



Protozoaires et infections digestives

O. Epaulard
Infectiologie
CHU Grenoble

*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble Alpes
2^{ème} session – février 2024*

- Embranchement des *Sarcomastigophora*, sous-emb. *Sarcodina* (ou rhizopodes)
 - Ordre des *Euamoebida*
 - Genre *Entamoeba*: *Entamoeba histolytica*, *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. polecki*
 - *Endolimax nana*, *Pseudolimax (Iodamoeba) butschlii*, *Dientamoeba fragilis*

- Embranchement des *Sarcomastigophora*, Sous emb. *Mastigophora* (ou flagellés)
 - Classe des *Zoomastigophora* (Zooflagellés)
 - Flagellés cavitaires monoxènes
 - Ordre des *Diplomonadida*: *Giardia intestinalis* (= *G. duodenalis*, = *G. lamblia*)
 - Ordre des *Trichomonadida*: *Trichomonas vaginalis*
 - Flagellés tissulaires hétéroxènes
 - Ordre des *Trypanosomatida*, famille des *Trypanosomatidae*
 - Genre *Leishmania* spp
 - complexe *L. (L) donovani* [*L. (L) donovani*, *L. (L) infantum*, *L. (L) chagasi*]
 - complexe *L. (L) tropica* [*L. (L) tropica*, *L. (L) major*, *L. (L) aethiopica*]
 - complexe *L. (L) mexicana*
 - complexe *L. (V) guyanensis*
 - complexe *L. (V) braziliensis*
 - Genre *Trypanosoma* spp.
 - espèce *Trypanosoma brucei*, *gambiense*, *rhodesiense*

- Embranchement des *Ciliophora* (ou Ciliés)
 - Ordre des *Trichostomatiida*, Famille des *Balantididae*, espèce *Balantidium coli*

- Embranchement des *Apicomplexa* (ou Sporozoaires)
 - Classe des *Coccidea* (Coccidies)
 - Ordre des *Eimeriida*
 - Famille des *Eimeriidae* (Eméridés): *Cystoisospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*
 - Famille des *Cryptosporiidae* (Cryptosporidés): *Cryptosporidium parvum*
 - Famille des *Sarcocystiidae* (Sarcocystidés): *Sarcocystis bovi-hominis*, *S. sui-hominis*, *Toxoplasma gondii*
 - Ordre des Haemosporida
 - Famille des Plasmodiidae (Plasmodidés): *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. falciparum* ...
 - Ordre des *Piroplasmida* (*Babesida*)
 - Famille des *Babesiidae* (Babesidés): *Babesia bovis*

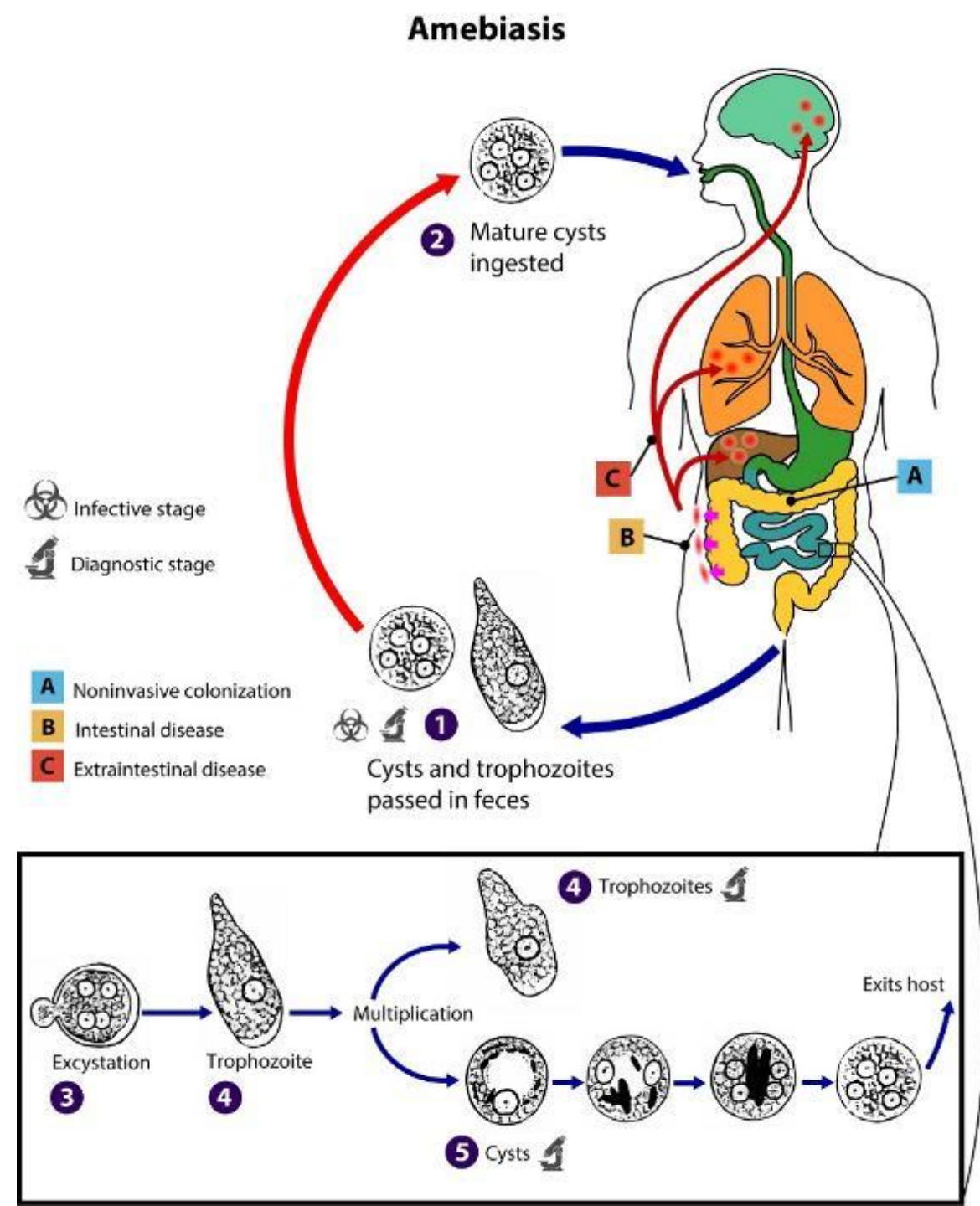
- Embranchement des *Microspora* (Microsporidies)
 - Ordre des *Microsporida*
 - espèces: *Encephalitozoon* sp., *Enterocytozoon* sp., *Nosema* sp.

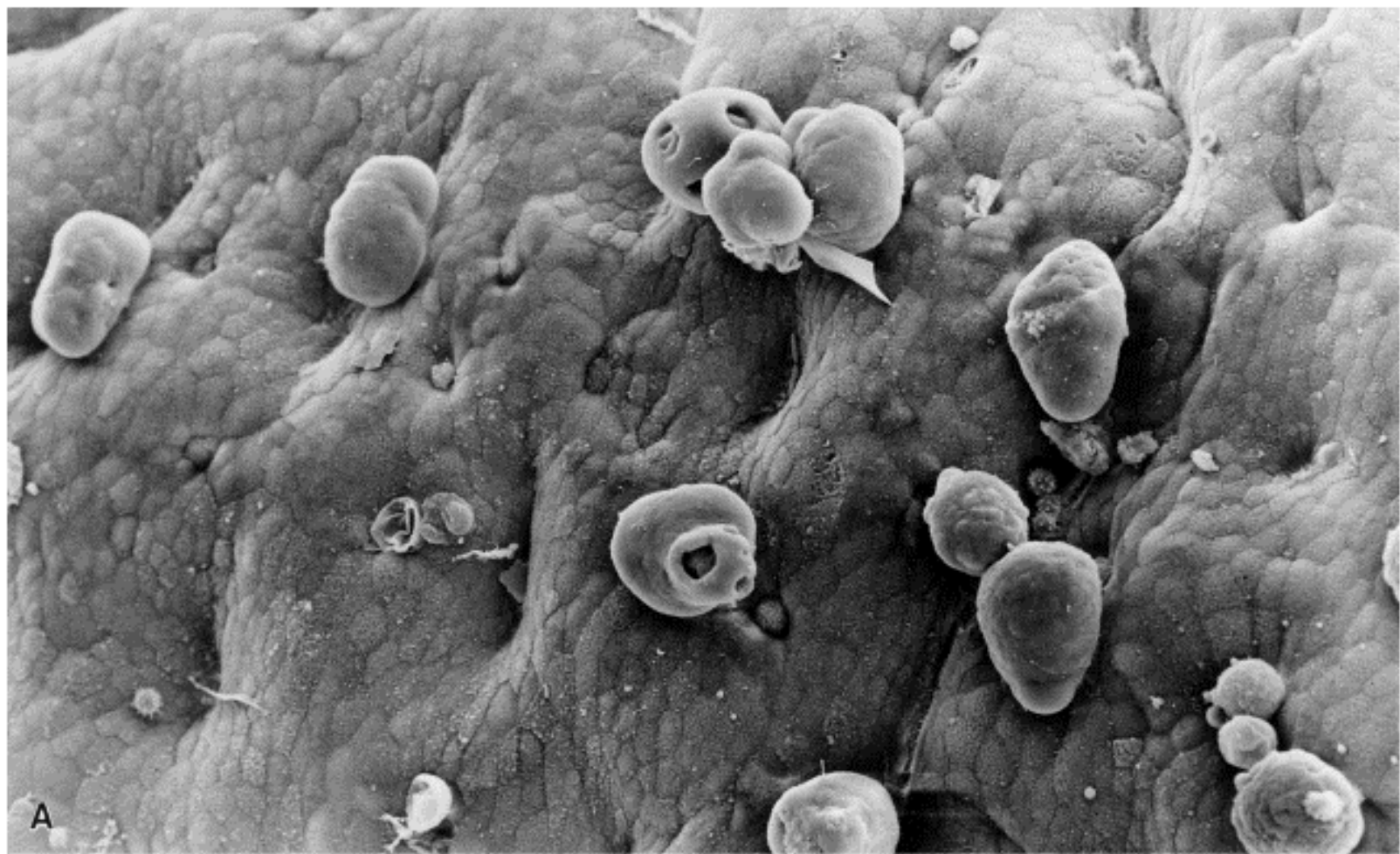
Antibiotiques, antihelminthes et antiprotozoaires

- Certains protozoaires peuvent être traités par des molécules utilisées comme antibiotiques par ailleurs
 - Clindamycine : *Toxoplasma*, (*Plasmodium*)...
 - Sulfamides : *Toxoplasma*, *Cystoisospora*, ...
 - Doxycycline : *Plasmodium*
 - Nitazoxanide : Cryptosporidies
 - Métronidazole : *Giardia*, *Entamoeba*, ...
 - Ciprofloxacine : *Cystoisospora*, ...
- Même chose pour des molécules utilisées comme antihelminthes par ailleurs
 - Albendazole : microsporidies

Entamoeba histolytica

- Cosmopolite mais plus fréquente dans les zones du « péril fécal »
- « Prédateur » des cellules de l'épithélium digestif, des polynucléaires, ...
 - Dysenterie amibienne (parfois sévère)
 - Abscès par extension porte (hépatique surtout)
- Diagnostic
 - Parasitologie des selles (formes coliques)
 - o Y compris PCR
 - Sérologie (formes extracoliques)







Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis (Review)

