

Eau et parasites : *Cryptosporidium*, *Isospora* et *Cyclospora*

Francis DEROUIN

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
Faculté Denis Diderot/Hôpital Saint-Louis, Paris,
France

[Mail: francis.derouin@sls.aphp.fr](mailto:francis.derouin@sls.aphp.fr)

Karanis et al. J. Water & Health, 2007

Waterborne transmission of protozoan parasites: A worldwide review of outbreaks and lessons learnt

325 épidémies d'infections à protozoaires liées à l'eau ont été relevées jusqu'en 2007

Giardia duodenalis: 132; 40.6%

Cryptosporidium parvum : 165; 50.8%,

Entamoeba histolytica: 9 (2.8%)

Cyclospora cayetanensis: 6 (1.8%)

Toxoplasma gondii : 3 (0.9%)

Isospora belli: 3 (0.9%)

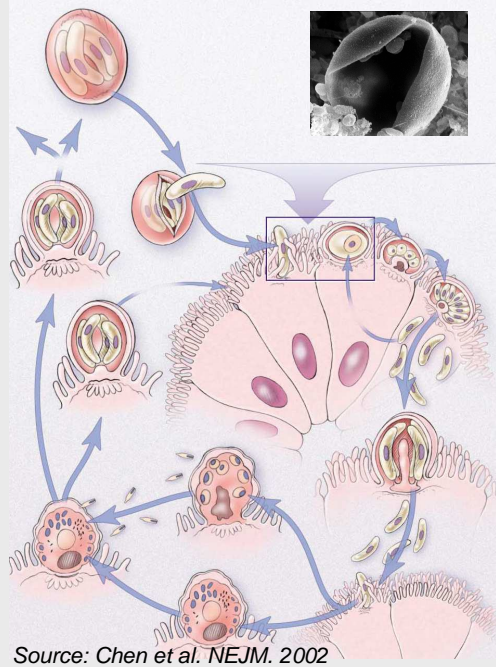
Blastocystis hominis: 2 (0.6%).

Balantidium coli, microsporidies, *Acanthamoeba*, *Naegleria fowleri* : 1 (0.3%).

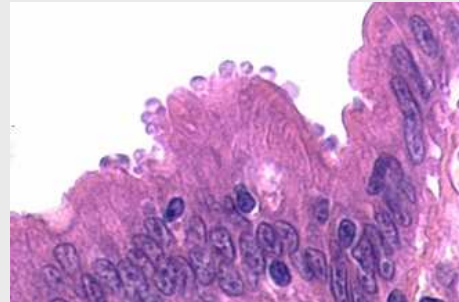
Spécificités des cycles parasites

Cryptosporidium

Élimination d'ocystes sporulés, directement infectants



Multiplication intracellulaire mais extracytoplasmique

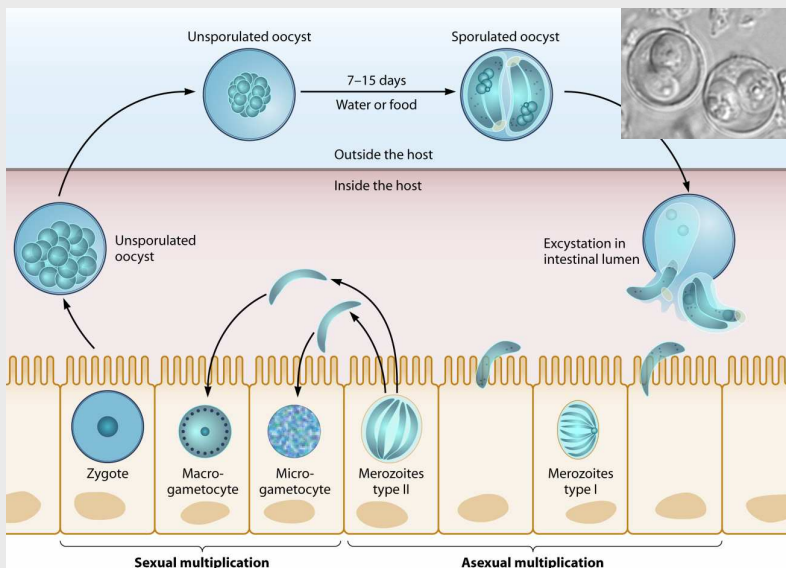


Source: ANOFEL CD Rom 3

Spécificités des cycles parasites

Isospora, Cyclospora (e.g)

