

JNI

25^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

DEAUVILLE
et la région Normandie

du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2024



Les *Giardia* entrent en résistance

1681: A. van Leeuwenhoek



Pr Jean-François Faucher
Service des maladies infectieuses

CHU de Limoges

13/06/2024

Pr Loïc Favennec

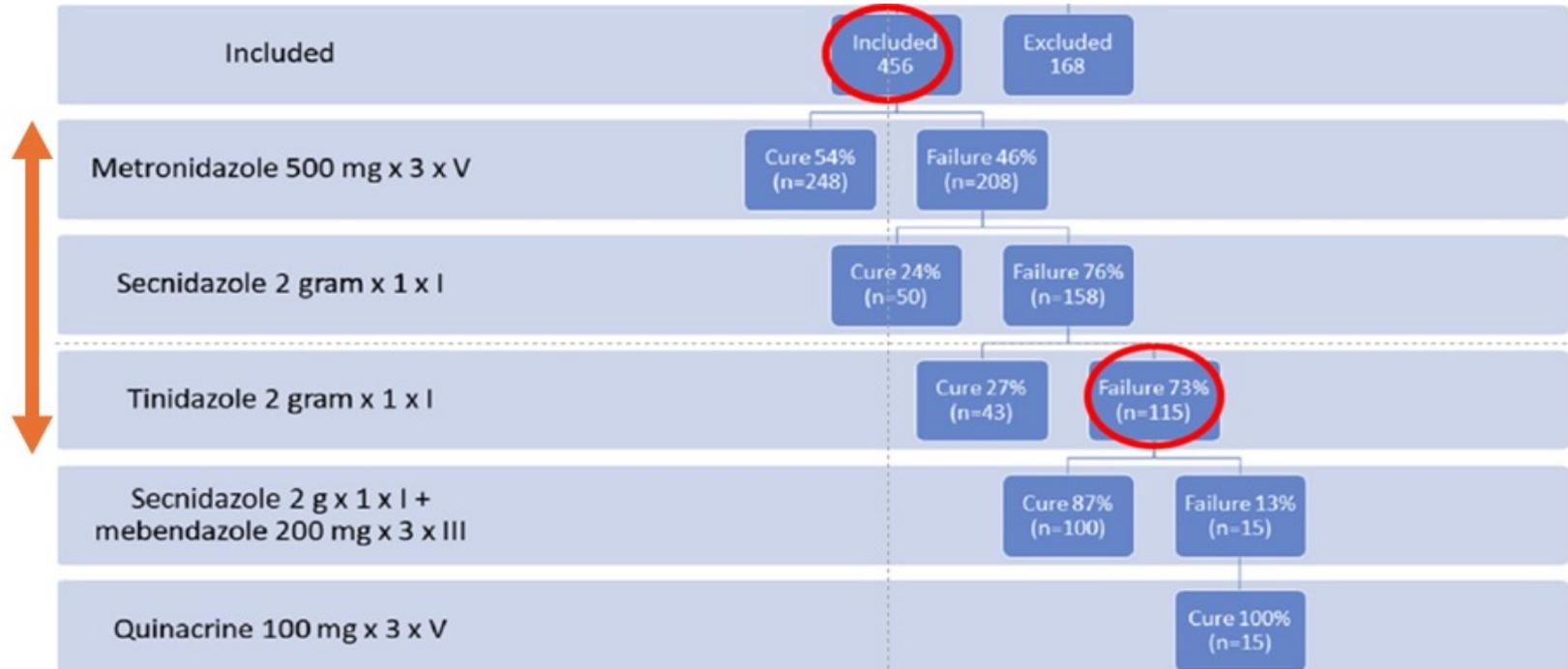
CNR des Cryptosporidioses, microsporidies et autres protozooses digestives

CHU de Rouen

Déclaration d'intérêt de 2014 à 2023

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : aucun
- Intérêts indirects : aucun

Etude observationnelle ; 456 cas à Cuba



Constats

- Giardioses réfractaires aux nitro-imidazolés depuis plus de 20 ans
 - T.E. Nash et al. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:22–8 (6 observations)
 - Population hétérogène de patients
 - Terrain
 - Voyageurs: géographie d'acquisition
A Neumayr et al *Clinical Infectious Diseases* 2021 ;73(8):1517–23 (Tropnet: 106 observations)
- Situation qui génère des demandes d'avis spécialisés
- Besoin d'alternatives au métronidazole

