



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

ANNÉE 2025 - N°17

**De l'intérêt de la fumagilline dans le traitement des diarrhées à
Enterocytozoon bienewi chez les enfants immunodéprimés**

*Is fumagilline in Enterocytozoon bienewi intestinal microsporidiosis in
immunocompromised pediatric patients useful?
A case serie with literature review*

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 10 avril 2025
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par
Oscar FLAME
Né le 5 juin 1994, à Paris 14^e

Sous la direction de Madame la Docteure Noémie LAVERDURE

ANNÉE 2025 - N°17

**De l'intérêt de la fumagilline dans le traitement des diarrhées à
Enterocytozoon bienewisi chez les enfants immunodéprimés**

*Is fumagilline in Enterocytozoon bienewisi intestinal microsporidiosis in
immunocompromised pediatric patients useful?
A case serie with literature review*

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 10 avril 2025
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par
Oscar FLAME
Né le 5 juin 1994, à Paris 14^e

Sous la direction de Madame la Docteure Noémie LAVERDURE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE



LISTE DES ENSEIGNANTS 2024/2025

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE - ECHELON 2		
ADHAM	MUSTAPHA	Chir viscer et digest
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COLIN	CYRILLE	Epid., éco. santé
COTTIN	VINCENT	Pneumologie ; addictologie
D'AMATO	THIERRY	Psychiat. d'adultes ; addictologie
DENIS	PHILIPPE	Ophthalmologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiol. imag. médi.
DUMONTET	CHARLES	Hémato ; transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérap méd douleur ; addictologie
HONNORAT	JEROME	Neurologie
JOURNEAU	Pierre	Chir. infantile
LINA	BRUNO	Bact-vir ; Hyg.hosp.
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chir.thor. & cardio.
RIVOIRE	MICHEL	Cancéro ; radiothér.
RODE	GILLES	Méd. phys. réadapt.
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epid., éco. santé
TRUY	ERIC	O.R.L.
TURJMAN	FRANCIS	Radiol. imag. médi.
VANDENESCH	FRANCOIS	Bact-vir ; Hyg.hosp.
ZOULIM	FABIEN	Gastroentér ; hépat ; addict

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE - ECHELON 1		
ADER	FLORENCE	Maladie infect. ; mal. trop.
ARGAUD	LAURENT	Méd intens réanim
AUBRUN	FREDERIC	Anesth réa Méd peri opér
BADET	LIONEL	Urologie
BERTHEZENE	YVES	Radiol. imag. médi.
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Méd. & santé au trav.
CHEDOTAL	ALAIN	Biol. cellulaire
DARGAUD	GAMZE YESIM	Hémato ; transfusion
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anat. cytol. path.
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesth réa Méd peri opér
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JULLIEN	DENIS	Derm.-vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophtalmologie
KROLAK-SALMON	PIERRE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentér ; hépat ; addict
MABRUT	JEAN-YVES	Chir viscer et digest
MICHEL	PHILIPPE	Epid., éco. santé
PICOT	STEPHANE	Parasit. mycologie
RAVEROT	GERALD	Endo.diab.mal. Métab ; Gyn méd
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancéro ; radiothér.
ROUVIERE	OLIVIER	Radiol. imag. médi.
ROY	PASCAL	Biostat. inf.méd. TC
SCHAEFFER	LAURENT	Biol. cellulaire
VANHEMS	PHILIPPE	Epid., éco. santé
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 1ère CLASSE		
BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biol. cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiol. imag. médi.
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anat. cytol. path.
COLOMBEL	MARC	Urologie
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COTTON	FRANCOIS	Radiol. imag. médi.
COURTOIS	SOPHIE	Méd. phys. réadapt.
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesth réa Méd peri opér
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUBERNARD	GIL	Gyn-obst ; gyn. méd
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCCLOS	ANTOINE	Epid., éco. santé
DUMORTIER	JEROME	Gastroentér ; hépat ; addict
FANTON	LAURENT	Méd. lég. & droit santé
FERRY	TRISTAN	Maladie infect. ; mal. trop.
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUIBAUD	LAURENT	Radiol. imag. médi.
HENAINE	ROLAND	Chir.thor. & cardio.
HOT	ARNAUD	Méd int. ; gériatrie ; addicto
HUISSOUD	CYRIL	Gyn-obst ; gyn. méd
JARRAUD	SOPHIE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
LUKASZEWICZ-NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesth réa Méd peri opér
MERLE	PHILIPPE	Gastroentér ; hépat ; addict
MURE	PIERRE-YVES	Chir. infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PONCET	GILLES	Chir viscer et digest
POULET	EMMANUEL	Psychiat. d'adultes ; addictologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Méd intens réanim
RIMMELE	THOMAS	Anesth réa Méd peri opér
ROBERT	MAUD	Chir viscer et digest
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
SAOUD	MOHAMED	Psychiat. d'adultes ; addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
WATTEL	ERIC	Hémato ; transfusion

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 2 ^{ème} CLASSE		
BOUVET	LIONEL	Anesth réa Méd peri opér
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gyn-obst ; gyn. méd
COUR	MARTIN	Méd intens réanim
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
DELLA SCHIAVA	NELLIE	Chir vasc ; méd vasc
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DUPRE	AURELIEN	Cancéro ; radiothér.
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie ; addictologie
EKER	OMER	Radiol. imag. médi.
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chir. maxill. & stom
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HAESEBAERT	JULIE	Epid., éco. santé
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiat. d'adultes ; addictologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JANIER	MARC	Biophys. méd. nucl.
JOUBERT	BASTIEN	Neurologie
LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Bioch. biol. moléc.
MAURY	Jean-Michel	Chir.thor. & cardio.
MECHTOUFF	Laura	Neurologie
MEYRONET	DAVID	Anat. cytol. path.
MILLON	ANTOINE	Chir vasc ; méd vasc
MOHKAM	KAYVAN	Chir viscer et digest
MONNEUSE	OLIVIER	Chir viscer et digest
NATAF	SERGE	Histo. Embryo. Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentér ; hépat ; addict
SAINTIGNY	PIERRE	Cancéro ; radiothér.
SAVELON	Sylvie	Pédopsychiatrie ; addictologie
SI MOHAMED	Salim	Radiol. imag. médi.
THIBAUT	HELENE	Physiologie
VILLANI	AXEL	Derm.-vénérologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Anatomie
YORDANOV	Youri	Médecine d'urgence

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE - 1 ^{ère} CLASSE		
LETRILLIART	LAURENT	Médecine générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE - 2 ^{ème} CLASSE		
CHANELIERE	Marc	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE		
DE LA POIX DE FREMINVILLE	Humbert	Médecine Générale
FARGE	Thierry	Médecine Générale
LAINE	Xavier	Médecine Générale
PIGACHE	Christophe	Médecine Générale
ZORZI	Frédéric	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS - AUTRES DISCIPLINES		
GAZARIAN	Aram	Chir orthop
GEOFFRAY	Marie-Maude	Pédopsychiatrie
KHALFALLAH	Sonia	ORL
JUNG	Julien	Neurologie
PERCEAU-CHAMBARD	Elise	Médecine palliative
CHVETZOFF	Gisèle	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	Catherine	Cancérologie
BAILLY	Olivier	Gastroentérologie
MOREL- JOURNEL	Nicolas	Urologie
MELY	Laurent	Pédiatrie
DAUWALDER	Olivier	Bactériologie - virologie
TOURNEBISE	Hubert	Médecine physique et de réadaptation

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - CLASSE EXCEPTIONNELLE		
BENCHAIB	MEHDI	Biol. & méd. dévelpt. ; gyn méd
BRINGUIER	PIERRE	Histo. Embryo. Cytogénétique
PERSAT	FLORENCE	Parasit. mycologie
PIATON	ERIC	Histo. Embryo. Cytogénétique
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophys. méd. nucl.
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anat. cytol. path.
VOIGLIO	ERIC	Anatomie

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - HORS CLASSE		
CHALABREYSSE	LARA	Anat. cytol. path.
HERVIEU	VALERIE	Anat. cytol. path.
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasit. mycologie
PLOTTON	INGRID	Biol. & méd. dévelpt. ; gyn méd
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostat. inf.méd. TC
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Bioch. biol. moléc.
TRISTAN	ANNE	Bact-vir ; Hyg.hosp.

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 1ère CLASSE		
BONTEMPS	LAURENCE	Biophys. méd. nucl.
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
BOULEZ ROUCHER	FLORENCE	Bioch. biol. moléc.
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bact-vir ; Hyg.hosp.
CORTET	MARION	Gyn-obst ; gyn. méd
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bact-vir ; Hyg.hosp.
JOSSET	LAURENCE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
LACQIN REYNAUD	QUITTERIE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pharm fond ; pharm clin ; addiction
PINA JOMIR	GERALDINE	Biophys. méd. nucl.
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anat. cytol. path.
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Bioch. biol. moléc.

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 2ème CLASSE		
BALANCA	BAPTISTE	Anesth réa Méd peri opér
BARBA	THOMAS	Méd int. ; gériatrie ; addicto
BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BENECH	NICOLAS	Gastroentér ; hépat ; addict
BEURIAT	Pierre-Aurélien	Neurochirurgie
BITKER	LAURENT	Méd intens réanim
BOCCALINI	SARA	Radiol. imag. médi.
CONRAD	Anne	Maladie infect. ; mal. trop.
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiat. d'adultes ; addictologie
DUPIEUX CHABERT	CELINE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
DUPONT	DAMIEN	Parasit. mycologie
FLAUS	Anthime	Biophys. méd. nucl.
GARNIER-CRUSSARD	Antoine	Méd int. ; gériatrie ; addicto
GRINBERG	DANIEL	Chir.thor. & cardio.
KOENIG	ALICE	Immunologie
LASOLLE	Hélène	Endo.diab.mal. Métab ; Gyn méd
LEAUNE	Edouard	Psychiat. d'adultes ; addictologie
LILLOT	MARC	Anesth réa Méd peri opér
MAINBOURG JARDEL	SABINE	Thérap méd douleur ; addictologie
PASQUER	ARNAUD	Chir viscer et digest
SIMONET	THOMAS	Biol. cellulaire
VIPREY	MARIE	Epid., éco. santé

MAITRES DE CONFÉRENCE - MÉDECINE GÉNÉRALE - 2 ^{ème} CLASSE		
LAMORT-BOUCHE	MARION	Médecine générale

MAITRES DE CONFÉRENCE ASSOCIÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE		
BREST	Alexandre	Médecine Générale
PERROTIN	Sofia	Médecine Générale
SEVIN née MATHIEU	Carla	Médecine Générale

PROFESSEUR EMERITES		
<i>Les professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèses ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.</i>		
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endo, diab, mal, métab
CHASSARD	Dominique	
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et Droit de la santé
DELAHAYE	François	
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospital.
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GUERIN	Claude	Méd intens réanim
GUERIN	Jean François	Biologie et Médecine développ. et Reprod.
GUEYFFIER	François	Pharm fond ; pharm clin ; addiction
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie ; obstétrique
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; Transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
MORNEX	Jean-François	
MOULIN	PHILIPPE	
NEGRIER	Claude	Hématologie ; Transfusion
NEGRIER	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
PONCHON	Thierry	Gastroentér
PUGEAT	Michel	Endocrinologie et maladies métaboliques
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; Hépatologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et Histologie

Composition du Jury

Président du Jury

Monsieur le Professeur Jérôme DUMORTIER

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie

UFR Lyon Est

Membres assesseurs

Monsieur le Professeur Etienne JAVOUHEY

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pédiatrie

UFR Lyon Est

Monsieur le Professeur Noël PERETTI

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Nutrition

UFR Lyon Est

Madame la Docteure Meja RABODONIRINA

Maître de conférence des universités – Praticienne Hospitalière

Parasitologie-Mycologie

UFR Lyon Sud

Directrice de thèse

Madame la Docteure Noémie LAVERDURE

Docteure en médecine

Pédiatrie

HFME - Hospices Civils de Lyon

Remerciements

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Jérôme DUMORTIER,

Vous me faites l'honneur de présider et de juger ce travail de thèse. Votre expertise dans le sujet apporte un regard essentiel dans la critique de ce travail. Soyez assuré de mon extrême gratitude ainsi que de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Etienne JAVOUHEY,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Le semestre passé dans votre service de réanimation pédiatrique a été des plus enrichissant, tant sur le plan professionnel que personnel. Merci pour votre écoute et votre bienveillance qui m'ont été précieuses. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury.