Élimination d'ocystes non sporulés,



Source: Ortega & Sanchez CML, 2010

Multiplication intracytoplasmique



Source: ANOFEL CD Rom 3

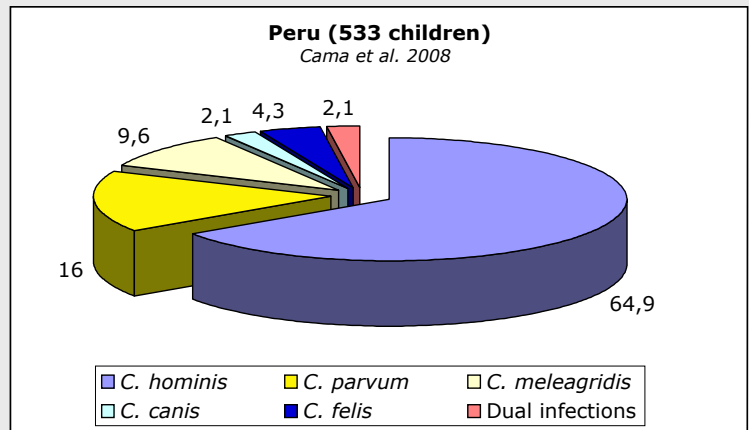
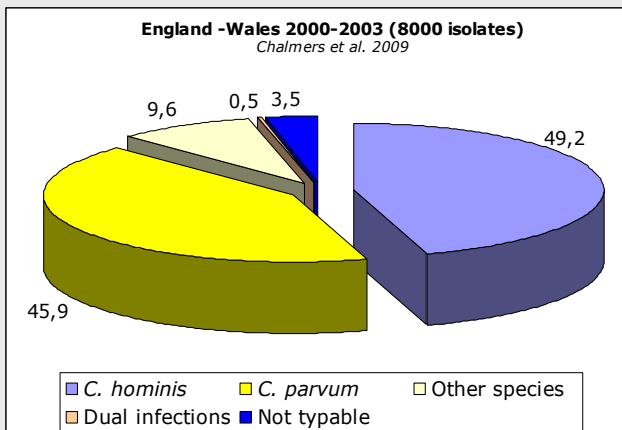
***Cryptosporidium* spp et cryptosporidiose**

Espèces de *Cryptosporidium* pouvant infecter l'homme

| Espèces | Hôte principal | Hôte secondaire |
|---|--------------------------|------------------------|
| <i>C. hominis</i> | Homme | Dugong, montons |
| <i>C. parvum</i> | Bovins, caprins homme | Cerf, souris, porc |
| <i>C. muris</i> | Rongeurs | Homme, daman, chèvre |
| <i>C. suis</i> | Porc | Homme |
| <i>C. felis</i> | Chat | Homme, bovins |
| <i>C. canis</i> | Chien | Homme |
| <i>Cryptosporidium</i> génotype cerf | Cerf, bovins | Homme |
| <i>C. meleagridis</i> | Dinde | Homme, perroquets |

= zoonoses

Répartition des espèces de *Cryptosporidium*



En Europe: répartition à peu près équivalente de *C. parvum* et *C. hominis*.

Autres espèces < 5%

Dans d'autres pays (ex. Pérou) : prédominance de *C. hominis* et plus forte représentation des autres espèces. En Inde: 90% de *C. hominis*

Chez les immunodéprimés : surreprésentation des espèces autres que *C. hominis* et *C. parvum*.

Source: Cama et al EID 2008, Chalmers et al. Eurosurveillance 2009, Ajampur JCM 2010

Manifestations cliniques

Immuno-compétents

Durée d'incubation: 7 ± 2 jours

Symptômes:

Diarrhée aqueuse, douleurs abdominales, asthénie, nausées, vomissements.

