



PARASITOSSES INTESTINALES DE L'IMMUNODÉPRIMÉ

Congrès de la société Tunisienne de Pathologies Infectieuses
18-20 avril 2013 Tunis

Dr Bernard Castan
Unité Fonctionnelle d'Infectiologie Régionale. Ajaccio. France
bernard.castan@ch-ajaccio.fr

PARASITOSSES INTESSTINALES / IMMUNODÉPRESSION

- × Exclusion des parasitoses non strictement digestives ou sans impact clairement identifié de l'immunodépression sur l'histoire naturelle de l'infection:
- × Shistosomoses (*S mansoni* ou *japonicum*)
- × Oxyurose, ankylostomose, ascaridiose trichocephalose
- × Taeniase, cysticercose
- × Anisakiase, toxocarose
- × Trichinellose
- × Fasciolose
- × Filariose

NOUVEAUTES THERAPEUTIQUES

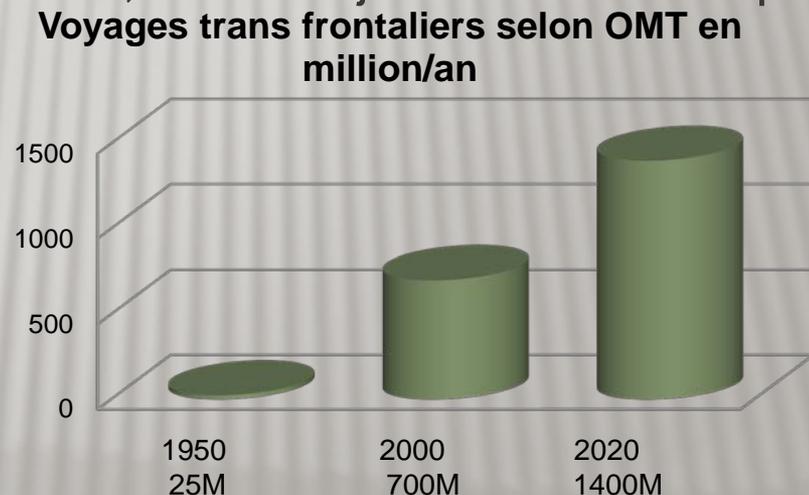
- × Pas d'évolution significative de l'arsenal et des stratégies thérapeutiques depuis 10 ans.
- × Peu de résistances documentées aux antihelminthiques (sauf ankylostomose, schistomose).
- × 4 familles de molécules permettent de gérer l'essentiel des parasitoses intestinales y compris chez l'immunodéprimé :
 - × Benzimidazolés (albendazole)
 - × Ivermectine (stromectol / mectizan)
 - × Praziquantel (biltricide)
 - × Triclobendazole (egaten)
- × Certaines protozooses justifient parfois le recours à d'autres molécules :
 - × Nitazoxanide, fumagilline, métronidazole, macrolides, paromomycine.

PLAN

- ✘ Mention spéciale pour *Strongyloides stercoralis*
- ✘ Parasitoses intestinales opportunistes:
 - Coccidies:
 - ✓ Cryptosporidiose
 - ✓ Isosporose
 - ✓ cyclosporose
 - Microsporidies:
 - Amoébose
 - Giardiose (ex lambliaose)

ÉPIDÉMIOLOGIE

- ✘ Fréquence des parasitoses intestinales: Ascariidose $\frac{1}{4}$ de la population mondiale; (O Bouchaud)
- ✘ Helminthiases et protozooses plus rares dans les pays industrialisés mais:
 - Voyageurs et expatriés (France 4,5M/an séjours en zone tropicale)
 - Migrants
 - Immunodéprimés
 - Enfants



STRONGYLOIDES STERCORALIS

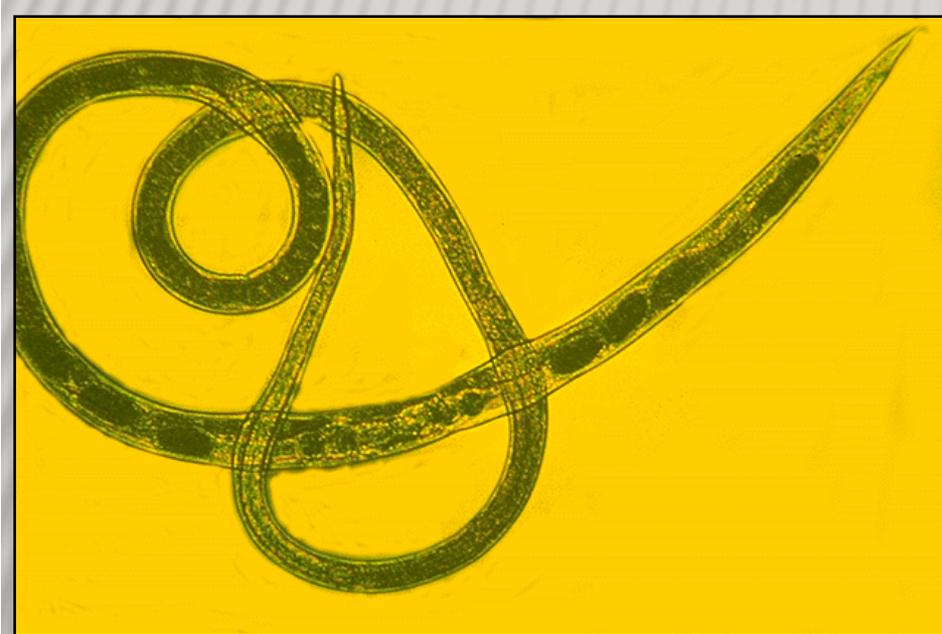
- × Découverte en 1876 en Cochinchine
- × Nématode famille des helminthiases
- × Parasite unique de l'homme
- × Cycle particulier d'autoinfestation
- × Dérégulation du cycle normal de reproduction conduisant chez l'ID au syndrome d'hyperinfection et de dissémination viscérale: Anguillulose maligne