Monsieur le Professeur Noël PERETTI,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour vos conseils avisés, votre disponibilité et votre accompagnement dans ma formation et celle des internes en général. Merci également pour le semestre passé dans votre service qui a conforté mon orientation en gastro pédiatrie. Je suis honoré de votre présence aujourd'hui.

Madame la Docteure Meja RABODONIRINA,

Je vous remercie de juger ce travail et de votre présence dans ce jury. Votre expertise dans le sujet des microsporidioses est précieuse. Votre relecture et vos conseils m'ont été d'une grande aide dans la rédaction de cette thèse. Je vous en suis très reconnaissant.

Madame la Docteure Noémie LAVERDURE,

Je te remercie sincèrement pour l'encadrement de cette thèse et de m'avoir proposé ce travail tiré de ta pratique clinique. Merci pour tes conseils avisés et tes relectures précises. Merci également pour ton encadrement lors de mon semestre dans le service et lors de mon internat.

A toutes les personnes qui ont participé à ma formation, durant toutes mes études à Paris, Lyon et Marseille. Merci !

Table des matières

INTRODUCTION	19
RESUME EN FRANÇAIS.....	21
PARTIE 1 – ÉTAT DES LIEUX	23
I - LES MICROSPORIDIOSES INTESTINALES A <i>ENTEROCYTOZON BIENEUSI</i>	23
A- GENERALITES.....	23
B- MANIFESTATIONS CLINIQUES CHEZ L'ETRE HUMAIN	23
C- PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE	24
D- DIAGNOSTIC	25
E- CYCLE	25
II- REPONSE IMMUNITAIRE	30
III- TRAITEMENTS	32
A- FUMAGILLINE	32
B- ALBENDAZOLE	33
C- NITAZOXANIDE	34
PARTIE 2 – ARTICLE	35
ABSTRACT	35
I - INTRODUCTION	37
II- PATIENTS AND METHODS.....	39
A- STUDY POPULATION	39
B- STATISTICAL ANALYSIS.....	39
C- LITERATURE REVIEW	40
D- UNPUBLISHED CASES	40
III- RESULTS	41
IV- DISCUSSION & LITERATURE REVIEW.....	44
V- CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE – PARTIE 1	51
BIBLIOGRAPHIE – PARTIE 2	54
CONCLUSIONS	55

Liste des abréviations

ABZ : albendazole

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : acide ribonucléique

ARV : antirétroviraux

FRIPHARM® : fabrication, recherche et innovation pharmaceutique

HCL : Hospices civils de Lyon

HIV : human immunodeficiency virus (virus de l'immunodéficience humaine)

HSCT : hematopoietic stem cell transplantation (greffe de cellules souches hématopoïétiques)

IFN γ : interféron gamma

IL-10 ou 12 : interleukine 10 ou 12

LT : lymphocytes T

MetAP2 : méthionine aminopeptidase 2

MMF : mycophénolate mofetil

NFS : numération formule sanguine

NTX : nitazoxanide

PCR : polymerase chain reaction (réaction de polymérisation en chaîne)

PFOR : enzyme pyruvate ferredoxine oxydoréductase

PTP : polar tube protein (protéines du tube polaire)

RT-PCR : real time PCR (PCR en temps réel)

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

SOT : solid organ transplant (transplantation d'organe solide)

TNF α : tumoral necrosis factor alpha (facteur de nécrose tumorale alpha)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Les microsporidioses intestinales sont des parasites infectant les humains comme les animaux. Elles se transmettent majoritairement par voie oro-fécale après dissémination dans l'environnement. Cette infection a été découverte chez les humains dans les années 1980 avec l'émergence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) **(1)**, puis étudiée dans d'autres populations d'immunodéprimés **(2)**. Les microsporidioses infestent et se transmettent peu importe le statut immunitaire de l'hôte, bien qu'elles se développent de manière prépondérante en cas d'immunodépression.

La microsporidiose intestinale la plus répandue chez l'être humain, et dont nous parlerons dans ce travail, est due à *Enterocytozoon bienewsi* **(3)**. Elle est responsable majoritairement de tableaux digestifs, mais peut atteindre d'autres organes (reins, œil...) et même être disséminée **(4)**. Les atteintes sont majoritairement spontanément résolutive chez les patients immunocompétents, mais peuvent avoir des conséquences létales chez les patients immunodéprimés.

Sur le plan thérapeutique, la restauration immunitaire, lorsqu'elle est possible, est le traitement le plus efficace. Cela a pu être observé notamment chez les patients VIH au stade SIDA avec l'arrivée des traitements antirétroviraux (ARV). Néanmoins, pour les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise (post-transplantation par exemple), cette restauration immunitaire n'est pas possible. Afin de traiter cette microsporidie, plusieurs molécules ont été étudiées ; parmi elles, la fumagilline est celle ayant montré les meilleurs résultats en matière d'éradication parasitaire, notamment chez des patients adultes post-transplantation d'organe solide **(5)**.

Les patients pédiatriques partagent certaines causes d'immunodépression avec les adultes, et les microsporidioses intestinales ont aussi été retrouvées dans cette population. Néanmoins, la littérature sur le sujet reste pauvre, notamment concernant les thérapeutiques envisageables **(6,7)**.

Dans la première partie de cette thèse, nous nous attacherons à décrire la microsporidiose intestinale, et les traitements actuels. Cela a pour but de situer le contexte général pour l'ensemble des lecteurs avec et sans formation scientifique. Dans la deuxième partie de ce travail, nous exposerons les résultats de l'étude sur l'utilisation de la fumagilline en traitement des microsporidioses intestinales à *E. bienewisi* chez des patients pédiatriques immunodéprimés. Il s'agit de la plus grosse série de cas pédiatriques à notre connaissance.

Résumé en français

Contexte : Les microsporidioses intestinales à *E. bieneusi* sont une des causes principales de diarrhées chroniques infectieuses chez les patients immunodéprimés. Le traitement par la fumagilline a déjà été décrit chez des populations adultes, mais peu d'études ont été réalisées sur son utilisation chez les patients pédiatriques. Nous présentons ici la plus grande cohorte de cas de microsporidioses en pédiatrie connue à ce jour.

Méthodes : Nous avons étudié rétrospectivement les patients pédiatriques traités par la fumagilline de Fripharm®. Parallèlement, nous avons réalisé une revue de la littérature des microsporidioses pédiatriques. Des cas historiques, non publiés, sont venus compléter nos données afin de comparer les résultats à ceux de la cohorte « Fripharm ».

Résultats : Sept patients ont été traités avec la fumagilline de Fripharm®. Tous présentaient une diarrhée chronique. Trois d'entre eux avaient été traités auparavant, sans effet évident, avec du nitazoxanide (NTX) ou de l'albendazole (ABZ). Le diagnostic avait été établi par l'examen des selles. La fumagilline a été efficace dans 100% des cas avec une posologie moyenne de 1 mg/kg/jour pendant 14 jours. Une patiente a gardé une PCR des selles positive, tout en restant asymptomatique. Les effets indésirables, principalement hématologiques, digestifs et hépatiques, sont survenus dans 42% des cas, tous réversibles après la fin du traitement. Un patient a dû interrompre le traitement au 7ème jour, en raison d'une thrombopénie induite par la fumagilline, mais il a néanmoins été guéri. Les six patients de la revue de la littérature et les sept cas non publiés présentaient les mêmes caractéristiques cliniques que ceux de notre cohorte. Deux d'entre eux avaient été guéris sans utilisation de fumagilline mais avec diminution de leur thérapie immunosuppressive. Chez les autres, les traitements de type ABZ ou NTX avaient également été inefficaces. Seule la fumagilline avait permis une guérison. Les effets indésirables bien que fréquents (100% dans la littérature) étaient peu sévères et temporaires également.

Conclusion : La fumagilline semble être le traitement le plus efficace pour les microsporidioses intestinales à *E. bieneusi* chez l'enfant, comme chez l'adulte. La solution de Fripharm® semble donner des résultats similaires à ceux de la fumagilline historique.

PARTIE 1 – ÉTAT DES LIEUX

I - Les microsporidioses intestinales à *Enterocytozoon bieneusi*

A- Généralités

Les microsporidies sont des organismes appartenant au règne des *Fungi* (champignons), intracellulaires obligatoires, formant des spores leur permettant de survivre dans leur environnement. Elles ont été décrites initialement chez les vers à soie en 1857, puis chez les animaux et l'être humain.

E. bieneusi est la microsporidie à la prévalence la plus importante chez l'être humain (90% des microsporidioses) **(3)**. Sa première description a été faite par Desportes & al, chez un patient haïtien immunodéprimé par le VIH au stade SIDA présentant une diarrhée chronique **(1)**.

Depuis, cet organisme a été décrit comme une cause de diarrhée profuse et/ou chronique chez les patients immunodéprimés.

B- Manifestations cliniques chez l'être humain

La symptomatologie la plus fréquente de l'infection opportuniste à *E. bieneusi* est la diarrhée chronique, elle est par exemple responsable de plus de 90% des cas de diarrhées chroniques infectieuses chez les patients VIH au stade SIDA **(3)**.

L'atteinte de l'épithélium intestinal se caractérise par une hyperplasie cryptique et une diminution de la taille villositaire, sans entérite ni ulcération. Celle-ci se manifeste notamment par des diarrhées, des douleurs abdominales, une anorexie et une perte de poids, un syndrome de malabsorption. Ces manifestations cliniques ne sont pas accompagnées de fièvre. Les syndromes de déshydratation induits par cette symptomatologie peuvent être sévères, voire létaux dans certains cas extrêmes et en l'absence de traitement adapté. L'infection peut aussi atteindre le système hépato-biliaire, avec des tableaux de cholangite ou

de cholécystite alithiasique. Des localisations dans d'autres appareils (notamment respiratoire) et/ou disséminées ont aussi été décrites, mais restent peu fréquentes **(3,4)**.

C- Prévalence et facteurs de risque

Les premiers cas ont été décrits chez des patients séropositifs au VIH, au stade SIDA, avec des taux de CD4 < 100 voire 50/mm³. L'atteinte et la symptomatologie dépendent principalement du statut immunitaire des patients. La prévalence chez les patients séropositifs au VIH a diminué depuis l'apparition des traitements antirétroviraux, mais on note l'émergence du pathogène chez les patients immunodéprimés pour d'autres causes (post-transplantation par exemple). Le premier cas chez un patient non VIH, authentifié par l'identification en microscopie électronique d'*E. bienewisi* dans la muqueuse intestinale, a été décrit en 1996, chez un patient transplanté cœur-poumon **(2)**. Les autres microsporidioses digestives chez l'être humain (environ 10%) sont dues à *Encephalitozoon intestinalis*, qui est proche d'*E. bienewisi*. La clinique est similaire, mais cette microsporidie présente un risque plus important de dissémination extra-intestinale, en particulier au rein, et son traitement repose sur l'albendazole.