Définition d'une giardiose réfractaire

2 conditions réunies, **1 mois après la fin du traitement**

❖ **Persistance de troubles digestifs**

et

❖ **Persistance de *G. intestinalis* (examen direct, PCR?)**

Echecs = causes multiples

Inobservance
Biodisponibilité altérée

Déficits
immunitaires

Recontaminations

Chimiorésistance

Déficits immunitaires

- ❖ La recherche d'un déficit immunitaire est indispensable mais ne permet pas toujours de régler le problème: **déficits en Ig A principalement**

Anamnèse

Examen clinique

Biologie: NFS, CD4/CD8, électrophorèse des protéines, dosage pondéral des immunoglobulines, proposer sérologie VIH

Discussion avec la.e référent.e de la pathologie associée au déficit immunitaire: réversion du déficit immunitaire?

Inobservance

Absorption incertaine

Recours possible à des schémas en dose unique

Secnidazole (Secnol 2g®)

- Adultes: 2 g **en prise unique**
- Enfants: 30 mg/kg **en prise unique**

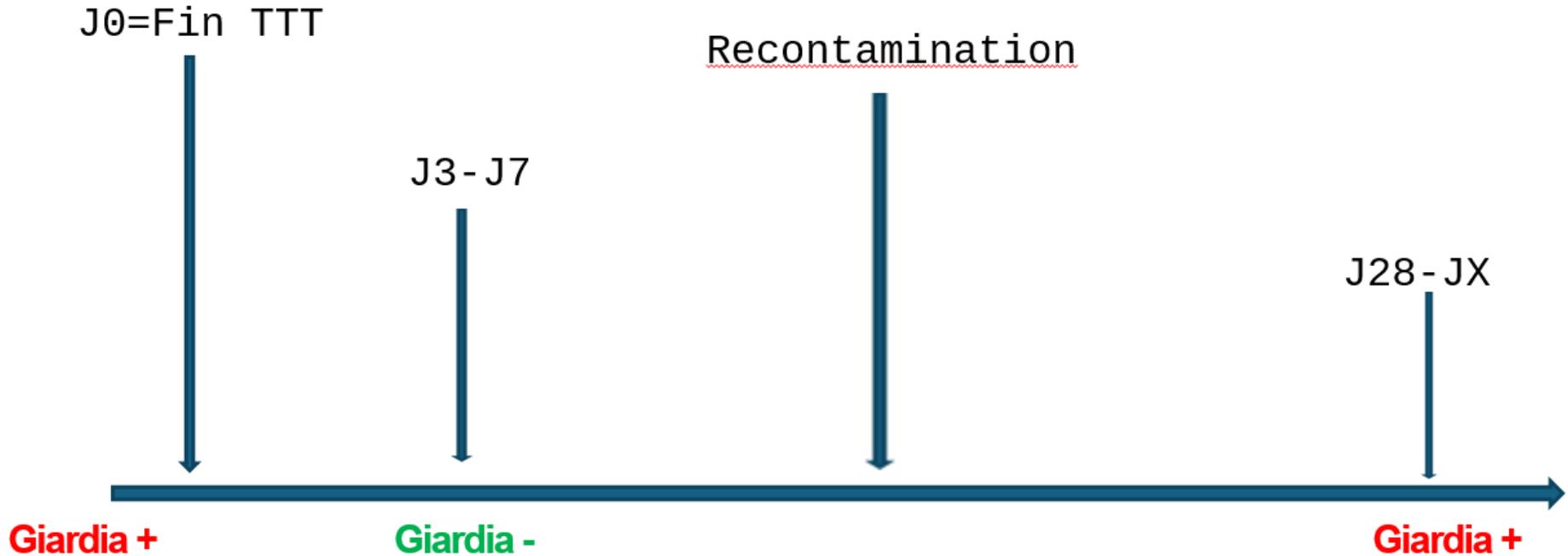
Tinidazole (Fasigyne 500 mg®)

- Adultes : 2 g **en prise unique**

Omidazole (Tiberal 500 mg®)

- Adultes : 1 à 1,50 g (2g?) en 1 prise unique ou 1 perfusion **intraveineuse lente**
- Enfants : 20 à 30 mg/kg en 1 prise orale ou 1 perfusion **intraveineuse lente**

Recontaminations



Recontaminations

❖ Echec tardif (>J7) possiblement lié une recontamination

- La découverte d'une recontamination peut permettre de régler le problème
 - Dépistage/traitements simultanés d'un porteur sain asymptomatique (foyer)
 - Piste zoonotique (animaux de compagnie, milieu rural)?
- Modalités de dépistage?

