mois (Peetsalu *et al.*, 2019).

L'Hp est une autre protéine importante de la phase aiguë, transmise par le colostrum. Elle a la capacité de réduire la disponibilité du fer nécessaire aux agents pathogènes et à modérer la réponse inflammatoire en réduisant les dommages potentiels causés par l'oxydation due à l'hémoglobine libre. Le transfert de l'Hp via le colostrum peut donc non seulement aider à protéger l'agneau contre les infections, mais également réduire le risque de développer une inflammation excessive en début de vie, d'autant plus que sa concentration est également aussi associée à celle de la SAA colostrale, et donc au bon transfert (Niine *et al.*, 2018). De plus, il ressort que plus le nombre d'oocystes de *C. parvum* excrétés est fort, plus l'infection est forte, et donc plus le taux d'Hp est élevé chez les agneaux (Dinler *et al.*, 2017). Ce qui en fait un bon marqueur et prédicteur

d'infection, mais nous montre l'importance de cette protéine dans la réponse à l'infection, et la nécessité d'un bon transfert colostral pour initier une réponse inflammatoire rapide contre *C. parvum* notamment. D'autant plus que des taux élevés en Hp lors de la 2ème semaine de vie est un indicateur de bonne croissance future, contrairement à la SAA (Niine *et al.*, 2018).

On voit donc, par l'étude de ces protéines de la phase aigüe que le colostrum ne fournit pas seulement des nutriments essentiels ; il agit également comme un complexe bioactif qui déclenche et module la réponse immunitaire innée des agneaux, les préparant efficacement aux potentielles infections, notamment à *C. parvum*, et peut donc constituer un levier important dans la gestion de la cryptosporidiose chez les petits ruminants.

### **b. Développement vaccinal**

A l'heure actuelle, aucun vaccin n'existe pour prévenir la cryptosporidiose chez les petits ruminants. Cependant quelques études offrent des résultats prometteurs quant au développement de vaccins, notamment de vaccins destinés aux mères pour immuniser grâce au transfert colostral.

Chez les chèvres, une étude d'immunisation par voie nasale des femelles gestantes a été menée en 1999. Cette étude s'est réalisée avec un vaccin à ADN CP15 (plasmide recombinant codant la protéine de surface CP15 des sporozoïtes de *C. parvum*). Les résultats ont montré un transfert d'immunité au nouveau-né lui assurant une protection contre l'infection à *C. parvum*. La vaccination entraînait la production d'anticorps anti-CP15 dans le sérum et le colostrum des chèvres. La quantité d'oocystes et la durée d'excrétion ainsi que la sévérité et la durée de la diarrhée étaient diminuées chez les chevreaux nés de mères vaccinées et ayant reçu le colostrum enrichi. De plus, de meilleures performances de croissance étaient rapportées chez ces derniers. Ainsi, ce type de vaccin pourrait permettre de réduire les pertes économiques imputables à la cryptosporidiose chez les petits ruminants, en diminuant notamment la contamination de l'environnement (Sagodira *et al.*, 1999).

Chez les ruminants, la protéine CP15 a également été testée, plus récemment, et a offert des résultats prometteurs quant au transfert passif d'anticorps aux veaux suite à la vaccination des mères par un vaccin utilisant une protéine recombinante rCP15/60 issue de *C. parvum* (Burton *et al.*, 2011). De plus, une autre étude récente a été menée sur le veau suite au développement d'un vaccin utilisant la protéine recombinante P23. Le veau a été utilisé dans cette étude car c'est un bon modèle pour reproduire la physiologie d'un enfant malnutri. Les résultats étaient plutôt encourageants, puisqu'ils ont montré que les veaux issus de mères vaccinées avant la mise-bas et ayant reçu le colostrum enrichi n'ont pas présenté de symptômes de la cryptosporidiose, même après inoculation du parasite. De plus, l'excrétion d'oocystes apparaissait diminuée et retardée. La protéine recombinante P23 est donc une candidate potentielle au développement de vaccins, puisqu'elle est à l'origine d'un colostrum hyperimmun offrant une protection contre le parasite (Askari *et al.*, 2016). Les veaux étant un modèle utilisé pour mimer l'enfant, ce vaccin pourrait donc être potentiellement efficace chez ceux-ci, et probablement également chez les petits ruminants.

D'autres antigènes ont également été définis comme des candidats potentiels à la création de vaccins contre *C. parvum*, comme les antigènes gp60, CpH1 ou encore CpSUB2 (Tomazic *et al.*, 2018) et devront donc faire l'objet d'études plus poussées. Une étude menée chez les souris a également montré une amélioration de l'immunité cellulaire et humorale par l'utilisation de peptides recombinants SA35 et SA40 issus de protéines de *C. parvum* (Tosini *et al.*, 2019).

Tous ces candidats potentiels n'ont à l'heure actuelle, chez les petits ruminants, pas encore fournis de résultats probants.

Cependant, une avancée importante s'est récemment révélée, et ouvre des possibilités pour les petits ruminants. En effet, c'est finalement chez les bovins que le premier vaccin contre *C. parvum* a été récemment développé et a prouvé son efficacité. Celui-ci utilise la glycoprotéine 40 (gp40) de *Cryptosporidium parvum*, qui est un composant majeur de la paroi des oocystes. Cette dernière entre en jeu dans l'adhésion et la pénétration du parasite dans les cellules épithéliales intestinales. Elle serait également impliquée dans la stimulation de la réponse immunitaire de l'hôte, bien que des mécanismes d'échappement parasitaires entrent en jeu plus tard. Cette glycoprotéine est issue d'un complexe gp40/15 (précurseur de gp60) protéolysé en deux glycoprotéines gp40 et gp15 (que nous avons vues précédemment (Cui *et al.*, 2020).

Il a été montré que les anticorps anti-gp40 de *C. parvum* sont capables d'inhiber *in vitro* l'infection parasitaire (Cui *et al.*, 2020). Le vaccin développé propose donc l'utilisation de la gp40 (maturée avec une aziridine) comme antigène afin d'immuniser les vaches en fin de gestation, et se base sur un transfert de l'immunité par la voie colostrale et lactée : au moins 3 litres de colostrum dans les 6 heures puis du lait de transition pendant les cinq premiers jours de leur vie avec une protection de 15 jours. Ce vaccin, dont l'autorisation de mise sur le marché n'est pour le moment destinée qu'aux bovins, offre donc de nouveaux espoirs quant à l'extension ou au développement de cette technologie pour les petits ruminants. Des études sont donc à réaliser dans cette voie.

## C. Résultats prometteurs

### a. Le Chitosan

Quelques études existent pour tester de nouvelles molécules chez les petits ruminants. Deux études distinctes récemment menées en 2019 se sont intéressées au chitosan (Adjou, 2019 ; Aydogdu *et al.*, 2019), un polysaccharide naturel produit par désacétylation de la chitine, qui est non toxique, biodégradable et biocompatible (Huang *et al.*, 2004 ; Zhao *et al.*, 2018) et qui présente de nombreuses propriétés biologiques comme une activité anti-tumorale, antimicrobienne ou encore antifongique (Park *et al.*, 2008). Ce composé peut être administré par voie orale. Ces deux études ont analysé les effets du chitosan *in vitro* sur deux modèles cellulaires de culture de cryptosporidies (HCT-8 et Caco-2), puis *in vivo* sur 16 chevreaux de 2 jours pour Adjou (2019) et 32 agneaux de moins de 5 jours pour Aydogdu *et al.* (2019), tous infectés expérimentalement à respectivement 3 jours par  $10^5$  oocystes de *C. parvum* et environ 5 jours par  $10^6$  oocystes de *C. parvum*. Le traitement à base de chitosan a été réalisé pendant 7 jours consécutifs, avec 12 g/jour d'Optisaf® (un mélange contenant des levures et 20 % de chitosan Mix) pour la 1<sup>ère</sup> étude et aux doses de 100 mg, 500 mg et 1000 mg/kg toutes les 12 heures pour la 2<sup>nde</sup>. Les résultats des études ont montré que les groupes traités au chitosan présentaient des scores de diarrhée plus faible, ainsi qu'une excrétion retardée et plus faible d'oocystes. Chez les agneaux cependant, le traitement n'a pas suffi à éliminer complètement l'infection, et les doses identifiées les plus efficaces étaient 100 et 500 mg/kg. Chez les chevreaux, il a été observé que le chitosan permettait de limiter le retard de croissance (gain de 1 kg par rapport au groupe témoin non traité) (Adjou, 2019 ; Aydogdu *et al.*, 2019).

De nouvelles études devront être effectuées sur les polysaccharides naturels, mais les résultats obtenus sont prometteurs et mettent en avant un candidat potentiel dans la gestion de l'infection parasitaire. D'autant que dans les années 2000, les polysaccharides avaient déjà montré un intérêt dans la gestion de la cryptosporidiose chez les agneaux avec la Bêta-cyclodextrine, qui



permettait d'améliorer la réponse clinique de l'animal face à l'infection (Castro-Hermida *et al.*, 2001). Il semblerait que ces molécules, bien que le mécanisme soit encore inconnu, forment une sorte de film de protection sur l'intestin, et agirait comme une barrière physique contre le parasite (Khan et Witola, 2023).

### **b. Le Clinoptilolite**

Le clinoptilolite est un minéral du sous-groupe des zéolites, provenant de l'activité volcanique, qui posséderait des propriétés absorbantes, antioxydantes, immunomodulatrices, antibactériennes, antivirales et antiparasitaires. Ce minéral a été étudié et des essais montrent qu'il permet de réduire jusqu'à 98 % l'excrétion d'oocystes d'*Eimeria* par exemple, et qu'il possède une activité inhibitrice de l'infection à *C. parvum in vitro* (Dinler Ay *et al.*, 2021).

Une étude a été menée pour déterminer si, *in vivo*, le clinoptilolite possédait les mêmes propriétés inhibitrices de l'infection et prophylactiques. Pour cela trois groupes de 10 agneaux ont été formés : un groupe témoin qui n'a pas reçu de traitement, un groupe pour tester l'effet prophylactique qui a reçu une supplémentation de 3 % en clinoptilolite à partir de la naissance jusqu'à 15 jours, et un troisième groupe pour tester l'effet curatif qui a reçu 15 jours de supplémentation à partir du moment où il y avait excrétion d'oocystes dans les fèces. Les trois groupes ayant été inoculés avec  $10^6$  oocystes de *C. parvum*. Les résultats ont montré une efficacité prophylactique à hauteur de 97.4% et thérapeutique à 91.6% (sur de critères de diarrhées, santé et excrétion fécale), sans effets secondaires constatés (Dinler Ay *et al.*, 2021).

Ces résultats montrent que le clinoptilolite semble avoir une activité prophylactique et curative sur les agneaux infectés par *C. parvum*, et constitue donc une voie potentielle de traitement, d'autant qu'il s'agit d'un traitement facile à mettre en place. Son action semblerait être liée à son pouvoir adsorbant qui emprisonne les parasites empêchant l'infection (Khan et Witola, 2023). Cependant d'autres études, à plus grande échelle, devront déterminer les doses réellement efficaces et la durée du traitement à effectuer.

# Conclusion

---

*Cryptosporidium* spp. est un parasite cosmopolite à l'origine notamment chez l'Homme et les petits ruminants de diarrhées plus ou moins sévères. La gravité de l'infection est dépendante du statut immunitaire de la personne infectée, accrue chez les enfants et les personnes immunodéprimées. Ce parasite est présent à travers le monde et est régulièrement responsable d'épidémies chez l'Homme dont l'origine de la contamination est régulièrement imputée aux petits ruminants.

Peu d'études s'intéressent à la cryptosporidiose chez les petits ruminants, c'est pourquoi au travers de cette étude nous nous sommes intéressés à réunir les avancées en terme de compréhension du parasite chez ces espèces, mais également à s'intéresser à l'épidémiologie de ce dernier à travers le monde, puisqu'il représente un risque zoonotique non négligeable, surtout dans un contexte de vision « One Health » de la santé.

Nous avons vu, que *Cryptosporidium* spp., est très largement représenté à travers le monde, plus concentré dans les zones à forte densité d'élevage, comme l'Asie ou l'Australie. Chaque continent possède ses propres espèces majoritaires, *C. parvum* en Europe et *C. xiaoi* en Asie, *C. ubiquitum* étant représenté à moindre mesure globalement. *C. parvum*, est l'espèce à risque zoonotique le plus important, responsable de symptômes plus graves que les autres. Cependant, *C. xiaoi* notamment, bien que moins pathogène semble avoir des conséquences à plus long terme sur la croissance et le développement de l'animal touché. Dans tous les cas, *Cryptosporidium* spp. semble avoir des répercussions au-delà des signes cliniques effectivement observables, de par notamment la modification du microbiote consécutive à l'infection.

Les difficultés de gestion de ce parasite résident dans l'importante capacité qu'il a de résister dans l'environnement grâce aux oocystes, mais également de par le nombre important de porteurs sains dans les élevages, souvent plus âgés, qui participent au maintien de la pression infectante, tout en maximisant les risques d'émergence de nouveaux sous-types. De plus, en l'absence de traitements réellement efficaces ou de vaccins, la gestion est difficile et la prophylaxie reste importante. Cependant, comme nous l'avons vu, grâce à l'avènement de la biologie moléculaire, de nombreuses molécules candidates, le Chitosan ou le Clinoptilolite également, pourraient participer à limiter l'impact de la cryptosporidiose dans les élevages, et l'apparition d'un vaccin chez les bovins laisse entrevoir la possibilité d'une extension chez les petits ruminants.

Une meilleure compréhension du parasite, de son cycle biologique, ainsi qu'un panel d'études à plus large spectre chez les petits ruminants pourraient permettre d'améliorer nettement nos capacités de gestion préventive et thérapeutique de la cryptosporidiose, chez les petits ruminants, mais aussi par extension chez l'espèce humaine.





# Liste des références bibliographiques

---

- ABAL-FABEIRO, J.L., MASIDE, X., BELLO, X., *et al.* (2013) Multilocus patterns of genetic variation across *Cryptosporidium* species suggest balancing selection at the gp60 locus. *Molecular Ecology* vol. 22, n° 18, p. 4723-4732. [<https://doi.org/10.1111/mec.12425>]
- ABARE, M.S., MAIKAI, B.V., OKUBANJO, O.O. (2018) Occurrence and factors associated with faecal shedding of *Cryptosporidium* oocysts in small ruminants in Potiskum local government area, Yobe State, Nigeria. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences* vol. 16, n° 4, p. 43-49. [<https://doi.org/10.4314/sokjvs.v16i4.5>]
- ABDOU, N.-E.M.I., MAJEED, Q.A.H., EL-AZAZY, O.M.E., *et al.* (2021) Risk factors of diarrhea in small ruminants in Kuwait. *Iranian Journal of Veterinary Research* vol. 22, n° 2, p. 146-149. [<https://doi.org/10.22099/ijvr.2021.38092.5546>]
- ADAMU, H., PETROS, B., ZHANG, G., *et al.* (2014) Distribution and clinical manifestations of *Cryptosporidium* species and subtypes in HIV/AIDS patients in Ethiopia. *PLoS neglected tropical diseases* vol. 8, n° 4, p. e2831. [<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002831>]
- ADJOU, K.T. (2019) Traitement et prévention de la cryptosporidiose chez les jeunes ruminants (chevreaux): intérêt des polysaccharides naturels. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* vol. 172, n° 1, p. 99-105. [<https://doi.org/10.4267/2042/70539>]
- ADJOU, K.T., CHEVILLOT, A., LUCAS, P., *et al.* (2023) First identification of *Cryptosporidium parvum* virus 1 (CSpV1) in various subtypes of *Cryptosporidium parvum* from diarrheic calves, lambs and goat kids from France. *Veterinary Research* vol. 54, p. 66. [<https://doi.org/10.1186/s13567-023-01196-4>]
- ADL, S.M., BASS, D., LANE, C.E., *et al.* (2019) Revisions to the Classification, Nomenclature, and Diversity of Eukaryotes. *The Journal of Eukaryotic Microbiology* vol. 66, n° 1, p. 4-119. [<https://doi.org/10.1111/jeu.12691>]
- AGHOLI, M., HATAM, G.R., MOTAZEDIAN, M.H. (2013) HIV/AIDS-associated opportunistic protozoal diarrhea. *AIDS Research and Human Retroviruses* vol. 29, n° 1, p. 35-41. [<https://doi.org/10.1089/aid.2012.0119>]
- AGNAMEY, P., SARFATI, C., PINEL, C., *et al.* (2011) Evaluation of four commercial rapid immunochromatographic assays for detection of *Cryptosporidium* antigens in stool samples: a blind multicenter trial. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 49, n° 4, p. 1605-1607. [<https://doi.org/10.1128/JCM.02074-10>]
- AGNEW, D.G., LIMA, A.A., NEWMAN, R.D., *et al.* (1998) Cryptosporidiosis in northeastern Brazilian children: association with increased diarrhea morbidity. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 177, n° 3, p. 754-760. [<https://doi.org/10.1086/514247>]
- AHMADPOUR, E., SAFARPOUR, H., XIAO, L., *et al.* (2020) Cryptosporidiosis in HIV-positive patients and related risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Parasite* vol. 27, p. 27. [<https://doi.org/10.1051/parasite/2020025>]
- AKINKUOTU, O.A., FAGBEMI, B.O. (2014) *Cryptosporidium* Infection in Pre-Weaned Ruminants and Pigs in Southwestern Nigeria. *Global Journal of Medical Research: G Veterinary Science and Veterinary Medicine* vol. 14, n° 2, p. 13-17.
- AKINKUOTU, O.A., OKWELUM, N., FAMA KINDE, S.A., *et al.* (2016) Prevalence of *Cryptosporidium* infection in recently acclimatized Kalahari red goats in Nigeria. *Vom Journal of Veterinary Sciences* vol. 11, p. 112-116.
- AL AZEMI, M.S., MAJEED, Q.A.H., SAMY, A., *et al.* (2021) Evaluation of immunochromatography test for detection of four enteropathogens in the feces of sheep and goats in Kuwait. *Open Veterinary Journal* vol. 11, n° 3, p. 500-507. [<https://doi.org/10.5455/OVJ.2021.v11.i3.23>]
- ALDEYARBI, H.M., KARANIS, P. (2016) The ultra-structural similarities between *Cryptosporidium parvum* and the Gregarines. *The Journal of Eukaryotic Microbiology* vol. 63, n° 1, p. 79-85. [<https://doi.org/10.1111/jeu.12250>]