Les personnes immunocompétentes peuvent également être porteuses d'*E. bienewisi*. Les manifestations cliniques sont plus rares, bien que quelques cas de diarrhées microsporidiennes limitées dans le temps aient été décrits chez des patients non immunodéprimés, notamment au retour de voyage ou vivant en zone tropicale **(8,9)**.

D'autres facteurs de risque de transmission ont été décrits, en dehors du statut immunitaire. Ceux faisant le plus consensus étant les règles hygiéno-diététiques défavorables (mauvais traitement de l'eau notamment), la vie en zone rurale, le contact avec de l'eau ou des aliments contaminés, et l'exposition à d'autres êtres humains ou animaux contaminés. Plusieurs cas d'épidémies de microsporidioses à *E. bienewisi* ont renforcé les hypothèses de ces modes de transmission : en France avec contamination probable de réservoirs d'eau **(10)**, en Suède **(11)** et au Danemark **(12)** avec des probables contaminations alimentaires. Les âges extrêmes semblent aussi avoir un taux de contamination plus élevé que le reste de la population **(4)**.

D- Diagnostic

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour le diagnostic des microsporidies. La détection se fait dans des prélèvements de selles, milieu le plus riche en spores.

La microscopie optique était jusqu'à récemment la méthode principale de détection. Elle est peu coûteuse et rapide, mais nécessite des techniques particulières pour la détection des spores et des opérateurs bien entraînés. Les techniques les plus utilisées étaient la coloration de Weber (trichrome modifié) et la technique de Van Gool (marquage par un fluorochrome se fixant sur la chitine) **(3)**. Elles ne permettent cependant pas de faire la différence entre *E. bienewsi* et *E. intestinalis* et, de plus, elles comportent un risque de faux négatifs si le nombre de spores dans le milieu est faible **(4)**. Le marquage en immunofluorescence indirecte (en utilisant des anticorps spécifiques anti *E. bienewsi*) permet une sensibilisation et une amélioration du diagnostic.

La microscopie électronique permet une étude précise des spores et de leur constitution, mais reste trop coûteuse et trop lourde, et n'est pas utilisée en pratique diagnostique courante. Elle reste utilisée pour la recherche et l'étude de ces micro-organismes **(13,14)**.

La polymérase chain reaction (PCR) est, depuis plusieurs années, le gold standard de détection des microsporidies. Elle permet la détection des infections à *E. bienewsi* avec les meilleures sensibilité et spécificité **14/04/2025 09:41:00**. La PCR multiplex permet la différenciation des espèces. Celle-ci est importante pour la mise en place des traitements appropriés, mais aussi pour détecter d'éventuelles co-infections. La technique de real time PCR (RT-PCR) permet également de mesurer la charge parasitaire, et d'en assurer le suivi et la cinétique, permettant la surveillance de l'efficacité des traitements **(13,14)**.

E- Cycle

E. bienewsi regroupe plus de 500 géotypes rencontrés chez l'être humain et les animaux, dans le monde, différenciés entre 11 et 15 groupes phylogénétiques, majoritairement selon la spécificité de l'hôte. Sa grande diversité génétique lui permet ainsi de se développer dans

différents hôtes, plus adaptés à sa réplication et sa survie. Les mécanismes évolutifs lui ont permis une capacité d'adaptation à l'hôte, et ainsi l'invasion d'hôtes d'autres espèces **(4,15)**.

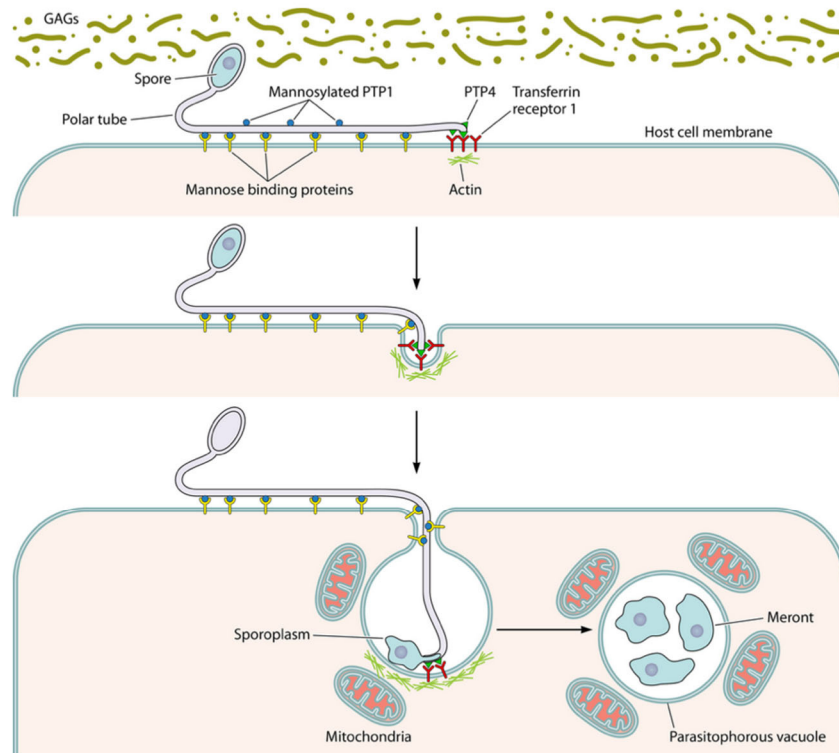
E. bieneusi est une petite microsporidie ovale, mesurant 1 à 3 µm dans sa forme spore. C'est un organisme uniquement intracellulaire dont seule la forme infestante (spore) peut survivre en milieu extracellulaire. Celle-ci présente trois membranes, similaires à celles des autres microsporidies. De l'extérieur vers l'intérieur de la cellule on retrouve : l'exospore constituée majoritairement de protéines, l'endospore constituée majoritairement de chitine (une glycoprotéine servant de lien entre les deux autres membranes), et la membrane plasmique recouvrant le sporoplasme. L'interaction des spores avec la cellule hôte se fait grâce aux protéines de surface via des domaines d'adhésion.

Le cycle de vie d'*E. bieneusi* se divise en trois phases, une extracellulaire et deux intracellulaires.

La phase extracellulaire est la phase d'infection (ou germination). La figure 1 image les différentes étapes de cette phase. Grâce aux différentes protéines constituant son exospore, *E. bieneusi* va pouvoir se lier à la cellule hôte, majoritairement des entérocytes. L'invasion est ensuite permise par les protéines du tube polaire (polar tube protein = PTP). Le tube polaire se lie au pôle antérieur de la spore, où l'endospore est le plus fin, au niveau du disque d'ancrage. Le tube polaire sera ensuite externalisé et agira comme un pont entre la spore et la cellule hôte, permettant le transfert du sporoplasme et du noyau dans la cellule hôte **(3)**. Il forme ensuite une invagination dans la cellule hôte, permettant le transfert du sporoplasme et du noyau dans celle-ci tout en gardant un micro-environnement propice au transport de matériel fragile entre les deux cellules. Le transfert final a lieu dans la synapse d'invasion formée par le tube polaire et le cytoplasme de la cellule hôte. Le sporoplasme et le noyau sont alors déchargés dans le cytoplasme de la cellule hôte. Les parasites infestent alors la cellule hôte, et se situent entre le noyau et la surface luminale **(3,4)**.

Il est à noter que, devant le très petit diamètre de ses spores et sa rapidité d'invasion (moins de deux secondes), qui rendent son étude difficile **(4)**, ce mécanisme a été peu étudié sur *E. bieneusi* mais plutôt sur d'autres espèces de microsporidies.

Figure 1 : mécanisme d'invasion de la cellule hôte (3)



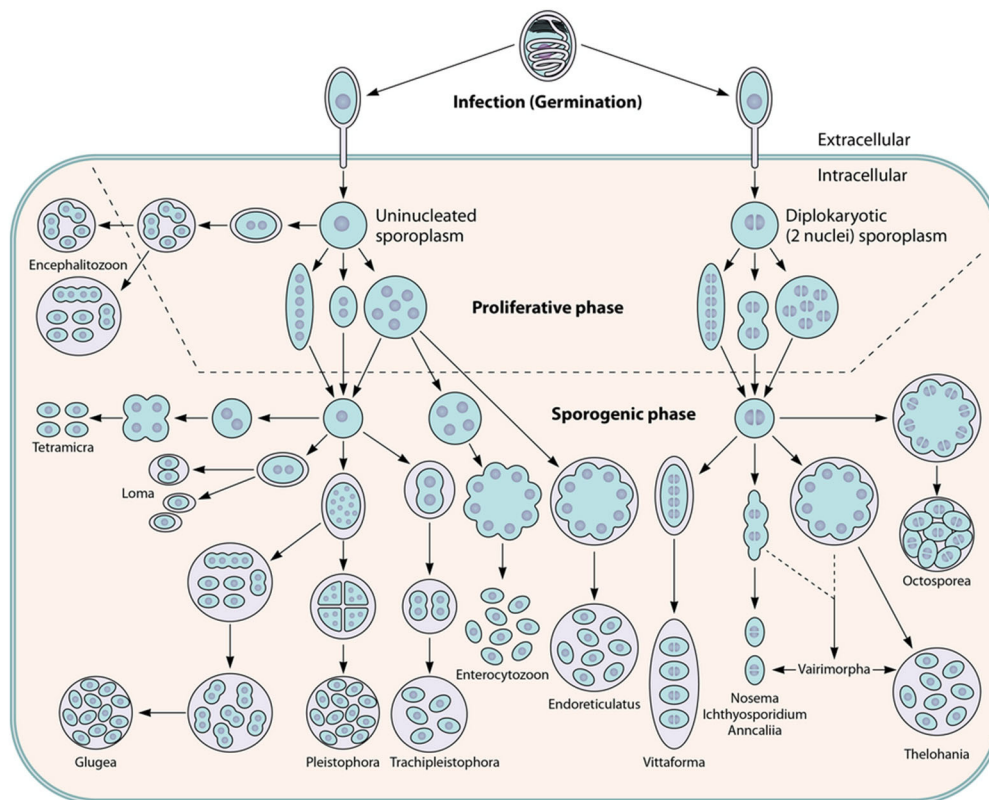
La deuxième phase, intracellulaire, est la phase de prolifération (mérogonie). La division des noyaux parasites s'effectue durant celle-ci. Après l'invasion, le matériel cellulaire des spores se multiplie au contact de la cellule hôte. Ceci aboutit à des formes plasmiques multinucléées, sans division cellulaire. Le cytoplasme se complexifie durant cette phase, avec apparition des précurseurs du tube polaire et des annexes (3,4).

La dernière phase est celle de la production de spores matures (sporogonie). Les structures pluricellulaires formées durant la phase précédente se divisent, et forment alors des sporoblastes mononucléaires. Le tube polaire s'individualise. Ce processus aboutit ensuite, après maturation, à la production de spores matures. Leur production importante entraîne une distension de la cellule hôte. Les spores sont relâchées dans l'environnement par rupture de la cellule hôte. Les spores infectantes se retrouvent alors dans la lumière intestinale, puis

dans les selles, et ainsi dans le milieu extérieur, permettant la contamination d'autres hôtes par reproduction du même cycle (3,4).