Chimiorésistance

❖ Echec précoce non lié à une recontamination (EPS J3, J5 et J7)

Cooperstock et al. *Clin Inf Dis* 1992;15(Suppl 1):S244-8

❖ Traitements alternatifs aux nitro-imiazolés en monothérapie:

- Albendazole (5 j)
- Paromomycine AAC (5-10 j)
- Nitazoxanide AAC (3j)
- Mépacrine (5j)

Etude observationnelle ; 456 cas à Cuba

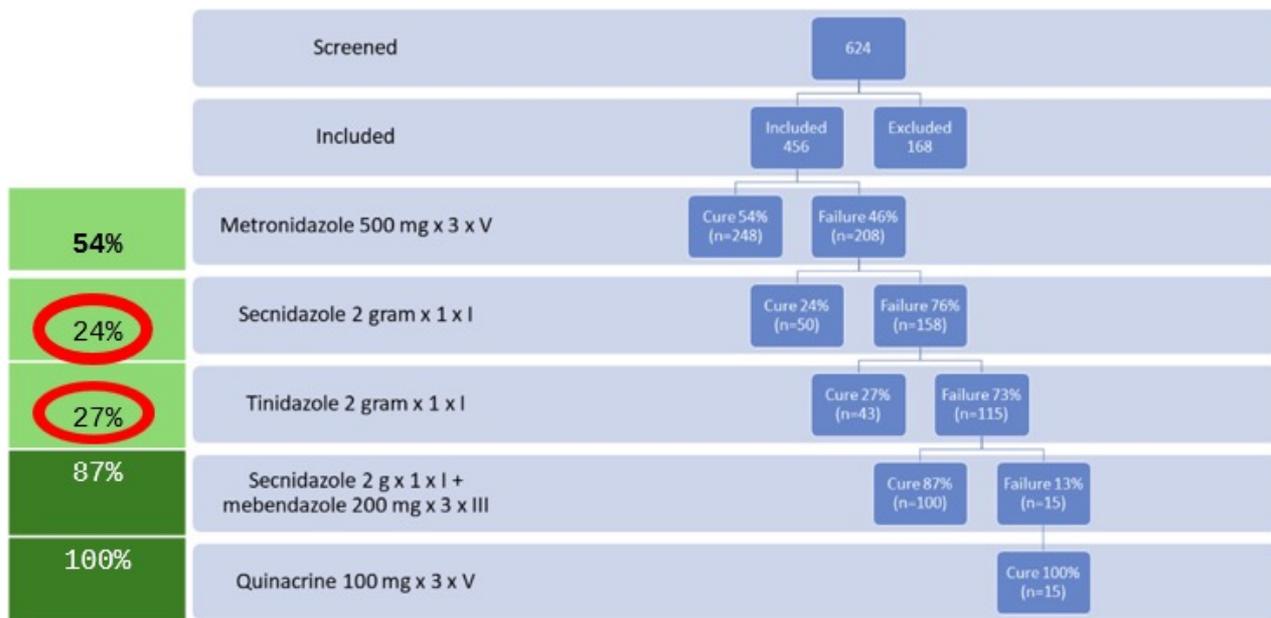


Fig. 1. Flow diagram. Causes for exclusion were as follows: not deemed likely to complete follow up ($n = 95$), age >70 years ($n = 24$), pregnancy ($n = 22$), hypersensitivity ($n = 8$), unwilling to give informed consent ($n = 5$). The overall 5-nitroimidazole treatment success rate was 75% (341/456).

