

La cryptosporidiose humaine : une parasitose émergente d'importance croissante en santé publique

par Pierre AMBROISE-THOMAS*, Claudine PINEL, Renée GRILLOT

RÉSUMÉ

Dûe à un protozoaire parasitant diverses espèces de mammifères, la cryptosporidiose est une parasitose d'apparition récente en pathologie humaine mais qui a provoqué d'importantes épidémies dans différents pays. Habituellement asymptomatique chez les patients immunocompétents, elle est au contraire généralement très grave chez les immunodéprimés et en particulier chez les sidéens ou chez les transplantés, avec des formes intestinales pures qui peuvent se compliquer de localisations respiratoires. De diagnostic parfois difficile, la cryptosporidiose n'a pas de traitement spécifique réellement efficace. Sa prophylaxie est particulièrement difficile, les formes infestantes (oocystes) généralement véhiculées par l'eau de boisson résistant aux procédés habituels de désinfection industrielle. La mise au point de nouveaux procédés de purification et de tests permettant d'en vérifier les résultats est donc une urgence de santé publique. Sur un plan plus général, on ignore quels ont été les mécanismes de son passage de l'animal à l'homme. Certaines souches se sont d'ailleurs complètement adaptées à ce nouvel hôte et sont génétiquement très différentes des souches d'origine animale. Elles sont responsables de transmissions interhumaines et jouent un rôle probablement essentiel dans les contaminations nosocomiales.

Mots-clés : Cryptosporidiose, *Cryptosporidium parvum*, Maladie émergente, Parasitose opportuniste, Zoonose parasitaire.

Département de Parasitologie-Mycologie Médicale et Moléculaire (DP3M) - UPRES-A CNRS 5082 - Faculté de Médecine - Université Joseph Fourier - Grenoble - 38700 La Tronche.

* Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

Tirés-à-part au Professeur Pierre AMBROISE-THOMAS, à l'adresse ci-dessus.

SUMMARY

HUMAN CRYPTOSPORIDIOSIS : AN EMERGING PARASITIC
DISEASE OF INCREASING IMPORTANCE IN PUBLIC HEALTH

Cryptosporidiosis in human is an emerging parasitosis due to an intestinal and opportunistic protozoan: *Cryptosporidium parvum*. This parasite was described 100 years ago in calves and lambs. This zoonosis had emerged as a global public health problem in industrial countries for essentially two reasons. One is linked to its potentially life threatening evolution which remains practically incurable, in severely immunocompromised patients (AIDS patients, transplant patients, young children with immature immunological system...). The other is the important waterborne outbreaks in industrial countries. Clinical forms of cryptosporidiosis range from asymptomatic to acute intestinal illness in immunocompetent host. In immunocompromised host, chronic or severe diarrhoeal diseases increase the morbidity and mortality. Moreover extra intestinal dissemination of parasites can occur (cholangitis) and pulmonary cryptosporidiosis are also frequently described. This parasitosis is also characterized by the lack of efficient therapy and insufficient prophylactic measures. Numerical standard and legal regulation of *Cryptosporidium* was proposed. Furthermore the oocysts are extremely resistant to conventional disinfectants. The control of water treatment is necessary to determine the efficiency of prophylactic measures. The significance of different *Cryptosporidium parvum* isolates could suggest the existence of different transmission cycles in human and merits further investigations. The virulent potential of *Cryptosporidium* strains as well as individual susceptibility need further work to a better understanding of epidemiological risk.

Key-words : Cryptosporidiosis, *Cryptosporidium parvum*, Emerging disease, Opportunistic parasitosis, Zoonotic parasitosis.

La cryptosporidiose est apparue en pathologie humaine depuis moins de 25 ans. C'est une maladie émergente. Bénigne ou même inapparente chez les sujets immunocompétents, elle est au contraire sérieuse ou potentiellement grave chez les malades immunodéprimés. C'est donc une maladie opportuniste. Enfin, provoquée par *Cryptosporidium parvum*, qui est d'abord un parasite animal, cette maladie est une zoonose.