Fièvre modérée (40-60% des cas). Amaigrissement

Signes extra digestifs (douleurs articulaires, douleurs oculaires, céphalées récurrentes)

*Significativement plus fréquents chez les patients infectés par *C. hominis**

Durée des symptômes: 12 ± 6 jours (jusqu'à 40 jours). Rechutes transitoires dans 30% des cas

Séquelles: intestinales, extra digestives, impact nutritionnel et sur la croissance (mal évalué)

Immunodéprimés

Diarrhée sévère et persistance, conduisant à une malabsorption chronique

Douleurs abdominales, vomissements. Perte de poids importante

Durée et sévérité des symptômes en relation avec le taux de lymphocytes CD4

Atteinte biliaire dans près de 30% des cas

Sténose papillaire, cholangite sclérosante, cholécystite

Évolution Grave en l'absence de traitement. Risque important de décès dans les 3 à 6 mois

Sources: Chen et al. NEJM 2002, Chalmers et al. 2010, Hunter et al. JID 2004, Caccio et al. 2009

Répartition géographique de la cryptosporidiose

Cosmopolite
 Prévalence atteignant 10% dans les pays à faible niveau d'hygiène
 0.5 à 2% dans les pays développés

Chez les patients infectés par le VIH
 • Avant l'ère des multithérapies: 3 à 25% suivant les pays
 • Forte réduction l'incidence (50-90%) depuis 1996

En Europe:
 Données collectées pour 16 pays par l'European Basic Surveillance Network (BSN).
 Incidence très élevée en Angleterre, Pays de Galles et Irlande

Pas de signalisation ou déclaration dans de nombreux pays

TABLE 1
 Reported cryptosporidiosis cases and incidence by country, 2005 (Source: Basic Surveillance Network).

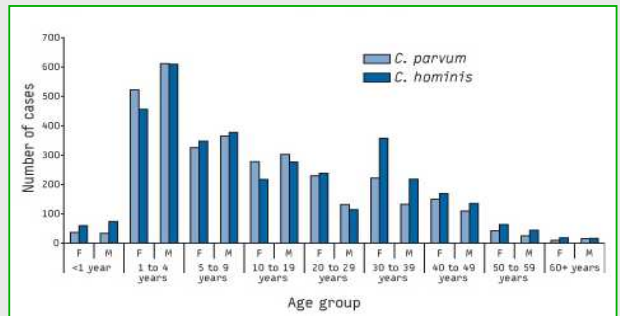
| Country | Confirmed Cases | Incidence* |
|----------------|-----------------|------------|
| Belgium | 357 | 3.4 |
| Cyprus | 0 | 0.0 |
| Czech republic | 1 | 0.0 |
| Estonia | 0 | 0.0 |
| Germany | 1284 | 1.6 |
| Hungary | 0 | 0.0 |
| Ireland | 565 | 13.7 |
| Latvia | 0 | 0.0 |
| Lithuania | 0 | 0.0 |
| Malta | 6 | 1.5 |
| Poland | 0 | 0.0 |
| Slovakia | 0 | 0.0 |
| Slovenia | 9 | 0.5 |
| Spain | 108 | 0.3 |
| Sweden | 69 | 0.8 |
| United Kingdom | 5561 | 9.3 |
| Total | 7960 | 1.9 |

*Incidence per 100,000 population (confirmed cases only).

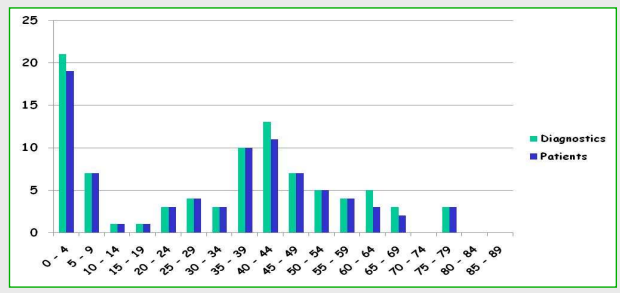
Source: Semenza JC, Nichols G, Eurosurveillance, 2007, Dillingham Microbes Infect, 2002