- AL-HABSI, K., YANG, R., WILLIAMS, A., *et al.* (2017) Zoonotic *Cryptosporidium* and *Giardia* shedding by captured rangeland goats. *Veterinary Parasitology, Regional Studies and Reports* vol. 7, p. 32-35. [<https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2016.11.006>]
- ALVAREZ-PELLITERO, P., SITJÀ-BOBADILLA, A. (2002) *Cryptosporidium molnari* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) infecting two marine fish species, *Sparus aurata* L. and *Dicentrarchus labrax* L. *International Journal for Parasitology* vol. 32, n° 8, p. 1007-1021. [[https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(02\)00058-9](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(02)00058-9)]
- AMADI, B., MWIYA, M., MUSUKU, J., *et al.* (2002) Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* vol. 360, n° 9343, p. 1375-1380. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11401-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11401-2)]
- AMADI, B., MWIYA, M., SIANONGO, S., *et al.* (2009) High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. *BMC Infectious Diseases* vol. 9, p. 195. [<https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-195>]
- ANDRÉS, S., JIMÉNEZ, A., SÁNCHEZ, J., *et al.* (2007) Evaluation of some etiological factors predisposing to diarrhoea in lambs in “La Serena” (Southwest Spain). *Small Ruminant Research* vol. 70, n° 2, p. 272-275. [<https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.04.004>]
- ANGUS, K.W. (1990) Cryptosporidiosis and AIDS. *Baillière’s Clinical Gastroenterology, Gastroenterological Aspects of AIDS* vol. 4, n° 2, p. 425-441. [[https://doi.org/10.1016/0950-3528\(90\)90010-E](https://doi.org/10.1016/0950-3528(90)90010-E)]
- ASKARI, N., SHAYAN, P., MOKHBER-DEZFOULI, M.R., *et al.* (2016) Evaluation of recombinant P23 protein as a vaccine for passive immunization of newborn calves against *Cryptosporidium parvum*. *Parasite Immunology* vol. 38, n° 5, p. 282-289. [<https://doi.org/10.1111/pim.12317>]
- AYDOGDU, U., COSKUN, A., ATAS, A.D., *et al.* (2019) The determination of treatment effect of chitosan oligosaccharide in lambs with experimentally cryptosporidiosis. *Small Ruminant Research* vol. 180, p. 27-34. [<https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2019.09.021>]
- BARBEE, S.L., WEBER, D.J., SOBSEY, M.D., *et al.* (1999) Inactivation of *Cryptosporidium parvum* oocyst infectivity by disinfection and sterilization processes. *Gastrointestinal Endoscopy* vol. 49, n° 5, p. 605-611. [[https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(99\)70389-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(99)70389-5)]
- BARKER, I.K., CARBONELL, P.L. (1974) *Cryptosporidium agni* sp.n. from lambs, and *cryptosporidium bovis* sp.n. from a calf, with observations on the oocyst. *Zeitschrift Fur Parasitenkunde (Berlin, Germany)* vol. 44, n° 4, p. 289-298. [<https://doi.org/10.1007/BF00366112>]
- BAROUDI, D., HAKEM, A., ADAMU, H., *et al.* (2018) Zoonotic *Cryptosporidium* species and subtypes in lambs and goat kids in Algeria. *Parasites & Vectors* vol. 11, p. 582. [<https://doi.org/10.1186/s13071-018-3172-2>]
- BEJAN, A.L. (2009) Criptosporidioza viteilor si izeilor: cercetari privind diagnosticul, epidemiologia si etiopatogeneza. Universitatea de Stiinte Agricole i Medicina Veterinara Cluj-Napoca.
- BERG, R.P.K.D., STENSVOLD, C.R., JOKELAINEN, P., *et al.* (2021) Zoonotic pathogens in wild muskoxen (*Ovibos moschatus*) and domestic sheep (*Ovis aries*) from Greenland. *Veterinary Medicine and Science* vol. 7, n° 6, p. 2290-2302. [<https://doi.org/10.1002/vms3.599>]
- BERHANU, K., AYANA, D., MEGERSA, B., *et al.* (2022) *Cryptosporidium* in human-animal-environment interphase at Adama and Asella areas of Oromia regional state, Ethiopia. *BMC Veterinary Research* vol. 18, p. 402. [<https://doi.org/10.1186/s12917-022-03497-w>]
- BESER, J., BUJILA, I., WITTESJÖ, B., *et al.* (2020) From mice to men: Three cases of human infection with *Cryptosporidium ditrichi*. *Infection, Genetics and Evolution* vol. 78, p. 104120. [<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104120>]
- BLEWETT, D.A., WRIGHT, S.E., CASEMORE, D.P., *et al.* (1993) Infective dose size studies on *Cryptosporidium parvum* using gnotobiotic lambs. *Water Science and Technology* vol. 27, n° 3-4, p. 61-64. [<https://doi.org/10.2166/wst.1993.0322>]
- BODAGER, J.R., PARSONS, M.B., WRIGHT, P.C., *et al.* (2015) Complex epidemiology and zoonotic potential for *Cryptosporidium suis* in rural Madagascar. *Veterinary Parasitology* vol. 207, n° 1, p. 140-143. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.11.013>]

- BOLLAND, S.J., ZAHEDI, A., OSKAM, C., *et al.* (2020) *Cryptosporidium bollandi* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidii) from angelfish (*Pterophyllum scalare*) and Oscar fish (*Astronotus ocellatus*). *Experimental Parasitology* vol. 217, p. 107956. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107956]
- BOMFIM, T.C.B., HUBER, F., GOMES, R.S., *et al.* (2005) Natural infection by *Giardia* sp. and *Cryptosporidium* sp. in dairy goats, associated with possible risk factors of the studied properties. *Veterinary Parasitology* vol. 134, n° 1-2, p. 9-13. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.05.067]
- BORAD, A.J., ALLISON, G.M., WANG, D., *et al.* (2012) Systemic antibody responses to the immunodominant p23 antigen and p23 polymorphisms in children with Cryptosporidiosis in Bangladesh. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* vol. 86, n° 2, p. 214-222. [https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0273]
- BORDES, L., HOUERT, P., COSTA, D., *et al.* (2020) Asymptomatic *Cryptosporidium* infections in ewes and lambs are a source of environmental contamination with zoonotic genotypes of *Cryptosporidium parvum*. *Parasite* vol. 27, p. 57. [https://doi.org/10.1051/parasite/2020054]
- BOUZID, M., HUNTER, P.R., CHALMERS, R.M., *et al.* (2013) *Cryptosporidium* pathogenicity and virulence. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 26, n° 1, p. 115-134. [https://doi.org/10.1128/CMR.00076-12]
- BRAIMA, K., ZAHEDI, A., OSKAM, C., *et al.* (2021) Zoonotic infection by *Cryptosporidium fayeri* IVgA10G1T1R1 in a Western Australian human. *Zoonoses and Public Health* vol. 68, n° 4, p. 358-360. [https://doi.org/10.1111/zph.12806]
- BRAINARD, J., HOOPER, L., MCFARLANE, S., *et al.* (2020) Systematic review of modifiable risk factors shows little evidential support for most current practices in *Cryptosporidium* management in bovine calves. *Parasitology Research* vol. 119, n° 11, p. 3571-3584. [https://doi.org/10.1007/s00436-020-06890-2]
- BUDU-AMOAKO, E., GREENWOOD, S.J., DIXON, B.R., *et al.* (2011) Foodborne illness associated with *Cryptosporidium* and *Giardia* from Livestock. *Journal of Food Protection* vol. 74, n° 11, p. 1944-1955. [https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-11-107]
- BURTON, A.J., NYDAM, D.V., JONES, G., *et al.* (2011) Antibody responses following administration of a *Cryptosporidium parvum* rCP15/60 vaccine to pregnant cattle. *Veterinary Parasitology* vol. 175, n° 1, p. 178-181. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.09.013]
- CACCIÒ, S.M., SANNELLA, A.R., MARIANO, V., *et al.* (2013) A rare *Cryptosporidium parvum* genotype associated with infection of lambs and zoonotic transmission in Italy. *Veterinary Parasitology* vol. 191, n° 1, p. 128-131. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.08.010]
- CAMA, V.A., ROSS, J.M., CRAWFORD, S., *et al.* (2007) Differences in clinical manifestations among *Cryptosporidium* species and subtypes in HIV-infected persons. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 196, n° 5, p. 684-691. [https://doi.org/10.1086/519842]
- CARTER, B.L., CHALMERS, R.M., DAVIES, A.P. (2020) Health sequelae of human cryptosporidiosis in industrialised countries: a systematic review. *Parasites & Vectors* vol. 13, p. 443. [https://doi.org/10.1186/s13071-020-04308-7]
- CARTER, B.L., STIFF, R.E., ELWIN, K., *et al.* (2019) Health sequelae of human cryptosporidiosis-a 12-month prospective follow-up study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* vol. 38, n° 9, p. 1709-1717. [https://doi.org/10.1007/s10096-019-03603-1]
- CARVIN, É. (2023) Étude épidémiologique et moléculaire du Cryptovirus (CSPV-1) dans les espèces de cryptosporidium qui circulent chez l'homme et les ruminants en France. Maisons-Alfort, ENVA.
- CASTELLANOS-GONZALEZ, A., YANCEY, L.S., WANG, H.-C., *et al.* (2008) *Cryptosporidium* infection of human intestinal epithelial cells increases expression of osteoprotegerin: a novel mechanism for evasion of host defenses. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 197, n° 6, p. 916-923. [https://doi.org/10.1086/528374]
- CASTRO-HERMIDA, J.A., ALMEIDA, A., GONZÁLEZ-WARLETA, M., *et al.* (2007) Occurrence of *Cryptosporidium parvum* and *Giardia duodenalis* in healthy adult domestic ruminants. *Parasitology Research* vol. 101, n° 5, p. 1443-1448. [https://doi.org/10.1007/s00436-007-0624-6]

- CASTRO-HERMIDA, J.A., GARCÍA-PRESEDO, I., ALMEIDA, A., *et al.* (2011) Cryptosporidium spp. and Giardia duodenalis in two areas of Galicia (NW Spain). *The Science of the Total Environment* vol. 409, n° 13, p. 2451-2459. [<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.03.010>]
- CASTRO-HERMIDA, J.A., GONZÁLEZ-LOSADA, Y., FREIRE-SANTOS, F., *et al.* (2001) Evaluation of beta-cyclodextrin against natural infections of cryptosporidiosis in calves. *Veterinary Parasitology* vol. 101, n° 2, p. 85-89. [[https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(01\)00505-2](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(01)00505-2)]
- CAVALIER-SMITH, T. (2014) Gregarine site-heterogeneous 18S rDNA trees, revision of gregarine higher classification, and the evolutionary diversification of Sporozoa. *European Journal of Protistology* vol. 50, n° 5, p. 472-495. [<https://doi.org/10.1016/j.ejop.2014.07.002>]
- ÇELİK, B., ÇELİK, Ö.Y., AYAN, A., *et al.* (2023) Occurrence and genotype distribution of Cryptosporidium spp. and Giardia duodenalis in sheep in Siirt, Turkey. *Polish Journal of Veterinary Sciences* vol. 26, n° 3, p. 359-366. [<https://doi.org/10.24425/pjvs.2023.145040>]
- CERTAD, G., VISCOGLIOSI, E., CHABÉ, M., *et al.* (2017) Pathogenic mechanisms of Cryptosporidium and Giardia. *Trends in Parasitology* vol. 33, n° 7, p. 561-576. [<https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.006>]
- CHALMERS, R.M., CAMPBELL, B.M., CROUCH, N., *et al.* (2011) Comparison of diagnostic sensitivity and specificity of seven Cryptosporidium assays used in the UK. *Journal of Medical Microbiology* vol. 60, n° Pt 11, p. 1598-1604. [<https://doi.org/10.1099/jmm.0.034181-0>]
- CHALMERS, R.M., DAVIES, A.P. (2010) Minireview: clinical cryptosporidiosis. *Experimental Parasitology, Cryptosporidium and other waterborne protozoa* vol. 124, n° 1, p. 138-146. [<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.02.003>]
- CHALMERS, R.M., DAVIES, A.P., TYLER, K. (2019) Cryptosporidium. *Microbiology* vol. 165, n° 5, p. 500-502. [<https://doi.org/10.1099/mic.0.000764>]
- CHALMERS, R.M., ROBINSON, G., ELWIN, K., *et al.* (2009) Cryptosporidium rabbit genotype, a newly identified human pathogen. *Emerging Infectious Diseases* vol. 15, n° 5, p. 829-830. [<https://doi.org/10.3201/eid1505.081419>]
- CHAPPELL, C.L., OKHUYSEN, P.C., LANGER-CURRY, R., *et al.* (2006) Cryptosporidium hominis: experimental challenge of healthy adults. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* vol. 75, n° 5, p. 851-857.
- CHARTIER, C. (2002) La cryptosporidiose des petits ruminants. *Le Point Vétérinaire, Pathologie ovine et caprine* n° spécial, p. 118-122.
- CHARTIER, C., MALLEREAU, M.-P., NACIRI, M. (1996) Prophylaxis using paromomycin of natural cryptosporidial infection in neonatal kids. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 25, n° 3, p. 357-361. [[https://doi.org/10.1016/0167-5877\(95\)00511-0](https://doi.org/10.1016/0167-5877(95)00511-0)]
- CHARTIER, C., PARAUD, C. (2010) La cryptosporidiose des ruminants. *Bulletin des GTV* n° Bull GTV n°52, p. 83-92.
- CHECKLEY, W., WHITE, A.C., JAGANATH, D., *et al.* (2015) A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *The Lancet. Infectious diseases* vol. 15, n° 1, p. 85-94. [[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70772-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70772-8)]
- CHEN, X.M., GORES, G.J., PAYA, C.V., *et al.* (1999) Cryptosporidium parvum induces apoptosis in biliary epithelia by a Fas/Fas ligand-dependent mechanism. *The American Journal of Physiology* vol. 277, n° 3, p. G599-608. [<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1999.277.3.G599>]
- CHEN, X.-M., KEITHLY JANET S., PAYA CARLOS V., *et al.* (2002) Cryptosporidiosis. *New England Journal of Medicine* vol. 346, n° 22, p. 1723-1731. [<https://doi.org/10.1056/NEJMra013170>]
- CHEN, X.M., LARUSSO, N.F. (2000) Mechanisms of attachment and internalization of Cryptosporidium parvum to biliary and intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* vol. 118, n° 2, p. 368-379. [[https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)70219-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70219-8)]
- CHEN, Y., QIN, H., HUANG, J., *et al.* (2022) The global prevalence of Cryptosporidium in sheep: a systematic review and meta-analysis. *Parasitology* vol. 149, n° 12, p. 1652-1665. [<https://doi.org/10.1017/S0031182022001196>]
- CHIKWETO, A., VEYTSMAN, S., TIWARI, K., *et al.* (2019) Prevalence of Cryptosporidium spp. in asymptomatic small ruminants in Grenada, West Indies. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports* vol. 15, p. 100262. [<https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2019.100262>]
- CHIQUÉ, C., HYNDS, P.D., ANDRADE, L., *et al.* (2020) Cryptosporidium spp. in groundwater supplies intended for human consumption – A descriptive review of global prevalence, risk