Résistance de classe

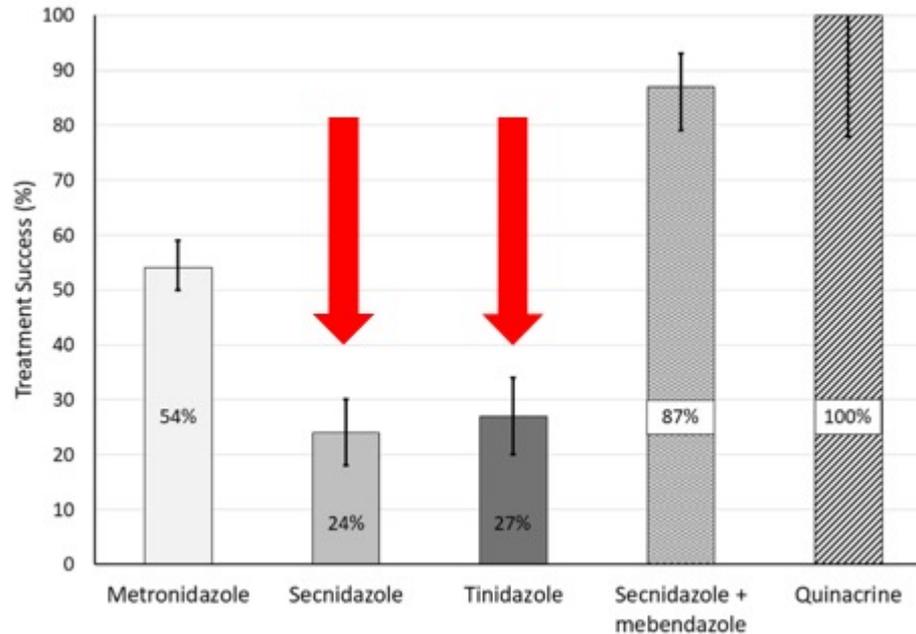


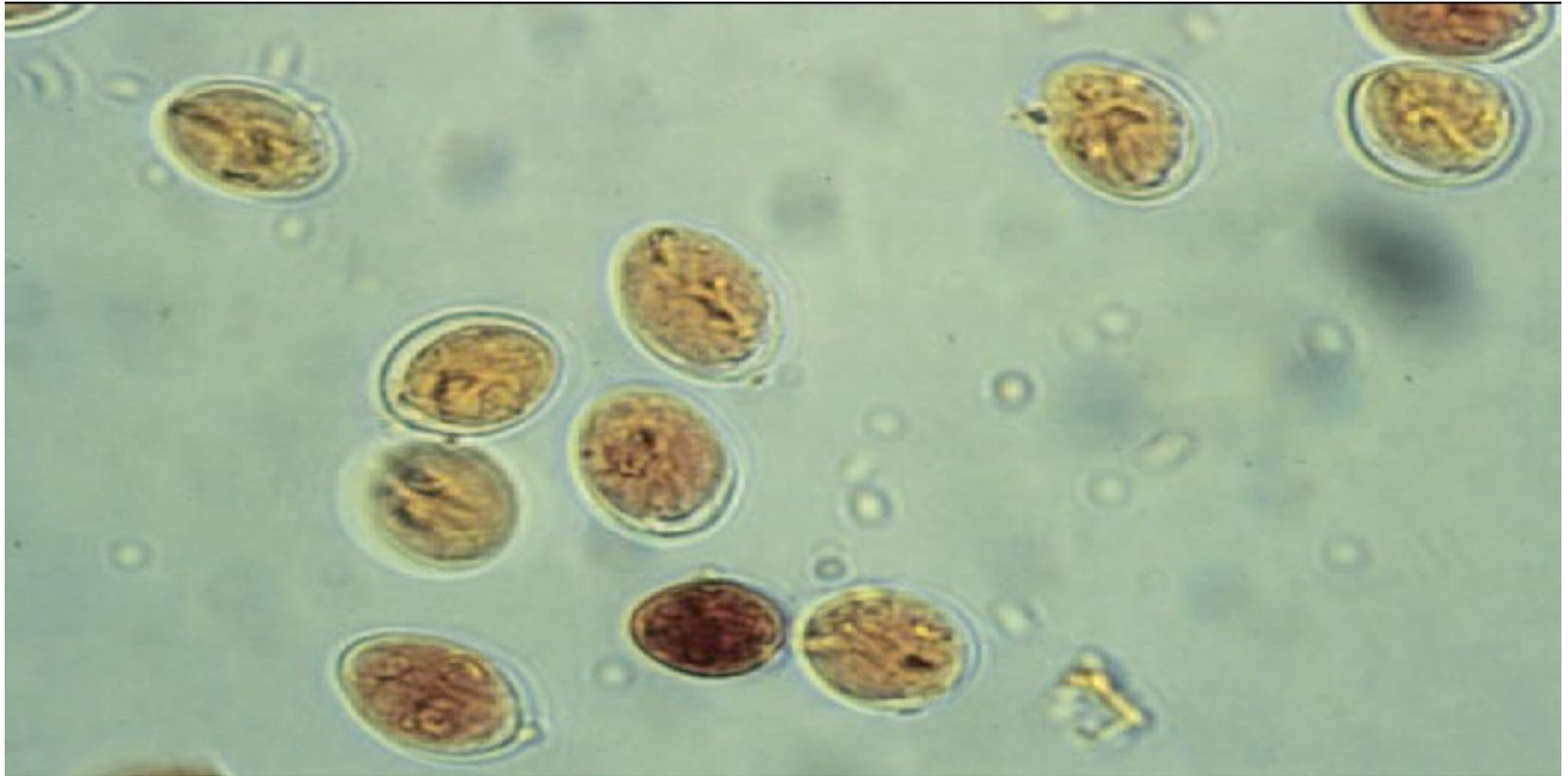
Fig. 2. Treatment outcomes after treatment with metronidazole, secnidazole, tinidazole, secnidazole plus mebendazole, and quinacrine. The error bars represent 95% CI.