Gonzales MLM, Dans LF, Sio-Aguilar J

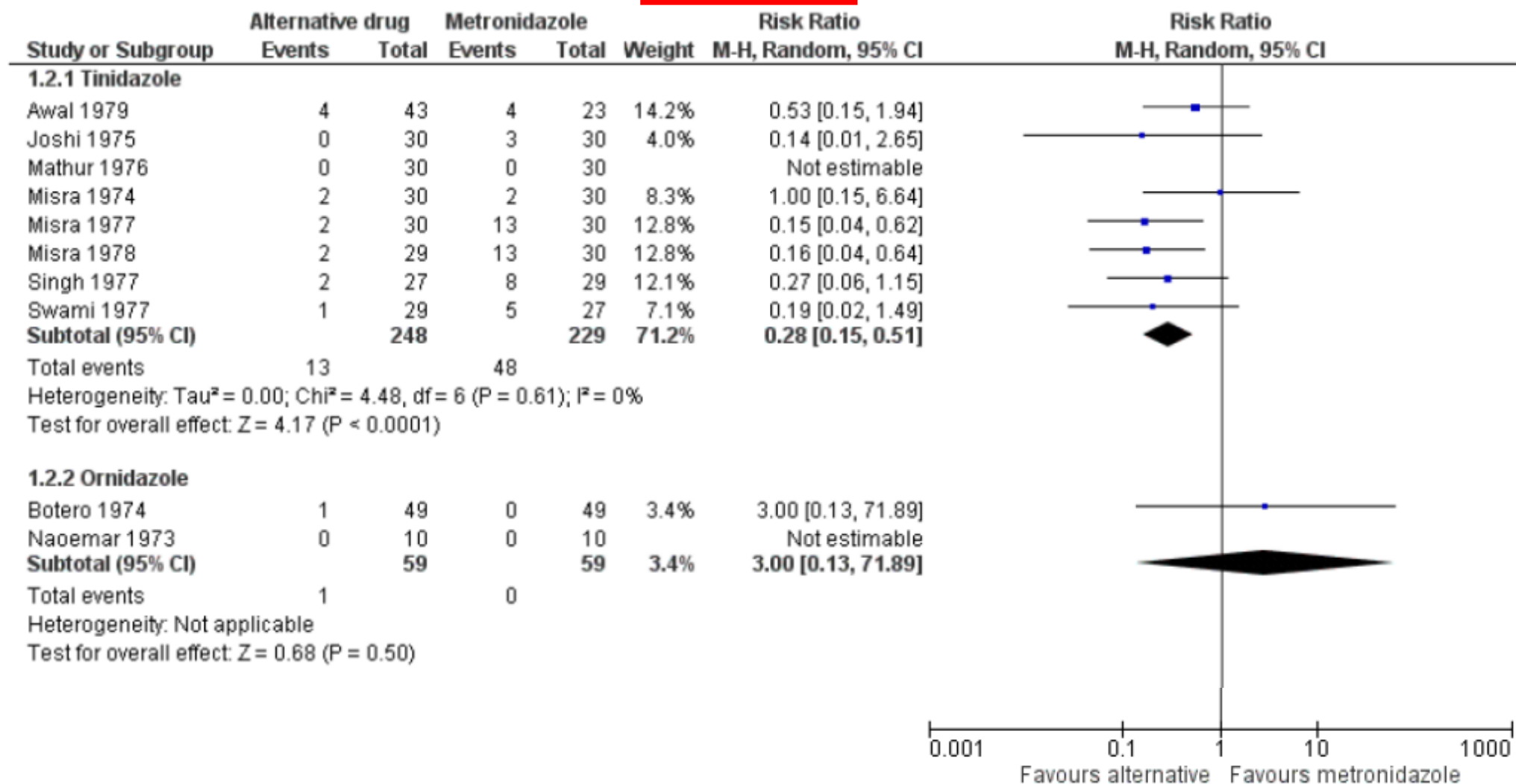
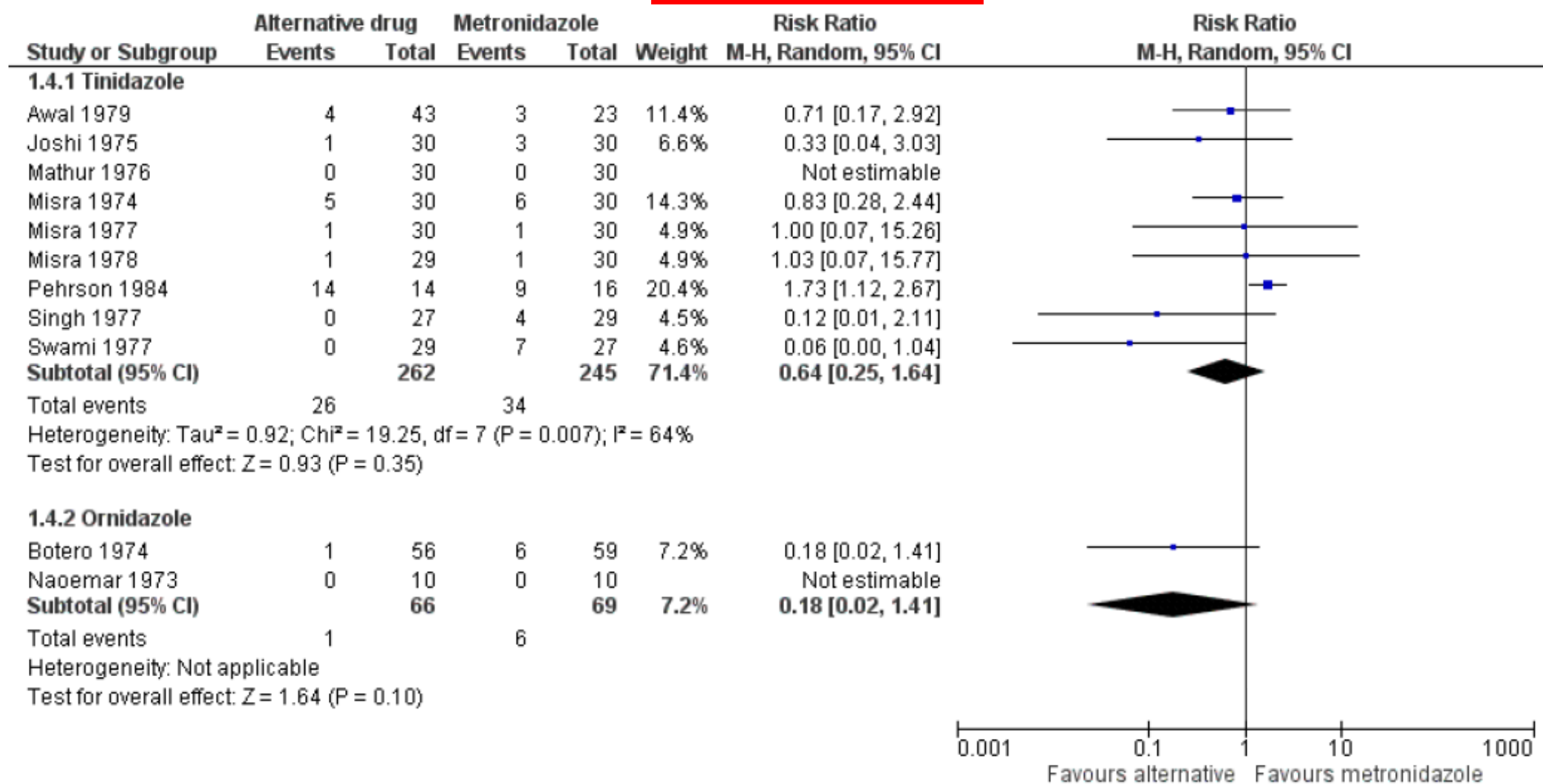
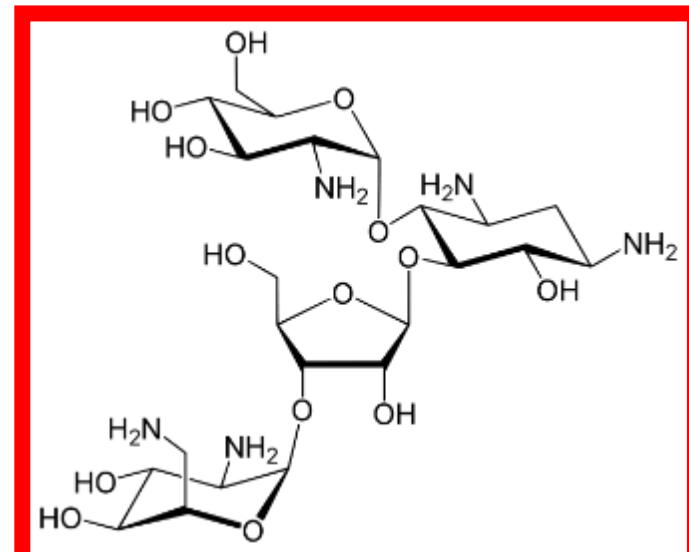
Figure 3. Alternative drug versus metronidazole: clinical failure 15 to 60 days after end of treatment.


Figure 4. Alternative drug versus metronidazole: parasitological failure 15 to 60 days after end of treatment.


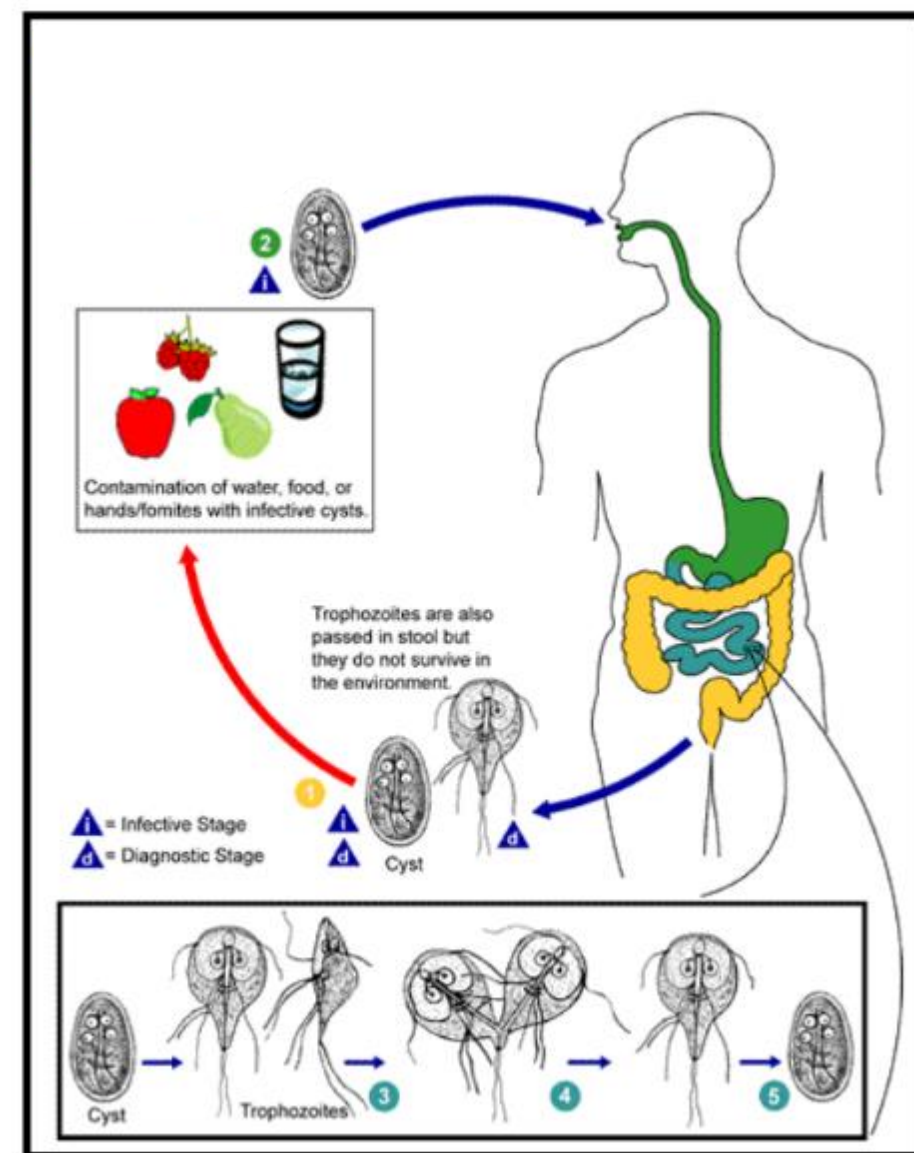
Traitement des amoebooses

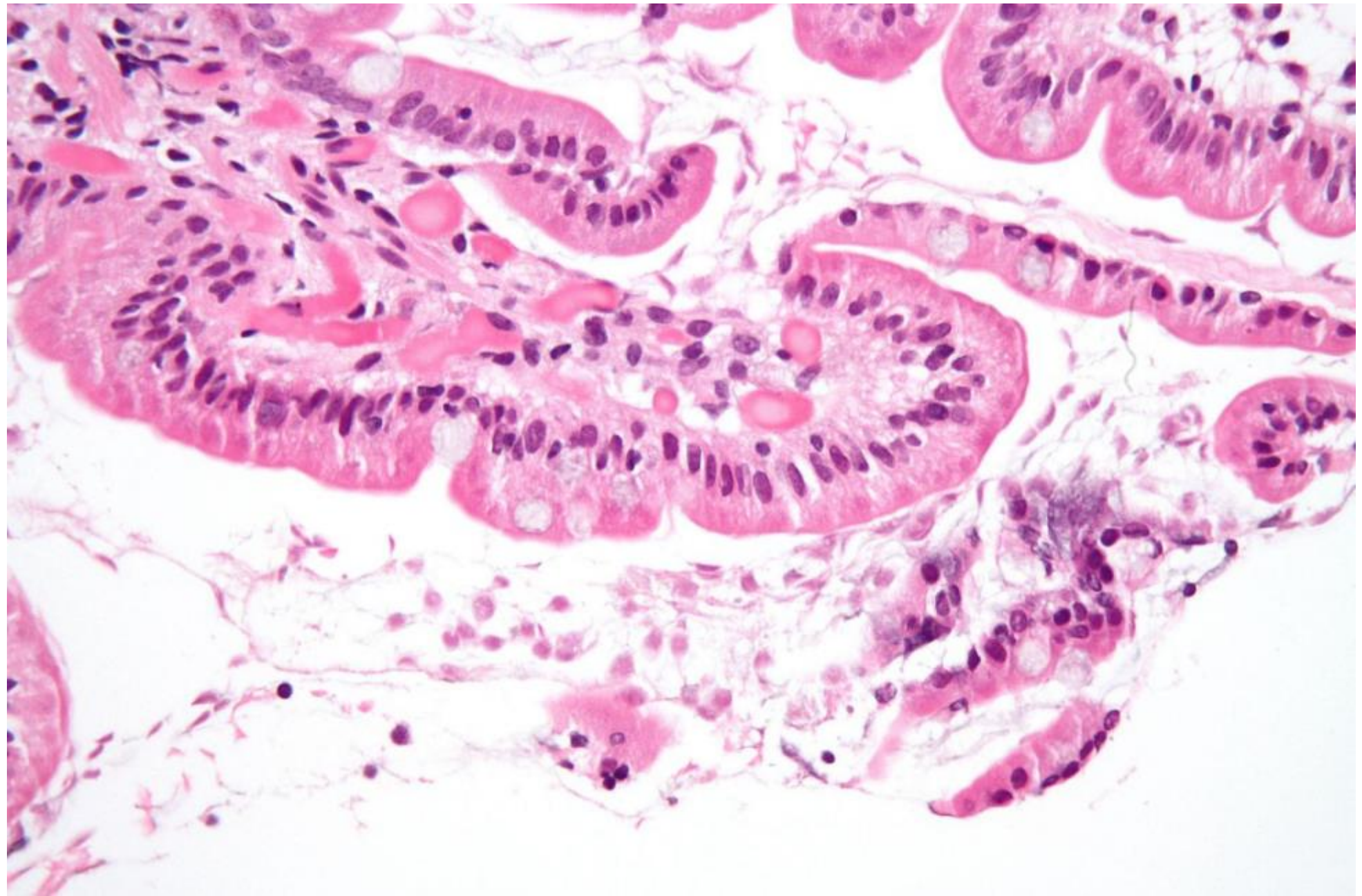
- Métronidazole 500 mg x3/j
 - 10 jours pour les formes coliques
 - 10 à 20 jours pour les formes extra-coliques
- Classiquement associé à un « amoebicide “de contact” »
 - C'est-à-dire un médicament actif sur les formes kystiques
 - Tiliquinol-tilbroquinol n'est plus disponible en France
 - Paromomycine : humatin[®] en ATU ; 5 à 10 jours de traitement