- factors and knowledge gaps. *Water Research* vol. 176, p. 115726. [https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115726]
- ČONDLOVÁ, Š., HORČIČKOVÁ, M., SAK, B., *et al.* (2018) *Cryptosporidium apodemi* sp. n. and *Cryptosporidium ditrichi* sp. n. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in *Apodemus* spp. *European Journal of Protistology* vol. 63, p. 1-12. [https://doi.org/10.1016/j.ejop.2017.12.006]
- CONNELLY, L., CRAIG, B.H., JONES, B., *et al.* (2013) Genetic diversity of *Cryptosporidium* spp. within a remote population of soay sheep on St. Kilda islands, Scotland. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 79, n° 7, p. 2240-2246. [https://doi.org/10.1128/AEM.02823-12]
- COSTA, D., ADJOU, K. (2024) Epidemiology of cryptosporidiosis in France and new insights on parasitic viruses - importance of one health approach. *In Congrès SFP*. ANGERS, France, Société Française de Parasitologie.
- COSTA, D., RAZAKANDRAINIBE, R., VALOT, S., *et al.* (2020) Epidemiology of Cryptosporidiosis in France from 2017 to 2019. *Microorganisms* vol. 8, n° 9, p. 1358. [https://doi.org/10.3390/microorganisms8091358]
- COSTA, D., SOULIEUX, L., RAZAKANDRAINIBE, R., *et al.* (2021) Comparative performance of eight PCR methods to detect *Cryptosporidium* species. *Pathogens* vol. 10, n° 6, p. 647. [https://doi.org/10.3390/pathogens10060647]
- CUI, Z., WANG, L., WANG, Y., *et al.* (2020) *Cryptosporidium parvum* gp40/15 is associated with the parasitophorous vacuole membrane and is a potential vaccine target. *Microorganisms* vol. 8, n° 3, p. 363. [https://doi.org/10.3390/microorganisms8030363]
- CURRENT, W.L., UPTON, S.J., HAYNES, T.B. (1986) The life cycle of *Cryptosporidium baileyi* n. sp. (Apicomplexa, Cryptosporidiidae) infecting chickens. *The Journal of Protozoology* vol. 33, n° 2, p. 289-296. [https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1986.tb05608.x]
- DAHMANI, H., OUCHENE, N., DAHMANI, A., *et al.* (2020) First report on *Cryptosporidium parvum*, *Escherichia coli* K99, rotavirus and coronavirus in neonatal lambs from north-center region, Algeria. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* vol. 73, p. 101567. [https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101567]
- DANIELS, M.E., SMITH, W.A., SCHMIDT, W.-P., *et al.* (2016) Correlates of *Cryptosporidium* spp and *Giardia* spp contamination in improved drinking water sources in rural India: implications for universal access to improved sanitation and safe drinking water. *The Lancet Global Health* vol. 4, p. S12. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30017-1]
- DARAEI, H., OLIVERI CONTI, G., SAHLABADI, F., *et al.* (2021) Prevalence of *Cryptosporidium* spp. in water: a global systematic review and meta-analysis. *Environmental Science and Pollution Research* vol. 28, n° 8, p. 9498-9507. [https://doi.org/10.1007/s11356-020-11261-6]
- DAWSON, D. (2005) Foodborne protozoan parasites. *International Journal of Food Microbiology* vol. 103, n° 2, p. 207-227. [https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.12.032]
- DE GRAAF, D.C., VANOPDENBOSCH, E., ORTEGA-MORA, L.M., *et al.* (1999) A review of the importance of cryptosporidiosis in farm animals. *International Journal for Parasitology* vol. 29, n° 8, p. 1269-1287. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519(99)00076-4]
- DELAFOSSÉ, A., CASTRO-HERMIDA, J.A., BAUDRY, C., *et al.* (2006) Herd-level risk factors for *Cryptosporidium* infection in dairy-goat kids in western France. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 77, n° 1, p. 109-121. [https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2006.07.001]
- DELANEY, M.A., TREUTING, P.M., ROTHENBURGER, J.L. (2018) Chapter 20 - Rodentia. *In* Terio, K.A., McAloose, D., Leger, J.St. (Éd.), *Pathology of Wildlife and Zoo Animals*. Academic Press, p. 499-515. [https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805306-5.00020-1]
- DELLING, C., DAUGSCHIES, A. (2022) Literature review: coinfection in young ruminant livestock—*Cryptosporidium* spp. and its companions. *Pathogens* vol. 11, n° 1, p. 103. [https://doi.org/10.3390/pathogens11010103]
- DENG, S., HE, W., GONG, A.-Y., *et al.* (2023) *Cryptosporidium* uses CSpV1 to activate host type I interferon and attenuate antiparasitic defenses. *Nature communications* vol. 14, n° 1, p. 1456. [https://doi.org/10.1038/s41467-023-37129-0]
- DESSÌ, G., TAMPONI, C., VARCASIA, A., *et al.* (2020) *Cryptosporidium* infections in sheep farms from Italy. *Parasitology Research* vol. 119, n° 12, p. 4211-4218. [https://doi.org/10.1007/s00436-020-06947-2]

- DEY, A., GHOSHAL, U., AGARWAL, V., *et al.* (2016) Genotyping of *Cryptosporidium* species and their clinical manifestations in patients with renal transplantation and human immunodeficiency virus infection. *Journal of Pathogens* vol. 2016, p. 9. [https://doi.org/10.1155/2016/2623602]
- DI GENOVA, B.M., TONELLI, R.R. (2016) Infection strategies of intestinal parasite pathogens and host cell responses. *Frontiers in Microbiology* vol. 7, p. 256. [https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00256]
- DÍAZ, P., NAVARRO, E., PRIETO, A., *et al.* (2018) *Cryptosporidium* species in post-weaned and adult sheep and goats from N.W. Spain: Public and animal health significance. *Veterinary Parasitology* vol. 254, p. 1-5. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.02.040]
- DÍAZ, P., QUÍLEZ, J., CHALMERS, R.M., *et al.* (2010) Genotype and subtype analysis of *Cryptosporidium* isolates from calves and lambs in Galicia (NW Spain). *Parasitology* vol. 137, n° 8, p. 1187-1193. [https://doi.org/10.1017/S0031182010000181]
- DÍAZ, P., QUÍLEZ, J., PRIETO, A., *et al.* (2015) *Cryptosporidium* species and subtype analysis in diarrhoeic pre-weaned lambs and goat kids from north-western Spain. *Parasitology Research* vol. 114, n° 11, p. 4099-4105. [https://doi.org/10.1007/s00436-015-4639-0]
- DINLER AY, C., VOYVODA, H., ULUTAS, P.A., *et al.* (2021) Prophylactic and therapeutic efficacy of clinoptilolite against *Cryptosporidium parvum* in experimentally challenged neonatal lambs. *Veterinary Parasitology* vol. 299, p. 109574. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109574]
- DINLER, C., ULUTAS, B., VOYVODA, H., *et al.* (2017) Haptoglobin and serum amyloid-A concentrations and their relationship with oocyst count in neonatal lambs experimentally infected with *Cryptosporidium parvum*. *Veterinary Parasitology* vol. 247, p. 49-56. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.09.023]
- DUPONT HERBERT L., CHAPPELL CYNTHIA L., STERLING CHARLES R., *et al.* (1995) The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *New England Journal of Medicine* vol. 332, n° 13, p. 855-859. [https://doi.org/10.1056/NEJM199503303321304]
- DUTTA, D., HEO, I., O'CONNOR, R. (2019) Studying *Cryptosporidium* infection in 3D tissue-derived human organoid culture systems by microinjection. *Journal of Visualized Experiments: JoVE* n° 151. [https://doi.org/10.3791/59610]
- EGGER, M., MÄUSEZAHN, D., ODERMATT, P., *et al.* (1990) Symptoms and transmission of intestinal cryptosporidiosis. *Archives of Disease in Childhood* vol. 65, n° 4, p. 445-447. [https://doi.org/10.1136/adsc.65.4.445]
- EHSAN, Md.A., AKTER, M., AHAMMED, M., *et al.* (2016) Prevalence and clinical importance of *Cryptosporidium* and *Giardia* in human and animals. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine* vol. 14, p. 109-122. [https://doi.org/10.3329/bjvm.v14i2.31376]
- ELSAFI, S.H., AL-MAQATI, T.N., HUSSEIN, M.I., *et al.* (2013) Comparison of microscopy, rapid immunoassay, and molecular techniques for the detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum*. *Parasitology Research* vol. 112, n° 4, p. 1641-1646. [https://doi.org/10.1007/s00436-013-3319-1]
- ELSAFI, S.H., AL-SHEBAN, S.S., AL-JUBRAN, K.M., *et al.* (2014) Comparison of Kinyoun's acid-fast and immunofluorescent methods detected an unprecedented occurrence of *Cryptosporidium* in the Eastern Region of Saudi Arabia. *Journal of Taibah University Medical Sciences* vol. 9, n° 4, p. 263-267. [https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2014.03.008]
- ELWIN, K., FAIRCLOUGH, H.V., HADFIELD, S.J., *et al.* (2014) *Giardia duodenalis* typing from stools: a comparison of three approaches to extracting DNA, and validation of a probe-based real-time PCR typing assay. *Journal of Medical Microbiology* vol. 63, n° Pt 1, p. 38-44. [https://doi.org/10.1099/jmm.0.066050-0]
- ELWIN, K., HADFIELD, S.J., ROBINSON, G., *et al.* (2012) *Cryptosporidium viatorum* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) among travellers returning to Great Britain from the Indian subcontinent, 2007–2011. *International Journal for Parasitology* vol. 42, n° 7, p. 675-682. [https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.04.016]
- ENGLISH, E.D., GUÉRIN, A., TANDEL, J., *et al.* (2022) Live imaging of the *Cryptosporidium parvum* life cycle reveals direct development of male and female gametes from type I meronts. *PLoS Biology* vol. 20, n° 4, p. e3001604. [https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001604]

- ESPY, M.J., UHL, J.R., SLOAN, L.M., *et al.* (2006) Real-time PCR in clinical microbiology: Applications for routine laboratory testing. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 19, n° 1, p. 165-256. [<https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.165-256.2006>]
- ESSENDI, W.M., MULEKE, C., MIHESO, M., *et al.* (2022) Genetic diversity of *Cryptosporidium* species in Njoro Sub County, Nakuru, Kenya. *Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology* vol. 46, n° 1, p. 262-271. [<https://doi.org/10.1007/s12639-021-01444-4>]
- FAYER, R. (2010) Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Experimental Parasitology* vol. 124, n° 1, p. 90-97. [<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.03.005>]
- FAYER, R. (2004) *Cryptosporidium*: a water-borne zoonotic parasite. *Veterinary Parasitology* vol. 126, n° 1-2, p. 37-56. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.09.004>]
- FAYER, R. (1994) Effect of high temperature on infectivity of *Cryptosporidium parvum* oocysts in water. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 60, n° 8, p. 2732-2735.
- FAYER, R., ELLIS, W. (1993) Paromomycin is effective as prophylaxis for cryptosporidiosis in dairy calves. *The Journal of Parasitology* vol. 79, n° 5, p. 771-774.
- FAYER, R., GASBARRE, L., PASQUALI, P., *et al.* (1998) *Cryptosporidium parvum* infection in bovine neonates: dynamic clinical, parasitic and immunologic patterns. *International Journal for Parasitology* vol. 28, n° 1, p. 49-56. [[https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(97\)00170-7](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(97)00170-7)]
- FAYER, R., MORGAN, U., UPTON, S.J. (2000) Epidemiology of *Cryptosporidium*: transmission, detection and identification. *International Journal for Parasitology*, Thematic Issue: Emerging Parasite Zoonoses vol. 30, n° 12, p. 1305-1322. [[https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00135-1](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00135-1)]
- FAYER, R., NERAD, T. (1996) Effects of low temperatures on viability of *Cryptosporidium parvum* oocysts. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 62, n° 4, p. 1431-1433.
- FAYER, R., SANTIN, M. (2009) *Cryptosporidium xiaoi* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in sheep (*Ovis aries*). *Veterinary Parasitology* vol. 164, n° 2, p. 192-200. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.05.011>]
- FAYER, R., SANTÍN, M., MACARISIN, D. (2010) *Cryptosporidium ubiquitum* n. sp. in animals and humans. *Veterinary Parasitology* vol. 172, n° 1, p. 23-32. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.04.028>]
- FAYER, R., SANTÍN, M., TROUT, J.M. (2008) *Cryptosporidium ryanae* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in cattle (*Bos taurus*). *Veterinary Parasitology* vol. 156, n° 3-4, p. 191-198. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.05.024>]
- FAYER, R., SANTIN, M., XIAO, L. (2005) *Cryptosporidium bovis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in cattle (*Bos taurus*). *The Journal of Parasitology* vol. 91, n° 3, p. 624-629. [<https://doi.org/10.1645/GE-3435>]
- FAYER, R., TROUT, J.M., XIAO, L., *et al.* (2001) *Cryptosporidium canis* n. sp. from domestic dogs. *The Journal of Parasitology* vol. 87, n° 6, p. 1415-1422. [[https://doi.org/10.1645/0022-3395\(2001\)087\[1415:CCNSFD\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1645/0022-3395(2001)087[1415:CCNSFD]2.0.CO;2)]
- FAYER, R., UNGAR, B.L. (1986) *Cryptosporidium* spp. and cryptosporidiosis. *Microbiological Reviews* vol. 50, n° 4, p. 458-483. [<https://doi.org/10.1128/mr.50.4.458-483.1986>]
- FAYER, R., XIAO, L. (Éd.) (2008) *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis*, 2<sup>e</sup>. Boca Raton, CRC Press. [<https://doi.org/10.1201/9781420052275>]
- FENG, Y., RYAN, U.M., XIAO, L. (2018) Genetic diversity and population structure of *Cryptosporidium*. *Trends in Parasitology* vol. 34, n° 11, p. 997-1011. [<https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.07.009>]
- FIROOZI, Z., SAZMAND, A., ZAHEDI, A., *et al.* (2019) Prevalence and genotyping identification of *Cryptosporidium* in adult ruminants in central Iran. *Parasites & Vectors* vol. 12, p. 510. [<https://doi.org/10.1186/s13071-019-3759-2>]
- FIUZA, V.R. da S., COSENDEY, R.I.J., FRAZÃO-TEIXEIRA, E., *et al.* (2011) Molecular characterization of *Cryptosporidium* in Brazilian sheep. *Veterinary Parasitology* vol. 175, n° 3-4, p. 360-362. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.10.036>]