Particularités épidémiologiques

Répartition en fonction de l'âge

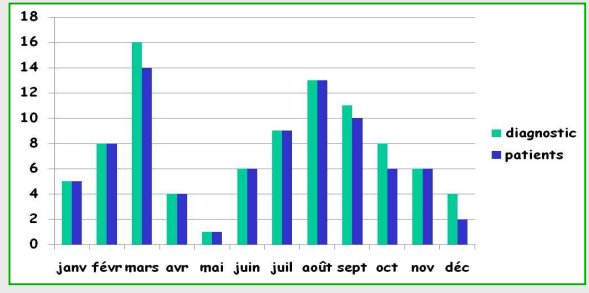
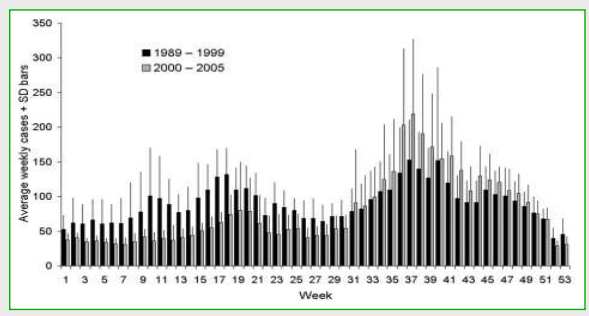


Angleterre et Pays de Galles



France

Variation saisonnière



Source: Chalmers Eurosurveillance 2009, Réseau Crypto-ANOFEL; BEH, 2009

Facteurs de risque

Fortement associé à un risque de cryptosporidiose (population générale)*:

- Voyage hors du Royaume Uni (*C. hominis*)*,
- Contact avec une personne ayant une diarrhée,
- Aider un enfant <5 ans pour aller aux toilettes (*C. hominis*),
- Nombre de verres d'eau du robinet bus chaque jour,
- Contact avec des animaux de la ferme (*C. parvum*).

Chez les patients infectés par le VIH :

- Contact avec un enfant <5 ans (*C. hominis*)
- Susceptibilité accrue en fonction du taux de CD4:
 - x 2 si CD4 500-1000/mm³
 - x 3.6 si CD4 100-200/mm³,
 - x 6 si CD4 <100/mm³

Risque chez les autres patients immunodéprimés

Transplantés: cas rapportés chez les transplantés rénaux, hépatiques, chez les greffés de moelle, mais pas de facteur de risque clairement identifié

Déficit immunitaire primitifs : syndrome d'hyper-IgM lié à l'X (comportant un déficit en CD40 ligand): plus grande susceptibilité à *Cryptosporidium*

Source: *Hunter et al. EID 2004, Caccio et al. 2009, Cama JID 2007

Épidémies de cryptosporidiose

1983-2001: 165 épidémies de cryptosporidiose liées à l'eau

- Nombre de cas: 5- 407 000 cas
- >90% sont survenues en Europe et aux Etats-Unis
- >70% des épidémies européennes sont survenues en Grande Bretagne
- 3 épidémies en France (Sète, Dracy-le fort, Divonnes les Bains)

Fréquence probablement très sous-estimée dans les pays de faible niveau d'hygiène et dans ceux qui ne disposent pas de système de surveillance ou de notification des cas de cryptosporidiose.

Principale cause des épidémies: eau de boisson contaminée (réseau)