La figure 2 illustre ces deux phases intracellulaires.

Figure 2 : cycle de développement des microsporidies (3)



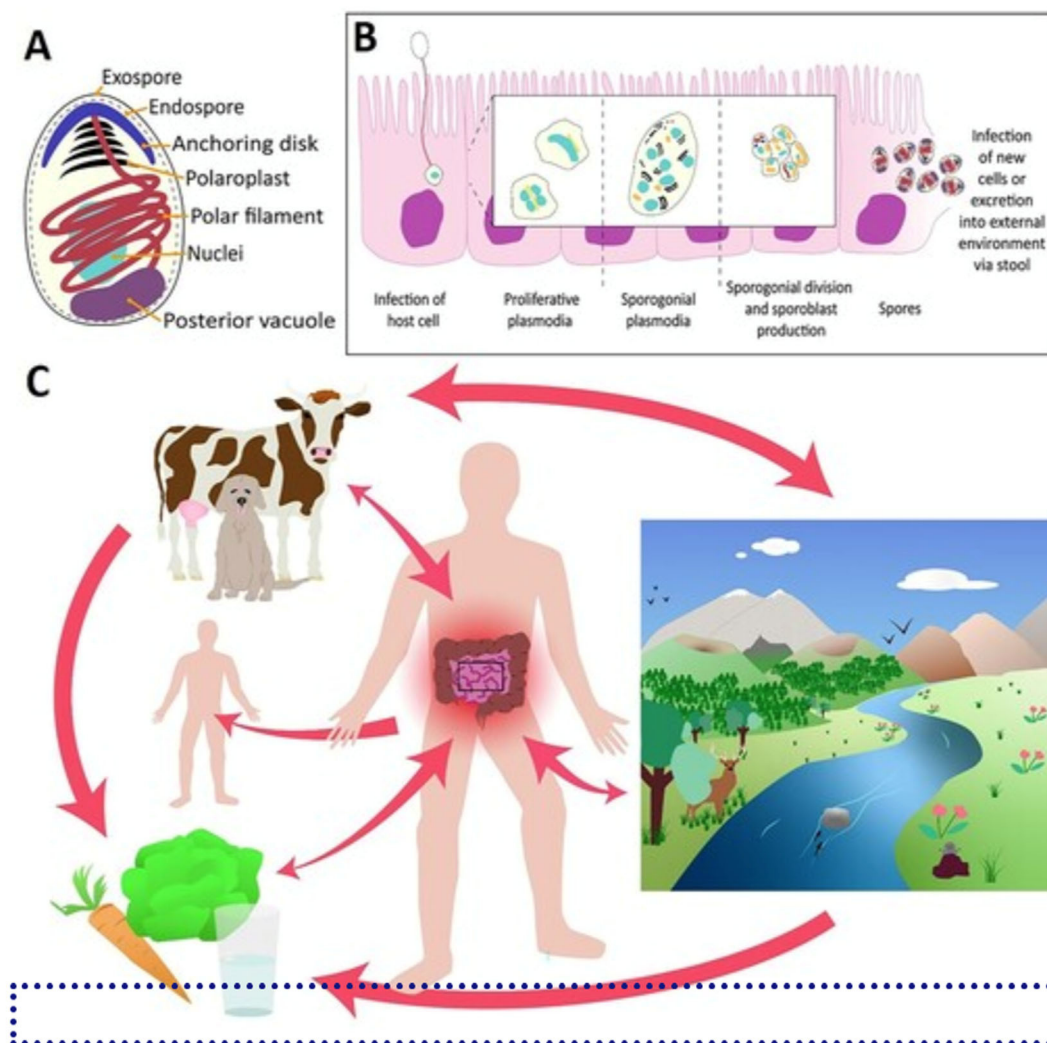
Les champignons sont retrouvés sous formes de spores dans le milieu extérieur. Les réservoirs sont multiples, mais constitués majoritairement par les animaux et les réserves d'eau. La grande diversité génétique d'*E. bienewisi* permet à de nombreux génotypes infectant les animaux d'atteindre aussi l'être humain. Le mode de transmission principal se fait par l'ingestion des spores de l'environnement. La contamination se fait donc par l'alimentation (aliments lavés par de l'eau contaminée), par l'eau, mais aussi plus rarement d'animaux à humains ou entre humains (figure 3). Les spores survivent longtemps dans l'eau (jusqu'à plusieurs mois) et sont de très faible diamètre, donc difficilement filtrables (3,4).

Figure 3 (4) :

A : schéma de la structure d'*E. bienewi*

B. schéma du cycle d'invasion et multiplication d'*E. bienewi*

C : schéma représentant les phases de transmission



II- Réponse immunitaire

Les réponses du système immunitaire aux infections microsporidiennes ont majoritairement été étudiées sur les espèces *Encephalitozoon*, dû à la difficulté d'étude *in vitro* et sur des modèles animaux de l'espèce *E. bieneusi*. La réponse à l'infection est médiée majoritairement par l'immunité cellulaire, néanmoins associée à l'immunité humorale.

L'immunité humorale agit sur l'infection microsporidienne par la production d'anticorps anti exospore et anti tube polaire **(16)**. Ceux-ci favorisent une reconnaissance des spores, seule forme extracellulaire des microsporidies, par l'immunité cellulaire. Les anticorps participent donc à la réponse à l'infection en limitant la dissémination du pathogène, mais ne sont pas suffisants à eux seuls pour induire une protection et/ou une guérison contre les microsporidies **(3)**. Néanmoins les études réalisées, sur modèles murins, sur l'action de ces anticorps montrent une augmentation de la mortalité en leur absence **(3,16)**.

Le rôle de l'immunité cellulaire est principalement médié par les lymphocytes T (LT). L'infection par les microsporidies entraîne notamment une activation des LT CD8 qui favorisent un état pro-inflammatoire en produisant des cytokines, comme l'interféron gamma (IFN γ), l'interleukine 10 (IL-10) ou 12 (IL-12), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) **(16)**. Ces lymphocytes ont également une action cytotoxique directe sur les pathogènes, participant à la défense de l'organisme, notamment par la production de perforines, enzymes permettant la perforation de l'épaisse paroi des spores microsporidiennes **(3)**. Les cellules dendritiques jouent un rôle dans la reconnaissance des récepteurs de surface des spores, permettant une facilitation de la réponse LT-médiée et donc de la production de facteurs pro-inflammatoires **(3)** qui eux-mêmes permettent le recrutement des cellules effectrices au site de l'infection.

Ces réactions immunitaires sont nécessaires à la défense de l'organisme de l'hôte contre l'infection microsporidienne. Les études ayant été réalisées sur des populations animales immunodéficientes montrent une augmentation de la mortalité en l'absence d'un ou plusieurs éléments nécessaires à la réponse immunitaire **(3,16)**. Notre étude regroupe une cohorte de patients présentant une immunodépression induite par l'utilisation de médicaments. Les principaux traitements utilisés agissent à différents niveaux de la réponse immunitaire. Le tacrolimus inhibe l'activation des lymphocytes T et ainsi également la prolifération des

lymphocytes B (LT dépendante) **(17)**. Le mycophénolate mofetil (MMF) et l'azathioprine par inhibition des purines et donc de synthèse de l'ADN, inhibent la prolifération des lymphocytes T et B **(18,19)**. La ciclosporine inhibe le développement des réactions de l'immunité cellulaire en inhibant la production de cytokines, ainsi qu'en bloquant la mitose des lymphocytes **(20)**. Les corticoïdes quant à eux induisent une diminution du tissu lymphoïde ainsi que du nombre des lymphocytes B, T et des macrophages **(21)**. L'utilisation de ces médicaments induit une immunodépression importante, en inhibant différentes étapes de la réponse immunitaire et empêche une réponse efficace et protectrice de l'hôte contre les microsporidioses.

III- Traitements

Plusieurs thérapeutiques ont été utilisées pour traiter les microsporidioses intestinales. La première option est la restauration du système immunitaire quand cela est possible. Cela a été mis en évidence chez les patients VIH au stade SIDA, depuis l'apparition des traitements antirétroviraux **(3)** qui ont permis une franche diminution de la prévalence de ces infections. D'autres traitements sont possibles, le plus efficace contre les infections intestinales à *E. bieneusi* étant la fumagilline. D'autres ont été testés, et utilisés notamment lors de la rupture de stock de fumagilline. Nous décrivons ici l'albendazole et la nitazoxanide.

A- Fumagilline

La fumagilline est un médicament dérivé de la fermentation d'un champignon, l'*Aspergillus fumigatus*. Il est utilisé depuis les années 1950, initialement pour traiter les infections à microsporidies chez les abeilles (*Nosema apis*), puis comme anti-amibien et contre les microsporidioses chez les êtres humains **(16)**.

Son mode d'action repose sur l'inhibition de la méthionine aminopeptidase-2 (MetAP2). Cet enzyme est essentiel à l'élimination de la méthionine sur l'extrémité terminale des protéines, qui est nécessaire au mécanisme de synthèse de l'ARN par les microsporidies. La fumagilline inhibe donc leur répllication par blocage irréversible du site d'action de la MetAP2 et par l'inhibition de la synthèse de l'ARN **(16)**.

Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'indication thérapeutique est le « traitement des diarrhées sévères dues à une microsporidiose intestinale à *Enterocytozoon bieneusi* chez les patients adultes, infectés par le VIH, sévèrement immunodéprimés après échec d'une restauration immunitaire par traitement antirétroviral » **(22)**.

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. D'autres contre-indications biologiques sont décrites, notamment des plaquettes inférieures à 150 G/L, une hémoglobine inférieure à 8 g/dL, des polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1000/mm³, une créatinine supérieure à 175µmol/L, une élévation des transaminases (supérieure à trois fois la normale), de la bilirubine ou de la lipase (supérieure

à deux fois la normale). L'allaitement contre-indique également son utilisation et celle-ci est déconseillée au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace **(22)**.

Il existe un risque théorique d'interaction avec les immunosuppresseurs en lien avec un effet discret sur le cytochrome p450, nécessitant une surveillance des taux résiduels pendant la durée du traitement **(22)**.

Les principaux effets indésirables rapportés sont hématologiques et justifient un suivi de la numération sanguine régulière pendant le traitement et jusqu'à 4 semaines après. Les manifestations digestives à type de douleurs abdominales, diarrhées ou vomissements sont également très fréquentes. Néanmoins d'autres systèmes peuvent être atteints avec des manifestations de type fièvre, insomnie, prurit, cytolyse hépatique ou encore hyperlipasémie. Son utilisation dans le traitement des microsporidioses intestinales a initialement été étudiée chez des patients immunodéprimés par le VIH **(5)**, puis chez des patients transplantés d'organes **(23)**, ou greffés de cellules souches hématopoïétiques **(24)**. Depuis, la fumagilline a été utilisée efficacement comme traitement de première intention dans les microsporidioses intestinales à *E. bienewisi*, principalement chez l'adulte. Peu de données sont disponibles en pédiatrie **(6,7,25)**.

La commercialisation du médicament a été interrompue après l'arrêt de la production et de la distribution du médicament, à la suite de difficultés d'approvisionnement en matières premières nécessaires à sa fabrication en 2019. Dans ce contexte de pénurie de fumagilline, la plateforme hospitalo-universitaire FRIPHARM® (Hospices Civils de Lyon) a relancé sa fabrication en développant une suspension orale huileuse de fumagilline (20 mg/mL). Le traitement d'un premier patient français a eu lieu en août 2021. Depuis, plusieurs dizaines de patients adultes et pédiatriques, en France et à l'étranger, ont pu être traités **(26)**, mais les stocks s'amenuisent.