Collaboration clinicien-parasitologue

Enjeux en 2024

- Préciser la définition des giardioses réfractaires aux nitroimidazolés (PCR?)
- Proposer des investigations à réaliser (recontaminations)
- Elaborer une hiérarchie dans les traitements alternatifs
- Rester vigilants sur la possibilité d'accéder aux traitements alternatifs

Le regard du parasitologue !



Giardia duodenalis: Classification

Dénomination proposée	Nash	Homan	Mayrhofer Monis	Hôtes
Génotype A I	1	Poland	Assemblage A (groupe 1)	Mammifères
Génotype A II	2		Assemblage A (groupe 2)	Homme, castor
Génotype B	3	Belgium	Assemblage B	Mammifères
			Assemblage C	Chien
			Assemblage D	Chien
			Assemblage E	Bétail
			Assemblage F	Chat
			Assemblage G	Rat

Facteurs de risque

- ❖ Dose infectante faible (1 à 10 kystes)
- ❖ Pratiques sexuelles avec rapport fécaux oraux:
- ❖ Personnes en charge d'enfant avec couche (Hoque, 2001)
- ❖ Voyage dans les pays hyper endémiques
- ❖ Consommation d'eau du robinet
- ❖ Consommation de végétaux crus (Hunter, 2005)
- ❖ Natations dans les rivières et les lacs, piscine
- ❖ Contact avec des animaux domestiques: une seule étude (Warburton, 1994)

Portage de *Giardia* fréquent chez les animaux domestiques

- ❖ *Giardia* est fréquent (environ 25%) chez les chiens surtout jeunes , souvent porteurs asymptomatiques, de souches d'assemblage A et B pouvant infecter l'homme (Epe et al., 2010)
- ❖ Les chats sont moins souvent infectés (15%) et souvent symptomatiques
- ❖ => penser à adresser les animaux domestiques chez le vétérinaire en cas d'échec au traitement