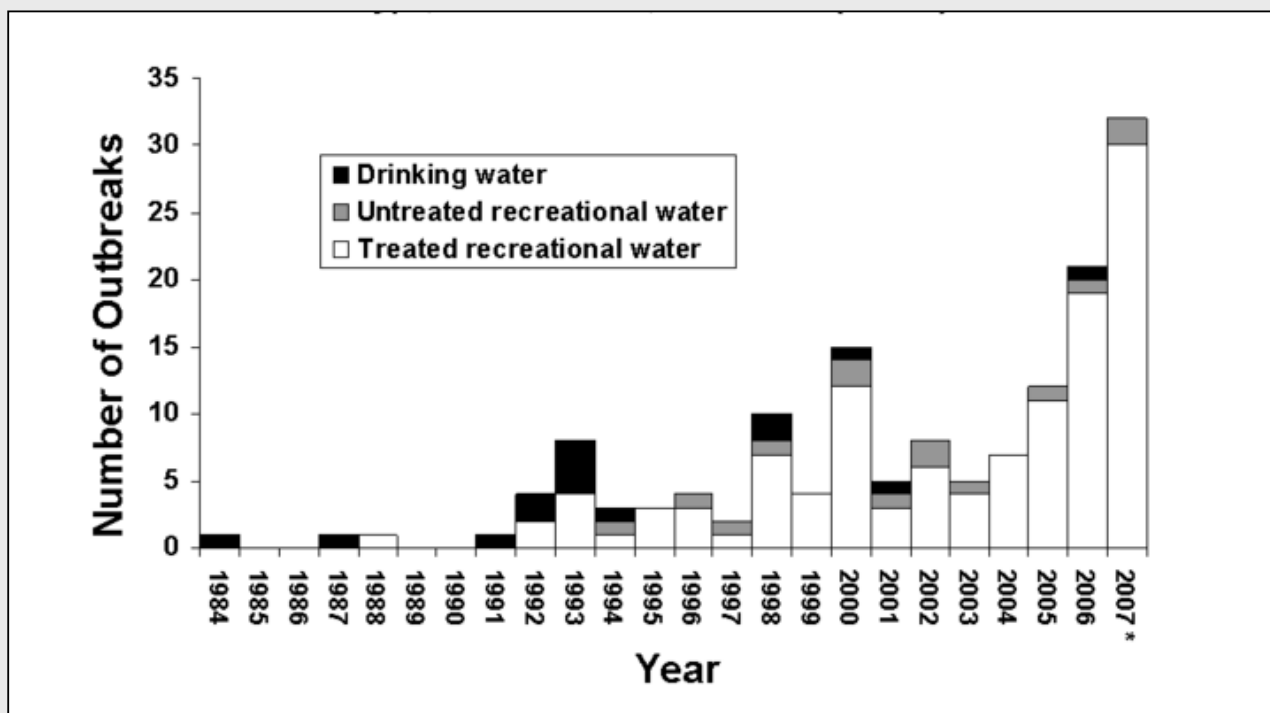
Autres causes: contamination des eaux de loisirs (piscine, baignades), des aliments. Contaminations interhumaines (crèches) et contact avec des animaux (ferme)

Angleterre et Pays de Galles (1983-2005) : 149 épidémies de cryptosporidiose

- ✓ 55 : contamination de ressources ou de réseau municipaux
- ✓ 6 : contamination de ressources privées,
- ✓ 43 : contamination de piscines
- ✓ 16 : contact avec des animaux

Source: Semenza Eurosurveillance, 2007; *Nichols G, et al. Drinking Water Directorate 2006.

Epidémies de cryptosporidiose liées à l'eau aux Etats Unis 1984-2007 (n=147)



Évolution vers une prédominance des épidémies liées à la contamination des eaux de loisirs

Source: Yolder Exp. Parasitol. 2010

Conséquence des épidémies de cryptosporidiose chez les patients infectés par le VIH

Milwaukee (1993)

400,000 cas dans la population générale,

- 100 décès chez des patients atteints de SIDA
- 73% de mortalité dans l'année qui suit la contamination, chez les patients dont le taux de CD4 est $<50 /\text{mm}^3$
- 36% de mortalité dans l'année qui suit la contamination si $CD4 >50$ et $<200 \text{ CD4}/\text{mm}^3$

Las Vegas (1994)

78 cas chez des patients atteints de SIDA, 41 décès dans l'année qui suit la contamination.

Peu d'information en Europe:

Italie: Plus fort taux d'attaque chez les patients VIH+ (30.7%) comparativement aux patients non infectés par le VIH (13.6%) (Pozio et al JID, 1997)

Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis

Manifestations cliniques

Incubation: estimée à 1 semaine pour *Isospora*

Immunocompétents

Diarrhée aqueuse, douleurs abdominales. Fièvre modérée.
Symptômes plus sévères chez les enfants et personnes âgées.
Durée des symptômes: résolutif en 2 à 3 semaines. Persistance d'émission d'oocystes 2 à 3 semaines après la cessation des signes.