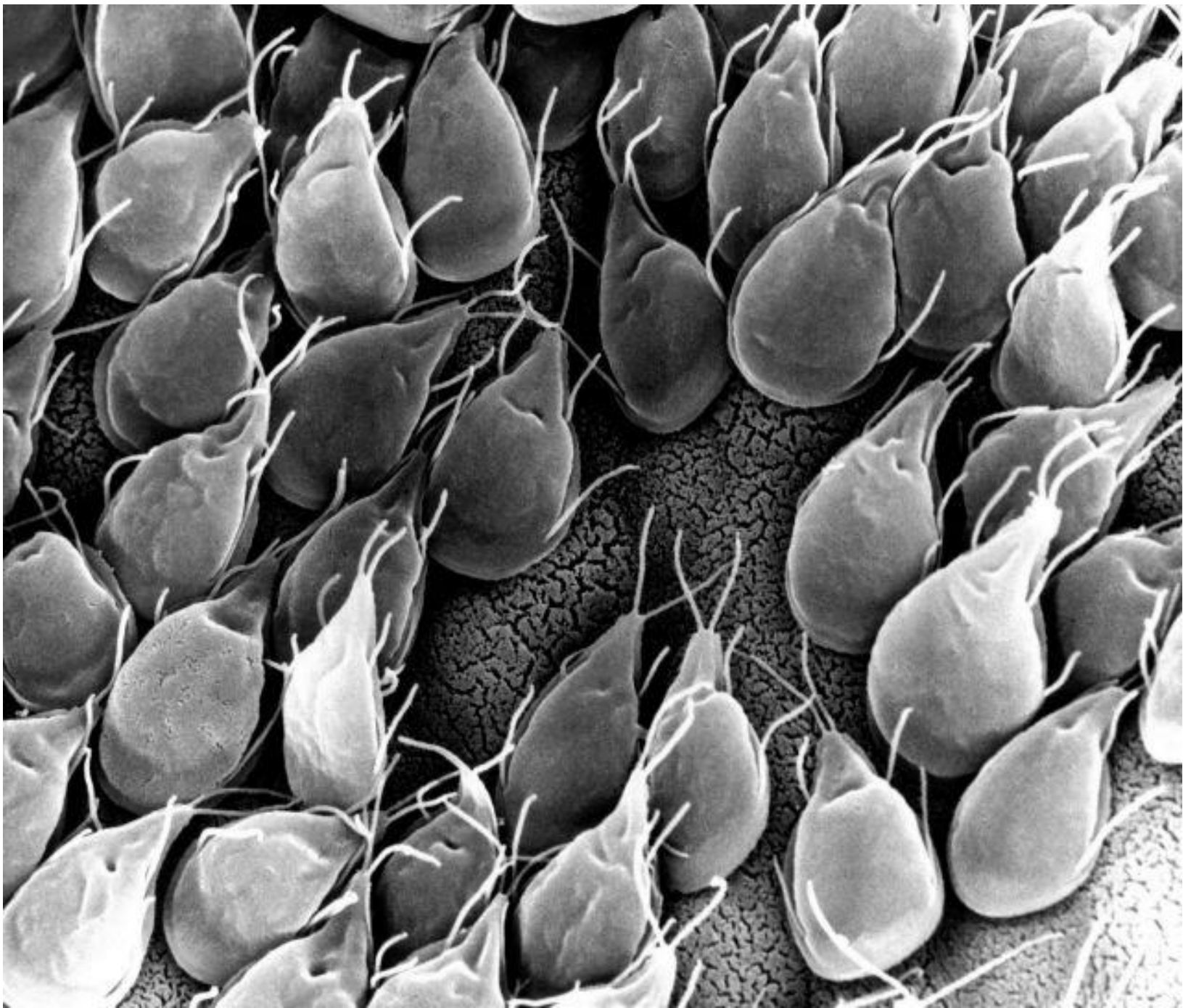


Giardia duodenalis (*ex-intestinalis, ex-lamblia*)

- Cosmopolite
 - Mais plus fréquente dans les pays à gestion non optimale de l'eau de boisson
- Contamination généralement par l'eau de boisson
- Tableau généralement limité et aigu
 - Diarrhée, météorisme, malabsorption
 - Pas de caractère invasif (ni leucocytes ni hématies dans les selles)
 - Portage asymptomatique fréquent
 - Possibles tableaux chroniques







Traitement des infections à *Giardia*

- tinidazole :

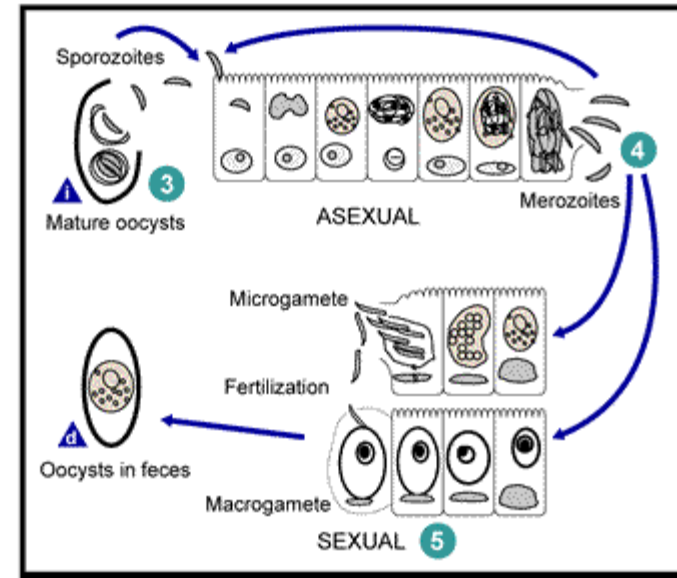
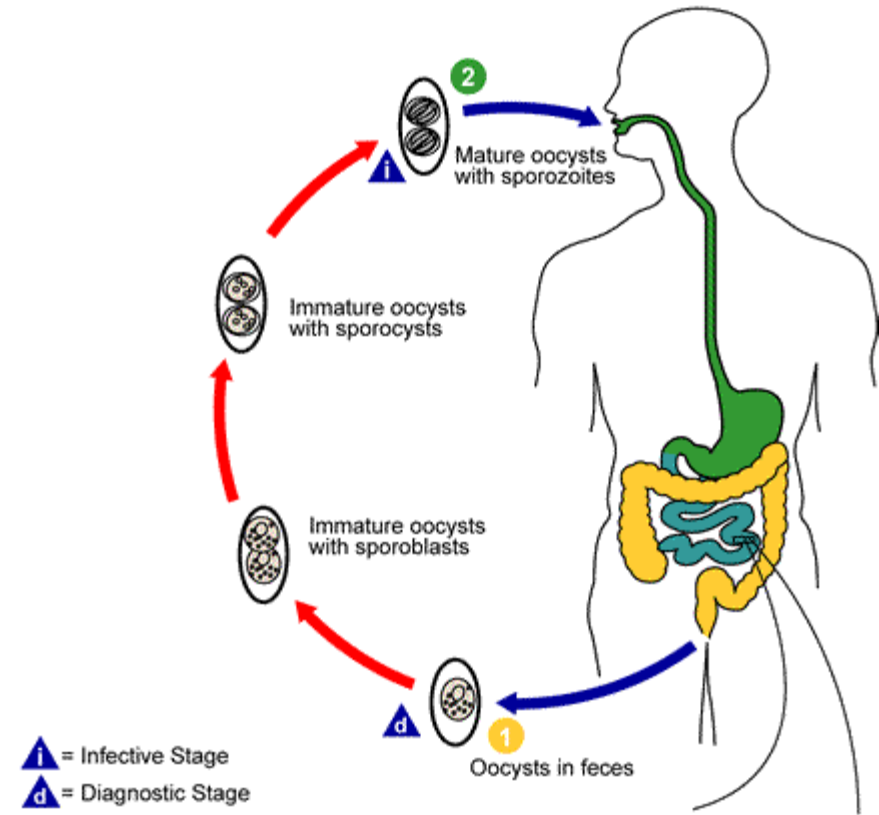
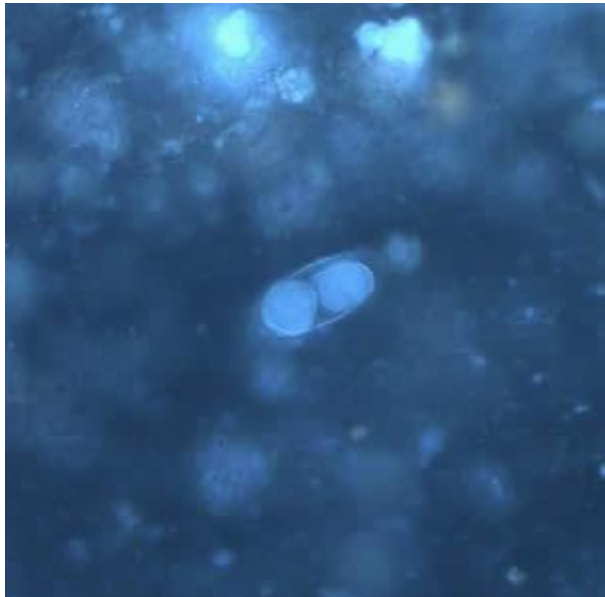
- Adultes: 2 g par voie orale une fois
- Enfants: 50 mg/kg [maximum 2 g] par voie orale une fois

- métronidazole :

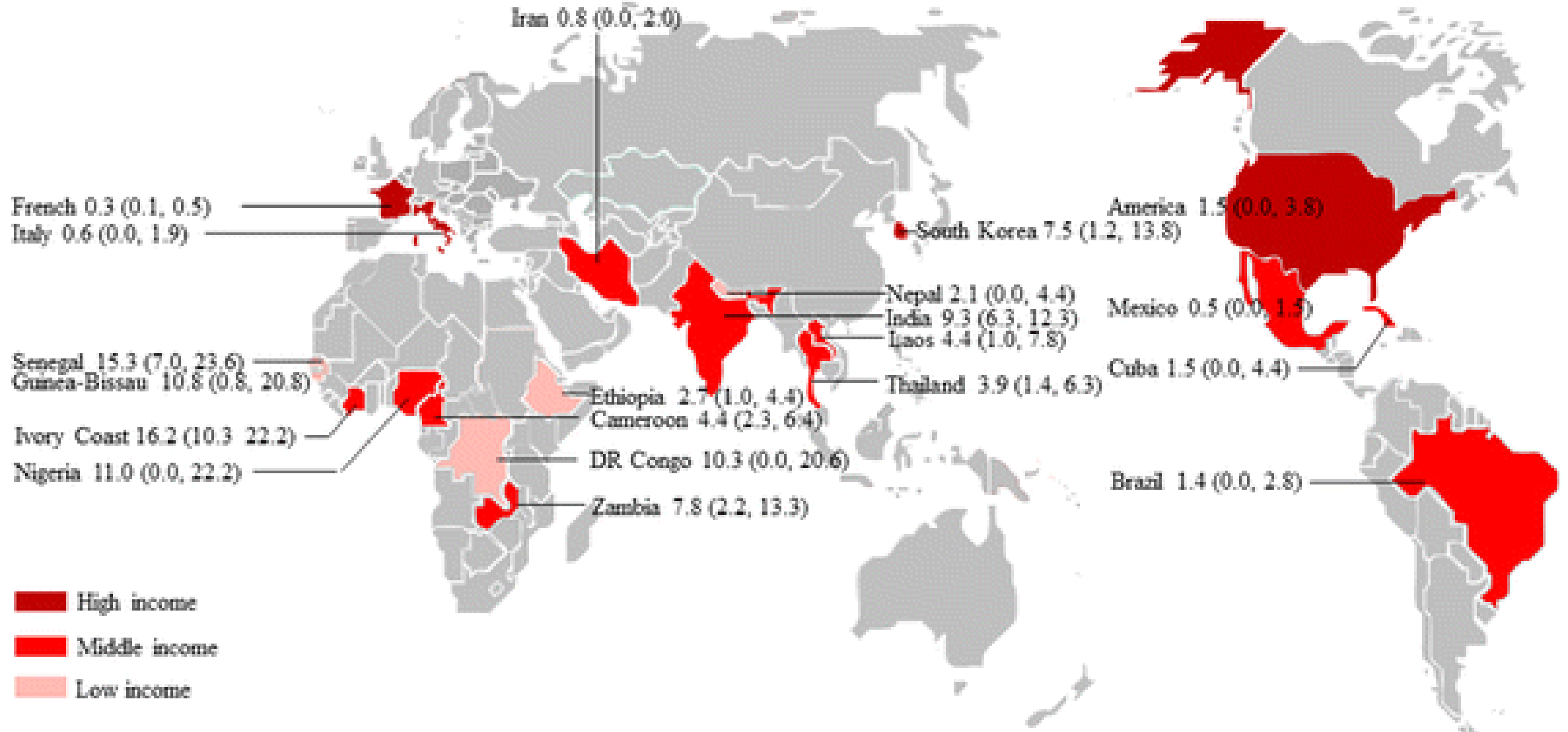
- Adultes: 250 mg par voie orale 3 fois/jour pendant 5 à 7 jours
- Enfants: 5 mg/kg par voie orale 3 fois/jour pendant 5 à 7 jours