S'ils sont classiques, deux de ces trois qualificatifs - émergente et zoonotique - doivent être cependant discutés en tenant compte notamment des données récentes de l'épidémiologie moléculaire. C'est ce que nous envisagerons dans cette revue générale, après avoir brièvement rappelé les caractéristiques essentielles de cette parasitose et son importance en santé publique.

LES DONNÉES "CLASSIQUES"

ÉTIOLOGIE

Les cryptosporidies sont des protozoaires dont plusieurs espèces sont communes aux mammifères. Jusqu'ici, seule l'espèce *Cryptosporidium parvum* a été retrouvée chez l'homme [1]. Ses différents stades de développement sous la membrane cytoplasmique de la bordure en brosse des cellules épithéliales intestinales, ou, plus rarement, bronchiques. Le cycle évolutif est complexe. Il comprend une multiplication asexuée puis sexuée qui aboutit à la forme infestante, l'oocyste, qui est rejetée avec les fèces du sujet parasité. Dans les infections inapparentes, se succèdent seulement deux générations asexuées. Au contraire, les cryptosporidioses patentes ou graves sont dues à des auto-infections entraînant un parasitisme intense et persistant.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Prévalence

Chez les sujets immunocompétents, la fréquence d'isolement de *Cryptosporidium parvum* dans des selles diarrhéiques est de 1 à 2 % dans les pays industrialisés [2]. Dans les pays en développement, cette fréquence est de 6 à 10 % [3]. Cependant, ces enquêtes coprologiques reflètent mal la prévalence de l'affection qui est souvent inapparente, et les données séro-épidémiologiques font état de chiffres beaucoup plus élevés : 60 % et plus dans les faubourgs des mégapoles latino-américaines. Chez les malades atteints de SIDA, la prévalence moyenne est de 14 % (24 % au moins dans le Tiers Monde), avec une fréquence plus grande chez les homosexuels.

Sources de contamination

La transmission est essentiellement d'origine hydrique [4], par ingestion d'oocystes éliminés avec les fèces d'hommes ou d'animaux infectés. Très résistants et de petite taille (4 à 6 μm), ces kystes échappent facilement aux dispositifs de traitement des eaux usées. La contamination hydrique est responsable d'épidémies (ou plutôt d'anadémies) parfois très importantes, comme celles qui ont été signalées aux États-Unis (plus de 400 000 cas dans le Wisconsin en 1993) [5], en Grande-Bretagne, aux Pays-Bas [6] et plus récemment au Canada [7]. De façon plus occasionnelle, ont été observées des contaminations par divers aliments (charcuterie, glace, lait, fruits) souillés par des oocystes [8].

La transmission interhumaine est fréquente. Elle est responsable de cas familiaux, d'épidémies de crèches, d'infections nosocomiales, de transmissions de malades à des personnels soignants. La transmission de l'animal à l'homme est illustrée par les observations de cryptosporidiose chez des éleveurs ou chez des vétérinaires au contact de bovins infectés. Jusqu'à ces dernières années, on considérait d'ailleurs que la maladie humaine n'était provoquée que par des cryptosporidies normalement parasites d'animaux.

CLINIQUE

Sujets immunocompétents

L'infection est le plus souvent inapparente (porteurs sains). Autrement, après une incubation de 3 à 12 jours, apparaît une diarrhée sécrétoire, hydrique, d'origine probablement toxique, d'importance variable, accompagnée ou non de douleurs abdominales, de vomissements ou de fièvre [9]. Ce tableau clinique est spontanément résolutif en 3 à 15 jours. Il peut être modifié et aggravé au cours des co-infections fréquentes avec d'autres micro-organismes à transmission hydrique : *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, *Shigella sonnei*, *Salmonella spp.*, *Helicobacter pylori*.