les nitro 5 imidazolés

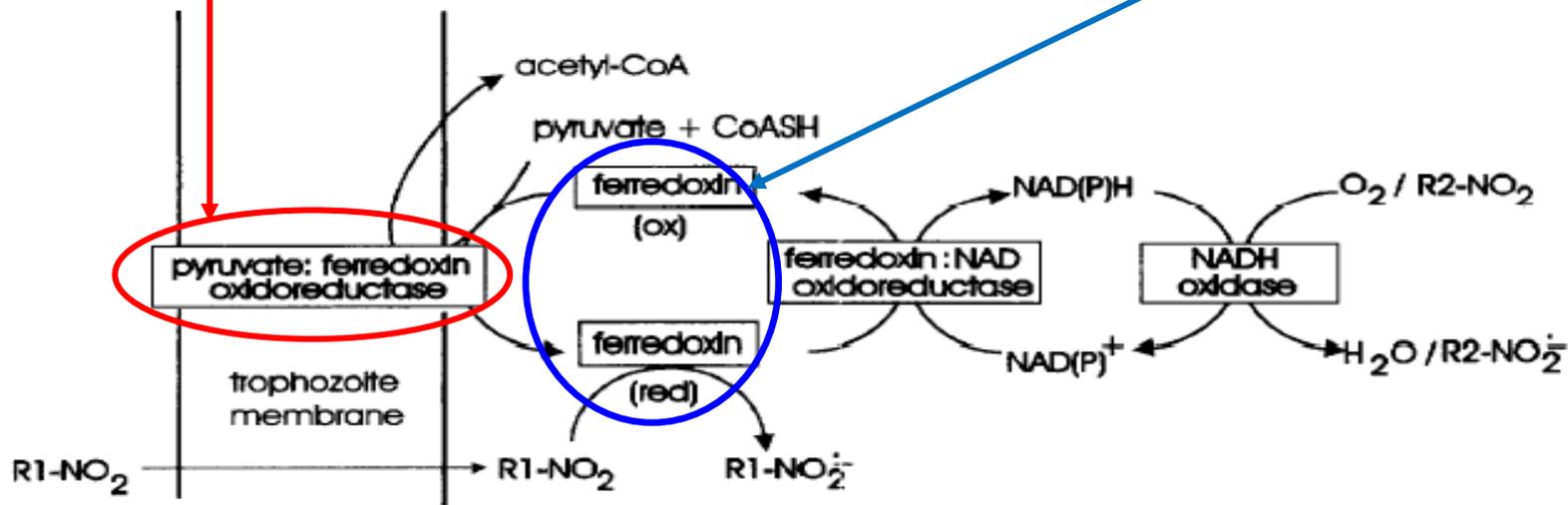
Efficacité des nitro-5 imidazoles dans la giardiose humaine
(Essais cliniques randomisés double aveugle) (Busatti et al., Biologics, 2009)

Agents	Dose (adultes)	Taux de guérison: moyenne \pm SD (range, nombre d'essais)
métronidazole	250mg t.i.d.x 7d	81.5 \pm 18.6 (71.0 - 92.0, n=21)
tinidazole	2g s.d.x 1	91.1 \pm 6.3 (87.2 - 95.0, n=10)
ornidazole	2g s.d.x 1	97.6 \pm 2.5 (95.4-99.8, n=3)
secnidazole	2g s.d.x 1	79.4

Chimiorésistance : les nitro-imidazolés

résistance au métronidazole

résistance à la mépacrine



Upcroft and Upcroft, Clin. Microb. Rev., 2001

Les mécanismes génétiques ou épigénétiques restent mal connus (Lemée et al., 2003)

les benzimidazolés et thiazolides

Efficacité des nitro-5 imidazoles dans la giardiose humaine
(Essais cliniques randomisés double aveugle) (Busatti et al., Biologics, 2009, Ortiz et al., 2001)

Agents	Dose (adultes)	Taux de guérison: moyenne \pm SD (range, nombre d'essais)
albendazole	400 mg - 5 jours	73.4 \pm 19.8 (58.7 – 88.1, n=9)
mebendazole	200 mg t.i.d. - 5 jours	65.6 \pm 17.3 (50.4 – 80.8, n=8)
Nitazoxanide	Enfant : 100 mg bid (2-5 ans) 200mg bid (6-11 ans)	85%

Chimiorésistance : les benzimidazolés et nitrothiazoles

❖ Benzimidazole:

- changements dans la structure du cytosquelette (Upcroft et al., Microb Drug Resist, 1996)
- changements dans l'expression des enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique et la production d'ATP (Arguello-garcia et al., Infect. Gen. Evol., 2009)

❖ Nitazoxanide:

- surexpression de la cible: protéine phosphate isomerase 2 et 4 (Muller et al., JAC, 2008)

Chimiorésistance : les méthodes d'études

❖ Méthodes *in vitro*

- Cultures axéniques en tubes ou microplaques (Boreham et al., JAC, 1984)
- Adhérence à des cellules entérocytaires en culture (Favennec et al., Parasitol Res, 1992)

❖ Méthodes *in vivo*: souriceau nouveau né (Lemée et al., JAC, 2000)