Cystoisospora (ex-Isospora) belli

- Les oocystes excrétés ne sont pas matures
 - Pas de contamination interhumaine directe
- Diarrhée aqueuse, non sanglante, parfois fébrile
 - Guérison souvent spontanée chez l'immunocompétent
 - Tableaux chroniques et impactant chez l'ID (sida surtout)



Map of *Isospora* infection in HIV-infected people worldwide
(pooled percentage prevalence and 95% CI are shown for each country)



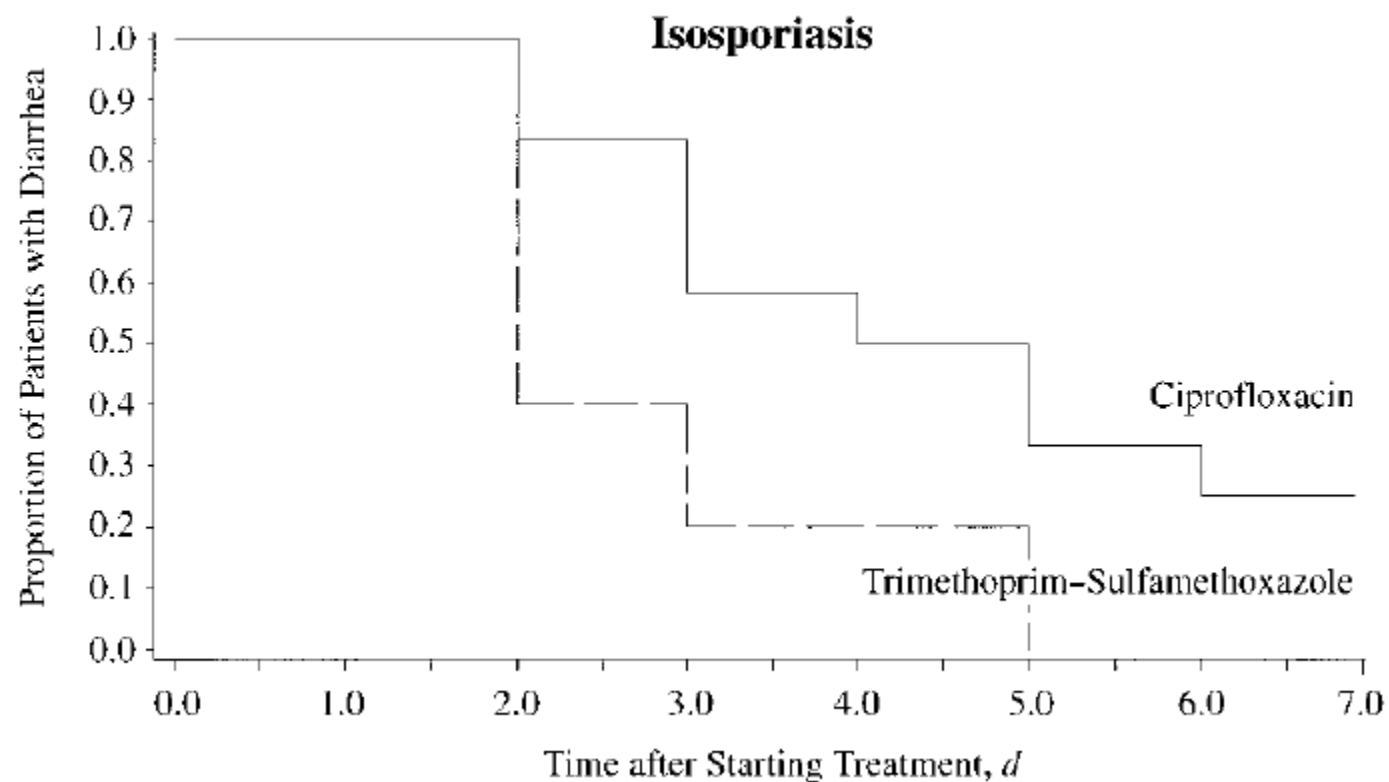
Cystoisospora (ex-Isospora) belli

- Immunocompétent : cotrimoxazole en 1^{ère} intention
- Immunodéprimé :
 - Ciprofloxacine
 - Pyriméthamine
 - Nitazoxanide en ATU ...

Trimethoprim–Sulfamethoxazole Compared with Ciprofloxacin for Treatment and Prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* Infection in HIV-Infected Patients

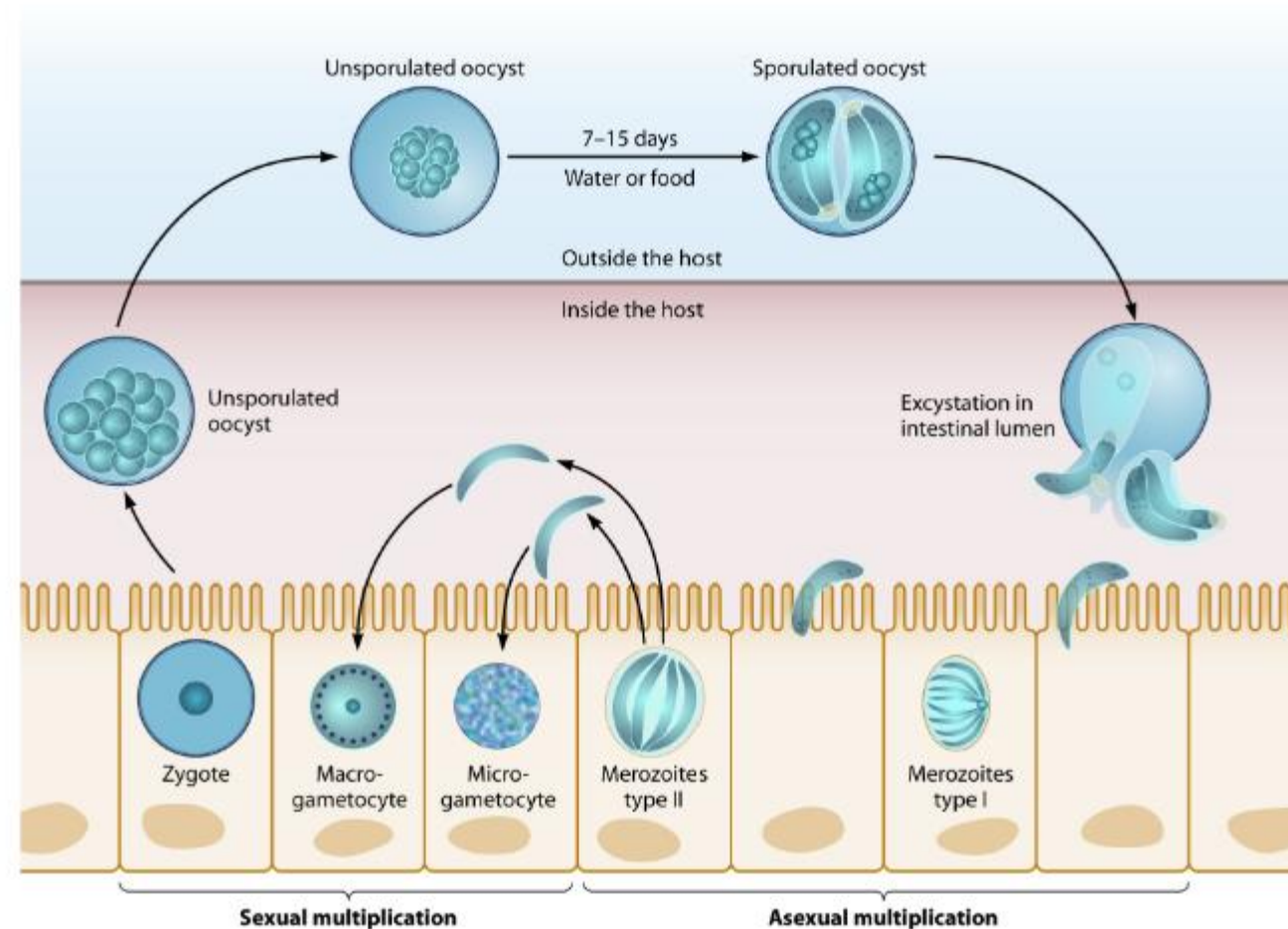
A Randomized, Controlled Trial

Rose-Irene Verdier, MD; Daniel W. Fitzgerald, MD; Warren D. Johnson Jr., MD; and Jean William Pape, MD