- FLANIGAN, T., WHALEN, C., TURNER, J., *et al.* (1992) Cryptosporidium infection and CD4 counts. *Annals of Internal Medicine* vol. 116, n° 10, p. 840-842. [<https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-10-840>]
- GARCIA-R, J.C., PITA, A.B., VELATHANTHIRI, N., *et al.* (2020) Species and genotypes causing human cryptosporidiosis in New Zealand. *Parasitology Research* vol. 119, n° 7, p. 2317-2326. [<https://doi.org/10.1007/s00436-020-06729-w>]
- GEURDEN, T., THOMAS, P., CASAERT, S., *et al.* (2008) Prevalence and molecular characterisation of Cryptosporidium and Giardia in lambs and goat kids in Belgium. *Veterinary Parasitology* vol. 155, n° 1-2, p. 142-145. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.05.002>]
- GHECHAM, M. (2012) Cryptosporidiose chez des chevreux. *In Vetofocus*. [<https://www.vetofocus.com/>] (consulté le 08/07/2024).
- GIADINIS, N.D., PAPADOPOULOS, E., LAFI, S.Q., *et al.* (2015) Epidemiological observations on cryptosporidiosis in diarrheic goat kids in Greece. *Veterinary Medicine International* vol. 2015, p. 764193. [<https://doi.org/10.1155/2015/764193>]
- GIADINIS, N.D., PAPADOPOULOS, E., LAFI, S.Q., *et al.* (2008) Efficacy of halofuginone lactate for the treatment and prevention of cryptosporidiosis in goat kids: An extensive field trial. *Small Ruminant Research* vol. 76, n° 3, p. 195-200. [<https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2008.01.007>]
- GOMA, F.Y., GEURDEN, T., SIWILA, J., *et al.* (2007) The prevalence and molecular characterisation of *Cryptosporidium* spp. in small ruminants in Zambia. *Small Ruminant Research* vol. 72, n° 1, p. 77-80. [<https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.08.010>]
- GOMES-GONÇALVES, S., PALMEIRA, J.D., FERREIRA, H., *et al.* (2023) Occurrence and phylogenetic analysis of zoonotic enteropathogenic protist parasites in asymptomatic domestic ruminants from Portugal. *Pathogens* vol. 12, n° 11, p. 1341. [<https://doi.org/10.3390/pathogens12111341>]
- GRIFFITHS, J.K., THEODOS, C., PARIS, M., *et al.* (1998) The gamma interferon gene knockout mouse: a highly sensitive model for evaluation of therapeutic agents against *Cryptosporidium parvum*. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 36, n° 9, p. 2503-2508. [<https://doi.org/10.1128/jcm.36.9.2503-2508.1998>]
- GUÉRIN, A., STRIEPEN, B. (2020) The biology of the intestinal intracellular parasite *Cryptosporidium*. *Cell Host & Microbe* vol. 28, n° 4, p. 509-515. [<https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.09.007>]
- GUERRANT, D.I., MOORE, S.R., LIMA, A.A., *et al.* (1999) Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function four-seven years later in a poor urban community in northeast Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* vol. 61, n° 5, p. 707-713. [<https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.61.707>]
- GUESDON, W., AURAY, G., PEZIER, T., *et al.* (2015) CCL20 displays antimicrobial activity against *Cryptosporidium parvum*, but its expression is reduced during infection in the intestine of neonatal mice. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 212, n° 8, p. 1332-1340. [<https://doi.org/10.1093/infdis/jiv206>]
- GUO, Y., LI, N., RYAN, U., *et al.* (2021) Small ruminants and zoonotic cryptosporidiosis. *Parasitology Research* vol. 120, n° 12, p. 4189-4198. [<https://doi.org/10.1007/s00436-021-07116-9>]
- GUYOT, K., FOLLET-DUMOULIN, A., LELIÈVRE, E., *et al.* (2001) Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates obtained from humans in France. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 39, n° 10, p. 3472-3480. [<https://doi.org/10.1128/JCM.39.10.3472-3480.2001>]
- HADFIELD, S.J., ROBINSON, G., ELWIN, K., *et al.* (2011) Detection and differentiation of *Cryptosporidium* spp. in human clinical samples by use of real-time PCR. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 49, n° 3, p. 918-924. [<https://doi.org/10.1128/JCM.01733-10>]
- HARP, J.A., FAYER, R., PESCH, B.A., *et al.* (1996) Effect of pasteurization on infectivity of *Cryptosporidium parvum* oocysts in water and milk. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 62, n° 8, p. 2866-2868. [<https://doi.org/10.1128/aem.62.8.2866-2868.1996>]
- HELMY, Y.A., KRÜCKEN, J., NÖCKLER, K., *et al.* (2013) Molecular epidemiology of *Cryptosporidium* in livestock animals and humans in the Ismailia province of Egypt. *Veterinary Parasitology* vol. 193, n° 1, p. 15-24. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.015>]

- HEMPHILL, A., MUELLER, J., ESPOSITO, M. (2006) Nitazoxanide, a broad-spectrum thiazolide anti-infective agent for the treatment of gastrointestinal infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* vol. 7, n° 7, p. 953-964. [https://doi.org/10.1517/14656566.7.7.953]
- HEMPHILL, A., MÜLLER, N., MÜLLER, J. (2019) Comparative pathobiology of the intestinal protozoan parasites *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, and *Cryptosporidium parvum*. *Pathogens* vol. 8, n° 3, p. 116. [https://doi.org/10.3390/pathogens8030116]
- HEO, I., DUTTA, D., SCHAEFER, D.A., *et al.* (2018) Modeling *Cryptosporidium* infection in human small intestinal and lung organoids. *Nature microbiology* vol. 3, n° 7, p. 814-823. [https://doi.org/10.1038/s41564-018-0177-8]
- HIGUERA, A., VILLAMIZAR, X., HERRERA, G., *et al.* (2020) Molecular detection and genotyping of intestinal protozoa from different biogeographical regions of Colombia. *PeerJ* vol. 8, p. e8554. [https://doi.org/10.7717/peerj.8554]
- HIJJAWI, N. (2010) *Cryptosporidium*: new developments in cell culture. *Experimental Parasitology* vol. 124, n° 1, p. 54-60. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.05.015]
- HIJJAWI, N., MUKBEL, R., YANG, R., *et al.* (2016) Genetic characterization of *Cryptosporidium* in animal and human isolates from Jordan. *Veterinary Parasitology* vol. 228, p. 116-120. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.08.015]
- HOHWEYER, J., CAZEAUX, C., TRAVAILLÉ, E., *et al.* (2016) Simultaneous detection of the protozoan parasites *Toxoplasma*, *Cryptosporidium* and *Giardia* in food matrices and their persistence on basil leaves. *Food Microbiology* vol. 57, p. 36-44. [https://doi.org/10.1016/j.fm.2016.01.002]
- HOLSBACK, L., MARQUEZ, E. de S., DA SILVA, M.A., *et al.* (2023) Molecular characterization of *Cryptosporidium* in ruminants and observation of natural infection by *Cryptosporidium andersoni* in sheep from Paraná, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária / Brazilian Journal of Veterinary Parasitology* vol. 32, n° 4, p. e010023. [https://doi.org/10.1590/S1984-29612023076]
- HOLUBOVÁ, N., SAK, B., HORČIČKOVÁ, M., *et al.* (2016) *Cryptosporidium avium* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in birds. *Parasitology research* vol. 115, n° 6, p. 2243-2251. [https://doi.org/10.1007/s00436-016-4967-8]
- HOLUBOVÁ, N., TŮMOVÁ, L., SAK, B., *et al.* (2020) Description of *Cryptosporidium ornithophilus* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in farmed ostriches. *Parasites & Vectors* vol. 13, n° 1, p. 340. [https://doi.org/10.1186/s13071-020-04191-2]
- HOLUBOVÁ, N., ZIKMUNDOVÁ, V., LIMPOUCHOVÁ, Z., *et al.* (2019) *Cryptosporidium proventriculi* sp. n. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in Psittaciformes birds. *European Journal of Protistology* vol. 69, p. 70-87. [https://doi.org/10.1016/j.ejop.2019.03.001]
- HORČIČKOVÁ, M., ČONDLOVÁ, Š., HOLUBOVÁ, N., *et al.* (2019) Diversity of *Cryptosporidium* in common voles and description of *Cryptosporidium alticolis* sp. n. and *Cryptosporidium microti* sp. n. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae). *Parasitology* vol. 146, n° 2, p. 220-233. [https://doi.org/10.1017/S0031182018001142]
- HUANG, M., KHOR, E., LIM, L.-Y. (2004) Uptake and cytotoxicity of chitosan molecules and nanoparticles: effects of molecular weight and degree of deacetylation. *Pharmaceutical Research* vol. 21, n° 2, p. 344-353. [https://doi.org/10.1023/b:pham.0000016249.52831.a5]
- HUNTER, P.R., HUGHES, S., WOODHOUSE, S., *et al.* (2004) Health sequelae of human cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *Clinical Infectious Diseases* vol. 39, n° 4, p. 504-510. [https://doi.org/10.1086/422649]
- HUSSAIN, G., ROYCHOUDHURY, S., SINGHA, B., *et al.* (2017) Incidence of *Cryptosporidium andersoni* in diarrheal patients from southern Assam, India: a molecular approach. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* vol. 36, n° 6, p. 1023-1032. [https://doi.org/10.1007/s10096-016-2887-2]
- IMRE, K., LUCA, C., COSTACHE, M., *et al.* (2013) Zoonotic *Cryptosporidium parvum* in Romanian newborn lambs (*Ovis aries*). *Veterinary Parasitology* vol. 191, n° 1-2, p. 119-122. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.08.020]
- INMAN, L.R., TAKEUCHI, A. (1979) Spontaneous cryptosporidiosis in an Adult Female Rabbit. *Veterinary Pathology* vol. 16, n° 1, p. 89-95. [https://doi.org/10.1177/030098587901600109]

- INNES, E.A., CHALMERS, R.M., WELLS, B., *et al.* (2020) A one health approach to tackle Cryptosporidiosis. *Trends in Parasitology* vol. 36, n° 3, p. 290-303. [https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.12.016]
- IQBAL, A., LABIB, M., MUHAREMAGIC, D., *et al.* (2015) Detection of *Cryptosporidium parvum* oocysts on fresh produce using DNA aptamers. *PLoS ONE* vol. 10, n° 9, p. e0137455. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137455]
- ISEKI, M. (1979) *Cryptosporidium felis* sp.n. (Protozoa: Eimeriorina) from the domestic cat. *Japanese Journal of Parasitology* vol. 28, n° 5, p. 285-307.
- JACOBSON, C., AL-HABSI, K., RYAN, U., *et al.* (2018) *Cryptosporidium* infection is associated with reduced growth and diarrhoea in goats beyond weaning. *Veterinary Parasitology* vol. 260, p. 30-37. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.07.005]
- JACOBSON, C., WILLIAMS, A., YANG, R., *et al.* (2016) Greater intensity and frequency of *Cryptosporidium* and *Giardia* oocyst shedding beyond the neonatal period is associated with reductions in growth, carcass weight and dressing efficiency in sheep. *Veterinary Parasitology* vol. 228, p. 42-51. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.08.003]
- JENKINS, M.B., EAGLESHAM, B.S., ANTHONY, L.C., *et al.* (2010) Significance of wall structure, macromolecular composition, and surface polymers to the survival and transport of *Cryptosporidium parvum* oocysts. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 76, n° 6, p. 1926-1934. [https://doi.org/10.1128/AEM.02295-09]
- JENKINS, M.C., HIGGINS, J., ABRAHANTE, J.E., *et al.* (2008) Fecundity of *Cryptosporidium parvum* is correlated with intracellular levels of the viral symbiont CPV. *International Journal for Parasitology* vol. 38, n° 8-9, p. 1051-1055. [https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2007.11.005]
- JEZKOVA, J., HORCICKOVA, M., HLASKOVA, L., *et al.* (2016) *Cryptosporidium testudinis* sp. n., *Cryptosporidium ducismarci* Traversa, 2010 and *Cryptosporidium tortoise* genotype III (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in tortoises. *Folia Parasitologica* vol. 63, p. 2016.035. [https://doi.org/10.14411/fp.2016.035]
- JEŽKOVÁ, J., LIMPOUCHOVÁ, Z., PREDIGER, J., *et al.* (2021a) *Cryptosporidium myocastoris* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae), the species adapted to the nutria (*Myocastor coypus*). *Microorganisms* vol. 9, n° 4, p. 813. [https://doi.org/10.3390/microorganisms9040813]
- JEŽKOVÁ, J., PREDIGER, J., HOLUBOVÁ, N., *et al.* (2021b) *Cryptosporidium ratti* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) and genetic diversity of *Cryptosporidium* spp. in brown rats (*Rattus norvegicus*) in the Czech Republic. *Parasitology* vol. 148, n° 1, p. 84-97. [https://doi.org/10.1017/S0031182020001833]
- JIANG, J., ALDERISIO, K.A., XIAO, L. (2005) Distribution of *Cryptosporidium* genotypes in storm event water samples from three watersheds in New York. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 71, n° 8, p. 4446-4454. [https://doi.org/10.1128/AEM.71.8.4446-4454.2005]
- JIANG, Y., REN, J., YUAN, Z., *et al.* (2014) *Cryptosporidium andersoni* as a novel predominant *Cryptosporidium* species in outpatients with diarrhea in Jiangsu Province, China. *BMC Infectious Diseases* vol. 14, p. 555. [https://doi.org/10.1186/s12879-014-0555-7]
- JIRKŮ, M., VALIGUROVÁ, A., KOUDELA, B., *et al.* (2008) New species of *Cryptosporidium* Tyzzer, 1907 (Apicomplexa) from amphibian host: morphology, biology and phylogeny. *Folia parasitologica* vol. 55, p. 81-94. [https://doi.org/10.14411/fp.2008.011]
- JOHNSON, E.H., WINDSOR, J.J., MUIRHEAD, D.E., *et al.* (2000) Confirmation of the prophylactic value of paromomycin in a natural outbreak of caprine cryptosporidiosis. *Veterinary Research Communications* vol. 24, n° 1, p. 63-67. [https://doi.org/10.1023/a:1006381522986]
- KABIR, M.H.B., CEYLAN, O., CEYLAN, C., *et al.* (2020) Molecular detection of genotypes and subtypes of *Cryptosporidium* infection in diarrheic calves, lambs, and goat kids from Turkey. *Parasitology International* vol. 79, p. 102163. [https://doi.org/10.1016/j.parint.2020.102163]
- KARANIS, P., KOURENTI, C., SMITH, H. (2007) Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *Journal of Water and Health* vol. 5, n° 1, p. 1-38. [https://doi.org/10.2166/wh.2006.002]
- KAUPKE, A., MICHALSKI, M.M., RZEŻUTKA, A. (2017) Diversity of *Cryptosporidium* species occurring in sheep and goat breeds reared in Poland. *Parasitology Research* vol. 116, n° 3, p. 871-879. [https://doi.org/10.1007/s00436-016-5360-3]

- KEELAGHAN, A.P., CHARANIA, R., MEAD, J.R. (2022) The effect of short-chain fatty acids on growth of *Cryptosporidium parvum* in vitro. *Microorganisms* vol. 10, n° 9, p. 1822. [https://doi.org/10.3390/microorganisms10091822]
- KHAN, N.U., USMAN, T., SARWAR, M.S., *et al.* (2022) The prevalence, risk factors analysis and evaluation of two diagnostic techniques for the detection of *Cryptosporidium* infection in diarrheic sheep from Pakistan. *PLoS ONE* vol. 17, n° 7, p. e0269859. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269859]
- KHAN, S.M., DEBNATH, C., PRAMANIK, A.K., *et al.* (2010) Molecular characterization and assessment of zoonotic transmission of *Cryptosporidium* from dairy cattle in West Bengal, India. *Veterinary Parasitology* vol. 171, n° 1, p. 41-47. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.03.008]
- KHAN, S.M., WITOLA, W.H. (2023) Past, current, and potential treatments for cryptosporidiosis in humans and farm animals: A comprehensive review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* vol. 13, p. 1115522. [https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1115522]
- KIFLEYOHANNES, T., NØDTVEDT, A., DEBENHAM, J.J., *et al.* (2022) *Cryptosporidium* and *Giardia* in livestock in Tigray, northern Ethiopia and associated risk factors for infection: a cross-sectional study. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 8, p. 825940. [https://doi.org/10.3389/fvets.2021.825940]
- KIM, A.-Y., ALKATHIRI, B., LEE, S., *et al.* (2023) Outbreak of severe diarrhea due to zoonotic *Cryptosporidium parvum* and *C. xiaoi* in goat kids in Chungcheongbuk-do, Korea. *Parasitology Research* vol. 122, n° 9, p. 2045-2054. [https://doi.org/10.1007/s00436-023-07904-5]
- KING, B.J., MONIS, P.T. (2007) Critical processes affecting *Cryptosporidium* oocyst survival in the environment. *Parasitology* vol. 134, n° 3, p. 309-323. [https://doi.org/10.1017/S0031182006001491]
- KING, P., TYLER, K.M., HUNTER, P.R. (2019) Anthroponotic transmission of *Cryptosporidium parvum* predominates in countries with poorer sanitation: a systematic review and meta-analysis. *Parasites & Vectors* vol. 12, n° 1, p. 16. [https://doi.org/10.1186/s13071-018-3263-0]
- KISSINGER, J.C. (2008) Genomics. In Fayer R., Xiao L., *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis*, 2<sup>e</sup>. Boca Raton, United States, CRC Press, p. 43-56. [https://doi.org/10.1201/9781420052275]
- KLEIN, D., KERN, A., LAPAN, G., *et al.* (2009) Evaluation of rapid assays for the detection of bovine coronavirus, rotavirus A and *Cryptosporidium parvum* in faecal samples of calves. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* vol. 182, n° 3, p. 484-486. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.07.016]
- KOINARI, M., LYMBERY, A.J., RYAN, U.M. (2014) *Cryptosporidium* species in sheep and goats from Papua New Guinea. *Experimental Parasitology* vol. 141, p. 134-137. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.03.021]
- KORPE, P.S., HAQUE, R., GILCHRIST, C., *et al.* (2016) Natural history of cryptosporidiosis in a longitudinal study of slum-dwelling Bangladeshi children: association with severe malnutrition. *PLoS Neglected Tropical Diseases* vol. 10, n° 5, p. e0004564. [https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004564]
- KRUMKAMP, R., CONRATHS, F.J., CACCIO, S., *et al.* (2022) Clustering of *Cryptosporidium* species infections among sheep and cattle but not children in remote highland communities of Madagascar. *Parasites & Vectors* vol. 15, p. 304. [https://doi.org/10.1186/s13071-022-05434-0]
- KVÁČ, M., HANZLÍKOVÁ, D., SAK, B., *et al.* (2009a) Prevalence and age-related infection of *Cryptosporidium suis*, *C. muris* and *Cryptosporidium* pig genotype II in pigs on a farm complex in the Czech Republic. *Veterinary Parasitology* vol. 160, n° 3, p. 319-322. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.11.007]
- KVÁČ, M., HAVRDOVÁ, N., HLÁSKOVÁ, L., *et al.* (2016) *Cryptosporidium proliferans* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae): molecular and biological evidence of cryptic species within gastric cryptosporidium of mammals. *PLoS ONE* vol. 11, n° 1, p. e0147090. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147090]