B- Albendazole

L'albendazole est un médicament antiparasitaire antihelminthique. Il agit sur le cytosquelette des helminthes en inhibant la polymérisation des tubulines et leur incorporation dans les

microtubules, bloquant ainsi l'absorption du glucose par les parasites et provoquant leur mort **(27)**. Ce traitement est utilisé dans certaines formes de microsporidioses intestinales, notamment à *Encephalitozoon spp*, mais n'a que peu d'efficacité in vivo dans les infections à *E. bienewisi* **(3,16,28)**. Il est cependant régulièrement utilisé en l'absence d'alternative, avec une efficacité moindre et un plus grand risque de rechute **(29)**.

C- Nitazoxanide

Le nitazoxanide est un antiparasitaire à large spectre, efficace principalement contre les infections à protozoaires et helminthes. Il agit en inhibant l'enzyme pyruvate ferredoxine oxydoréductase (PFOR) essentielle à leur métabolisme anaérobie, interférant avec le système de transport d'électrons, et donc d'énergie des cellules **(16,30)**. Il n'est que partiellement efficace contre *E. bienewisi* **(30,31)**. Néanmoins, dans le contexte de pénurie de fumagilline, il a été utilisé en traitement de substitution.

Plusieurs articles montrent une moins bonne réponse au traitement par nitazoxanide en comparaison avec la fumagilline, avec notamment plus de rechutes et moins de négativation des selles **(32)**. Fitzpatrick & al **(33)** émet l'hypothèse qu'il serait uniquement suspensif. Le nitazoxanide peut donc être vu comme un traitement de recours, mais la fumagilline lui sera préférée quand disponible, contre les infections à *E. bienewisi*.

Les effets indésirables principaux sont gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements) ainsi que la cytolyse hépatique. Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse connue. La contre-indication principale est l'hypersensibilité au produit. A noter que ce traitement est disponible uniquement en demande d'autorisation d'accès compassionnel.

PARTIE 2 – ARTICLE

De l'intérêt de la fumagilline dans le traitement des diarrhées à *Enterocytozoon bieneusi* chez les enfants immunodéprimés.

***Is fumagilline in Enterocytozoon bieneusi intestinal microsporidiosis in immunocompromised pediatric patients useful?
A case serie with literature review.***

ABSTRACT

Context : *E. bieneusi* intestinal microsporidiosis is a cause of chronic diarrhea, affecting immunocompromised patients. Fumagillin's use was already described in adult populations, but few studies about its interest in pediatric patients are available. We present here the largest cohort of pediatric microsporidiosis.

Methods : We conducted a retrospective cohort study of pediatric patients who had already been treated with Fripharm®'s fumagillin. At the same time, we analyzed literature of patients and unpublished cases of pediatric microsporidiosis to compare results.

Results : Seven patients were treated with Fripharm®'s fumagillin. All of them presented chronic diarrhea. Three had been previously, and inefficiently, treated with nitazoxanide or albendazole. Diagnosis was made by stool sample examination. Fumagillin was effective in 100% cases with a mean dosage of 1 mg/kg/day for 14 days. One patient kept an asymptomatic positive stool PCR. Adverse events occurred in 42% cases, mainly hematologic, digestive and hepatic, all reversible after treatment end. One patient discontinued treatment at day 7, because of fumagillin induced thrombopenia, but was cured nonetheless. We studied six other patients in the literature review and seven unpublished cases. Those patients presented the same clinical characteristics as those in our cohort. Two of them were cured without the use of fumagillin but with the decrease of immunosuppressive therapy. When

used in the other patients, fumagillin was effective in most of the cases, with no major adverse events.

Conclusion : Fumagillin seems to be the most efficient treatment for pediatric's *E. bieneusi* intestinal microsporidiosis infections, as it is in adults. Furthermore, Fripharm®'s formula seems to show similar results as historic fumagillin.

I - INTRODUCTION

Microsporidia, intracellular spore-forming protozoan parasites, infect animals and humans, and are mainly transmitted via the enteric route **(1)**. The most prevalent species in humans remains *Enterocytozoon bieneusi* **(2)**, discovered in the 1980s in immunocompromised patients with HIV at the AIDS stage, suffering from digestive disorders (mainly chronic diarrhea) **(3)**. These micro-organisms were subsequently detected in non-HIV immunosuppressed patients undergoing immunosuppressive therapy, often to prevent post-transplant rejection (HSC and solid organ transplants) **(4–6)**, but also in immunocompetent subjects (asymptomatic carriers), which may explain the chain of parasite transmission **(4)**.

Microsporidiosis remains a rare but potentially serious infection in immunocompromised patients and could present as intestinal, extra-intestinal or even disseminated forms, which can even be lethal in some cases. Symptoms predominate in the form of chronic diarrhea, dehydration, and even acute renal failure. Apart from the obvious organ damage, these complications can be deleterious at several levels for these patients. Renal failure alters the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive therapies, which can lead to overdosage or underdosage of the drug and the risk of transplant rejection **(4)**.

Few treatments have proven effective against this infection. In the field of transplantation, the first therapeutic option is to reduce the immunosuppression level whenever possible, at the risk of organ rejection. Otherwise, treatments such as albendazole (ABZ) or nitazoxanide (NTX) have been studied with uneven results **(1,7–10)**. Only fumagillin has demonstrated efficacy to eradicate the pathogen from stools, resolve symptoms and reduce the risk of recurrence **(1,7,11–13)** in cohorts of immunocompromised post-solid organ transplant patients. Derived from the fermentation of *Aspergillus fumigatus*, fumagillin is an antiparasitic agent, produced and used since the 1950s in treatment of microsporidian diarrhea.

Immunocompromised pediatric patients can also suffer from this type of infection, with consequences similar to those of adults **(10,14–16)**. End of 2020, a pediatric liver transplanted patient developed persistent diarrhea due to *E. bieneusi* microsporidiosis. Given the failure of suspensive treatment with albendazole, the use of fumagillin was suggested. Only few

pediatric studies have reported cases of *E. bieneusi* intestinal microsporidiosis treated with fumagillin (14–16). However, production and marketing of the drug was discontinued worldwide, and last stocks were used up in early 2020 (7,17). In consultation with HCL's central pharmacy (Fripharm®), production of the drug was relaunched, to produce a specific preparation in the form of an oral suspension, allowing the patient to be cured. Several immunocompromised patients were subsequently treated nationally and abroad with this preparation (17).

Few studies have reported the use of this treatment in pediatric populations. We aimed this work to retrospectively study pediatric patients treated with Fripharm®'s fumagillin formula and compared previous pediatric cases, published or unpublished, to our own results.

II- PATIENTS AND METHODS

A- Study population

We included all pediatrics patients who benefit from the Fripharm®'s fumagillin, for a microsporidiosis infection by *E. bieneusi*, from 2020 to 2024. We collected the characteristics of the patient at the time of microsporidiosis infection by analyzing pediatrics department registries. Information about clinical status, diagnosis method, fumagillin treatment, cause of immunosuppression, immunosuppressive treatment and modulation, outcome, and follow-up were collected.

All patients receiving the Fripharm®'s fumagillin treatment were informed and agreed to data collection for scientific use and publication, upon treatment request.

Diagnosis was made using stool PCR analysis, which is the most reliable method used to this date **(18)**. The advantages of this method are the non-invasiveness, the rapidity in which it can be performed, the optimum detection rate, the ability to detect and differentiate between several pathogens in the event of diagnostic uncertainty **(18)**.

Recovery was measured by the disappearance of digestive symptoms (clinical recovery) and negative stool sample PCR (biological recovery).

B- Statistical analysis

Data were collected, and analyzed using jamovi software (The jamovi project, jamovi.org). Due to the very few number of patients and no group comparison, only descriptive statistical analysis were performed. Quantitative variables (such as age, weight loss, dosage, biological markers...), are expressed as mean values and standard deviation. Qualitative variables (such as gender, symptoms, treatments intake...) are expressed as number of patients and percentages.

C- Literature review

Using the Pubmed search engine with keywords “*E. bieneusi*”, “fumagillin” “pediatric” “microsporidiosis” without publication date filters, we gathered articles on *E. bieneusi* microsporidiosis and fumagillin use in pediatric cases. We then carried out analysis of the articles’ references to complete the review. We analyzed all the literature about pediatric cases, and even though we cannot ensure complete exhaustiveness, we believe to have included a major proportion of the scientific literature. Furthermore, we extracted the pediatric cases to compare data from previous studies to those we collected, and to those unpublished.

D- Unpublished cases

Fripharm® provided us with information about pediatric patients treated with their formula. We then contacted local treating physicians, to collect data, who reported other patients with microsporidiosis. We collected data about these patients and added them to our serie as “unpublished patients” to compare clinical presentation, treatments, and evolution to our population. Patient information was performed by the local centers.

III- RESULTS

We included seven patients from six different pediatric centers. Patients' characteristics are described in Table 1.

All patients recorded were solid organs recipients (except for one hematopoietic stem cell transplant patient) and received an immunosuppressive therapy. More than half patients were kidney transplant recipients (57%), others were liver (14%) or heart (14%) transplant recipients. Most of them (71%) received an anti-calcineurin immunosuppressor (Tacrolimus). Other immunosuppressive therapies were anti metabolites (57%), corticosteroids (42%) and/or mTOR inhibitor (14%). Mean time between transplantation and microsporidiosis infection (in 4/7 patients) was 2,75 years (SD 1,5).

Clinical presentation is described in Table 1. Diarrhea was a common symptom for all patients (100%), three patients (43%) lost weight (mean 1,9kg; SD 2,2), and two (28%) presented acute renal failure. One of them (patient (P) 1) had a liver-transplant rejection, after decrease of immunosuppressive therapy (resolved with appropriate treatment). None of them presented associated fever. All patients (except P7) required hospitalization in conventional ward. There was no need for intensive care units during the infectious episodes. No relapse, transplant loss, nor death, occurred during follow-up or up to the last know news after the fumagillin treatment.

Symptomatic treatment was first tried in all the patients, at the beginning of symptoms. Other treatment had been tried after the diagnosis of microsporidiosis, before the use of fumagillin in 42% (3/5) of cases: two patients received albendazole (including one whose immunosuppressive therapy was also tapered), and one received nitazoxanide, with no efficiency (2/3) or relapse (1/3), leading to the need of fumagillin. Fumagillin treatment was prescribed for 14 days, with weight adapted dose (mean 1,05 mg/kg/day). Adverse events occurred in three patients. P1 presented diarrhea, probably linked to the fumagillin use or to microsporidiosis. We observed thrombopenia in two kidney recipient patients: P4 and P5. P4 discontinued the treatment due to low platelets (28 G/L) at day 7, the others continued treatment until the end (day 14). P5 also presented hepatic cytolysis at a twice higher than normal rate. All the side effects disappeared at the end of the treatment period, and none lead to serious nor chronic condition.

Results showed a clinical recovery in 6/7 patients after Fripharm®'s fumagillin treatment. Data for P2 was missing. Stool sample remained positive in one patient (P7) without clinical expression until now. For other patients (5/6) no microsporidiosis recurrence was observed during the follow up period (at least three months after treatment).