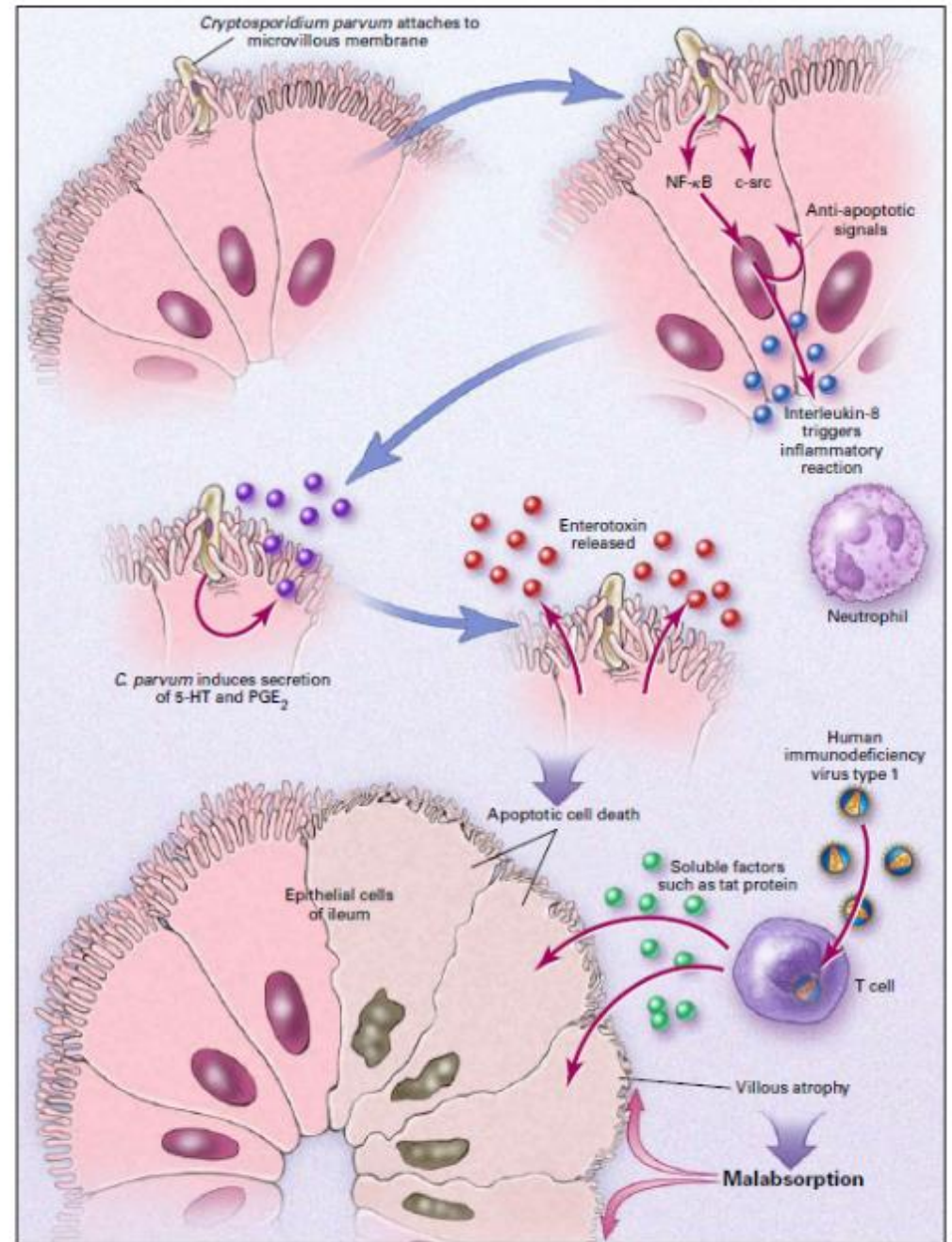
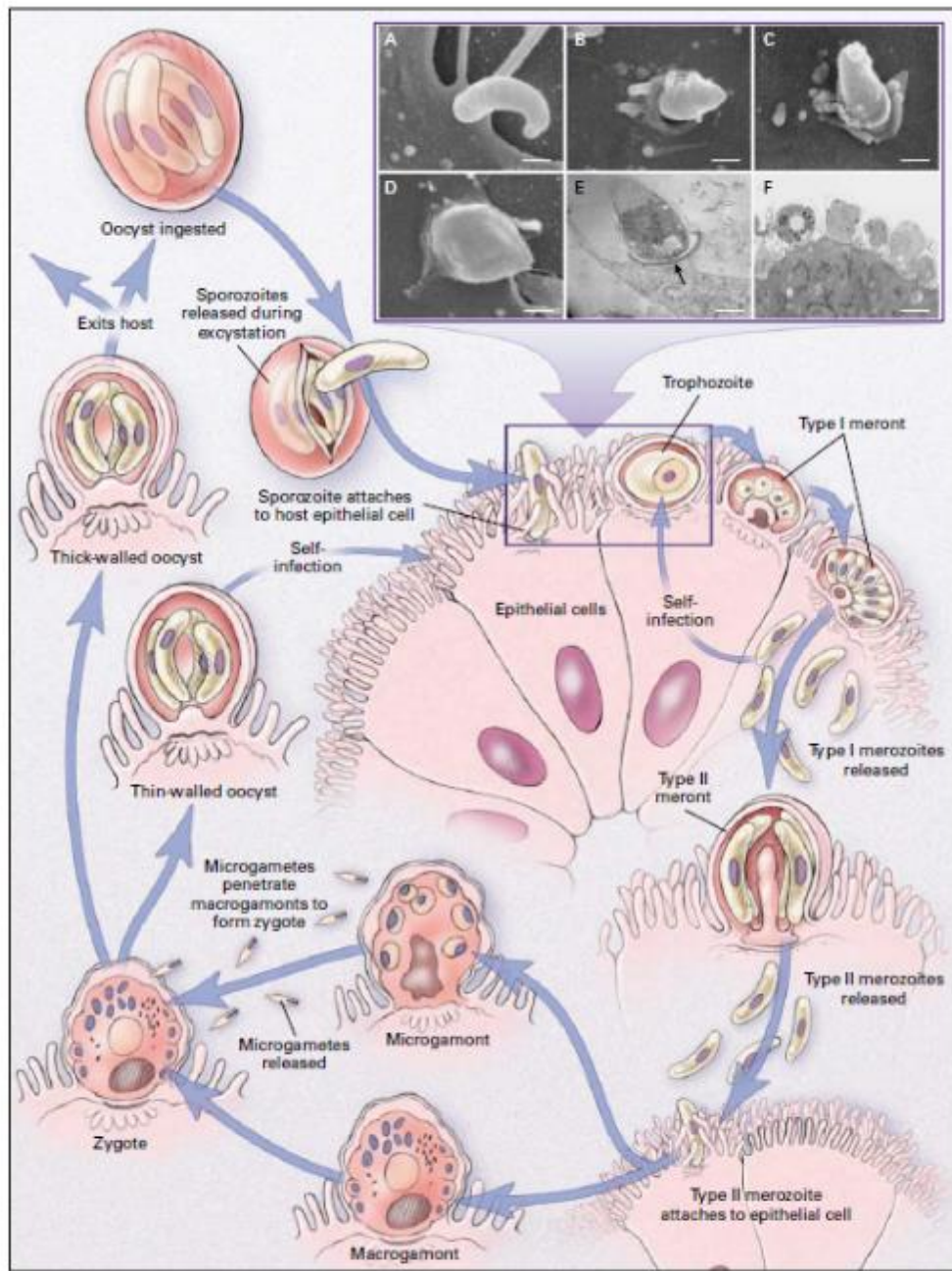
Cyclospora

- Seule espèce connue (et pathogène) : *Cyclospora cayetanensis*
- Caractéristiques, pathogénicité et approche thérapeutique proches de *Cystoisospora*

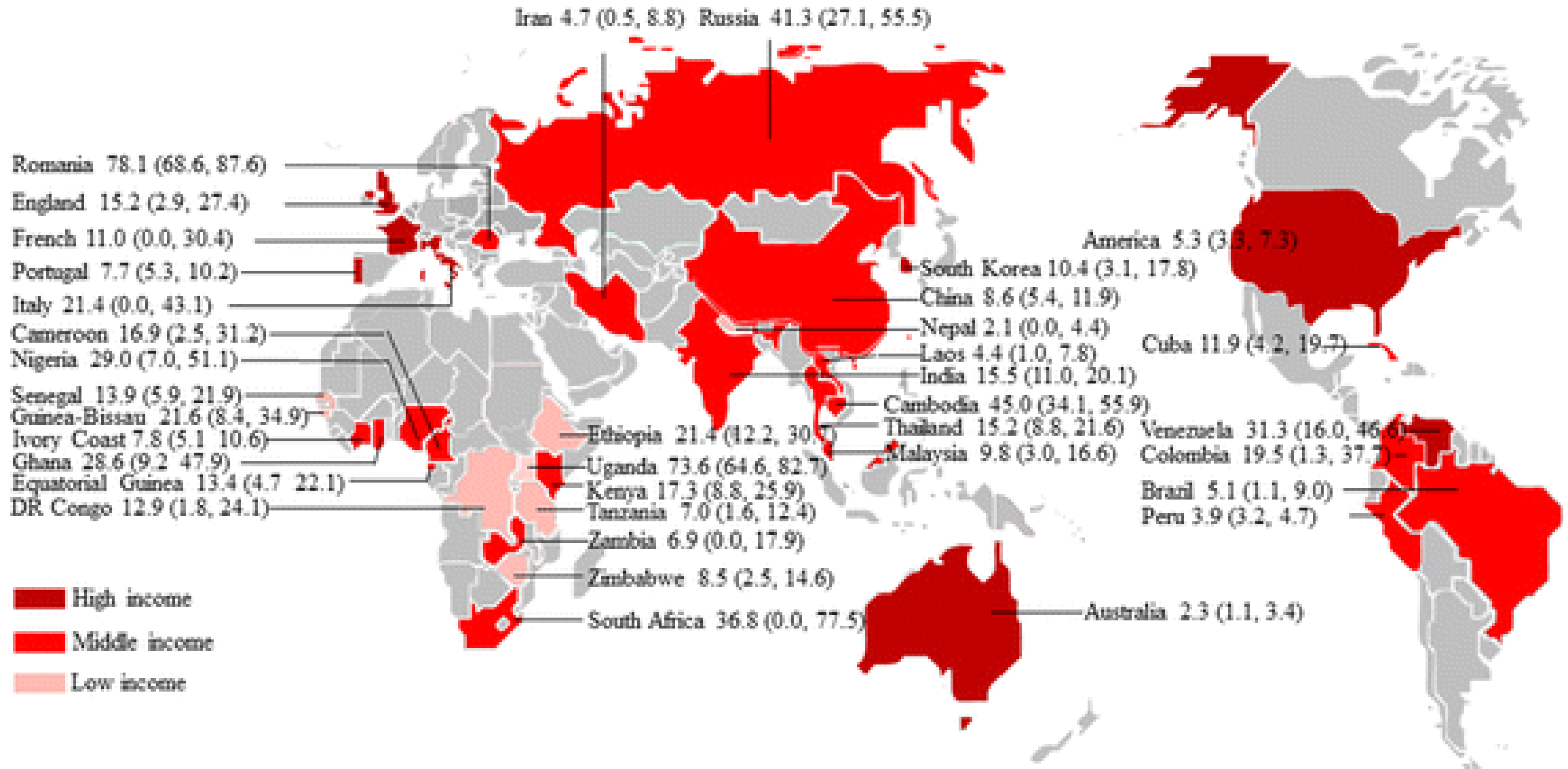


Cryptosporidies

- Essentiellement *Cryptosporidium parvum* et *C. hominis*
- Cosmopolite
- Épidémie parfois de grande ampleur (Milwaukee, USA, 1993 : 400 000 cas sur une contamination des eaux de la ville)
 - 100 oocystes suffisent à infecter un sujet
- Diarrhées plus ou moins sévères, parfois fébriles, sans dysenterie
 - Plus sévère chez l'immunodéprimé ; possibles atteintes biliaires



Map of Cryptosporidium infection in HIV-infected people worldwide
 (pooled percentage prevalence and 95% CI are shown for each country)



Épidémies françaises (avec le nb de cas) de cryptosporidiose en 2020

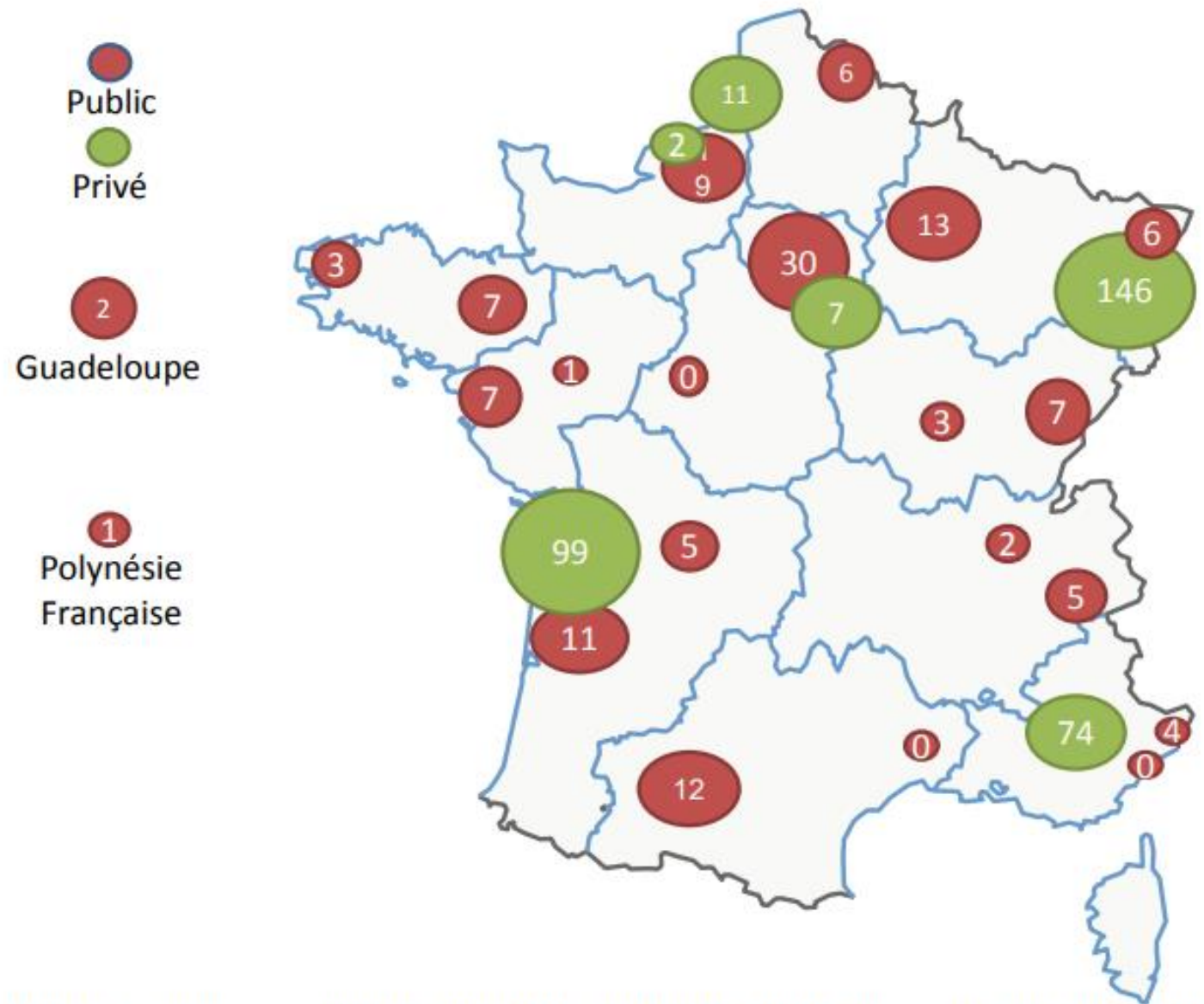


Figure 2 Provenance géographique des échantillons reçus par le CNR-LE et le centre collaborateur en 2020 (sauf épidémie).