- KVÁČ, M., HOFMANNOVÁ, L., HLÁSKOVÁ, L., *et al.* (2014a) *Cryptosporidium erinacei* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in hedgehogs. *Veterinary Parasitology* vol. 201, n° 1-2, p. 9-17. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.01.014>]
- KVÁČ, M., KESTŘANOVÁ, M., PINKOVÁ, M., *et al.* (2013) *Cryptosporidium scrofarum* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in domestic pigs (*Sus scrofa*). *Veterinary parasitology* vol. 191, n° 3-4, p. 218-227. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.09.005>]
- KVÁČ, M., KVĚTOŇOVÁ, D., SAK, B., *et al.* (2009b) *Cryptosporidium* pig genotype II in immunocompetent man. *Emerging Infectious Diseases* vol. 15, n° 6, p. 982-983. [<https://doi.org/10.3201/eid1506.07621>]
- KVÁČ, M., SAKOVÁ, K., KVĚTOŇOVÁ, D., *et al.* (2014b) Gastroenteritis caused by the *Cryptosporidium* hedgehog genotype in an immunocompetent man. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 52, n° 1, p. 347-349. [<https://doi.org/10.1128/JCM.02456-13>]
- KVÁČ, M., VLNATÁ, G., JEŽKOVÁ, J., *et al.* (2018) *Cryptosporidium occultus* sp. n. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in rats. *European Journal of Protistology* vol. 63, p. 96-104. [<https://doi.org/10.1016/j.ejop.2018.02.001>]
- LANTIER, L., LACROIX-LAMANDÉ, S., POTIRON, L., *et al.* (2013) Intestinal CD103+ dendritic cells are key players in the innate immune control of *Cryptosporidium parvum* infection in neonatal mice. *PLoS Pathogens* vol. 9, n° 12, p. e1003801. [<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003801>]
- LEBBAD, M., WINIECKA-KRUSNELL, J., STENSVOLD, C.R., *et al.* (2021) High diversity of *Cryptosporidium* species and subtypes identified in Cryptosporidiosis acquired in Sweden and abroad. *Pathogens* vol. 10, n° 5, p. 523. [<https://doi.org/10.3390/pathogens10050523>]
- LEMIEUX, M.W., SONZOGNI-DESAUTELS, K., NDAO, M. (2017) Lessons learned from protective immune responses to optimize vaccines against Cryptosporidiosis. *Pathogens* vol. 7, n° 1, p. 2. [<https://doi.org/10.3390/pathogens7010002>]
- LEONI, F., AMAR, C., NICHOLS, G., *et al.* (2006) Genetic analysis of *Cryptosporidium* from 2414 humans with diarrhoea in England between 1985 and 2000. *Journal of Medical Microbiology* vol. 55, n° Pt 6, p. 703-707. [<https://doi.org/10.1099/jmm.0.46251-0>]
- LEVINE, N.D. (1985) Phylum II. Apicomplexa Levine, 1970. In Lee John.J., Hutner S.H., Bovee E.C., *An Illustrated Guide to the Protozoa*, Society of Protozoologist. Lawrence Kansas, USA, p. 322-354.
- LEVINE, N.D. (1980) Some corrections of coccidian (Apicomplexa: Protozoa) nomenclature. *The Journal of Parasitology* vol. 66, n° 5, p. 830-834.
- LI, M., GONG, A.-Y., ZHANG, X.-T., *et al.* (2018) Induction of a long non-coding RNA transcript, NR\_045064, promotes defense gene transcription and facilitates intestinal epithelial cell responses against *Cryptosporidium* infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* vol. 201, n° 12, p. 3630-3640. [<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800566>]
- LI, P., CAI, J., CAI, M., *et al.* (2016) Distribution of *Cryptosporidium* species in Tibetan sheep and yaks in Qinghai, China. *Veterinary Parasitology* vol. 215, p. 58-62. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.11.009>]
- LI, W.C., WANG, K., TANG, L., *et al.* (2019) Molecular characterization of *Cryptosporidium* species in sheep and goats in Anhui Province and neighboring provinces. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi = Chinese Journal of Schistosomiasis Control* vol. 31, n° 5, p. 474-478. [<https://doi.org/10.16250/j.32.1374.2018043>]
- LI, X., PEREIRA, M. das G.C., LARSEN, R., *et al.* (2015) *Cryptosporidium rubeyi* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in multiple *Spermophilus* ground squirrel species. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, Including articles from the inaugural conference on "Impact of Environmental changes on Infectious Diseases (IECID)" vol. 4, n° 3, p. 343-350. [<https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2015.08.005>]
- LI, X., VODOVOZA, T., ATWILL, E.R. (2022) Diverse genotypes of *Cryptosporidium* in sheep in California, USA. *Pathogens* vol. 11, n° 9, p. 1023. [<https://doi.org/10.3390/pathogens11091023>]
- LIANOU, D.T., ARSENOPOULOS, K.V., MICHAEL, C.K., *et al.* (2022) Protozoan parasites in adult dairy small ruminants and potential predictors for their presence in faecal samples. *Microorganisms* vol. 10, n° 10, p. 1931. [<https://doi.org/10.3390/microorganisms10101931>]



- LIGDA, P., CLAEREBOUT, E., KOSTOPOULOU, D., *et al.* (2020) Cryptosporidium and Giardia in surface water and drinking water: Animal sources and towards the use of a machine-learning approach as a tool for predicting contamination. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* vol. 264, p. 114766. [<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114766>]
- LINDSAY, D.S., UPTON, S.J., OWENS, D.S., *et al.* (2000) Cryptosporidium andersoni n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporiidae) from cattle, Bos taurus. *The Journal of Eukaryotic Microbiology* vol. 47, n° 1, p. 91-95. [<https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2000.tb00016.x>]
- LIU, A., GONG, B., LIU, X., *et al.* (2020) A retrospective epidemiological analysis of human Cryptosporidium infection in China during the past three decades (1987-2018). *PLOS Neglected Tropical Diseases* vol. 14, n° 3, p. e0008146. [<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008146>]
- LIU, H., SHEN, Y., YIN, J., *et al.* (2014) Prevalence and genetic characterization of Cryptosporidium, Enterocytozoon, Giardia and Cyclospora in diarrheal outpatients in china. *BMC Infectious Diseases* vol. 14, p. 25. [<https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-25>]
- LIU, J., DENG, M., LANCTO, C.A., *et al.* (2009) Biphasic modulation of apoptotic pathways in Cryptosporidium parvum-infected human intestinal epithelial cells. *Infection and Immunity* vol. 77, n° 2, p. 837-849. [<https://doi.org/10.1128/IAI.00955-08>]
- LLORENTE, M., CLAVEL, A., VAREA, M., *et al.* (2002) Evaluation of an immunochromatographic dip-strip test for the detection of cryptosporidium oocysts in stool specimens. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 21, n° 8, p. 624-625. [<https://doi.org/10.1007/s10096-002-0778-1>]
- MACARISIN, D., SANTÍN, M., BAUCHAN, G., *et al.* (2010) Infectivity of *Cryptosporidium parvum* oocysts after storage of experimentally contaminated apples. *Journal of Food Protection* vol. 73, n° 10, p. 1824-1829. [<https://doi.org/10.4315/0362-028X-73.10.1824>]
- MAHFOUZ, M.E., MIRA, N., AMER, S. (2014) Prevalence and genotyping of Cryptosporidium spp. in farm animals in Egypt. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 76, n° 12, p. 1569-1575. [<https://doi.org/10.1292/jvms.14-0272>]
- MAJEED, Q.A.H., EL-AZAZY, O.M.E., ABDOU, N.-E.M.I., *et al.* (2018) Epidemiological observations on cryptosporidiosis and molecular characterization of Cryptosporidium spp. in sheep and goats in Kuwait. *Parasitology Research* vol. 117, n° 5, p. 1631-1636. [<https://doi.org/10.1007/s00436-018-5847-1>]
- MAJEWSKA, A.C., WERNER, A., SULIMA, P., *et al.* (2000) Prevalence of Cryptosporidium in sheep and goats bred on five farms in west-central region of Poland. *Veterinary Parasitology* vol. 89, n° 4, p. 269-275. [[https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(00\)00212-0](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(00)00212-0)]
- MAMMERI, M., CHEVILLOT, A., CHENAFI, I., *et al.* (2019) Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates from diarrheal dairy calves in France. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports* vol. 18, p. 100323. [<https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2019.100323>]
- MAMMERI, M., OBREGÓN, D.A., CHEVILLOT, A., *et al.* (2020) Cryptosporidium parvum infection depletes butyrate producer bacteria in goat kid microbiome. *Frontiers in Microbiology* vol. 11, p. 548737. [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.548737>]
- MANCASSOLA, R., REPERANT, J.M., NACIRI, M., *et al.* (1995) Chemoprophylaxis of Cryptosporidium parvum infection with paromomycin in kids and immunological study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 39, n° 1, p. 75-78. [<https://doi.org/10.1128/aac.39.1.75>]
- MANENT-MANENT, M. (2014) Moyens de lutte thérapeutique contre la cryptosporidiose : actualités et perspectives. Maisons-Alfort, ENVA.
- MANSER, M., GRANLUND, M., EDWARDS, H., *et al.* (2014) Detection of Cryptosporidium and Giardia in clinical laboratories in Europe - a comparative study. *Clinical Microbiology and Infection* vol. 20, n° 1, p. O65-O71. [<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12297>]
- MARTELLA, V., DECARO, N., BUONAVOGLIA, C. (2015) Enteric viral infections in lambs or kids. *Veterinary Microbiology* vol. 181, n° 1, p. 154-160. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.08.006>]

- MASON, R.W., HARTLEY, W.J., TILT, L. (1981) Intestinal cryptosporidiosis in a kid goat. *Australian Veterinary Journal* vol. 57, n° 8, p. 386-388. [<https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1981.tb00529.x>]
- MAT YUSOF, A., HASHIM, N., MD ISA, M.L. (2017) First molecular identification of *Cryptosporidium* by 18S rRNA in goats and association with farm management in Terengganu. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* vol. 7, n° 5, p. 385-388. [<https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.01.008>]
- MAURYA, P.S., RAKESH, R.L., PRADEEP, B., *et al.* (2013) Prevalence and risk factors associated with *Cryptosporidium* spp. infection in young domestic livestock in India. *Tropical Animal Health and Production* vol. 45, n° 4, p. 941-946. [<https://doi.org/10.1007/s11250-012-0311-1>]
- MEISEL, J.L., PERERA, D.R., MELIGRO, C., *et al.* (1976) Overwhelming watery diarrhea associated with a cryptosporidium in an immunosuppressed patient. *Gastroenterology* vol. 70, n° 6, p. 1156-1160.
- MELE, R., GOMEZ MORALES, M.A., TOSINI, F., *et al.* (2004) *Cryptosporidium parvum* at different developmental stages modulates host cell apoptosis in vitro. *Infection and Immunity* vol. 72, n° 10, p. 6061-6067. [<https://doi.org/10.1128/IAI.72.10.6061-6067.2004>]
- MERRY, R. j., MAWDSLEY, J. I., BROOKS, A. e., *et al.* (1997) Viability of *Cryptosporidium parvum* during ensilage of perennial ryegrass. *Journal of Applied Microbiology* vol. 82, n° 1, p. 115-120. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1997.tb03305.x>]
- MI, R., WANG, X., HUANG, Y., *et al.* (2014) Prevalence and molecular Characterization of *Cryptosporidium* in goats across four provincial level areas in China. *PLoS ONE* vol. 9, n° 10, p. e111164. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111164>]
- MI, R., WANG, Xiaojuan, HUANG, Y., *et al.* (2018) Sheep as a potential source of zoonotic cryptosporidiosis in China. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 84, n° 18, p. e00868-18. [<https://doi.org/10.1128/AEM.00868-18>]
- MIAMBO, R.D., LAITELA, B., MALATJI, M.P., *et al.* (2019) Prevalence of *Giardia* and *Cryptosporidium* in young livestock and dogs in Magude District of Maputo Province, Mozambique. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research* vol. 86, n° 1, p. 1709. [<https://doi.org/10.4102/ojvr.v86i1.1709>]
- MILLEMANN, Y., ADJOU, K., MAILLARD, R., *et al.* (2003) Les diarrhées néonatales de agneaux et des chevreaux. *Point Veterinaire* vol. 34, n° 233, p. 22-29.
- MILSTEIN, C. (1999) The hybridoma revolution: an offshoot of basic research. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology* vol. 21, n° 11, p. 966-973. [[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(199911\)21:11<966::AID-BIES9>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(199911)21:11<966::AID-BIES9>3.0.CO;2-Z)]
- MINAROVICOVÁ, J., KACLÍKOVÁ, E., KRASCSENICSOVÁ, K., *et al.* (2009) A single-tube nested real-time polymerase chain reaction for sensitive contained detection of *Cryptosporidium parvum*. *Letters in Applied Microbiology* vol. 49, n° 5, p. 568-572. [<https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2009.02708.x>]
- MIRHASHEMI, M.E., ZINTL, A., GRANT, T., *et al.* (2016) Molecular epidemiology of *Cryptosporidium* species in livestock in Ireland. *Veterinary parasitology* vol. 216, p. 18-22. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.12.002>]
- MIŠIĆ, Z.B., KATIĆ-RADIVOJEVIĆ, S.P., KULIŠIĆ, Z. (2006) *Cryptosporidium* infection in lambs and goat kids in Serbia. *Acta veterinaria* vol. 56, n° 1, p. 49-54. [<https://doi.org/10.2298/AVB0601049M>]
- MOORE, C.E., ELWIN, K., PHOT, N., *et al.* (2016) Molecular characterization of *Cryptosporidium* species and *Giardia duodenalis* from symptomatic Cambodian children. *PLoS Neglected Tropical Diseases* vol. 10, n° 7, p. e0004822. [<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004822>]
- MOORE, D.A., ATWILL, E.R., KIRK, J.H., *et al.* (2003) Prophylactic use of decoquinate for infections with *Cryptosporidium parvum* in experimentally challenged neonatal calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 223, n° 6, p. 839-845. [<https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.839>]
- MOORE, J.A., FRENKEL, J.K. (1991) Respiratory and enteric cryptosporidiosis in humans. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* vol. 115, n° 11, p. 1160-1162.