Patient	Sex	Age (yo)	Weight (kg)	City	IS cause	IS treatment	Symptoms	Biology	Previous treatment	Efficacy	Relapse	Relapse symptoms	Fumagillin treatment	Recovery	PCR Control	Adverse events
P1	M	16.9	68	Lyon	LT	Tacro MMF	Diarrhea, abdominal pain	ARF	ABZ (4 months) + ↓IS	YES	At 1.5 months	Same	20mg TID 14d	YES	Neg	Diarrhea
P2	M	13.7	NA	Essen (Germany)	HSCT	MMF CS	Haemorrhagic diarrhea	NA	NA	NA	NA	NA	Sent but no data on the intake	NA	NA	NA
P3	F	8.6	19	Dijon	KT	Tacro MMF CS	Diarrhea, weight loss	0	ABZ	NO			10 mg BID 14d	YES	NA	NO
P4	F	16.07	49	Lille	KT	Tacro Aza CS	Diarrhea, abdominal pain, nausea, vomiting, asthenia, weight loss	ARF	NTX*2	NO			20mg TID 7d	YES	Neg	↓Platelets at D7
P5	M	15	18	Nantes	KT	Tacro Evero	Haemorrhagic diarrhea, asthenia, weight loss	0	NO				20mg DIE 14d	YES	Neg	↓Platelets cytolysis
P6	M	9	22	Besancon	KT	NA	Diarrhea	NA	NA				20 mg DIE 14d	YES	Neg (D10)	NO
P7	F	6	18	Lyon	HT	Tacro MMF CS	Diarrhea	NA	NO				20 mg DIE 14d	YES (clinical)	Pos	NO

Table 1: Characteristics of our study's patients

ABZ = Albendazole, ARF = acute renal failure, BID = twice a day, CS = corticosteroids, D = day, d = days, DIE = once a day, EB = *E. bieneusi*, Evero = Everolimus, F = female, HT = heart transplant, HSCT = hematopoietic stem cell transplant, IS = immunosuppression, kg = kilograms, KT = kidney transplant, LT = liver transplant, M = male, mg = milligrams, MMF = mycophenolate mofetil, NA = not applicable, neg = negative, NTX = Nitazoxanide, PCR = polymerase chain reaction, pos = positive, Tacro = Tacrolimus, TID = three times a day, yo = years old

IV- DISCUSSION & LITERATURE REVIEW

In this study we aimed to analyze the safety and efficacy of Fripharm®'s fumagillin treatment of *E. bieneusi* intestinal microsporidiosis in immunocompromised pediatric patients. Given the fact it is a rare disease, only a small number of patients were included in this short period of time.

We reported here seven immunocompromised patients with *E. bieneusi* microsporidiosis treated with the Fripharm® fumagillin. We added 15 cases: 6 from literature (**14–16**) treated with the historic fumagillin (before shortage) – P8, P9, P11-14- and 9 unpublished cases (1 partially described by Desoubeaux & al (**15**); P10 + P15-22). All these patients' characteristics were shown in Table 2. To date, this is the largest pediatric cohort in literature.

We noticed similarities in pediatric literature cases and unpublished historic cases, with our studied patients' data. These were immunocompromised patients mainly after organ transplantation (10/15 Table 2– 6/7 in our cohort), most of them under 10 years of age, consulting for profuse and/or chronic diarrhea (100%), with a diagnosis of intestinal microsporidiosis, made by stool examination and/or PCR, positive for *E. bieneusi* (**14–16**). As in our cohort other manifestations were acute renal failure (4), weight loss (4) and abdominal pain (3). Clinical presentation is also similar to those described in adult cases (**5,9**).

We reported a mean time between transplant and microsporidiosis infection at 2.75 years (SD 1.5). We noticed that the mean Tacrolimus' residual rate was at 8.9 ng/mL; SD 2.3 (in 4/5 patients). After 2.75 years of transplantation, it could be higher than classical immunosuppression dosages. Other immunosuppressor seemed to be used in standard dosage. It is commonly found in literature that microsporidiosis were related to high dosage of IS as in Champion & al (**13**), or in Garrouste & al that showed that half of their patients had "elevated Tacrolimus levels (above 10 ng/ml)" (**7**). Moreover Godron & al described a recent increase of Tacrolimus intake before infection diagnosis (**16**). Previous studies on AIDS patients showed that infection happened with low CD4 count (below 100/mm³), and

immunity restoration was an effective treatment **(1,7,12)**, which is coherent to the hypothesis that infection happens in cases of severe immunodepression.

Treatments, other than symptomatic ones, were used in 3/5 of our patients, at least 2/6 from literature **(15,16)** and 4/9 from unpublished data. Prior treatments were albendazole (n=6), nitazoxanide (n=3) and/or metronidazole (n=2).

Albendazole seemed to have had a short suspensive effect associated with fewer adverse events, but infection relapsed in all cases. P1 obtained stool clearance and clinical remission with decrease of immunosuppressive therapy and albendazole for four months but relapsed at 1.5 month after treatment's end. The same fact was observed in P8 from Godron & al **(16)**, at two months. All the other patients (P3, P9, P10 and P22) didn't show clinical improvement with this treatment. The association with Metronidazole as in P9 and P10 from Desoubeaux & al **(15)** wasn't effective either.

Nitazoxanide was used twice in P4 without efficiency. That led to the need of Fripharm®'s fumagillin to achieve clinical remission and stool clearance. We found two unpublished cases: P17 treated with no efficacy and P15 that never initiated fumagillin because symptoms disappeared with NTX and that achieved stool clearance. However, in adults NTX could be used as a second choice treatment when fumagillin is not available. It was described as partially effective, and with higher risk of relapse **(7,9,10)**.

Fumagillin was described as the most effective treatment for intestinal microsporidiosis in literature **(7)**. It led to full recovery in pediatrics cases **(14–16)**, as in our described population either with the historic fumagillin presentation (unpublished cases) or the most recent Fripharm®'s one (studied cases).

All the patients included in our study have had a full recovery and none of them relapsed during the follow up period (from 3 months up to 3 years), showing a clinical recovery rate of 100%. However, P7 achieved clinical recovery but kept a positive stool PCR. Treating physician decided to not treat her again if no symptoms appeared. Two unpublished SOT patients, P16 and P19, treated with fumagillin relapsed or got reinfected. For P16 this second episode occurred 5 years after the first one. A new line of fumagillin was efficient. P19 had 2 relapses at 1 and 4 years after the first episode, unfortunately we had no information about the type

and dosage of treatment that allowed remission. In pediatric literature, Maillard & al **(14)** described one pediatric relapse, treated again and achieving recovery with fumagillin.

P10 was contraindicated for Fumagillin because of her kidney's loss and poor renal function. She had finally achieved *E. bieneusi* clearance after a strong diminution of her immunosuppression.

Standard dosage in adults' populations is 60 mg/day in three takes (20 mg x3). There is no pediatric recommendation about fumagillin's dosage. Here a fumagillin intake of 1mg/kg/day in one to three takes, with a minimum of 20 mg/day, for 14 days seems to be effective for 17 patients (in our cohort, literature and unpublished cases). Relapse or treatment failure seemed to be sensitive to a new line of treatment by fumagilline. Sometimes it needs a dosage increase, as seen in Godron & al's patient (P8) **(16)** : as there was no sign of improvement (clinical nor biological) at day 7 of treatment, the dosage was increased at 40mg/day for another 14 days, achieving full recovery. The same was shown on P19 and 20 with an initial treatment failure but a clinical response with an increase of fumagillin dosage. Historic fumagillin presentation was tablets of 20 mg, whereas Fripharm®'s formula is a liquid solution of 20 mg/ml, which allows more flexibility for dosage adaptation, as it is commonly found in pediatric treatment presentation.

Duration of treatment is usually 14 days. P4, from our cohort, had premature discontinuation of treatment at day 7 after thrombopenia, but still achieved recovery. Treatment effectiveness after premature discontinuation due to adverse events, had already been described by Garrouste & al **(7)**, which raises the question of treatment duration. In contrast, P18 and P21 got treated during, respectively, 21 and 28 days at approximately 1 mg/kg/day which was also effective, and none of them relapsed. Reasons for this extended treatment are unknown but might be caused by symptoms persistence after the usual 14 days treatment. This was also described by Godron & al **(16)** for P8, for whom they increased dosage and treatment duration for 14 more days as there was no sign of improvement at day 7.

Reported adverse events are mainly hematological (thrombopenia and neutropenia) and hepatic (elevated liver enzymes). Previous studies **(14–16)** showed that 100% of pediatrics patients presented adverse events, whereas in our studied cohort only 42% of patients presented them, all temporaries and resolved after treatment end. P4 initiated treatment with

platelets count (98 G/L) below the recommended one (150G/L) and had to prematurely discontinue treatment due to drug induced thrombopenia (28G/L). Considering she achieved recovery, it raises a question of dose management and/or adaptation in similar cases. No adverse events related to fumagilline intake were observed in the “unpublished” cohort, but data were only available for 2 patients (/7). Nevertheless, it remains important to monitor biological side effects.

Stool sample PCR control is not recommended. However, it is often performed to ensure negativization after treatment period. It can be useful to make the difference between relapse or reinfection, and to monitor patients with clinical recovery but with persistent positive stool PCR as P7.

Ref	Patient	Sex	Age (yo)	Weight (kg)	City	IS cause	IS treatment	Symptoms	Biology	Previous treatment	Efficacy	Relapse	Relapse symptoms	Fumagillin treatment	Recovery	PCR Control	Adverse events	Follow-up
Godron & al (16)	P8	M	8	NA	Bordeaux	KT	Tacro MMF	Diarrhea	0	ABZ + ↓IS	YES	At 2 months	Diarrhea positive stool PCR	20mg DIE 7d then 20mg BID 14d	YES	Neg	↓ Platelets ↓ Neutrophils	NA
Desoubeaux & al (15)	P9	F	6	17	Tours	LKT	Tacro CS	Diarrhea, weight loss	0	↓IS + ABZ 15d, then MTZ 15d	NO	NO	NA	20mg DIE 7d	YES	Neg	Hepatic cytolysis	no relapse
	P10	F	4	12	Tours	LKT	Tacro	Diarrhea, weight loss	CRF chronic cytolysis		NO			Contra-indicated (renal fonction)	YES with delay (↓ IS++)*	Neg*		Lost of renal transplant before diagnosis. No relapse *
Mailland & al (14)	P8 + P9 + P11-14	NA	5 to 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4↓Platelets-1↓ Hb Neutrophils 1 hepatic cytolysis - Resolution after withdrawal	1 relapse, fumagillin n°2 : resolution (clinical + stool) and no relapse.
Unpublished	P15	M	17	51	St Etienne	LT	Tacro MMF	Diarrhea, vomiting, dehydration	ARF	NTX + ↓IS	YES	NO			YES	Neg		no relapse
	P16	F	4	12	Nantes	KT	Tacro MMF CS	Diarrhea, weight loss, abdominal pain	ARF	NO				20mg DIE 14d + stop MMF	YES	Neg	NO	Relapse vs reinfection Fumagillin n°2 20mg BID 14d + stop MMF no relapse
	P17	M	13	50	St Etienne	AIH + IBD	Aza IFX CS	Chronic diarrhea, weight loss	ARF, ↓ Platelets cytolysis and cholestasis	NTX + ↓IS	NO	NO		Dosage NA 10d	YES	Neg	NO	no relapse
	P18	M	9	30.4	Besancon	KT	Tacro MMF CS	Diarrhea	0	NO				20mg BID 21d	YES	NA	NA	NA
	P19	F	4	22.3	Nantes	KT	Tacro MMF CS	Diarrhea, vomiting, asthenia	0	NO				20mg DIE 14d	NO	NA	NA	Fumagillin n°2 20mg BID 14d 2 relapses vs reinfection at 1 and 4 years (treatment NA)
	P20	F	13	34.6	Rennes	KT	Tacro MMF CS	Diarrhea	0	NO				30mg DIE 14d	NO	NA	NA	Fumagillin n°2 20mg TID 14d no relapse
	P21	M	15	63.1	Nantes	KT	Tacro MMF	Diarrhea, weight loss, abdominal pain, vomiting	NA	NO				20mg TID 28d	YES	NA	NA	NA
	P22	NA	3	12.7	NA	KT	NA	NA	NA	ABZ 28d	NO	NO		20mg DIE 14d	YES	NA	NA	NA