Patients immunodéprimés

Sauf exception [10], la cryptosporidiose est particulièrement sévère au cours des immunodéficiences majeures et en particulier au cours du SIDA où elle contribue souvent au décès. La diarrhée cholériforme (jusqu'à 17 litres par jour) accompagnée de douleurs abdominales, de vomissements et de fièvre se prolonge pendant des semaines et entraîne des troubles hydro-électriques et nutritionnels majeurs [11]. Outre la gravité et la durée des signes digestifs, la cryptosporidiose des sidéens est caractérisée par le risque de disséminations, particulièrement chez les malades ayant un très faible taux de lymphocytes T CD4+ (50 à 80 μ l), avec des localisations secondaires respiratoires [12] (sinusiennes, bronchiques, pulmonaires, souvent sur-infectées par d'autres germes comme *Pneumocystis carinii*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium spp.*), ou digestives (hépatiques, pancréatiques, œsophagiennes, gastriques).

Outre les sidéens, la cryptosporidiose est également grave chez les jeunes enfants malnutris, chez les transplantés [13-14], chez les malades présentant des déficits en immunoglobulines (IgG ou IgA) ou bien qui reçoivent des traitements immunosuppresseurs ou une chimiothérapie anticancéreuse. L'immunité joue manifestement un rôle essentiel face à cette infection opportuniste, aussi bien en limitant la prolifération parasitaire dans l'organisme (cycle d'autoréinfestation) que, peut-être, en évitant ou en limitant les effets de "toxines" parasitaires [15]. Les mécanismes protecteurs, cellulaires et humoraux sont encore imparfaitement connus [16].

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de certitude est parasitologique. Cependant la découverte d'oocystes de *Cryptosporidium parvum* dans des selles, des expectorations ou des liquides de broncho-aspiration est parfois longue et difficile, même après coloration par la technique de Ziehl modifiée ou après immunocoloration par des anticorps fluorescents. Cette recherche est beaucoup plus aléatoire lorsqu'il s'agit d'identifier le parasite dans des échantillons d'eau ou d'aliments pour préciser l'origine de contaminations. Ces difficul-

tés expliquent l'intérêt porté aux techniques immunologiques (immunofluorescence indirecte, ELISA, western blot) ou biomoléculaires (PCR), qui sont sans cesse améliorées et de plus en plus utilisées [17].

TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement spécifique pleinement efficace, malgré de nombreux essais et quelques succès limités (spiramycine, association quinine-clindamycine, sulfadiméthoxine, sulfaméthazine, éflornithine, azithromycine, azidodiméthoxine, antigénothérapie, interleukine 2). Seule la paromomycine semble disposer d'une certaine efficacité chez les sidéens [1], mais son action est seulement transitoire et l'arrêt du traitement est souvent suivi d'une reprise évolutive de la cryptosporidiose. Ces rechutes résultent peut-être d'une colonisation des voies biliaires qui constituent alors des réservoirs de germes. Ceci souligne l'importance d'un diagnostic précoce, avant la dissémination du parasite dans des sites inaccessibles au traitement. Le lactate d'halofuginone, efficace chez les mammifères d'élevage, n'est pas utilisable en clinique humaine en raison de sa toxicité.

En pratique, le traitement est donc essentiellement symptomatique mais il n'est possible que dans les formes purement intestinales.

PROPHYLAXIE

C'est évidemment l'essentiel, en raison de la fréquence croissante de la cryptosporidiose humaine, de sa gravité chez certains sujets, et de l'absence de médicaments spécifiques, curatifs ou prophylactiques.

Prophylaxie générale

Elle correspond à la destruction des oocystes de *Cryptosporidium parvum* ou à leur élimination, en particulier dans les eaux de boisson qui demeurent la source principale de contamination. Cette désinfection est, dans tous les cas, très difficile [18]. En effet, les oocystes sont résistants au froid (jusqu'à -5°C), aux U.V. et au bichromate de potassium. Ils sont peu sensibles au chlore (sauf à des concentrations inutilisables pour l'eau de boisson), aux chloramines et à l'ozone, d'autres produits chimiques n'agissant qu'à de fortes concentrations (ammoniacale à 5 %, formol à 1 %) [19].