Immunodéprimés

Isospora:

Diarrhée profuse et prolongée (plusieurs mois),
Malabsorption, perte de poids, déshydratation,
Cholangites ou cholécystites,
Rechutes fréquentes (50%).

Cyclospora

Symptômes plus sévères et durables que pour l'isosporose.
Perte de poids importante.
Rare cas de cholangite

Epidemiologie

Distributions géographiques

Cosmopolites, beaucoup plus fréquentes dans les régions tropicales et subtropicales. Très forte prévalence en Haïti, Guatemala, Pérou, Népal, Asie du sud Est.

Facteurs de risque identifiés: consommation d'eau non traitée, faible niveau sanitaire.

En Europe: observées principalement chez les migrants et les voyageurs. Formes sévères chez les patients VIH+

Epidémies

Isospora: 3 épidémies mal documentées.

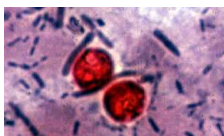
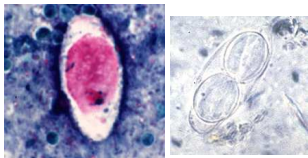

Cyclospora: 32 épidémies rapportées entre 1990 et 2009 (12 à 1475 cas) Classées dans les épidémies d'origine alimentaire (framboises, persil, salades) mais indirectement liées à la contamination de l'eau d'arrosage et rétention des oocystes sur la peau des fruits ou les feuilles.



Source: Karanis J. Water Health 2007, Ortega & Sanchez 2010

Diagnostic et traitement

Diagnostic et recherche dans l'eau

| | <i>Cryptosporidium</i> | <i>Isospora</i> | <i>Cyclospora</i> |
|-----------------------------|---|--|---|
| Microscopie | 4.5-5.5 µm., sphérique | 23-36x12-17 µm, ovoïde | 8-10 µm, sphérique |
| | Coloration de Ziehl-Neelsen , safranine, auramine, immunofluorescence  | Etat frais Éventuellement: Ziehl-Neelsen  | Auto-fluorescence Éventuellement: contraste de phase, Ziehl-Neelsen, safranine  |
| Antigène PCR | Immunochromatographie. Sensibilité: 70-90% pour <i>C. parvum/C. hominis</i> . 20-30% pour les autres espèces* PCR pour identification spécifique. | Non (PCR dans de rares laboratoires spécialisés) | Non (PCR dans de rares laboratoires spécialisés) |
| Détection dans l'eau | IMS-IF (Immunomagnetic separation + IF) (AFNOR NF T90 455, coût env. 350 euros HT) | Non standardisé | Non standardisé |

* ANOFEL cryptosporidium network, unpublished. Photo CD ROM ANOFEL 4

Traitement

Cryptosporidiose

**Peu de médicaments actifs.
Aucun n'est curatif**

Nitazoxanide: Réduction de l'intensité et de la durée des symptômes chez les immunocompétents

Pas de preuve d'une efficacité significative sur la durée ou l'intensité de la diarrhée au cours du SIDA

Paromomycine: activité *in vitro* et *in vivo* (modèle animal)
Réduit la durée des symptômes chez les immunocompétents. Au cours du SIDA, n'est pas plus efficace qu'un placebo

Isosporose, cyclospore

Deux médicaments efficaces

Cotrimoxazole:

Triméthoprime-sulfaméthoxazole : 960mg, 2 fois par jour pendant 7 jours.

Ciprofloxacine

500mg 2 fois par jour pendant 7 jours.

Fort taux de rechutes au cours du SIDA.
Prophylaxie secondaire recommandée tant que le taux de CD4 reste bas.