- MOR, S.M., TUMWINE, J.K., NDEEZI, G., *et al.* (2010) Respiratory cryptosporidiosis in HIV-seronegative children, Uganda: potential for respiratory transmission. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 50, n° 10, p. 1366-1372. [<https://doi.org/10.1086/652140>]
- MORADA, M., LEE, S., GUNTHER-CUMMINS, L., *et al.* (2016) Continuous culture of *Cryptosporidium parvum* using hollow fiber technology. *International Journal for Parasitology* vol. 46, n° 1, p. 21-29. [<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2015.07.006>]
- MORGAN-RYAN, U.M., FALL, A., WARD, L.A., *et al.* (2002) *Cryptosporidium hominis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) from *Homo sapiens*. *Journal of Eukaryotic Microbiology* vol. 49, n° 6, p. 433-440. [<https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2002.tb00224.x>]
- MORSE, T.D., NICHOLS, R.A.B., GRIMASON, A.M., *et al.* (2007) Incidence of cryptosporidiosis species in paediatric patients in Malawi. *Epidemiology and Infection* vol. 135, n° 8, p. 1307-1315. [<https://doi.org/10.1017/S0950268806007758>]
- MUELLER-DOBLIES, D., GILES, M., ELWIN, K., *et al.* (2008) Distribution of *Cryptosporidium* species in sheep in the UK. *Veterinary Parasitology* vol. 154, n° 3, p. 214-219. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.03.021>]
- MUKKUR, T.K.S., WALKER, K.H., MCDOWELL, G.H. (1998) Passive immunisation of neonatal lambs via colostrum and milk of ewes previously immunised with live attenuated *Salmonella typhimurium* protects neonatal lambs from experimental salmonellosis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* vol. 21, n° 4, p. 327-336. [[https://doi.org/10.1016/S0147-9571\(97\)00021-0](https://doi.org/10.1016/S0147-9571(97)00021-0)]
- MURAKOSHI, F., ICHIKAWA-SEKI, M., AITA, J., *et al.* (2016) Molecular epidemiological analyses of *Cryptosporidium parvum* virus 1 (CSpV1), a symbiotic virus of *Cryptosporidium parvum*, in Japan. *Virus Research* vol. 211, p. 69-72. [<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.09.021>]
- NADON, C.A., TREES, E., NG, L.K., *et al.* (2013) Development and application of MLVA methods as a tool for inter-laboratory surveillance. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* vol. 18, n° 35, p. 20565. [<https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2013.18.35.20565>]
- NASSER, A.M. (2022) Transmission of *Cryptosporidium* by fresh vegetables. *Journal of Food Protection* vol. 85, n° 12, p. 1737-1744. [<https://doi.org/10.4315/JFP-22-152>]
- NG, J.S.Y., EASTWOOD, K., WALKER, B., *et al.* (2012) Evidence of *Cryptosporidium* transmission between cattle and humans in northern New South Wales. *Experimental Parasitology* vol. 130, n° 4, p. 437-441. [<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.01.014>]
- NIBERT, M.L., WOODS, K.M., UPTON, S.J., *et al.* (2009) Crispovirus: a new genus of protozoan viruses in the family Partitiviridae. *Archives of Virology* vol. 154, n° 12, p. 1959-1965. [<https://doi.org/10.1007/s00705-009-0513-7>]
- NIINE, T., PEETSALU, K., TUMMELEHT, L., *et al.* (2018) Acute phase response in organic lambs associated with colostrum serum amyloid A, weight gain, and *Cryptosporidium* and *Giardia* infections. *Research in Veterinary Science* vol. 121, p. 117-123. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.10.013>]
- NIME, F.A., BUREK, J.D., PAGE, D.L., *et al.* (1976) Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. *Gastroenterology* vol. 70, n° 4, p. 592-598.
- O'DONOGHUE, P.J. (1995) *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis in man and animals. *International Journal for Parasitology* vol. 25, n° 2, p. 139-195. [[https://doi.org/10.1016/0020-7519\(94\)e0059-v](https://doi.org/10.1016/0020-7519(94)e0059-v)]
- O'HARA, S.P., CHEN, X.-M. (2011) The cell biology of *Cryptosporidium* infection. *Microbes and infection / Institut Pasteur* vol. 13, n° 8-9, p. 721-730. [<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.03.008>]
- O'LEARY, J.K., SLEATOR, R.D., LUCEY, B. (2021) *Cryptosporidium* spp. diagnosis and research in the 21st century. *Food and Waterborne Parasitology* vol. 24, p. e00131. [<https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2021.e00131>]
- OLSEN, L., ÅKESSON, C.P., STORSET, A.K., *et al.* (2015) The early intestinal immune response in experimental neonatal ovine cryptosporidiosis is characterized by an increased frequency of perforin expressing NCR1+ NK cells and by NCR1- CD8+ cell recruitment. *Veterinary Research* vol. 46, n° 1, p. 28. [<https://doi.org/10.1186/s13567-014-0136-1>]

- ONG, C.S.L., EISLER, D.L., ALIKHANI, A., *et al.* (2002) Novel cryptosporidium genotypes in sporadic cryptosporidiosis cases: first report of human infections with a cervine genotype. *Emerging Infectious Diseases* vol. 8, n° 3, p. 263. [<https://doi.org/10.3201/eid0803.010194>]
- ORTEGA, Y.R., ROXAS, C.R., GILMAN, R.H., *et al.* (1997) Isolation of *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayentanensis* from vegetables collected in markets of an endemic region in Peru. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* vol. 57, n° 6, p. 683-686. [<https://doi.org/10.4269/ajtmh.1997.57.683>]
- PAINTER, J.E., HLAVSA, M.C., COLLIER, S.A., *et al.* (2015) Cryptosporidiosis surveillance - United States, 2011-2012. *MMWR supplements* vol. 64, n° 3, p. 1-14.
- PANCIERA, R.J., THOMASSEN, R.W., GARNER, F.M. (1971) Cryptosporidial infection in a calf. *Veterinary Pathology* vol. 8, n° 5-6, p. 479-484. [<https://doi.org/10.1177/0300985871008005-00610>]
- PANE, S., PUTIGNANI, L. (2022) Cryptosporidium: still open scenarios. *Pathogens* vol. 11, n° 5, p. 515. [<https://doi.org/10.3390/pathogens11050515>]
- PANTENBURG, B., CABADA, M.M., WHITE JR, A.C. (2009) Treatment of cryptosporidiosis. *Expert Review of Anti-infective Therapy* vol. 7, n° 4, p. 385-391. [<https://doi.org/10.1586/eri.09.24>]
- PAOLETTI, B., GIANGASPERO, A., GATTI, A., *et al.* (2009) Immunoenzymatic analysis and genetic detection of *Cryptosporidium parvum* in lambs from Italy. *Experimental Parasitology* vol. 122, n° 4, p. 349-352. [<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.05.006>]
- PAPANIKOLOPOULOU, V., BAROUDI, D., GUO, Y., *et al.* (2018) Genotypes and subtypes of *Cryptosporidium* spp. in diarrheic lambs and goat kids in northern Greece. *Parasitology International* vol. 67, n° 4, p. 472-475. [<https://doi.org/10.1016/j.parint.2018.04.007>]
- PAPANIKOLOPOULOU, V., LAFI, S.Q., PAPAPOPOULOS, E., *et al.* (2022) Risk factors for *Cryptosporidium* infection in small ruminants in northern Greece. *Veterinary Parasitology* vol. 309, p. 109769. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109769>]
- PARAUD, C., CHARTIER, C. (2012) Cryptosporidiosis in small ruminants. *Small Ruminant Research* vol. 103, n° 1, p. 93-97. [<https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2011.10.023>]
- PARAUD, C., PORS, I., CHARTIER, C. (2010) Evaluation of oral tilmicosin efficacy against severe cryptosporidiosis in neonatal kids under field conditions. *Veterinary Parasitology* vol. 170, n° 1, p. 149-152. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.01.024>]
- PARAUD, C., PORS, I., RIEUX, A., *et al.* (2014) High excretion of *Cryptosporidium ubiquitum* by peri-parturient goats in one flock in western France. *Veterinary Parasitology* vol. 202, n° 3, p. 301-304. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.03.024>]
- PARGHI, E., DASH, L., SHASTRI, J. (2014) Evaluation of different modifications of acid-fast staining techniques and stool enzyme-linked immunosorbent assay in detecting fecal *Cryptosporidium* in diarrheic HIV seropositive and seronegative patients. *Tropical Parasitology* vol. 4, n° 2, p. 99-104. [<https://doi.org/10.4103/2229-5070.138537>]
- PARK, Y., KIM, M.-H., PARK, S.-C., *et al.* (2008) Investigation of the antifungal activity and mechanism of action of LMWS-chitosan. *Journal of Microbiology and Biotechnology* vol. 18, n° 10, p. 1729-1734.
- PARSONS, M.B., TRAVIS, D., LONSDORF, E.V., *et al.* (2015) Epidemiology and Molecular Characterization of *Cryptosporidium* spp. in humans, wild primates, and domesticated animals in the Greater Gombe Ecosystem, Tanzania. *PLoS Neglected Tropical Diseases* vol. 9, n° 2, p. e0003529. [<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003529>]
- PAVLASEK, I. (1999) Cryptosporidia: biology, diagnosis, host spectrum, specificity, and the environment. *Remedia Klin. Microbiol.* vol. 3, p. 290-301.
- PAVLASEK, I. (1995) *Cryptosporidium varaniin* sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in Emerald monitor (*Varanus prasinus* Schlegel, 1893) in captivity in Prague zoo. *Gazella* vol. 22, p. 99-108.
- PAZ E SILVA, F.M., LOPES, R.S., BRESCIANI, K.D.S., *et al.* (2014) High occurrence of *Cryptosporidium ubiquitum* and *Giardia duodenalis* genotype E in sheep from Brazil. *Acta Parasitologica* vol. 59, n° 1, p. 193-196. [<https://doi.org/10.2478/s11686-014-0223-5>]
- PEDERSEN, C., DANNER, S., LAZZARIN, A., *et al.* (1996) Epidemiology of cryptosporidiosis among European AIDS patients. *Genitourinary Medicine* vol. 72, n° 2, p. 128-131. [<https://doi.org/10.1136/sti.72.2.128>]

- PEETSALU, K., TUMMELEHT, L., KUKS, A., *et al.* (2019) Serum amyloid A and haptoglobin concentrations in relation to growth and colostrum intake in neonatal lambs. *Livestock Science* vol. 220, p. 217-220. [<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2019.01.002>]
- PENG, X.-Q., TIAN, G.-R., REN, G.-J., *et al.* (2016) Infection rate of *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium* spp. and *Enterocytozoon bienewisi* in cashmere, dairy and meat goats in China. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases* vol. 41, p. 26-31. [<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.03.021>]
- POHL, G., SHIH, I.-M. (2004) Principle and applications of digital PCR. *Expert Review of Molecular Diagnostics* vol. 4, n° 1, p. 41-47. [<https://doi.org/10.1586/14737159.4.1.41>]
- POIROT, J.-L., DELUOL, A.-M., ANTOINE, M., *et al.* (1996) Broncho-pulmonary cryptosporidiosis in four HIV-infected patients. *Journal of Eukaryotic Microbiology* vol. 43, n° 5, p. 78S-79S. [<https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1996.tb05007.x>]
- POMARI, E., PIUBELLI, C., PERANDIN, F., *et al.* (2019) Digital PCR: a new technology for diagnosis of parasitic infections. *Clinical Microbiology and Infection* vol. 25, n° 12, p. 1510-1516. [<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.009>]
- POWER, M.L., RYAN, U.M. (2008) A new species of *Cryptosporidium* (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) from eastern grey kangaroos (*Macropus giganteus*). *The Journal of Parasitology* vol. 94, n° 5, p. 1114-1117. [<https://doi.org/10.1645/GE-1508.1>]
- PUTIGNANI, L., MENICHELLA, D. (2010) Global distribution, public health and clinical impact of the protozoan pathogen *Cryptosporidium*. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* vol. 2010, p. 753512. [<https://doi.org/10.1155/2010/753512>]
- QI, M., ZHANG, Z., ZHAO, A., *et al.* (2019) Distribution and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis*, and *Enterocytozoon bienewisi* amongst grazing adult sheep in Xinjiang, China. *Parasitology International* vol. 71, p. 80-86. [<https://doi.org/10.1016/j.parint.2019.04.006>]
- QUILEZ, J., TORRES, E., CHALMERS, R.M., *et al.* (2008) *Cryptosporidium* species and subtype analysis from dairy calves in Spain. *Parasitology* vol. 135, n° 14, p. 1613-1620. [<https://doi.org/10.1017/S0031182008005088>]
- RAKESH, R.L., BANERJEE, P.S., GARG, R., *et al.* (2014) Genotyping of *Cryptosporidium* spp. isolated from young domestic ruminants in some targeted areas of India. *The Indian Journal of Animal Sciences* vol. 84, n° 8, p. 819-823. [<https://doi.org/10.56093/ijans.v84i8.43208>]
- RAŠKOVÁ, V., KVĚTOŇOVÁ, D., SAK, B., *et al.* (2013) Human cryptosporidiosis caused by *Cryptosporidium tyzzeri* and *C. parvum* isolates presumably transmitted from wild mice. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 51, n° 1, p. 360-362. [<https://doi.org/10.1128/JCM.02346-12>]
- RAZAKANDRAINIBE, R., DIAWARA, E.H.I., COSTA, D., *et al.* (2018) Common occurrence of *Cryptosporidium hominis* in asymptomatic and symptomatic calves in France. *PLoS Neglected Tropical Diseases* vol. 12, n° 3, p. e0006355. [<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006355>]
- REN, X., ZHAO, J., ZHANG, L., *et al.* (2012) *Cryptosporidium tyzzeri* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in domestic mice (*Mus musculus*). *Experimental Parasitology* vol. 130, n° 3, p. 274-281. [<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2011.07.012>]
- RIEUX, A. (2013) Cryptosporidiose chez les ruminants domestiques en France : épidémiologie moléculaire et potentiel zoonotique. These de doctorat. Poitiers.
- RIEUX, A., PARAUD, C., PORS, I., *et al.* (2013) Molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. in pre-weaned kids in a dairy goat farm in western France. *Veterinary Parasitology* vol. 192, n° 1, p. 268-272. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.11.008>]
- ROBERTSON, L.J., CAMPBELL, A.T., SMITH, H.V. (1992) Survival of *Cryptosporidium parvum* oocysts under various environmental pressures. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 58, n° 11, p. 3494-3500.
- ROBERTSON, L.J., GJERDE, B.K., FURUSETH HANSEN, E. (2010) The zoonotic potential of *Giardia* and *Cryptosporidium* in Norwegian sheep: a longitudinal investigation of 6 flocks of lambs. *Veterinary Parasitology* vol. 171, n° 1-2, p. 140-145. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.03.014>]

- ROBINSON, G., CHALMERS, R.M. (2012) Assessment of polymorphic genetic markers for multi-locus typing of *Cryptosporidium parvum* and *Cryptosporidium hominis*. *Experimental Parasitology* vol. 132, n° 2, p. 200-215. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.06.016]
- ROBINSON, G., PÉREZ-CORDÓN, G., HAMILTON, C., *et al.* (2022) Validation of a multilocus genotyping scheme for subtyping *Cryptosporidium parvum* for epidemiological purposes. *Food and Waterborne Parasitology* vol. 27, p. e00151. [https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2022.e00151]
- ROBINSON, G., WRIGHT, S., ELWIN, K., *et al.* (2010) Re-description of *Cryptosporidium cuniculus* Inman and Takeuchi, 1979 (Apicomplexa: Cryptosporidiidae): Morphology, biology and phylogeny. *International Journal for Parasitology* vol. 40, n° 13, p. 1539-1548. [https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2010.05.010]
- ROELLIG, D.M., XIAO, L. (2020) *Cryptosporidium* genotyping for epidemiology tracking. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* vol. 2052, p. 103-116. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9748-0\_7]
- ROMERO-SALAS, D., ALVARADO-ESQUIVEL, C., CRUZ-ROMERO, A., *et al.* (2016) Prevalence of *Cryptosporidium* in small ruminants from Veracruz, Mexico. *BMC Veterinary Research* vol. 12, p. 14. [https://doi.org/10.1186/s12917-016-0638-3]
- ROSE, J.B., HUFFMAN, D.E., GENNACCARO, A. (2002) Risk and control of waterborne cryptosporidiosis. *FEMS Microbiology Reviews* vol. 26, n° 2, p. 113-123. [https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2002.tb00604.x]
- ROSSIGNOL, J., KABIL, S.M., EL-GOHARY, Y., *et al.* (2006) Effect of nitazoxanide in diarrhea and enteritis caused by *Cryptosporidium* species. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* vol. 4, n° 3, p. 320-324. [https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.020]
- ROSSIGNOL, J.F., AYOUB, A., AYERS, M.S. (2001) Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 184, n° 1, p. 103-106. [https://doi.org/10.1086/321008]
- RUECKERT, S., BETTS, E.L., TSAOUSIS, A.D. (2019) The symbiotic spectrum: where do the gregarines fit? *Trends in Parasitology* vol. 35, n° 9, p. 687-694. [https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.06.013]
- RYAN, U., PAPANINI, A., MONIS, P., *et al.* (2016) It's official - *Cryptosporidium* is a gregarine: What are the implications for the water industry? *Water Research* vol. 105, p. 305-313. [https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.09.013]
- RYAN, U., PAPANINI, A., TONG, K., *et al.* (2015) *Cryptosporidium huwi* n. sp. (Apicomplexa: Eimeriidae) from the guppy (*Poecilia reticulata*). *Experimental Parasitology* vol. 150, p. 31-35. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2015.01.009]
- RYAN, U.M., BATH, C., ROBERTSON, I., *et al.* (2005) Sheep may not be an important zoonotic reservoir for *Cryptosporidium* and *Giardia* parasites. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 71, n° 9, p. 4992-4997. [https://doi.org/10.1128/AEM.71.9.4992-4997.2005]
- RYAN, U.M., FENG, Y., FAYER, R., *et al.* (2021) Taxonomy and molecular epidemiology of *Cryptosporidium* and *Giardia* - a 50 year perspective (1971-2021). *International Journal for Parasitology* vol. 51, n° 13-14, p. 1099-1119. [https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2021.08.007]
- RYAN, U.M., MONIS, P., ENEMARK, H.L., *et al.* (2004) *Cryptosporidium suis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in pigs (*Sus scrofa*). *The Journal of Parasitology* vol. 90, n° 4, p. 769-773. [https://doi.org/10.1645/GE-202R1]
- RYAN, U.M., POWER, M., XIAO, L. (2008) *Cryptosporidium fayeri* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) from the Red Kangaroo (*Macropus rufus*). *The Journal of Eukaryotic Microbiology* vol. 55, n° 1, p. 22-26. [https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2007.00299.x]
- RYAN, U.M., XIAO, L., READ, C., *et al.* (2003) A redescription of *Cryptosporidium galli* Pavlasek, 1999 (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) from birds. *The Journal of Parasitology* vol. 89, n° 4, p. 809-813. [https://doi.org/10.1645/GE-74RI]
- SAGODIRA, S., BUZONI-GATEL, D., IOCHMANN, S., *et al.* (1999) Protection of kids against *Cryptosporidium parvum* infection after immunization of dams with CP15-DNA. *Vaccine* vol. 17, n° 19, p. 2346-2355. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00041-9]