Vérifier l'absence complète d'oocystes dans l'eau désinfectée n'est réalisable que dans une certaine mesure et par des techniques très sensibles de biologie moléculaire [20]. Si, après désinfection, des oocystes persistent, il est tout aussi difficile [21] et encore plus imprécis d'en mesurer la viabilité et l'infectivité. Les résultats du test de désenkystement *in vitro* ne sont en effet pas toujours corrélés à la viabilité et à la virulence. Il en est de même pour l'inoculation à des animaux de laboratoire, dont les résultats sont souvent aléatoires.

Pour la décontamination du matériel médical et en particulier des endo-

scopes, sont efficaces la chaleur sèche (70°C pendant 30 minutes) et, probablement, le peroxyde d'azote et les solutions d'ammoniums quaternaires. L'utilisation d'aldéhydes permet de décontaminer des surfaces, tandis que l'ébullition du linge ou des vêtements assure, bien entendu, la destruction totale des oocystes [22-23].

Pour les eaux de boisson, si le traitement chimique est inopérant, il en est malheureusement de même pour les techniques industrielles de floculation, de sédimentation ou de filtration. À l'hôpital, surtout pour l'alimentation en eau des services hébergeant des malades à risque, l'emploi de filtres décontaminants ne constitue une bonne solution que si on peut s'assurer régulièrement de l'efficacité et du bon entretien de ces filtres.

Prévention individuelle

Elle impose de hiérarchiser les risques et de privilégier les recommandations aux patients immunodéprimés, avec l'utilisation, pour la boisson et pour la préparation d'aliments non cuits, d'une eau qui présente en permanence une qualité microbiologique confirmée. C'est évidemment le cas de l'eau stérilisée par ébullition ou passée par des filtres spéciaux de 1 µm. En pratique, la meilleure recommandation est de n'utiliser que des eaux embouteillées, minérales ou de source. Cette précaution n'assure cependant pas une protection absolue. Des nappes phréatiques peu profondes peuvent être en effet contaminées [24], et la recherche d'oocystes de *Cryptosporidium parvum* n'est pas encore effectuée de façon systématique dans les eaux minérales.

DISCUSSION

D'un point de vue très général, plusieurs des problèmes épidémiologiques magistralement traités par Charles NICOLLE dans "le destin des maladies infectieuses" [25] sont parfaitement illustrés par la cryptosporidiose humaine. S'agit-il en effet d'une maladie longtemps méconnue ou bien d'une affection réellement émergente ? Dans ce dernier cas, quels sont les mécanismes qui ont permis cette émergence avec la transmission de *Cryptosporidium parvum* de l'animal à l'homme ? Enfin, puisque des différences génétiques très nettes séparent les souches d'origine humaine et animale, la cryptosporidiose mérite-t-elle d'être encore considérée comme une zoonose [26] ou bien s'agit-il d'une véritable anthroozoonose résultant de deux sources différentes de contamination ?

Il est indiscutablement possible de répondre par l'affirmative à la première question, et de considérer la cryptosporidiose comme une véritable maladie émergente. En effet, le diagnostic biologique de cette parasitose peut-être difficile, surtout dans les infestations légères et lorsque l'examen est pratiqué par un laboratoire non spécialisé. Il est donc probable que, au début, des cas ont été méconnus. L'émergence en pathologie humaine de la cryptosporidiose n'en est pas moins certaine, même si elle a peut-être été

antérieure au premier cas signalé en 1976, et, *a fortiori*, aux premières grandes anadémies.

Par ailleurs, les mécanismes qui ont permis le passage de *Cryptosporidium parvum* de l'animal à l'homme sont encore inconnus, comme ils le demeurent pour d'autres maladies d'origine éventuellement animale (SIDA). Il est probable, que sont intervenues les conditions de distribution industrielle des eaux de boisson, de plus en plus centralisée et donc davantage exposée à des contaminations extérieures. Ces contaminations ont pu être au départ favorisées par la généralisation des élevages intensifs, entraînant une importante concentration du bétail.