- association entre échec thérapeutique et ID₅₀ élevée pour :
 - métronidazole: ID₅₀ >120mg/kg
 - albendazole: ID₅₀ >40mg/kg

❖ Limites

- Besoin d'un dékystement préalable
- proposé pour l'étude de nouveaux composés

Etude ResiGia

- ❖ SFP: CNR des Cryptosporidioses, microsporidies et autres protozooses digestives :
Loïc Favennec, Gilles Gargala, Damien Costa, Frédéric Dalle, Hélène Yera

- ❖ SPILF : Jean François Faucher, Stéphane Jauréguiberry

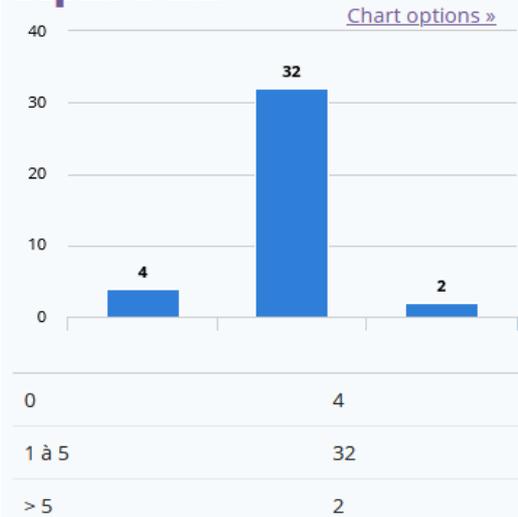
Etude ResiGia - Objectifs

- ❖ Quantification du nombre de patients concernés
- ⇒ **Appel à déclaration libre des cas de giardioses réfractaires au traitement dans les 5 ans**
Via Anofel et la SPILF (3 appels en 2023)
- ❖ Argumentaire auprès de nos autorités de tutelles, afin de faciliter la mise à disposition des médicaments alternatifs

Résultats du recensement

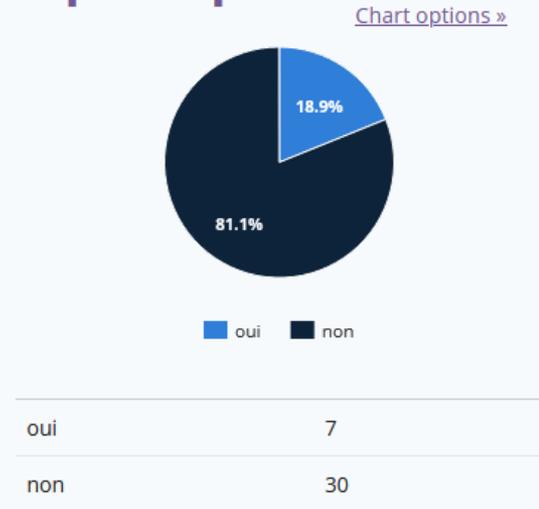
38 centres répondeurs (2023)

Nombre de cas de giardiose en échec thérapeutique depuis 5 ans



Fréquence des cas d'échec thérapeutique dans les centres

Avez-vous le sentiment que ce problème devient de plus en plus fréquent ?



Sentiment de recrudescence dans les centres

Résultats au questionnaire détaillé sur les cas

12 centres répondeurs (Mars 2024) :

27 cas d'échec

1 à 7 cas / centre

1/2 des centres avec des cas de giardioses réfractaires au traitement a renvoyé ses réponses au questionnaire détaillé

⇒ L'étude est encore ouverte ! Merci de vos retours !

Resigia

Une population (27 patients) hétérogène de patients

Statut immunitaire

- 14 immunodéprimés
- 8 immunocompétents
- 5 ne sait pas

Voyage (9/27):

- Afrique SSaharienne (4), Maghreb (2), Inde (2), Haïti (1)

Resigia

Demier traitement

Monothérapie (18):

4 succès

5 échecs

9 NSP

Associations (7):

3 succès

2 échecs

2 NSP

NR (2): 1 succès, 1 échec

Messages-clés

- ❖ Des cas sporadiques avec ou sans recontamination
- ❖ Une situation qui génère des demandes d'avis spécialisés
- ❖ Etude Resigia en cours pour un premier état des lieux
- ❖ CNR à disposition pour les cas difficiles