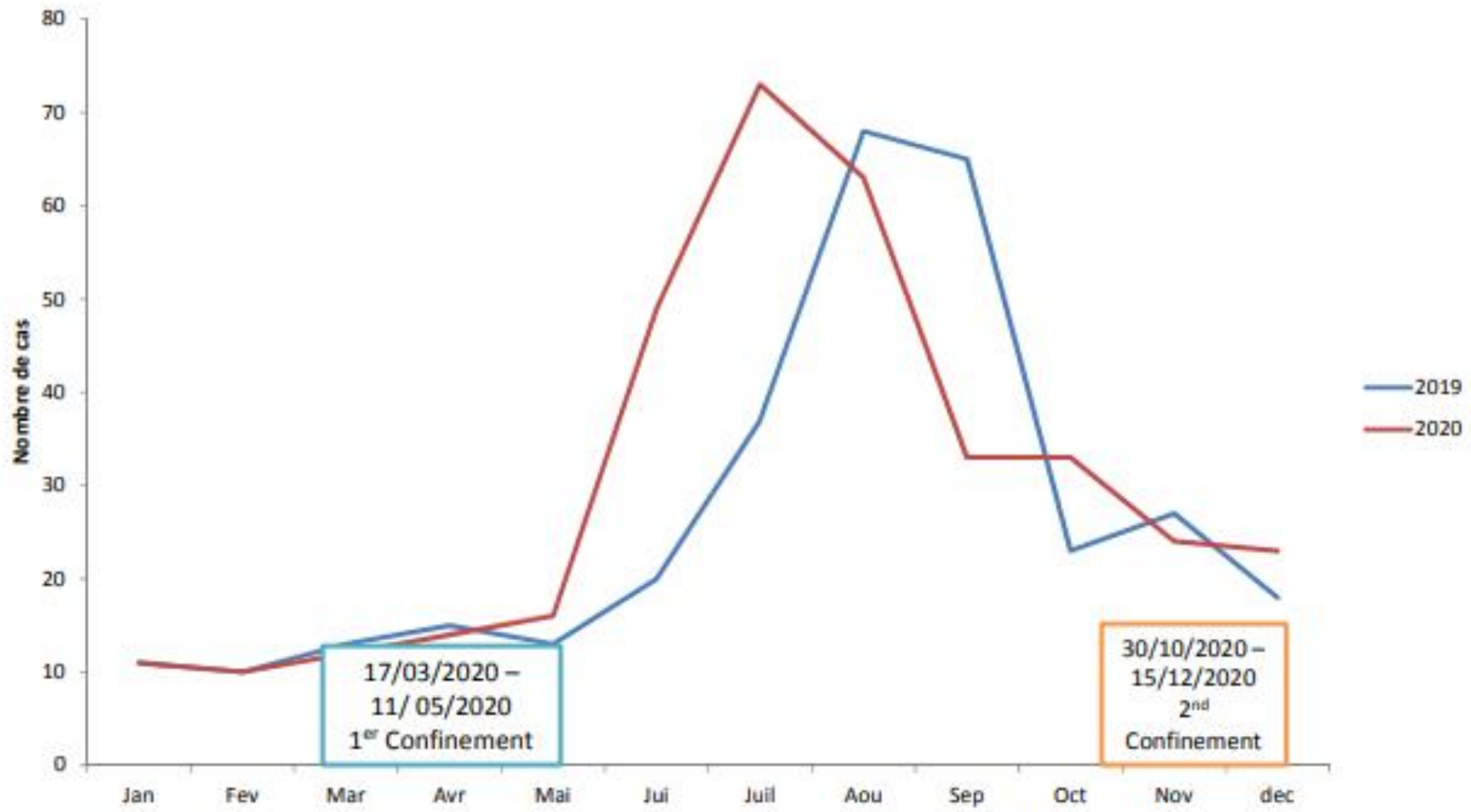


Figure 4 Distribution mensuelle des cas de cryptosporidioses en France en 2019 et 2020.

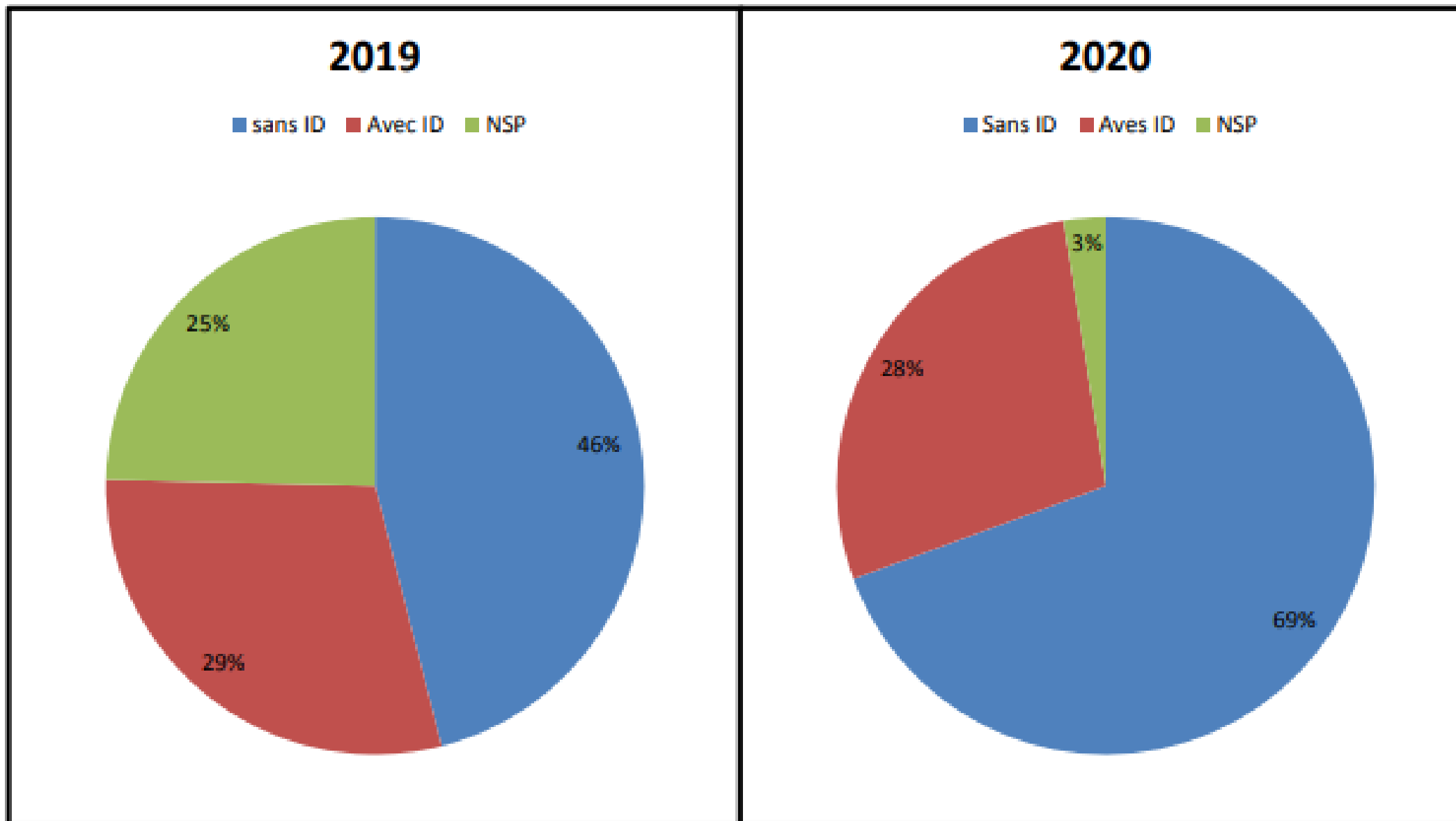


Figure 5 Statut immunitaire des patients atteints de cryptosporidioses en 2019/2020 (ID: immunodépression / NSP : ne sais pas).

A MASSIVE OUTBREAK IN MILWAUKEE OF CRYPTOSPORIDIUM INFECTION TRANSMITTED THROUGH THE PUBLIC WATER SUPPLY

WILLIAM R. MAC KENZIE, M.D., NEIL J. HOXIE, M.S., MARY E. PROCTOR, PH.D., M.P.H.,
M. STEPHEN GRADUS, PH.D., KATHLEEN A. BLAIR, M.S., R.N., DAN E. PETERSON, M.D., M.P.H.,
JAMES J. KAZMIERCZAK, D.V.M., DAVID G. ADDISS, M.D., M.P.H., KIM R. FOX, P.E.,
JOAN B. ROSE, PH.D., AND JEFFREY P. DAVIS, M.D.

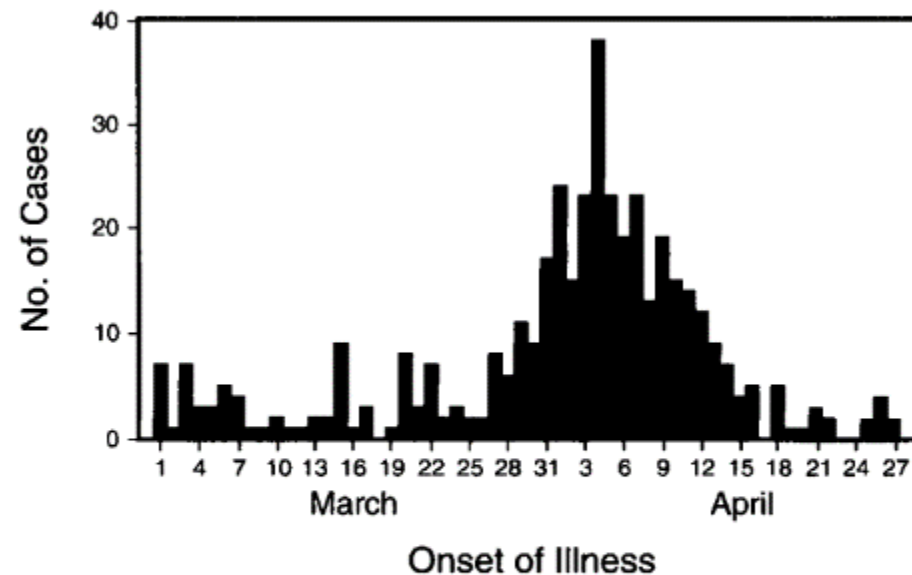


Figure 3. Reported Date of the Onset of Watery Diarrhea during the Period from March 1 through April 28, 1993, in 436 Cases of Infection Identified by a Random-Digit Telephone Survey of the Greater Milwaukee Area.

Table 1. Clinical Characteristics of Case Patients with Laboratory-Confirmed *Cryptosporidium* Infection and Survey Respondents with Clinical Infection.

CHARACTERISTIC	LABORATORY- CONFIRMED INFECTION (N = 285)	CLINICAL INFECTION* (N = 201)	P VALUE†
Symptoms — no. of patients or respondents (%)			
Diarrhea	285 (100)	201 (100)	NA
Watery diarrhea	265 (93)	201 (100)	NA
Abdominal cramps	238 (84)	168 (84)	0.9
Fatigue	247 (87)	145 (72)	<0.001
Loss of appetite	230 (81)	147 (73)	0.03
Nausea	199 (70)	119 (59)	0.01
Fever	162 (57)	72 (36)	<0.001
Chills	65 (64)‡	91 (45)	0.04
Sweats	55 (54)‡	83 (41)	0.04
Muscle or joint aches	152 (53)	100 (50)	0.6
Headache	53 (52)‡	122 (61)	0.2
Vomiting	136 (48)	37 (18)	<0.001
Cough	68 (24)	56 (28)	0.3
Sore throat	48 (17)	35 (17)	0.7
Mean duration of diarrhea — days	12	4.5	0.001§
Mean maximal no. of stools/day	19	7.7	0.001§
Mean maximal temperature — °C	38.3	38.1	0.09§
Mean duration of vomiting — days	2.9	2.0	0.07§
Mean maximal no. of vomiting episodes/day	3.9	2.6	0.36§

Traitement de la cryptosporidiose

- En 1^{ère} intention : pas de traitement chez l'immunocompétent
- Si forme persistante : nitazoxanide en ATU
- Immunodéprimé :
 - Correction si possible de l'immunodépression
 - Nitazoxanide
 - Échecs fréquents (sida en particulier)

Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis

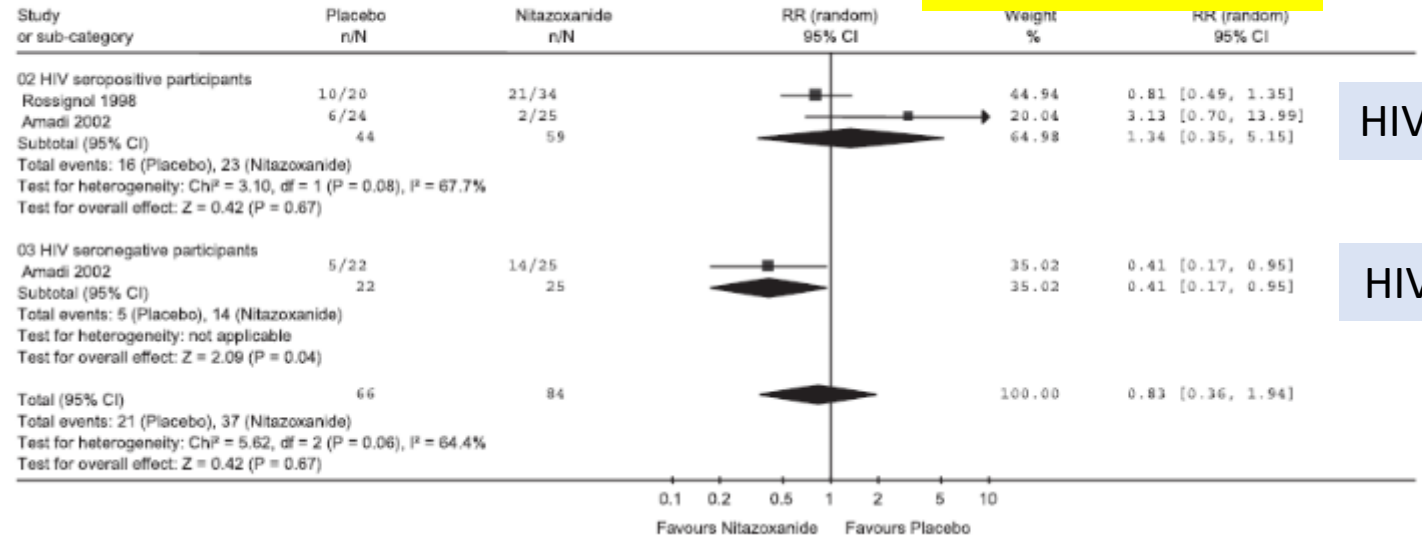
I. Abubakar¹, S. H. Aliyu,² C. Arumugam,³ N. K. Usman⁴ & P. R. Hunter¹