La maladie humaine aurait donc été précédée d'une augmentation récente de prévalence de la maladie animale, ce qui expliquerait l'émergence, il y a quelques années seulement, des cas humains résultant de transmissions probablement directes (éleveurs, vétérinaires).

Cependant, l'épidémiologie clinique comme l'épidémiologie moléculaire montrent que la cryptosporidiose humaine n'est plus uniquement d'origine zoonotique. Les transmissions interhumaines sont fréquentes et elles font intervenir des souches parasitaires particulières, dont le génome diffère de celui des souches d'origine animale [27-32]. *Cryptosporidium parvum* a donc connu une évolution biologique récente, avec une perte ou une modification de spécificité d'hôte lui permettant de se multiplier dans l'organisme humain. Ce phénomène résulte sans doute de mutations et de sélections successives par pressions adaptatives. L'émergence de la cryptosporidiose humaine est en effet sensiblement contemporaine de l'apparition du SIDA et de celle des immunodépresseurs thérapeutiques majeurs. En annulant les mécanismes immunologiques de barrières d'espèces, ces immunodépresseurs permettent au parasite de se reproduire intensément dans l'organisme humain, notamment grâce à un cycle d'auto-réinfestation sexué. C'est ce qui a sans doute favorisé l'apparition puis la multiplication de mutants spécifiquement adaptés au parasitisme humain, permettant à la cryptosporidiose de devenir anthroponotique.

CONCLUSION

Du point de vue de la santé publique, c'est donc à un ensemble complexe de problèmes épidémiologiques qu'est confrontée la prophylaxie de la cryptosporidiose humaine. Sa transmission zoonotique, responsable de vastes anadémies, justifie les mesures précises en matière d'hygiène de l'eau, des aliments et des élevages. Or, les techniques actuellement disponibles ne permettent pas, ou très imparfaitement, d'assurer la sécurité indispensable, surtout en ce qui concerne l'élimination ou la destruction des oocystes de *Cryptosporidium parvum* dans l'eau de boisson. De son côté, la transmission inter-humaine est responsable d'épidémies, généralement limitées, mais surtout de contaminations nosocomiales. Pour diverses raisons, elle risque de connaître une importance croissante, or sa prévention nécessi-