- SAHRAOUI, L., THOMAS, M., CHEVILLOT, A., *et al.* (2019) Molecular characterization of zoonotic *Cryptosporidium* spp. and *Giardia duodenalis* pathogens in Algerian sheep. *Veterinary Parasitology, Regional Studies and Reports* vol. 16, p. 100280. [https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2019.100280]
- SAINI, P.K., RANSOM, G., MCNAMARA, A.M. (2000) Emerging public health concerns regarding cryptosporidiosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 217, n° 5, p. 658-663. [https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.658]
- SALOMAKI, E.D., TERPIS, K.X., RUECKERT, S., *et al.* (2021) Gregarine single-cell transcriptomics reveals differential mitochondrial remodeling and adaptation in apicomplexans. *BMC biology* vol. 19, n° 1, p. 77. [https://doi.org/10.1186/s12915-021-01007-2]
- SAMIE, A., HLUNGWANI, A.H., MBATI, P.A. (2017) Prevalence and risk factors of *Cryptosporidium* species among domestic animals in rural communities in Northern South Africa. *Tropical Biomedicine* vol. 34, n° 3, p. 636-647.
- SANNELLA, A.R., SUPUTTAMONGKOL, Y., WONGSAWAT, E., *et al.* (2019) A retrospective molecular study of *Cryptosporidium* species and genotypes in HIV-infected patients from Thailand. *Parasites & Vectors* vol. 12, p. 91. [https://doi.org/10.1186/s13071-019-3348-4]
- SANTIN, M. (2020) *Cryptosporidium* and *Giardia* in ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, Ruminant Parasitology* vol. 36, n° 1, p. 223-238. [https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.11.005]
- SANTÍN, M., TROUT, J.M., FAYER, R. (2008) A longitudinal study of cryptosporidiosis in dairy cattle from birth to 2 years of age. *Veterinary Parasitology* vol. 155, n° 1-2, p. 15-23. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.04.018]
- SANTÍN, M., TROUT, J.M., FAYER, R. (2007) Prevalence and molecular characterization of *Cryptosporidium* and *Giardia* species and genotypes in sheep in Maryland. *Veterinary Parasitology* vol. 146, n° 1-2, p. 17-24. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.01.010]
- SATERIALE, A., GULLICKSRUD, J.A., ENGILES, J.B., *et al.* (2021) The intestinal parasite *Cryptosporidium* is controlled by an enterocyte intrinsic inflammasome that depends on NLRP6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 118, n° 2, p. e2007807118. [https://doi.org/10.1073/pnas.2007807118]
- SCHOU, C., HASAPIS, K., KARANIS, P. (2022) Molecular identification of *Cryptosporidium* species from domestic ruminants and wild reptiles in Cyprus. *Parasitology Research* vol. 121, n° 7, p. 2193-2198. [https://doi.org/10.1007/s00436-022-07527-2]
- SHAHIDUZZAMAN, Md., DAUGSCHIES, A. (2012) Therapy and prevention of cryptosporidiosis in animals. *Veterinary Parasitology* vol. 188, n° 3, p. 203-214. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.03.052]
- SHARMA, A.K., GURURAJ, K., SHARMA, R., *et al.* (2023) Development of duplex real-time PCR for quick detection of cryptosporidiosis in goats. *Cell Biochemistry and Function* vol. 41, n° 1, p. 45-57. [https://doi.org/10.1002/cbf.3759]
- SHEN, Y., YIN, J., YUAN, Z., *et al.* (2011) The identification of the *Cryptosporidium ubiquitum* in pre-weaned ovines from Aba Tibetan and Qiang autonomous prefecture in China. *Biomedical and environmental sciences* vol. 24, n° 3, p. 315-320. [https://doi.org/10.3967/0895-3988.2011.03.016]
- SHIVLEY, C.B., LOMBARD, J.E., URIE, N.J., *et al.* (2018) Preweaned heifer management on US dairy operations: Part VI. Factors associated with average daily gain in preweaned dairy heifer calves. *Journal of Dairy Science* vol. 101, n° 10, p. 9245-9258. [https://doi.org/10.3168/jds.2017-14022]
- SHRIVASTAVA, A.K., KUMAR, S., SMITH, W.A., *et al.* (2017) Revisiting the global problem of cryptosporidiosis and recommendations. *Tropical Parasitology* vol. 7, n° 1, p. 8-17. [https://doi.org/10.4103/2229-5070.202290]
- SIWILA, J., PHIRI, I.G.K., ENEMARK, H.L., *et al.* (2013) Occurrence of *Cryptosporidium* and *Giardia* in domestic animals in peri-urban communities of Kafue district, Zambia. *Tanzania Veterinary Journal* vol. 28, n° Special Issue, p. 49-59. [https://doi.org/10.4314/tvj.v28i0]
- SLAVIN, D. (1955) *Cryptosporidium meleagridis* (sp. nov.). *Journal of Comparative Pathology* vol. 65, n° 3, p. 262-266. [https://doi.org/10.1016/s0368-1742(55)80025-2]
- SMITH, B.P. (2008) *Large Animals Internal Medicine*, Mosby Elsevier.

- SMITH, H.V. (2008) Diagnostics. In Fayer R., Xiao L., *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis*, 2<sup>o</sup>. Boca Raton, CRC Press and IWA Publishing, p. 173-208.
- SMITH, R.P., CHALMERS, R.M., MUELLER-DOBLIES, D., *et al.* (2010) Investigation of farms linked to human patients with cryptosporidiosis in England and Wales. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 94, n° 1-2, p. 9-17. [<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.12.005>]
- SMITH, R.P., CLIFTON-HADLEY, F.A., CHENEY, T., *et al.* (2014) Prevalence and molecular typing of *Cryptosporidium* in dairy cattle in England and Wales and examination of potential on-farm transmission routes. *Veterinary Parasitology* vol. 204, n° 3, p. 111-119. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.05.022>]
- SOLTANE, R., GUYOT, K., DEI-CAS, E., *et al.* (2007) Prevalence of *Cryptosporidium* spp. (Eucoccidiorida: Cryptosporiidae) in seven species of farm animals in Tunisia. *Parasite* vol. 14, n° 4, p. 335-338. [<https://doi.org/10.1051/parasite/2007144335>]
- SPARKS, H., NAIR, G., CASTELLANOS-GONZALEZ, A., *et al.* (2015) Treatment of *Cryptosporidium*: what we know, gaps, and the way forward. *Current tropical medicine reports* vol. 2, n° 3, p. 181-187. [<https://doi.org/10.1007/s40475-015-0056-9>]
- SPONSELLER, J.K., GRIFFITHS, J.K., TZIPORI, S. (2014) The evolution of respiratory cryptosporidiosis: evidence for transmission by inhalation. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 27, n° 3, p. 575-586. [<https://doi.org/10.1128/CMR.00115-13>]
- SQUIRE, S.A., YANG, R., ROBERTSON, I., *et al.* (2017) Molecular characterization of *Cryptosporidium* and *Giardia* in farmers and their ruminant livestock from the Coastal Savannah zone of Ghana. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases* vol. 55, p. 236-243. [<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.09.025>]
- STARK, D., AL-QASSAB, S.E., BARRATT, J.L.N., *et al.* (2011) Evaluation of multiplex tandem real-time PCR for detection of *Cryptosporidium* spp., *Dientamoeba fragilis*, *Entamoeba histolytica*, and *Giardia intestinalis* in clinical stool samples. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 49, n° 1, p. 257-262. [<https://doi.org/10.1128/JCM.01796-10>]
- STEELE, J., SPONSELLER, J., SCHMIDT, D., *et al.* (2013) Hyperimmune bovine colostrum for treatment of GI infections: a review and update on *Clostridium difficile*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* vol. 9, n° 7, p. 1565-1568. [<https://doi.org/10.4161/hv.24078>]
- STERLING, C.R., ARROWOOD, M.J. (1986) Detection of *Cryptosporidium* sp. infections using a direct immunofluorescent assay. *Pediatric Infectious Disease* vol. 5, n° 1 Suppl, p. S139-142. [<https://doi.org/10.1097/00006454-198601001-00022>]
- STIBBS, H.H., ONGERTH, J.E. (1986) Immunofluorescence detection of *Cryptosporidium* oocysts in fecal smears. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 24, n° 4, p. 517-521.
- STRNADOVÁ, P., SVOBODOVÁ, V., VERNEROVÁ, E. (2008) Protozoální infekce jehňat a kůzlat na farmách v České republice. *Veterinarství* vol. 58, p. 451-458.
- SULAIMAN, I.M., HIRA, P.R., ZHOU, L., *et al.* (2005) Unique endemicity of cryptosporidiosis in children in Kuwait. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 43, n° 6, p. 2805-2809. [<https://doi.org/10.1128/JCM.43.6.2805-2809.2005>]
- SWEENEY, J.P.A., ROBERTSON, I.D., RYAN, U.M., *et al.* (2012) Impacts of naturally acquired protozoa and strongylid nematode infections on growth and faecal attributes in lambs. *Veterinary Parasitology* vol. 184, n° 2, p. 298-308. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.08.016>]
- SWEENEY, J.P.A., RYAN, U.M., ROBERTSON, I.D., *et al.* (2011) *Cryptosporidium* and *Giardia* associated with reduced lamb carcass productivity. *Veterinary Parasitology* vol. 182, n° 2-4, p. 127-139. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.050>]
- TAMBURRINI, A., POZIO, E. (1999) Long-term survival of *Cryptosporidium parvum* oocysts in seawater and in experimentally infected mussels (*Mytilus galloprovincialis*). *International Journal for Parasitology* vol. 29, n° 5, p. 711-715. [[https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(99\)00033-8](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(99)00033-8)]
- TANDEL, J., ENGLISH, E.D., SATERIALE, A., *et al.* (2019) Life cycle progression and sexual development of the apicomplexan parasite *Cryptosporidium parvum*. *Nature Microbiology* vol. 4, n° 12, p. 2226-2236. [<https://doi.org/10.1038/s41564-019-0539-x>]



- TAYLAN-OZKAN, A., YASA-DURU, S., USLUCA, S., *et al.* (2016) Cryptosporidium species and Cryptosporidium parvum subtypes in dairy calves and goat kids reared under traditional farming systems in Turkey. *Experimental Parasitology* vol. 170, p. 16-20. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2016.06.014]
- TEMPLETON, T.J., ENOMOTO, S., CHEN, W.-J., *et al.* (2010) A genome-sequence survey for Ascogregarina taiwanensis supports evolutionary affiliation but metabolic diversity between a Gregarine and Cryptosporidium. *Molecular Biology and Evolution* vol. 27, n° 2, p. 235-248. [https://doi.org/10.1093/molbev/msp226]
- THOMPSON, R.C.A., PALMER, C.S., O'HANDLEY, R. (2008) The public health and clinical significance of Giardia and Cryptosporidium in domestic animals. *Veterinary Journal (London, England : 1997)* vol. 177, n° 1, p. 18-25. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.09.022]
- THOMSON, S., HAMILTON, C.A., HOPE, J.C., *et al.* (2017) Bovine cryptosporidiosis: impact, host-parasite interaction and control strategies. *Veterinary Research* vol. 48, p. 42. [https://doi.org/10.1186/s13567-017-0447-0]
- TOMAZIC, M.L., RODRIGUEZ, A.E., LOMBARDELLI, J., *et al.* (2018) Identification of novel vaccine candidates against cryptosporidiosis of neonatal bovines by reverse vaccinology. *Veterinary Parasitology* vol. 264, p. 74-78. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.11.007]
- TOSINI, F., LUDOVISI, A., TONANZI, D., *et al.* (2019) Delivery of SA35 and SA40 peptides in mice enhances humoral and cellular immune responses and confers protection against Cryptosporidium parvum infection. *Parasites & Vectors* vol. 12, p. 233. [https://doi.org/10.1186/s13071-019-3486-8]
- TRAVERSA, D. (2010) Evidence for a new species of Cryptosporidium infecting tortoises: Cryptosporidium ducismarci. *Parasites & Vectors* vol. 3, n° 1, p. 21. [https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-21]
- TROTZ-WILLIAMS, L.A., MARTIN, S.W., LESLIE, K.E., *et al.* (2008) Association between management practices and within-herd prevalence of Cryptosporidium parvum shedding on dairy farms in southern Ontario. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 83, n° 1, p. 11-23. [https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2007.03.001]
- TSILIPOUNIDAKI, K., FLOROU, Z., LIANOU, D.T., *et al.* (2022) Detection of zoonotic gastrointestinal pathogens in dairy sheep and goats by using FilmArray® multiplex-PCR technology. *Microorganisms* vol. 10, n° 4, p. 714. [https://doi.org/10.3390/microorganisms10040714]
- TYZZER, E.E. (1912) Cryptosporidium parvum (sp. nov.), a coccidium found in the small intestine of the common mouse. *Arch Protisten* vol. 26, p. 394-412.
- TYZZER, E.E. (1910) An extracellular Coccidium, Cryptosporidium Muris (Gen. Et Sp. Nov.), of the gastric glands of the common mouse. *The Journal of Medical Research* vol. 23, n° 3, p. 487-510.3.
- TYZZER, E.E. (1907) A sporozoan found in the peptic glands of the common mouse. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* vol. 5, n° 1, p. 12-13. [https://doi.org/10.3181/00379727-5-5]
- TZANIDAKIS, N., SOTIRAKI, S., CLAEREBOUT, E., *et al.* (2014) Occurrence and molecular characterization of Giardia duodenalis and Cryptosporidium spp. in sheep and goats reared under dairy husbandry systems in Greece. *Parasite* vol. 21, p. 45. [https://doi.org/10.1051/parasite/2014048]
- TZIPORI, S., SHERWOOD, D., ANGUS, K.W., *et al.* (1981) Diarrhea in lambs: experimental infections with enterotoxigenic Escherichia coli, rotavirus, and Cryptosporidium sp. *Infection and Immunity* vol. 33, n° 2, p. 401-406. [https://doi.org/10.1128/iai.33.2.401-406.1981]
- TZIPORI, S., WIDMER, G. (2008) A hundred-year retrospective on cryptosporidiosis. *Trends in parasitology* vol. 24, n° 4, p. 184-189. [https://doi.org/10.1016/j.pt.2008.01.002]
- UTAAKER, K.S., CHAUDHARY, S., KIFLEYOHANNES, T., *et al.* (2021) Global goat! Is the expanding goat population an important reservoir of Cryptosporidium? *Frontiers in Veterinary Science* vol. 8, p. 648500. [https://doi.org/10.3389/fvets.2021.648500]
- UTAAKER, K.S., MYHR, N., BAJWA, R.S., *et al.* (2018) Correction to: Goats in the city: prevalence of Giardia duodenalis and Cryptosporidium spp. in extensively reared goats in northern India. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 60, p. 52. [https://doi.org/10.1186/s13028-018-0402-8]