Alternative possible mais non validée

Pyriméthamine (50mg-75mg par jour)

Nb: Pas de modèle d'étude expérimentale in vitro ou in vivo

Prévention individuelle et collective

Prévention

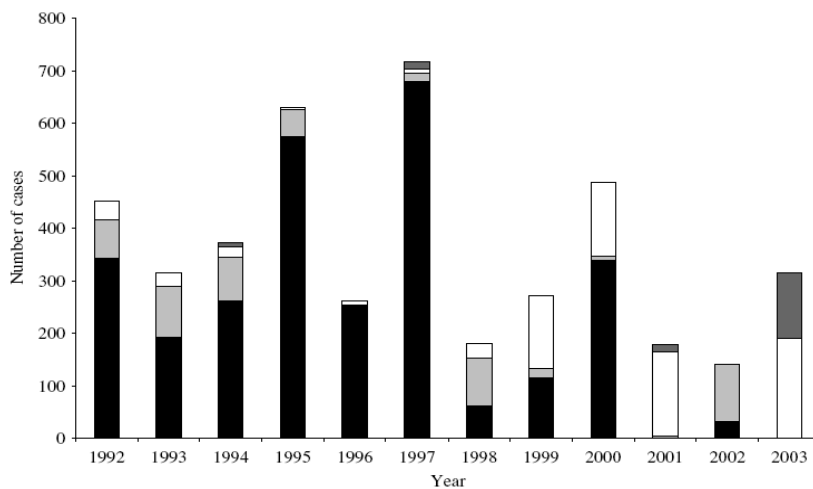
Prévenir la contamination :

- Prévenir la contamination de l'eau de boisson et des aliments
 - Protection des ressources, traitement de l'eau +++
- Recommandations individuelles (en particulier chez les sujets immunodéprimés)
 - Hygiène alimentaire +++. Hygiène des mains +++.
 - Eviter le contact avec des selles (changement des couches)
 - Eviter le contact avec des animaux pouvant être contaminés par *Cryptosporidium* (animaux de la ferme)
 - Ne pas consommer d'eau de provenance douteuse ou non traitée,
 - Être informé du risque lié aux baignades,
 - Précaution vis-à-vis des jus de fruits frais, des glaces et des fruits (à laver ou peler),
 - Renforcer ces recommandations en cas de voyage en pays de faible niveau d'hygiène.

Chimio prophylaxie: pas recommandée

Reconstitution immunitaire

Impact des mesures réglementaires (Drinking Water Inspectorate, UK)



Drinking Water Inspectorate:
Section 70 of the 1991 Act makes it a criminal offence for a water company to supply water that is unfit for human consumption. It is a regulatory duty on water companies to notify DWI of any event which has the potential to give rise to a significant risk to public health

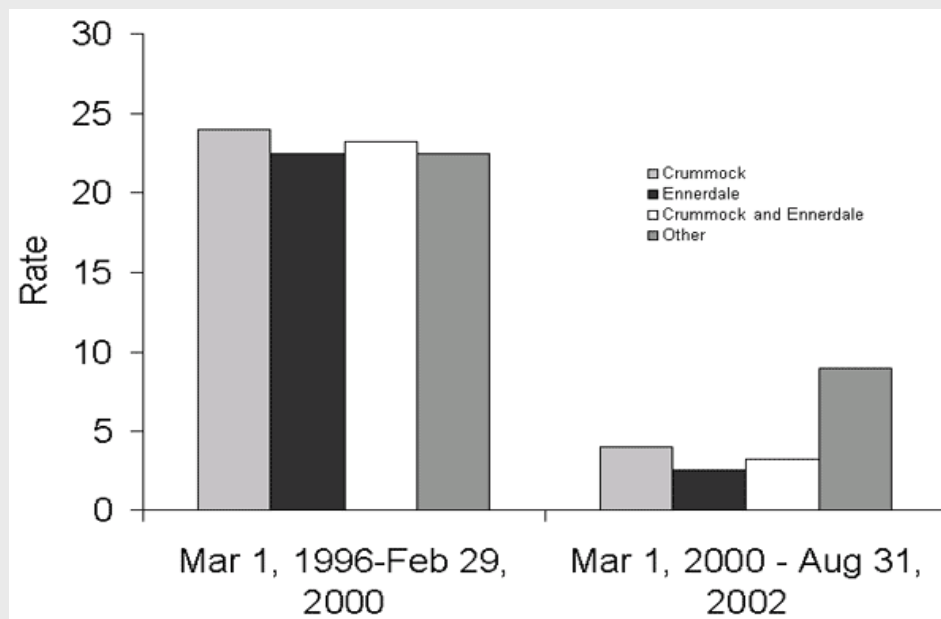
Épidémies de gastro-entérites liées à l'eau en Angleterre et Pays de Galles*. Nombre de cas annuels en fonction de l'origine identifiée de la contamination