te des précautions particulières, encore peu utilisées en hygiène hospitalière. Cette prévention supposera aussi la mise au point de techniques nouvelles, notamment, pour le dépistage des porteurs sains (personnels soignants) qui peuvent être le point de départ des contaminations.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BONNIN (A.), DUBREMETZ (J.F.), LOPEZ (J.), VAGNER (O.), CUISENIER (B.). – Infections à cryptosporidies et à *Cyclospora*. *Encycl. Méd. Chir. Maladies infectieuses*, 1998 ; 8-501 A-10, 9 p.
- [2] PINEL (C.), FRANÇOIS (P.), COURSANGE (E.), LABARERE (J.), BOST (M.), AMBROISE-THOMAS (P.). – Prevalence of microsporidiosis and cryptosporidiosis in children in the area of Grenoble. *5th International Meeting on opportunistic protists*, Lille, 3-8 septembre 1997.
- [3] ENRIQUEZ (J.F.), AVILA (C.R.), IGNACIO SANTOS (J.), TANAKA-KIDO (J.), VALLEJO (O.), STERLING (C.R.). – *Cryptosporidium* infections in Mexican children : clinical, nutritional, enteropathogenic and diagnostic evaluations. *Am. J. Trop. Méd. Hyg.*, 1997 ; 56 : 254-257.
- [4] ANRS (Groupe "Parasites opportunistes de l'action coordonnée n° 5" et CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE EN FRANCE. – Microbiologie et eaux d'alimentation. Problèmes particuliers de certaines parasitoses. Rapport au Ministère du Travail et des Affaires Sociales, 1997.
- [5] Mc KENZIE (W.R.), HOXIE (N.J.), PROCTOR (M.E.), GRADUS (S.), BLAIR (K.A.), PETERSON (D.E.). – A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium parvum* transmitted through the public water supply. *N. Eng. J. Méd.*, 1994 ; 331 : 161-167.
- [6] VAN ASPEREN (A.), MANK (T.), MEDEMA (G.J.), STIPNEN (C.), DE BOER (A.S.), GROOT (J.F.), TEN HAM (P.), SLUTERS (J.F.), BORGDORFF (M.W.). – Une épidémie de cryptosporidiose aux Pays-Bas. *Eurosurveillance*, 1996 ; 1 : 1-12.
- [7] ONG (C.S.), EISER (D.L.), GOH (S.H.), TOMBLIN (J.), AWAR-EL-KARIEM (F.M.), BEARD (C.B.), XIAO (L.), SULAIMAN (I.), LAL (A.), FYFE (M.), KING (A.), BOWIE (W.R.), ISAAC-RENTON (J.L.). – Molecular epidemiology of cryptosporidiosis outbreaks and transmission in British Columbia, Canada. *Am. J. Trop. Méd. Hyg.*, 1999 ; 61 : 63-69.
- [8] PETERSEN (C.). – *Cryptosporidium* and the food supply. *The Lancet*, 1995 ; 345 : 1128-1129.
- [9] GRIFFITHS (J.K.). – Human cryptosporidiosis, epidemiology, transmission, clinical disease, treatment and diagnosis. *Adv. Parasitol.*, 1998 ; 40 : 37-85.
- [10] PINEL (C.), LECLERCQ (P.), PICOT (S.), BOSSERAY (A.), GRILLOT (R.), AMBROISE-THOMAS (P.). – Cryptosporidiose pulmonaire asymptomatique chez un patient sidéen profondément immunodéprimé. *Presse Médicale*, 1998 ; 27 : 261.
- [11] LOPEZ-VELEZ (R.), TARAZONA (R.), GARCIA CAMACHO (A.), GOMEZ-MANPASA (E.), GUERRERO (A.), MOREIRA (V.), VILLANUEVA (R.). – Intestinal and extra-intestinal cryptosporidiosis in AIDS patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995 ; 14 : 677-681.
- [12] CLAVEL (A.), ARNAL (A.C.), SANCHEZ (E.C.), CUESTA (J.), LELONA (S.), AMIGUET (J.A.). – Respiratory cryptosporidiosis case series and review of literature. *Infection*, 1996 ; 24 : 341-346.
- [13] GASCON (A.), ZABALA (S.), IGLESIAS (E.). – Cryptosporidiosis in a haemodialysis patient with depressed CD4+ T cell count : successful treatment with azithromycin. *Nephrol. Dial. transplant*, 1998 ; 13 : 2932-2933.
- [14] CLIFFORD (C.P.), CROOK (D.W.), COLON (C.P.), FRAISE (A.P.), DAY (D.G.), PETO (T.E.). – Impact of waterborne outbreak of cryptosporidiosis on AIDS and renal transplant patients. *Lancet*, 1990 ; 335 : 1455-1456.
- [15] XU (S.X.), FANG (G.D.), FAYER (R.), GUERRANT (R.L.). – Cryptosporidiosis : pathogenesis and immunology. *Parasitol. Today*, 1992 ; 8 : 24-27.