- VETTERLING, J.M., JERVIS, H.R., MERRILL, T.G., *et al.* (1971) *Cryptosporidium wrairi* sp. n. from the guinea pig *Cavia porcellus*, with an emendation of the genus. *The Journal of Protozoology* vol. 18, n° 2, p. 243-247. [<https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1971.tb03315.x>]
- VINAYAK, S., JUMANI, R.S., MILLER, P., *et al.* (2020) Bicyclic azetidines cure infection with the diarrheal pathogen *Cryptosporidium* in mice by inhibiting parasite phenylalanyl-tRNA synthetase. *Science translational medicine* vol. 12, n° 563, p. eaba8412. [<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba8412>]
- VIU, M., QUÍLEZ, J., SÁNCHEZ-ACEDO, C., *et al.* (2000) Field trial on the therapeutic efficacy of paromomycin on natural *Cryptosporidium parvum* infections in lambs. *Veterinary Parasitology* vol. 90, n° 3, p. 163-170. [[https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(00\)00241-7](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(00)00241-7)]
- VOHRA, P. (2012) A comprehensive review of diagnostic techniques for detection of *cryptosporidium parvum* in stool samples. *IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)* vol. 2, n° 5, p. 15-26. [<https://doi.org/10.9790/3013-25701526>]
- WALDRON, L.S., CHEUNG-KWOK-SANG, C., POWER, M.L. (2010) Wildlife-associated *Cryptosporidium fayeri* in Human, Australia. *Emerging Infectious Diseases* vol. 16, n° 12, p. 2006-2007. [<https://doi.org/10.3201/eid1612.100715>]
- WALDRON, L.S., DIMESKI, B., BEGGS, P.J., *et al.* (2011) Molecular epidemiology, spatiotemporal analysis, and ecology of sporadic human cryptosporidiosis in Australia. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 77, n° 21, p. 7757-7765. [<https://doi.org/10.1128/AEM.00615-11>]
- WANG, G.-D., FAN, R.-X., ZHAI, W., *et al.* (2014) Genetic Convergence in the Adaptation of Dogs and Humans to the High-Altitude Environment of the Tibetan Plateau. *Genome Biology and Evolution* vol. 6, n° 8, p. 2122-2128. [<https://doi.org/10.1093/gbe/evu162>]
- WANG, L., ZHANG, H., ZHAO, X., *et al.* (2013) Zoonotic *cryptosporidium* species and *Enterocytozoon bienewsi* genotypes in HIV-positive patients on antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 51, n° 2, p. 557-563. [<https://doi.org/10.1128/JCM.02758-12>]
- WANG, P., ZHENG, L., LIU, L., *et al.* (2022) Genotyping of *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis* and *Enterocytozoon bienewsi* from sheep and goats in China. *BMC Veterinary Research* vol. 18, p. 361. [<https://doi.org/10.1186/s12917-022-03447-6>]
- WANG, Y., FENG, Y., CUI, B., *et al.* (2010) Cervine genotype is the major *Cryptosporidium* genotype in sheep in China. *Parasitology Research* vol. 106, n° 2, p. 341-347. [<https://doi.org/10.1007/s00436-009-1664-x>]
- WANG, Z., PENG, X., BO, X., *et al.* (2023) Molecular evaluation of *Cryptosporidium* spp. in sheep in southern Xinjiang, China. *Parasitology Research* vol. 122, n° 12, p. 2989-2997. [<https://doi.org/10.1007/s00436-023-07988-z>]
- WANG, Z.-D., LIU, Q., LIU, H.-H., *et al.* (2018) Prevalence of *Cryptosporidium*, microsporidia and *Isospora* infection in HIV-infected people: a global systematic review and meta-analysis. *Parasites & Vectors* vol. 11, p. 28. [<https://doi.org/10.1186/s13071-017-2558-x>]
- WEGAYEHU, T., KARIM, M.R., LI, J., *et al.* (2017) Prevalence and genetic characterization of *Cryptosporidium* species and *Giardia duodenalis* in lambs in Oromia Special Zone, Central Ethiopia. *BMC Veterinary Research* vol. 13, p. 22. [<https://doi.org/10.1186/s12917-016-0916-0>]
- WEITZEL, T., DITTRICH, S., MÖHL, I., *et al.* (2006) Evaluation of seven commercial antigen detection tests for *Giardia* and *Cryptosporidium* in stool samples. *Clinical Microbiology and Infection* vol. 12, n° 7, p. 656-659. [<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01457.x>]
- WIDMER, G., CARMENA, D., KVÁČ, M., *et al.* (2020) Update on *Cryptosporidium* spp.: highlights from the Seventh International *Giardia* and *Cryptosporidium* Conference. *Parasite* vol. 27, p. 14. [<https://doi.org/10.1051/parasite/2020011>]
- WU, Y., CHANG, Y., CHEN, Y., *et al.* (2018) Occurrence and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis*, and *Enterocytozoon bienewsi* from Tibetan sheep in Gansu, China. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases* vol. 64, p. 46-51. [<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.06.012>]
- WU, Y., GONG, B., LIU, X., *et al.* (2020) Identification of uncommon *Cryptosporidium viatorum* (a Novel Subtype XVcA2G1c) and *Cryptosporidium andersoni* as well as common *Giardia*

- duodenalis assemblages A and B in humans in Myanmar. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* vol. 10, p. 614053. [<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.614053>]
- WYATT, C.R., RIGGS, M.W., FAYER, R. (2010) Cryptosporidiosis in Neonatal Calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, Emerging, Reemerging, and Persistent Infectious Diseases of Cattle vol. 26, n° 1, p. 89-103. [<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2009.10.001>]
- XIAO, L. (2010) Molecular epidemiology of cryptosporidiosis: an update. *Experimental Parasitology* vol. 124, n° 1, p. 80-89. [<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.03.018>]
- XIAO, L. (2009) Overview of *Cryptosporidium* presentations at the 10th International workshops on opportunistic protists. *Eukaryotic Cell* vol. 8, n° 4, p. 429-436. [<https://doi.org/10.1128/EC.00295-08>]
- XIAO, L., BERN, C., ARROWOOD, M., *et al.* (2002) Identification of the cryptosporidium pig genotype in a human patient. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 185, n° 12, p. 1846-1848. [<https://doi.org/10.1086/340841>]
- XIAO, L., FAYER, R. (2008) Molecular characterisation of species and genotypes of *Cryptosporidium* and *Giardia* and assessment of zoonotic transmission. *International Journal for Parasitology* vol. 38, n° 11, p. 1239-1255. [<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2008.03.006>]
- XIAO, L., FAYER, R., RYAN, U., *et al.* (2004) Cryptosporidium taxonomy: recent advances and implications for public health. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 17, n° 1, p. 72-97. [<https://doi.org/10.1128/CMR.17.1.72-97.2004>]
- XU, N., LIU, H., JIANG, Y., *et al.* (2020) First report of *Cryptosporidium viatorum* and *Cryptosporidium occultus* in humans in China, and of the unique novel *C. viatorum* subtype XVaA3h. *BMC infectious diseases* vol. 20, n° 1, p. 16. [<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4693-9>]
- YANG, F., MA, L., GOU, J., *et al.* (2022) Seasonal distribution of *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis* and *Enterocytozoon bienersi* in Tibetan sheep in Qinghai, China. *Parasites & Vectors* vol. 15, p. 394. [<https://doi.org/10.1186/s13071-022-05442-0>]
- YANG, R., JACOBSON, C., GARDNER, G., *et al.* (2014a) Longitudinal prevalence, oocyst shedding and molecular characterisation of *Cryptosporidium* species in sheep across four states in Australia. *Veterinary Parasitology* vol. 200, n° 1, p. 50-58. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.11.014>]
- YANG, R., JACOBSON, C., GORDON, C., *et al.* (2009) Prevalence and molecular characterisation of *Cryptosporidium* and *Giardia* species in pre-weaned sheep in Australia. *Veterinary Parasitology* vol. 161, n° 1-2, p. 19-24. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.12.021>]
- YANG, R., PAPANINI, A., MONIS, P., *et al.* (2014b) Comparison of next-generation droplet digital PCR (ddPCR) with quantitative PCR (qPCR) for enumeration of *Cryptosporidium* oocysts in faecal samples. *International Journal for Parasitology* vol. 44, n° 14, p. 1105-1113. [<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.08.004>]
- YANG, X., GUO, Y., XIAO, L., *et al.* (2021) Molecular epidemiology of human cryptosporidiosis in low- and middle-income countries. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 34, n° 2, p. e00087-19. [<https://doi.org/10.1128/CMR.00087-19>]
- YANG, X., WANG, J., HUANG, S., *et al.* (2023) Molecular characterization of *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis*, *Enterocytozoon bienersi* and *Escherichia coli* in dairy goat kids with diarrhea in partial regions of Shaanxi province, China. *Animals: an Open Access Journal from MDPI* vol. 13, n° 18, p. 2922. [<https://doi.org/10.3390/ani13182922>]
- YANG, Z., FU, Y., GONG, P., *et al.* (2015) Bovine TLR2 and TLR4 mediate *Cryptosporidium parvum* recognition in bovine intestinal epithelial cells. *Microbial Pathogenesis* vol. 85, p. 29-34. [<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.05.009>]
- YAO, Q., YANG, X., WANG, Y., *et al.* (2022) Development and preliminary evaluation of a nanoparticle-assisted PCR assay for the detection of *Cryptosporidium parvum* in calves. *Animals: an Open Access Journal from MDPI* vol. 12, n° 15, p. 1953. [<https://doi.org/10.3390/ani12151953>]
- YE, J., XIAO, L., WANG, Y., *et al.* (2013) Periparturient transmission of *Cryptosporidium xiaoi* from ewes to lambs. *Veterinary Parasitology* vol. 197, n° 3-4, p. 627-633. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.07.021>]

- YIN, Y.-L., WANG, Y., LAI, P., *et al.* (2021) Establishment and preliminary application of nanoparticle-assisted PCR assay for detection of *Cryptosporidium* spp. *Parasitology Research* vol. 120, n° 5, p. 1837-1844. [<https://doi.org/10.1007/s00436-021-07101-2>]
- ZAALOUK, T.K., BAJAJ-ELLIOTT, M., GEORGE, J.T., *et al.* (2004) Differential regulation of  $\beta$ -Defensin gene expression during *Cryptosporidium parvum* infection. *Infection and Immunity* vol. 72, n° 5, p. 2772. [<https://doi.org/10.1128/IAI.72.5.2772-2779.2004>]
- ZAHEDI, A., BOLLAND, S.J., OSKAM, C.L., *et al.* (2021) *Cryptosporidium abrahamseni* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporididae) from red-eye tetra (*Moenkhausia sanctaefilomenae*). *Experimental Parasitology* vol. 223, p. 108089. [<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2021.108089>]
- ZAHEDI, A., DURMIC, Z., GOFTON, A.W., *et al.* (2017) *Cryptosporidium homai* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporididae) from the guinea pig (*Cavia porcellus*). *Veterinary Parasitology* vol. 245, p. 92-101. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.08.014>]
- ZAHEDI, A., MONIS, P., AUCOTE, S., *et al.* (2016) Zoonotic *Cryptosporidium* species in animals inhabiting sydney water catchments. *PLoS ONE* vol. 11, n° 12, p. e0168169. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168169>]
- ZAHEDI, A., RYAN, U., RAWLINGS, V., *et al.* (2020) *Cryptosporidium* and *Giardia* in dam water on sheep farms – An important source of transmission? *Veterinary Parasitology* vol. 288, p. 109281. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109281>]
- ZARDI, E.M., PICARDI, A., AFELTRA, A. (2005) Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised hosts. *Chemotherapy* vol. 51, n° 4, p. 193-196. [<https://doi.org/10.1159/000086920>]
- ZHANG, Q., ZHANG, Z., AI, S., *et al.* (2019) *Cryptosporidium* spp., *Enterocytozoon bienewsi*, and *Giardia duodenalis* from animal sources in the Qinghai-Tibetan Plateau Area (QTPA) in China. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* vol. 67, p. 101346. [<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.101346>]
- ZHANG, Z.-W., CHEN, D., ZOU, Y., *et al.* (2020) First report of *Cryptosporidium* spp. infection and risk factors in black-boned goats and black-boned sheep in China. *Parasitology Research* vol. 119, n° 9, p. 2813-2819. [<https://doi.org/10.1007/s00436-020-06781-6>]
- ZHAO, D., YU, S., SUN, B., *et al.* (2018) Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. *Polymers* vol. 10, n° 4, p. 462. [<https://doi.org/10.3390/polym10040462>]
- ZHONG, Z., DAN, J., YAN, G., *et al.* (2018) Occurrence and genotyping of *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* in pre-weaned dairy calves in central Sichuan province, China. *Parasite* vol. 25, n° 45, p. 7. [<https://doi.org/10.1051/parasite/2018046>]

# ACTUALITÉS SUR LA CRYPTOSPORIDIOSE DES PETITS RUMINANTS

---

**AUTEUR : Dorian GOULET**

## RÉSUMÉ :

*Cryptosporidium* spp. est un parasite intracellulaire, qui résiste de façon prolongée à l'environnement grâce à ses structures de résistance : les oocystes. Il infecte aussi bien les animaux que les humains et est responsable d'un syndrome gastro-entérique chez la plupart des espèces, notamment chez les individus immunodéprimés ou jeunes.

Il s'agit d'un parasite cosmopolite dans le monde, régulièrement à l'origine d'épidémies, dont les voies de contaminations sont principalement hydriques et alimentaires et dont l'origine est souvent imputée aux animaux, et plus particulièrement aux bovins ou aux petits ruminants considérés réservoirs du parasite. Ces derniers sont alors des sources potentielles d'infection parasitaires pour l'Homme. L'évolution de la biologie moléculaire, des techniques de diagnostic, de surveillance et les efforts mondiaux en termes de recherche scientifique nous permettent d'en apprendre plus et de comprendre l'épidémiologie du parasite chez les petits ruminants. *Cryptosporidium* spp. est principalement représenté par *C. parvum*, où la famille IIa circule principalement en Europe et la IIId en Chine, *C. xiaoi* qui circule beaucoup en Asie et notamment en Chine chez les caprins ainsi qu'en Australie chez les ovins, et enfin *C. ubiquitum*, qui est moins représenté mais présent partout. Le sous-type le plus virulent est celui de *C. parvum*, IIa15G2R1, qualifié de « hypertransmissible ». Ce dernier circule en Europe et notamment en France chez les petits ruminants.

A l'heure actuelle, aucun traitement avec AMM n'existe pour soigner et prévenir la cryptosporidiose chez les petits ruminants. Du fait de la morbidité importante du parasite et de sa mortalité potentielle notamment chez les jeunes, *Cryptosporidium* spp. est à l'origine de pertes économiques majeurs dans les élevages, de par les symptômes qu'il déclenche mais également par les conséquences invisibles qu'il peut avoir sur la croissance des animaux atteints par modification du microbiote. D'autant plus qu'on se rend compte qu'une part non négligeable de l'épidémiologie de *Cryptosporidium* spp. est liée à portage asymptomatique, et à la dissémination dans l'environnement d'oocystes infectants, notamment aux alentours des périodes de parturition. L'enjeu est donc de développer des traitements efficaces et de nombreux candidats sont actuellement testés, le Clinoptilolite ainsi que le Chitosan permettent d'aider à gérer cette parasitose, mais l'arrivée d'un vaccin, très récemment développé chez les bovins, pourrait permettre de prévenir de façon efficace cette dernière.

## MOTS CLÉS :

CRYPTOSPORIDIOSE, PETITS RUMINANTS, CRYPTOSPORIDIUM, OOCYSTES, ZOONOSE, PARASITE

## JURY :

Président : Pr Radu BLAGA

Directeur de thèse : Pr Karim ADJOU

Examineur : Dr Bruno POLACK

# NEWS ON SMALL RUMINANTS CRYPTOSPORIDIOSIS

---

**AUTHOR: Dorian GOULET**

## **SUMMARY:**

*Cryptosporidium* spp. is an intracellular parasite that has a strong resistance in the environment due to its resistant structures: oocysts. It infects both animals and humans and is responsible of a gastroenteritis syndrome in most species, especially in immunocompromised or young individuals.

It is a cosmopolitan parasite worldwide, which regularly causes outbreaks, with water and food being the main routes of contamination, often related to animals, particularly cattle or small ruminants considered as reservoirs of the parasite. These animals are potential sources of zoonotic infection for humans. Advances in molecular biology, diagnostic techniques, surveillance, and global scientific research efforts allow us to learn more and understand the epidemiology of this small ruminant parasite. *Cryptosporidium* spp. is mainly represented by *C. parvum*, where family IIa mostly circulates in Europe and IIId in China, *C. xiaoi* which is prevalent in Asia, particularly in China among goats and in Australia among sheep, and finally *C. ubiquitum*, which is less represented but present across the world. The most virulent subtype is *C. parvum*, IIa15G2R1, described as "hypertransmissible". This subtype circulates in Europe, even in France, among small ruminants.

Currently, there is no available marketing authorisation application (MAA) treatment to cure and prevent cryptosporidiosis in small ruminants. Due to the significant morbidity of the parasite and its potential mortality, especially among young animals, *Cryptosporidium* spp. causes major economic losses in livestock, both from the symptoms it triggers and the invisible consequences it can have on the growth of affected animals by altering the microbiota. Furthermore, a significant part of the epidemiology of *Cryptosporidium* spp. is linked to asymptomatic carriage and the dissemination of infective oocysts in the environment, particularly around parturitions. Therefore, the challenge is to develop effective treatments, and many candidates are currently being tested. Clinoptilolite and Chitosan can help manage this parasitosis, but only the arrival of a vaccine, very recently developed for cattle, should effectively prevent it.

## **KEYWORDS:**

CRYPTOSPORIDIOSIS, SMALL RUMINANT, CRYPTOSPORIDIUM, OOCYSTS, ZONOSIS, PARASITE

## **JURY:**

Chairperson: Pr Radu BLAGA

Thesis Director: Pr Karim ADJOU

Reviewer: Dr Bruno POLACK