Table 2: Characteristics of patients from both published and unpublished sources

ABZ = Albendazole, AIH = auto immune hepatitis, ARF = acute renal failure, , Aza = Azathioprine, BID = twice a day, CRF = chronic renal failure, CS = corticosteroids, D = day, d = days, DIE = once a day, EB = E. bieneusi, Evero = Everolimus, F = female, HT = heart transplant, HSCT = hematopoietic stem cell transplant, , IBD = inflammatory bowel disease, IFX = Infliximab, IS = immunosuppression, KT = kidney transplant, LT = liver transplant, LKT = liver and kidney transplant, M = male, MMF = mycophenolate mofetil, MTZ = Metronidazole, NA = not applicable, neg = negative, NTX = Nitazoxanide, PCR = polymerase chain reaction, pos = positive, Tacro = Tacrolimus, TID = three times a day, yo = years old

** Events happened after publication*

V- CONCLUSION

Intestinal microsporidiosis is a rare disease, mainly found in immunocompromised patients. Fumagillin's efficacy was already proven in adult patients and suggested in pediatrics'. We present the largest pediatric cohort of immunocompromised pediatric patients: 22 patients (including 6 from literature) infected by *E. bienersi*. We confirm the major interest of fumagillin treatment in pediatric patients with 100% of clinical efficacy, whereas other known therapeutics (albendazole and nitazoxanide) were mostly inefficient (9 tries and 8 failures or relapses). Fripharm®'s fumagillin solution is as efficient as the original fumagillin, and its safety profile appears to be slightly improved (3/7 vs 100%). Adverse events are known (mainly hematological) and temporary. Dosage is still a pediatric question, and starting at 1 mg/kg/d, adapted to clinic evolution, biology and immunosuppression seems to be reasonable.

BIBLIOGRAPHIE – PARTIE 1

1. Desportes I, Le Charpentier Y, Galian A, Bernard F, Cochand-Priollet B, Lavergne A, et al. Occurrence of a new microsporidan: *Enterocytozoon bienewisi* n.g., n. sp., in the enterocytes of a human patient with AIDS. *J Protozool.* mai 1985;32(2):250-4.
2. Rabodonirina M, Bertocchi M, Desportes-Livage I, Cotte L, Levrey H, Piens MA, et al. *Enterocytozoon bienewisi* as a Cause of Chronic Diarrhea in a Heart-Lung Transplant Recipient Who Was Seronegative for Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 1 juill 1996;23(1):114-7.
3. Han B, Pan G, Weiss LM. Microsporidiosis in Humans. *Clin Microbiol Rev.* 15 déc 2021;34(4):e0001020.
4. Nourrisson C, Lavergne RA, Moniot M, Morio F, Poirier P. *Enterocytozoon bienewisi*, a human pathogen. *Emerg Microbes Infect.* 31 déc 2024;13(1):2406276.
5. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, Chevret S, de Gouvello A, Gobert JG, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med.* 20 juin 2002;346(25):1963-9.
6. Desoubeaux G, Maakaroun-Vermesse Z, Lier C, Bailly E, Morio F, Labarthe F, et al. Successful treatment with fumagillin of the first pediatric case of digestive microsporidiosis in a liver-kidney transplant. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* déc 2013;15(6):E250-259.
7. Godron A, Accoceberry I, Couret A, Llanas B, Harambat J. Intestinal microsporidiosis due to *Enterocytozoon bienewisi* in a pediatric kidney transplant recipient successfully treated with fumagillin. *Transplantation.* 27 oct 2013;96(8):e66-67.
8. Matos O, Lobo ML, Xiao L. Epidemiology of *Enterocytozoon bienewisi* Infection in Humans. *J Parasitol Res.* 2012;2012:981424.
9. Ndzi ES, Asonganyi T, Nkinin MB, Xiao L, Didier ES, Bowers LC, et al. Fast Technology Analysis Enables Identification of Species and Genotypes of Latent Microsporidia Infections in Healthy Native Cameroonians. *J Eukaryot Microbiol.* 2016;63(2):146-52.
10. Cotte L, Rabodonirina M, Chapuis F, Bailly F, Bissuel F, Raynal C, et al. Waterborne outbreak of intestinal microsporidiosis in persons with and without human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* déc 1999;180(6):2003-8.
11. Decraene V, Lebbad M, Botero-Kleiven S, Gustavsson AM, Löfdahl M. First reported foodborne outbreak associated with microsporidia, Sweden, October 2009. *Epidemiol Infect.* mars 2012;140(3):519-27.

12. Michlmayr D, Alves de Sousa L, Müller L, Jokelainen P, Ethelberg S, Vestergaard LS, et al. Incubation Period, Spore Shedding Duration, and Symptoms of *Enterocytozoon bieneusi* Genotype C Infection in a Foodborne Outbreak in Denmark, 2020. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 31 août 2022;75(3):468-75.
13. Moniot M, Nourrisson C, Faure C, Delbac F, Favennec L, Dalle F, et al. Assessment of a Multiplex PCR for the Simultaneous Diagnosis of Intestinal Cryptosporidiosis and Microsporidiosis: Epidemiologic Report from a French Prospective Study. *J Mol Diagn JMD*. avr 2021;23(4):417-23.
14. Menotti J, Cassinat B, Porcher R, Sarfati C, Derouin F, Molina JM. Development of a real-time polymerase-chain-reaction assay for quantitative detection of *Enterocytozoon bieneusi* DNA in stool specimens from immunocompromised patients with intestinal microsporidiosis. *J Infect Dis*. 1 mai 2003;187(9):1469-74.
15. Li W, Feng Y, Santin M. Host Specificity of *Enterocytozoon bieneusi* and Public Health Implications. *Trends Parasitol*. 1 juin 2019;35(6):436-51.
16. Anane S, Attouchi H. Microsporidiosis: epidemiology, clinical data and therapy. *Gastroenterol Clin Biol*. sept 2010;34(8-9):450-64.
17. VIDAL [Internet]. Tacrolimus : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tacrolimus-15314.html>
18. VIDAL [Internet]. Acide mycophénolique : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-mycophenolique-15771.html>
19. VIDAL [Internet]. Azathioprine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/azathioprine-469.html>
20. VIDAL [Internet]. Ciclosporine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ciclosporine-4024.html>
21. *Corticoides : Les points essentiels [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
22. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0310300.htm>
23. Champion L, Durrbach A, Lang P, Delahousse M, Chauvet C, Sarfati C, et al. Fumagillin for treatment of intestinal microsporidiosis in renal transplant recipients. *Am J Transplant Off*

J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. août 2010;10(8):1925-30.

24. Bukreyeva I, Angoulvant A, Bendib I, Gagnard JC, Bourhis JH, Dargère S, et al. Enterocytozoon bienewi Microsporidiosis in Stem Cell Transplant Recipients Treated with Fumagillin. Emerg Infect Dis. juin 2017;23(6):1039-41.

25. Maillard A, Scemla A, Laffy B, Mahloul N, Molina JM. Safety and efficacy of fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis. A French prospective cohort study. J Antimicrob Chemother. 19 janv 2021;76(2):487-94.

26. Le développement de la fumagilline aux HCL [Internet]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/le-developpement-de-la-fumagilline-aux-hcl>

27. VIDAL [Internet]. Albendazole : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/albendazole-3934.html>

28. Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. Korean J Parasitol. juin 2021;59(3):189-225.

29. Dumond C, Aulagnon F, Etienne I, Heng AE, Bougnoux ME, Favennec L, et al. Epidemiological and clinical study of microsporidiosis in French kidney transplant recipients from 2005 to 2019: TRANS-SPORE registry. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. oct 2021;23(5):e13708.

30. Groß U. Treatment of microsporidiosis including albendazole. Parasitol Res. 1 janv 2003;90(1):S14-8.

31. Bicart-Sée A, Massip P, Linas MD, Datry A. Successful Treatment with Nitazoxanide of Enterocytozoon bienewi Microsporidiosis in a Patient with AIDS. Antimicrob Agents Chemother. janv 2000;44(1):167-8.

32. Garrouste C, Poirier P, Uro-Coste C, Iriart X, Kamar N, Bonhomme J, et al. Fumagillin Shortage: How to Treat Enterocytozoon bienewi Microsporidiosis in Solid Organ Transplant Recipients in 2024? Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. 2024;37:13518.

33. Fitzpatrick DJ, Chaudhuri A, Gardiner BJ. Nitazoxanide for Enterocytozoon bienewi intestinal microsporidiosis. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. déc 2024;26(6):e14378.

BIBLIOGRAPHIE – PARTIE 2

1. Han B, Pan G, Weiss LM. Microsporidiosis in Humans. *Clin Microbiol Rev.* 15 déc 2021;34(4):e0001020.
2. Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis.* oct 2006;19(5):485-92.
3. Desportes I, Le Charpentier Y, Galian A, Bernard F, Cochand-Priollet B, Lavergne A, et al. Occurrence of a new microsporidan: *Enterocytozoon bienewi* n.g., n. sp., in the enterocytes of a human patient with AIDS. *J Protozool.* mai 1985;32(2):250-4.
4. Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: not just in AIDS patients. *Curr Opin Infect Dis.* oct 2011;24(5):490-5.
5. Dumortier J, Radenne S, Kamar N, Conti F, Abergel A, Coilly A, et al. Microsporidiosis after liver transplantation: A French nationwide retrospective study. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* août 2021;23(4):e13665.
6. Guerard A, Rabodonirina M, Cotte L, Liguory O, Piens MA, Daoud S, et al. Intestinal microsporidiosis occurring in two renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 15 sept 1999;68(5):699-707.
7. Garrouste C, Poirier P, Uro-Coste C, Iriart X, Kamar N, Bonhomme J, et al. Fumagillin Shortage: How to Treat *Enterocytozoon bienewi* Microsporidiosis in Solid Organ Transplant Recipients in 2024? *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2024;37:13518.
8. Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *Korean J Parasitol.* juin 2021;59(3):189-225.
9. Dumond C, Aulagnon F, Etienne I, Heng AE, Bougnoux ME, Favennec L, et al. Epidemiological and clinical study of microsporidiosis in French kidney transplant recipients from 2005 to 2019: TRANS-SPORE registry. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* oct 2021;23(5):e13708.
10. Fitzpatrick DJ, Chaudhuri A, Gardiner BJ. Nitazoxanide for *Enterocytozoon bienewi* intestinal microsporidiosis. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* déc 2024;26(6):e14378.
11. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, Chevret S, de Gouvello A, Gobert JG, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med.* 20 juin 2002;346(25):1963-9.
12. Nourrisson C, Lavergne RA, Moniot M, Morio F, Poirier P. *Enterocytozoon bienewi*, a human pathogen. *Emerg Microbes Infect.* 31 déc 2024;13(1):2406276.