- [16] TAGHI-KILANI (R.), SEKLA (L.), HAYGLASS (K.T.). – The role of humoral immunity in *Cryptosporidium parvum* spp. Infection. Studies with B cell-depleted mice. *J. Immunol.*, 1990; 145: 1571-1576.
- [17] GOBET (P.), BUISSON (J.C.), VAGNER (O.), NACIRI (M.), GRAPPIN (M.), COMPART (S.). – Detection of *Cryptosporidium parvum* DNA in formed human feces by a sensitive PCR-based assay including Uracyl-N-Glycosylase inactivation. *J. Clin. Microbiol.*, 1997; 35: 254-256.
- [18] ARROWOOD (M.J.), XIE LONG-TIE, RIEGER (K.), DUN (J.). – Disinfection of *Cryptosporidium parvum* oocysts by pulsed light treatment evaluated in an *in vitro* cultivation model. *J. Euk. Microbiol.*, 1996; 43: 88 S.
- [19] ROBERTSON (L.J.), SMITH (H.V.), ONGERTH (J.E.). – *Cryptosporidium* and Cryptosporidiosis. Part III: development of water treatment technologies to remove and inactivate oocysts. *Eur. Microbiol.*, 1994; 3: 18-26.
- [20] STINEAR (T.), MATUSAN (A.), HINES (K.), SANDERY (M.). – Detection of a single viable *Cryptosporidium parvum* oocyst in environmental water concentrates by reverse transcription PCR. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1996; 62: 3385-3390.
- [21] ROCHELLE (P.A.), FERGUSON (D.M.), HANDOJO (T.J.) DE LEON (R.), STEWART (M.H.), WOLFE (R.L.). – An assay combining cell culture with reverse transcriptase PCR to detect and determine the infectivity of waterborne *Cryptosporidium parvum*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1997; 63: 2029-2037.
- [22] LEBEAU (B.), PINEL (C.), GRILLOT (R.), AMBROISE-THOMAS (P.). – Infections nosocomiales fongiques et parasitaires: intérêt et limite des méthodes de désinfection. *Path. Biol.*, 1998; 46: 335-340.
- [23] CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE. COMITÉ TECHNIQUE NATIONAL DES INFECTIONS NOSOCOMIALES. – Désinfection des dispositifs médicaux. Guide de bonne pratique. *Secrétariat d'État à la Santé*, Ed. 1998.
- [24] BRASSEUR (P.), UGUEN (C.), MORENO-SABATER (A.), FAVENNEC (L.), BALLET (J.J.). – Viability of *Cryptosporidium parvum* oocysts in natural waters. *Folia Parasitol (Praha)*, 1998; 45: 113-116.
- [25] NICOLLE (C.). – Destin des maladies infectieuses. Association des anciens élèves de l'Institut Pasteur et France Lafayette Ed., Paris 1993.
- [26] CASEMORE (D.P.). – Is human cryptosporidiosis a zoonotic disease? *Lancet*, 1993; 342: 312.
- [27] WIDMER (G.). – Genetic heterogeneity and PCR detection of *Cryptosporidium parvum*. *Adv. Parasitol.*, 1998; 40: 223-239.
- [28] XIAO (L.), SIMAIMAN (I.), FAYER (R.), LAL (A.A.). – Species and strain-specific typing of *Cryptosporidium* parasites in clinical and environmental samples. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 1998; 93: 687-691.
- [29] AWARD-EL-KARIEM (F.M.), ROBINSON (H.A.), PETRY (F.), McDONALD (V.), EVANS (D.), CASEMORE (D.). – Differentiation between human and animal isolates of *Cryptosporidium parvum* using molecular and biological markers. *Parasitol. Res.*, 1998; 84: 297-301.
- [30] MORGAN (U.M.), SARGENT (K.D.), DEPLAZES (P.), FORBES (D.A.), SPANO (F.), HERTZBERG (H.), ELLIOT (A.), THOMPSON (R.C.). – Molecular characterization of *Cryptosporidium parvum* from various hosts. *Parasitology*, 1998; 117: 31-37.
- [31] SPANO (F.), PUTIGNANI (L.), CRISANTI (A.), SALLICANDRO (P.), MORGAN (U.M.), LE BLANQ (S.M.), TCHAK (L.), TZIPORI (S.), WIDMER (G.). – Multilocus analysis of *Cryptosporidium parvum* isolates for different hosts and geographical origins. *J. Clin. Microbiol.*, 1998; 36: 3255-3259.
- [32] SULAIMAN (I.M.), XIAO (L.), YANG (C.), ESCALANTE (L.), MOORE (A.), BEARD (C.B.), ARROWOOD (M.J.), LAL (A.A.). – Differentiating human from animal isolates of *Cryptosporidium parvum*. *Emerg. Infect. Dis.*, 1998; 4: 681-685.