¹School of Medicine, Health Policy and Practice, University of East Anglia, Norwich, ²HPA Microbiology Laboratory and Medicine, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, ³Centre for Infections, Health Protection Agency, London and ⁴Worcester Hospital, Worcester UK

- immunodéprimés
- Nitazoxanide vs placebo

Review: Prevention and Treatment of Cryptosporidiosis in Immunocompromised patients (Version 02)
 Comparison: 01 Treatment with Nitazoxanide versus Placebo
 Outcome: 01 Comparison of resolution of diarrhoea with Nitazoxanide versus Placebo

Efficacité clinique

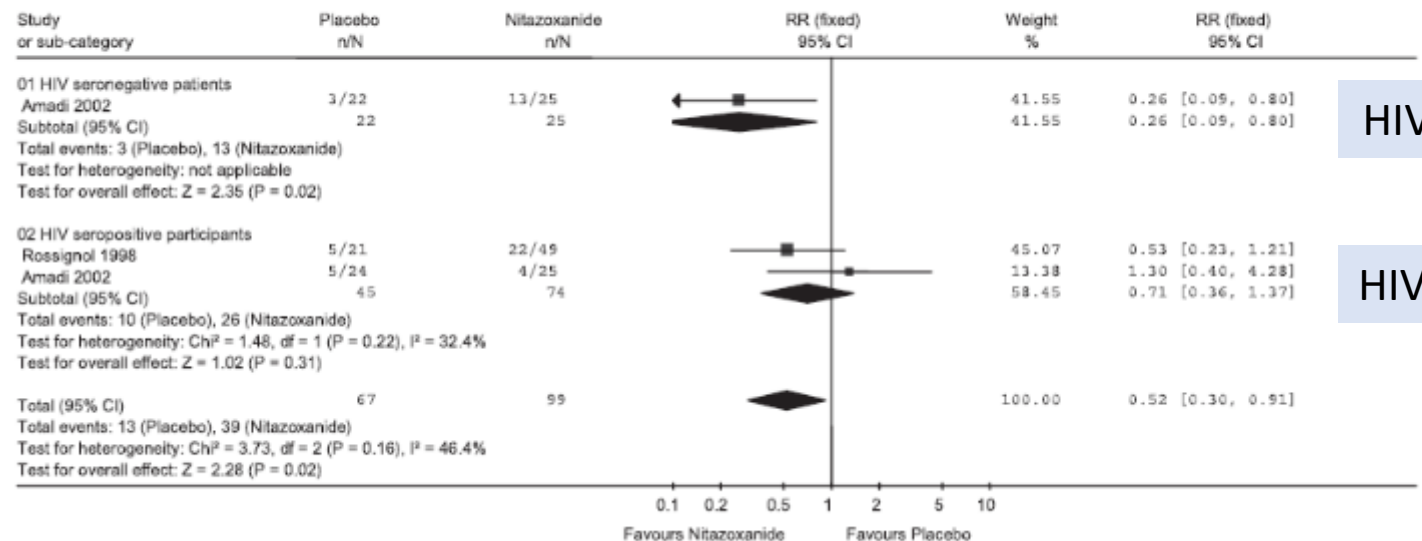


HIV+

HIV-

Review: Prevention and Treatment of Cryptosporidiosis in Immunocompromised patients (Version 02)
 Comparison: 01 Treatment with Nitazoxanide versus Placebo
 Outcome: 02 Comparison of number of individuals achieving oocyst clearance with Nitazoxanide versus Placebo

Efficacité microbiologique

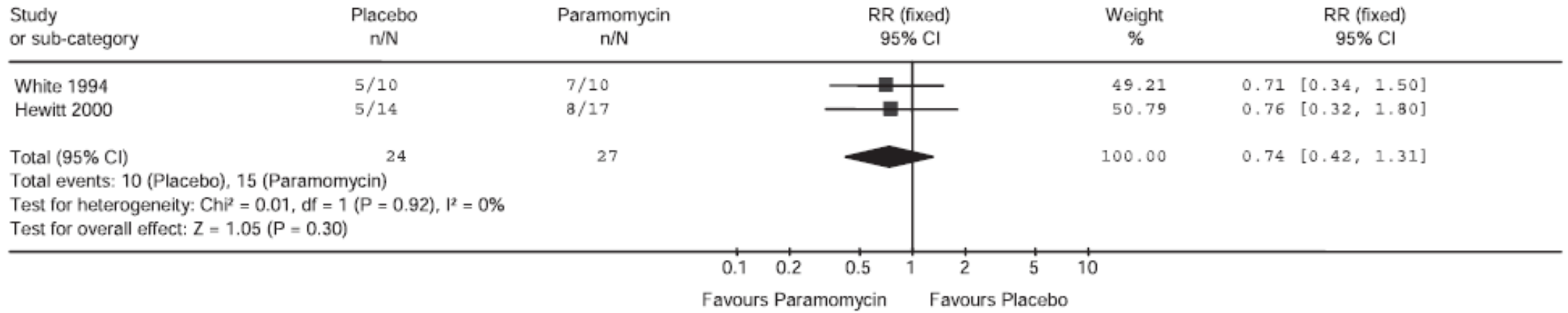


HIV-

HIV+

Efficacité clinique

Review: Prevention and Treatment of Cryptosporidiosis in immunocompromised patients (Version 02)
 Comparison: 02 Treatment with Paramomycin or placebo
 Outcome: 01 Comparison of the number of individuals with decreased stool frequency - Paramomycin and placebo



Efficacité microbiologique

Review: Prevention and Treatment of Cryptosporidiosis in immunocompromised patients (Version 02)
 Comparison: 02 Treatment with Paramomycin or placebo
 Outcome: 02 Comparison of the number of individuals with oocyst clearance - Paramomycin versus placebo

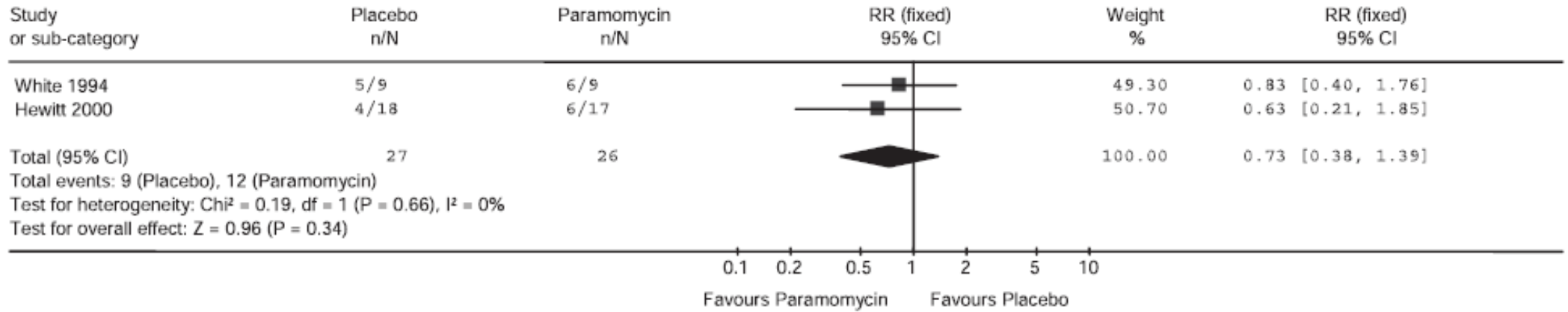


Figure 2

Studies evaluating the effectiveness of paramomycin for the treatment of cryptosporidiosis

High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial

Beatrice Amadi¹, Mwiya Mwiya¹, Sandie Sianongo¹, Lara Payne¹, Angela Watuka¹, Max Katubulushi¹ and Paul Kelly*^{1,2}

Address: ¹Tropical Gastroenterology and Nutrition Group, University of Zambia School of Medicine, Lusaka, Zambia and ²Institute of Cell and Molecular Science, Barts & The London School of Medicine, Queen Mary University of London, London, UK

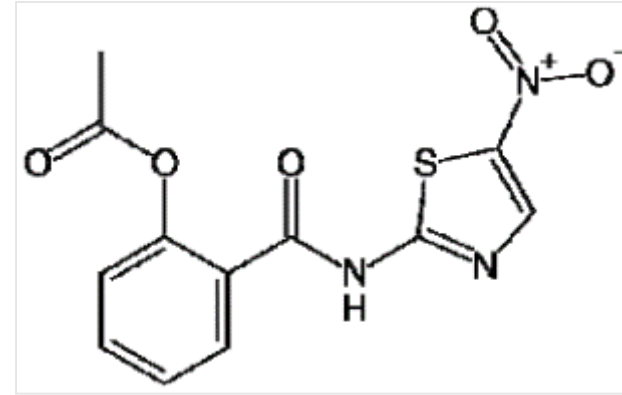
Table 2: Clinical and parasitological responses

	Intention-to-treat analysis		Modified ITT analysis	
	NTZ	Placebo	NTZ	Placebo
Number of children	30	30	26	26
<i>Primary endpoints</i>				
Proportion achieving well clinical response (number, %)	14 (47)	12 (40)	11 (42)	8 (31)
Time to well clinical response(days)	11.4 (7.2)	7.9 (4.8)	12.2 (9.6)	13.8 (9.7)
<i>Secondary endpoints</i>				
Parasitological eradication (number, %)	10 (33)	12 (40)	7 (27)	9 (35)
Time to parasite eradication (days)	8.7 (7.0)	11.7 (9.0)	8.0 (6.3)	13.8 (9.5)
Time to combined clinical and parasitological response	19.1 (11.5)	20.3 (10.1)	12.7 (8.4)	14.2 (7.8)
Mortality (deaths by 4 weeks)	11 (37)	6 (20)	10 (38)	6 (23)

Nitazoxanide

- Mécanismes d'action

- inhibition de la pyruvate ferredoxin / flavodoxin oxidoreductase (PFOR).
- Lésions de la membrane cellulaire
- Dépolarisation de la membrane mitochondriale
- Inhibition des quinone oxidoreductase, nitroreductase-1, protein disulphide isomerase, et glutathione-S-transférase



- Spectre

- Indications :

- Infections à *C. difficile*
- Cryptosporidiose
- Isosporose

- **Nématodes :**

- *Ascaris*
- *Oxyure*
- *Trichine*
- *Ankylostome*
- *Anguillule*

- **Cestodes :**

- *Hymenolepis nana*
- *Taenia saginata, Taenia solium*

- **Trématodes :** *Fasciola*

- **Protozoaires**

- *Cryptosporidium parvum*
- *Giardia intestinalis*
- *Cyclospora, Isospora*
- *Entamoeba histolytica*
- *Blastocytis*