- Ressources et réseaux d'eau publics
- Ressources d'eau privées
- Autres ressources
- Piscines

* Dont 70% dues à *Cryptosporidium*

Source: Smith et al. EID 2006

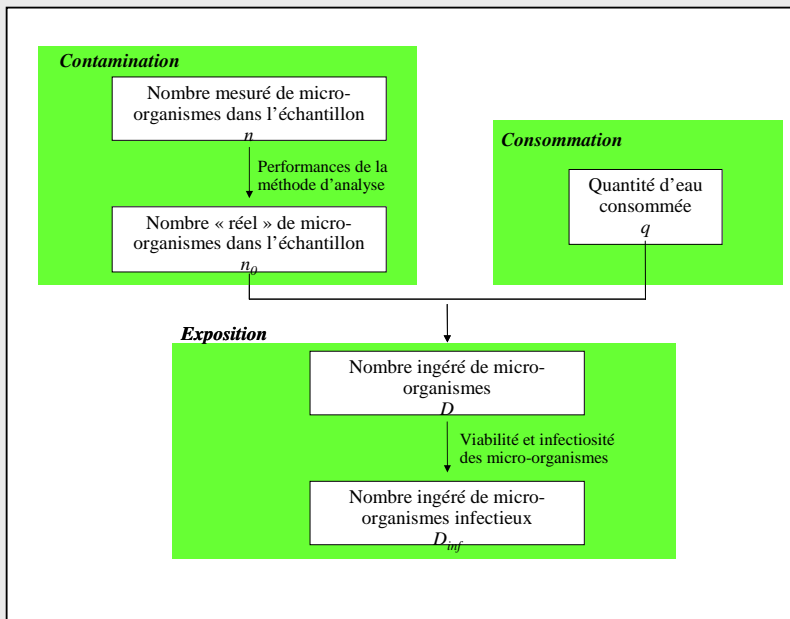
Impact d'un traitement de l'eau efficace sur l'incidence de la cryptosporidiose



Cas de cryptosporidiose pour 100 000 personnes/année avant et après la mise en place d'un traitement de l'eau par filtration sur membrane dans les unités de production (nord de l'Angleterre)

Source: Goh et al EID 2005

Appréciation quantitative du risque de cryptosporidiose lié à la consommation d'eau



Modélisation de la contamination d'une ressource d'eau

Données de la consommation (INCA)

Estimation de la relation dose ingérée/infection

→ Estimation du risque

→ Estimation du niveau d'abattement nécessaire en fonction de la ressource

Source: Rapport sur les « Infections à protozoaires liées aux aliments et à l'eau » : « Evaluation scientifique des risques associés à *Cryptosporidium* sp. » AFSSA 2002

Conclusions

Probable sous-estimation des cas de gastroentérites dues à *Cryptosporidium*, *Isospora* et *Cyclospora* et de leur conséquences

- améliorer le diagnostic dans les laboratoires,
- informer les médecins et les biologistes (parasitoses très mal connues),
- effectuer un relevé des cas en France et en Europe. Investigation « parasitaire » des épidémies.

Développer les démarches d'appréciation quantitative des risques liés à l'eau et à l'alimentation

- nécessité d'avoir des méthodes plus simples et moins coûteuses de recherche des oocystes dans l'eau et les aliments. Evaluer leurs performances.

Prévention et traitement

- protection des ressources et traitement de l'eau destinée à la consommation
- éducation sanitaire sur les facteurs de risque,
- soutenir la recherche et l'évaluation de nouvelles molécules.