13. Champion L, Durrbach A, Lang P, Delahousse M, Chauvet C, Sarfati C, et al. Fumagillin for treatment of intestinal microsporidiosis in renal transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2010;10(8):1925-30.
14. Maillard A, Scemla A, Laffy B, Mahloul N, Molina JM. Safety and efficacy of fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis. A French prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 19 janv 2021;76(2):487-94.
15. Desoubreaux G, Maakaroun-Vermesse Z, Lier C, Bailly E, Morio F, Labarthe F, et al. Successful treatment with fumagillin of the first pediatric case of digestive microsporidiosis in a liver-kidney transplant. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* déc 2013;15(6):E250-259.
16. Godron A, Accoceberry I, Couret A, Llanas B, Harambat J. Intestinal microsporidiosis due to *Enterocytozoon bienersi* in a pediatric kidney transplant recipient successfully treated with fumagillin. *Transplantation.* 27 oct 2013;96(8):e66-67.
17. Pirot F. Le développement de la fumagilline aux HCL [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/le-developpement-de-la-fumagilline-aux-hcl>
18. Moniot M, Nourrisson C, Faure C, Delbac F, Favennec L, Dalle F, et al. Assessment of a Multiplex PCR for the Simultaneous Diagnosis of Intestinal Cryptosporidiosis and Microsporidiosis: Epidemiologic Report from a French Prospective Study. *J Mol Diagn JMD.* avr 2021;23(4):417-23.

Conclusions

Ce travail a été divisé en deux parties, la première fait l'état des lieux de ce qui nous a amené à la seconde. En effet, les infections à *Enterocytozoon bieneusi* sont rares et affectent principalement les patients immunodéprimés. Elles se présentent principalement sous forme de diarrhées profuses et/ou chroniques. Elles peuvent être associées à d'autres manifestations digestives mais également à une déshydratation, une insuffisance rénale aiguë et une perte de poids. Dans les cas plus sévères, elles peuvent être responsables d'une dysfonction du greffon associée à des risques de rejet. Elles peuvent également être mortelles en l'absence de traitement adapté.

La fumagilline est un traitement anti parasitaire connu depuis les années 1950. Son efficacité pour le traitement des infections à *E. bieneusi* a été démontré chez les patients adultes. Néanmoins peu d'articles décrivent son utilisation dans des populations pédiatriques. La commercialisation du médicament a été interrompue, à la suite de difficultés d'approvisionnement en matières premières nécessaires à sa fabrication, en 2019. La plateforme hospitalo-universitaire FRIPHARM® (Hospices Civils de Lyon) a relancé sa fabrication en 2020, en développant une suspension orale huileuse de fumagilline, afin de traiter un patient pédiatrique transplanté hépatique, infecté par *E. bieneusi*, en échec thérapeutique. D'autres traitements (albendazole, nitazoxanide) sont disponibles mais semblent moins efficaces.

Dans cette seconde partie, nous décrivons une cohorte de 22 patients pédiatriques, sept traités par la solution orale de fumagilline de Fripharm®, six issus d'une revue de la littérature, et neuf cas historiques non reportés antérieurement.

Dans notre cohorte fumagilline Fripharm®, tous les patients étaient traités par immunosuppresseurs, majoritairement après une transplantation d'organe solide. L'infection survenait en moyenne à 2,75 ans post transplantation, et une immunosuppression importante (facteur de risque identifié) semblait commune aux patients chez qui cette donnée était disponible. Tous les patients consultaient pour des diarrhées chroniques et/ou profuses non fébriles, pouvant être associées à d'autres atteintes (perte de poids 43%, insuffisance rénale aiguë 28%, douleurs abdominales 28%). Trois patients sur cinq avaient été traités préalablement par nitazoxanide ou albendazole, sans succès durable. La fumagilline présentait

une efficacité importante, avec une guérison clinique de 6/7 patients (1 donnée manquante), à une posologie moyenne de 1,05 mg/kg/jour pendant 14 jours. Cependant une patiente (sur les six traités) conservait une PCR toujours positive dans les selles. Aucune rechute clinique n'a été observée. La tolérance du médicament dans notre cohorte était meilleure (42% d'effets indésirables) que celle retrouvée dans la littérature (100%). Les effets indésirables observés (hématotoxicité 28%, troubles digestifs 14%, perturbations du bilan hépatique 14%) étaient en revanche identiques et tous régressaient à distance de l'arrêt du traitement. Aucune perte de greffon ou décès n'ont été rapportés parmi les patients suivis dans notre cohorte.

Concernant les patients historiques, leurs caractéristiques étaient similaires à celles de notre cohorte. Il s'agissait de patients immunodéprimés, majoritairement après transplantation d'organe solide, consultant également pour des diarrhées chroniques, plus ou moins associées à d'autres atteintes (perte de poids, déshydratation, vomissements, douleurs abdominales). On relevait une perte de greffon rénal chez une patiente traitée par albendazole et métronidazole associée à une baisse de l'immunosuppression, mais jugée trop jeune pour recevoir de la fumagilline. La microsporidiose avait ensuite guéri sans autre traitement. Un second patient avait éliminé *E. bieneusi* en associant baisse des cibles d'immunosuppression à un traitement par nitazoxanide. Quatre autres patients avaient été traités par nitazoxanide ou albendazole en première intention avec un effet suspensif mais sans guérison. Sept patients (/9) ont été guéris après traitement par fumagilline (en moyenne 1,7 mg/kg/jour pendant 16 jours). A noter que trois d'entre eux ont nécessité une deuxième dose et une augmentation des posologies (en moyenne 2,3 mg/kg/jour). Aucune complication majeure n'avait été relevée en lien avec le traitement. Malgré le manque de données disponibles, l'efficacité et la tolérance de la fumagilline semblent similaires à celles observées dans notre cohorte.

Ainsi, nous présentons la première cohorte uniquement pédiatrique de patients immunodéprimés, majoritairement après transplantation d'organe solide, atteints de microsporidiose intestinale à *E. bieneusi*. Cette étude permet de confirmer l'efficacité très partielle des traitements comme l'albendazole et le nitazoxanide. Elle montre également une bonne efficacité de la fumagilline en pédiatrie, tant avec la nouvelle formulation (patients récents) qu'avec l'ancienne (patients de la littérature ou historiques non publiés), avec des effets indésirables identifiés (principalement hématologiques) et temporaires. Cette étude confirme que la fumagilline a une place en traitement de première intention dans les diarrhées

à *E. bieneusi*, en pédiatrie comme chez les adultes. La posologie d'1mg/kg/j en une ou plusieurs prises pendant 14 jours semble être une bonne base de départ.

Le Président de la thèse,

Jérôme DUMORTIER

Professeur Jérôme DUMORTIER
Hépatologie Transplantation Hépatique – Pédiatrie L
Hospices Civils de Lyon – 69632 LYON Cedex 03
1^{er} Floor – 69675 Lyon – 1^{er} étage – Hôpital
Tél. 04 72 11 21 11 – Fax 04 72 11 21 47



Vu :

**Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est**



Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 7 MARS 2025

Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Oscar FLAME

De l'intérêt de la fumagilline dans le traitement des diarrhées à *Enterocytozoon bieneusi* chez les enfants immunodéprimés.
Is fumagillin in Enterocytozoon bieneusi intestinal microsporidiosis in immunocompromised pediatric patients useful? A case serie with literature review.

Thèse d'exercice en médecine : Lyon 2025 – N°17

RESUME

Contexte : Les microsporidioses intestinales à *E. bieneusi* sont une des causes principales de diarrhées chroniques infectieuses chez les patients immunodéprimés. Le traitement par la fumagilline a déjà été décrit chez des populations adultes, mais peu d'études ont été réalisées sur son utilisation chez les patients pédiatriques. Nous présentons ici la plus grande cohorte de cas de microsporidioses en pédiatrie connue à ce jour.

Méthodes : Nous avons étudié rétrospectivement les patients pédiatriques traités par la fumagilline de Fripharm®. Parallèlement, nous avons réalisé une revue de la littérature des microsporidioses pédiatriques. Des cas historiques, non publiés, sont venus compléter nos données afin de comparer les résultats à ceux de la cohorte « Fripharm® ».

Résultats : Sept patients ont été traités avec la fumagilline de Fripharm®. Tous présentaient une diarrhée chronique. Trois d'entre eux avaient été traités auparavant, sans effet évident, avec du nitazoxanide (NTX) ou de l'albendazole (ABZ). Le diagnostic avait été établi par l'examen des selles. La fumagilline a été efficace dans 100% des cas avec une posologie moyenne de 1 mg/kg/jour pendant 14 jours. Une patiente a gardé une PCR des selles positive, tout en restant asymptomatique. Les effets indésirables, principalement hématologiques, digestifs et hépatiques, sont survenus dans 42% des cas, tous réversibles après la fin du traitement. Un patient a dû interrompre le traitement au 7^e jour, en raison d'une thrombopénie induite par la fumagilline, mais il a néanmoins été guéri. Les six patients de la revue de la littérature et les sept cas non publiés présentaient les mêmes caractéristiques cliniques que ceux de notre cohorte. Deux d'entre eux avaient été guéris sans utilisation de fumagilline mais avec diminution de leur thérapie immunosuppressive. Chez les autres, les traitements de type ABZ ou NTX avaient également été inefficaces. Seule la fumagilline avait permis une guérison. Les effets indésirables bien que fréquents (100% dans la littérature) étaient peu sévères et temporaires également.

Conclusion : La fumagilline semble être le traitement le plus efficace pour les microsporidioses intestinales à *E. bieneusi* chez l'enfant, comme chez l'adulte. La solution de Fripharm® semble donner des résultats similaires à ceux de la fumagilline historique.

ABSTRACT

Context: *E. bieneusi* intestinal microsporidiosis is a cause of chronic diarrhea, affecting immunocompromised patients. Fumagillin's use was already described in adult populations, but few studies about its interest in pediatric patients are available. We present here the largest cohort of pediatric microsporidiosis.

Methods: We conducted a retrospective cohort study of pediatric patients who had already been treated with Fripharm®'s fumagillin. At the same time, we analyzed literature of patients and unpublished cases of pediatric microsporidiosis to compare results.

Results: Seven patients were treated with Fripharm®'s fumagillin. All of them presented with chronic diarrhea. Three had been previously, and inefficiently, treated with nitazoxanide or albendazole. Diagnosis was made by stool sample examination. Fumagillin was effective in 100% cases with a mean dosage of 1 mg/kg/day for 14 days. One patient kept an asymptomatic positive stool PCR. Adverse events occurred in 42% cases, mainly hematologic, digestive and hepatic, all reversible after treatment end. One patient discontinued treatment at day 7, because of fumagillin induced thrombopenia, but was cured nonetheless. We studied six other patients in the literature review and seven unpublished cases. Those patients presented the same clinical characteristics than those in our cohort. Two of them were cured without the use of fumagillin but with the decrease of immunosuppressive therapy. When used in the other patients, fumagillin was effective in most of the cases, with no major adverse events.

Conclusion: Fumagillin seems to be the most efficient treatment for pediatric's *E. bieneusi* intestinal microsporidiosis infections, as it is in adults. Furthermore, Fripharm®'s formula seems to show similar results as historic fumagillin.

MOTS CLES : microsporidiose, *E. bieneusi*, diarrhées chroniques, fumagilline

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jérôme Dumortier

Membres : Monsieur le Professeur Étienne Javouhey, Monsieur le Professeur Noël Peretti, Madame la Docteure Meja Rabodonirina, Madame la Docteure Noémie Laverdure

DATE DE SOUTENANCE : 10 avril 2025