- **Bactéries**

- *Clostridium difficile*
- *Helicobacter pylori*
- *Campylobacter*

- **Virus :** *Rotavirus*

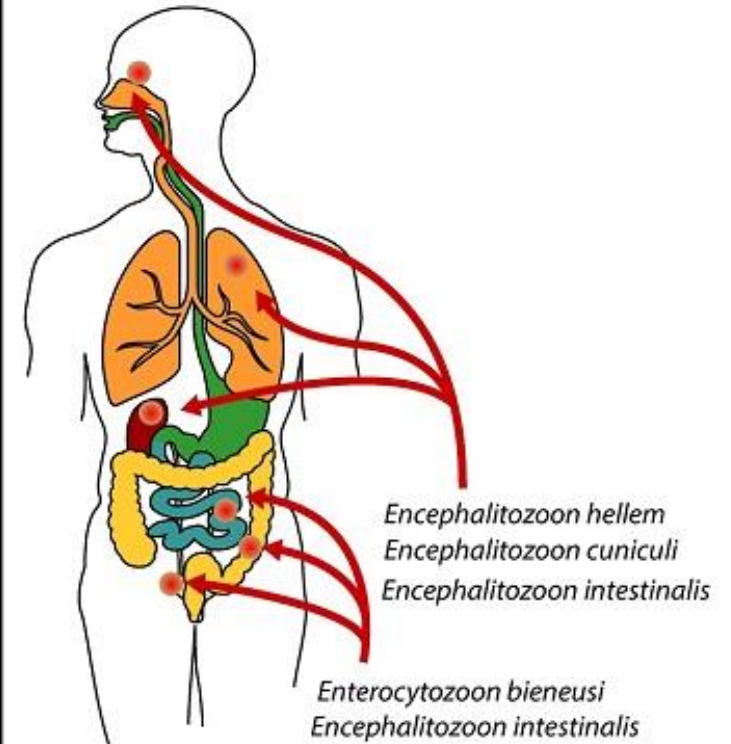
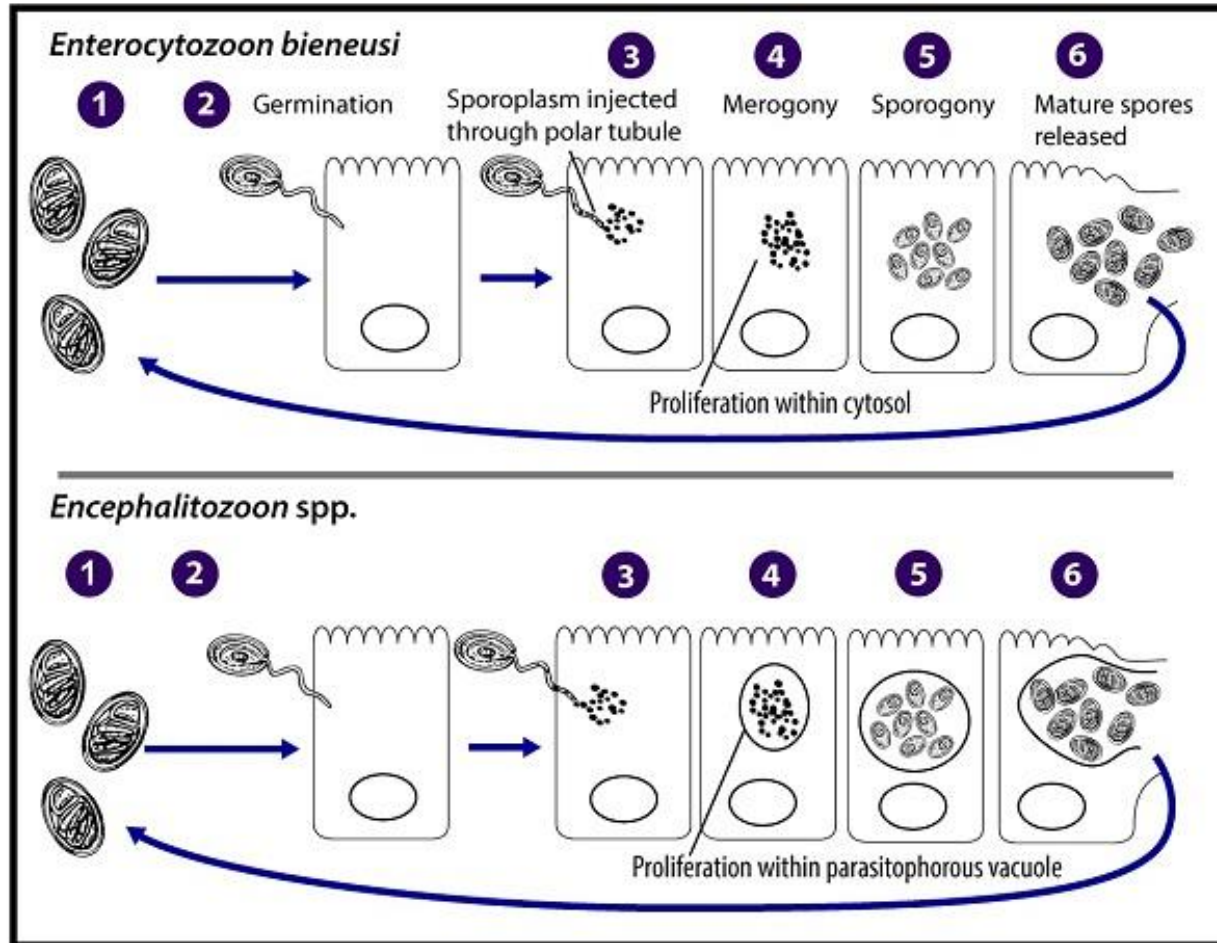
Microsporidies



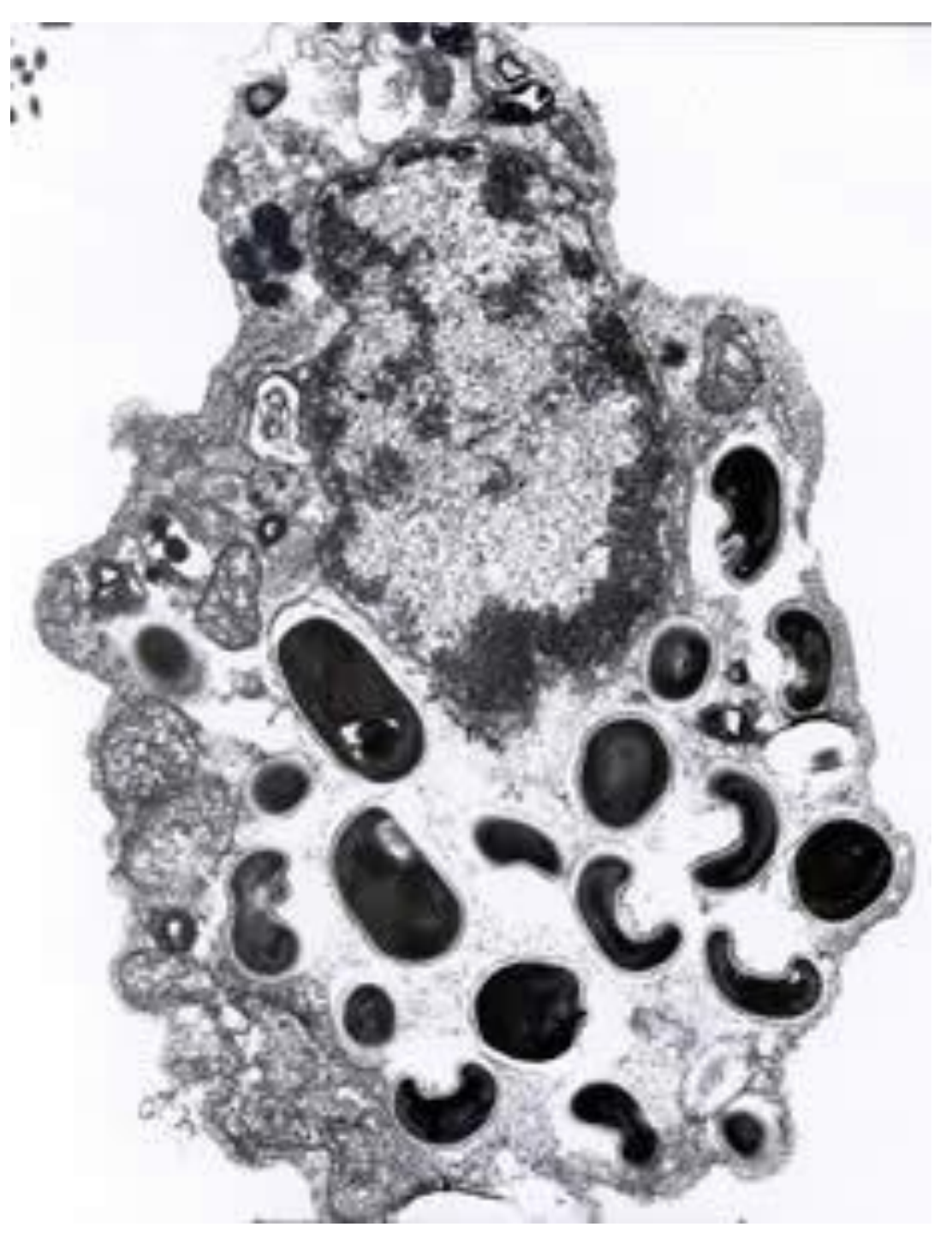
Microsporidia



Intracellular development







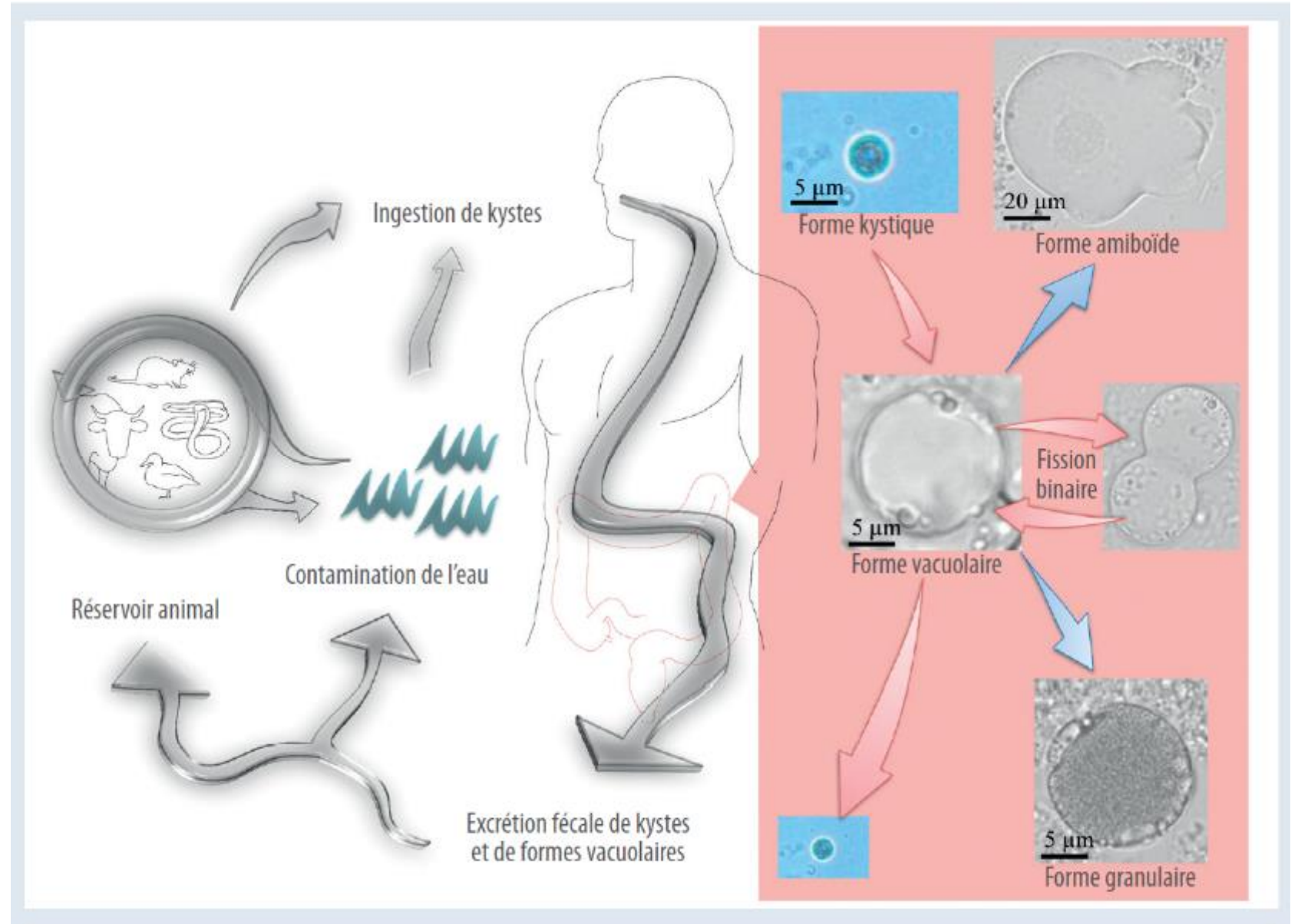
Microsporidies

- Nombreuses espèces (>1400 !) ; nombreux hôtes non humains
 - Homme : une 15aine d'espèces, surtout *Encephalitozoon* spp
- Voies de contamination multiples, dont eau et aérosols
- Chez l'immunocompétent :
 - Diarrhées généralement limitées
 - Kératoconjonctivite
- Chez l'immunodéprimé (sida en particulier)
 - Diarrhées marqués et persistante
 - Formes disséminées (dont angiocholite et pyélonéphrite)

Microsporidies

- Albendazole
 - En particulier pour *Encephalitozoon intestinalis*
- Fumagilline
 - En particulier pour *Encephalitozoon bienewisi*
- Traitement antirétroviral en cas de sida
- Kératoconjonctivite :
 - Albendazole oral + fumagilline collyre (préparation magistrale)

Blastocystis



Blastocystis

- Présent chez 3-5% des selles en population générale en France
- Pouvoir pathogène réel discuté
 - Immunocompétent : signes frustrés ... syndrome du colon irritable ...
 - Immunodéprimé : rôle peut-être plus marqué
 - Corrélation de la présence dans les selles avec la lymphopénie
 - Mais pas de claire relation avec des symptômes ...
- Traitement si retentissement clinique
 - Et peut-être aussi pour dire « *on aura traité, donc si ça ne s'améliore pas ce n'est pas lié à ça* » ...
 - Métronidazole en 1^{ère} intention, cotrimoxazole en 2^{nde} intention