Strongyloïdose

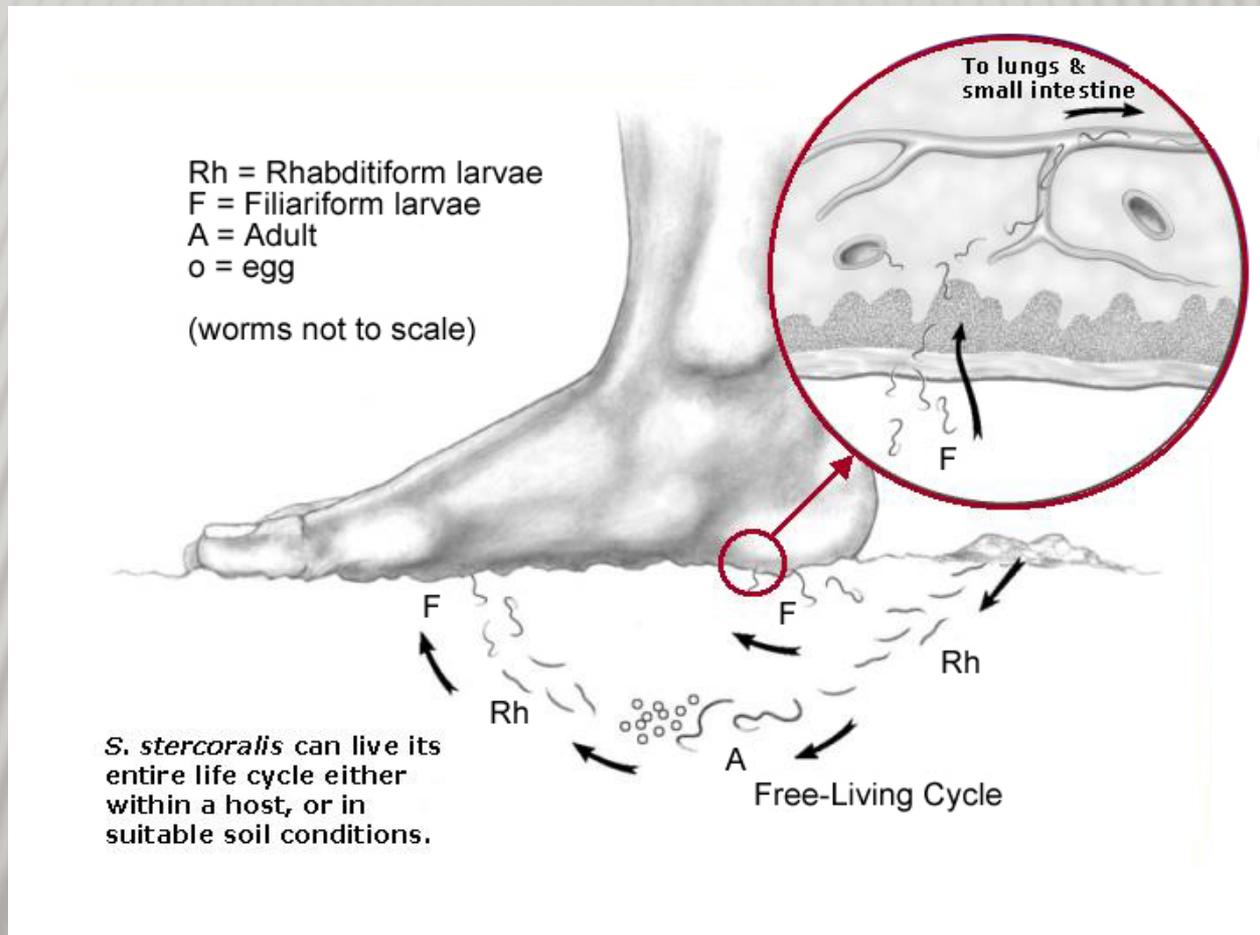
- *Strongyloides stercoralis*
- Némathelminthes (vers ronds)
- Taille 3 mm (femelle > male)

Femelle

Male



Contamination par voie transcutanée à partir de larves strongyloides ou filariformes puis dissémination par voie veino-lymphatiques



CYCLE:

PASSAGE TRANS-CUTANÉ
-> CIRCULATION SANGUINE, LYMPHATIQUE
-> VOIES AÉRIENNES -> TUBE DIGESTIF

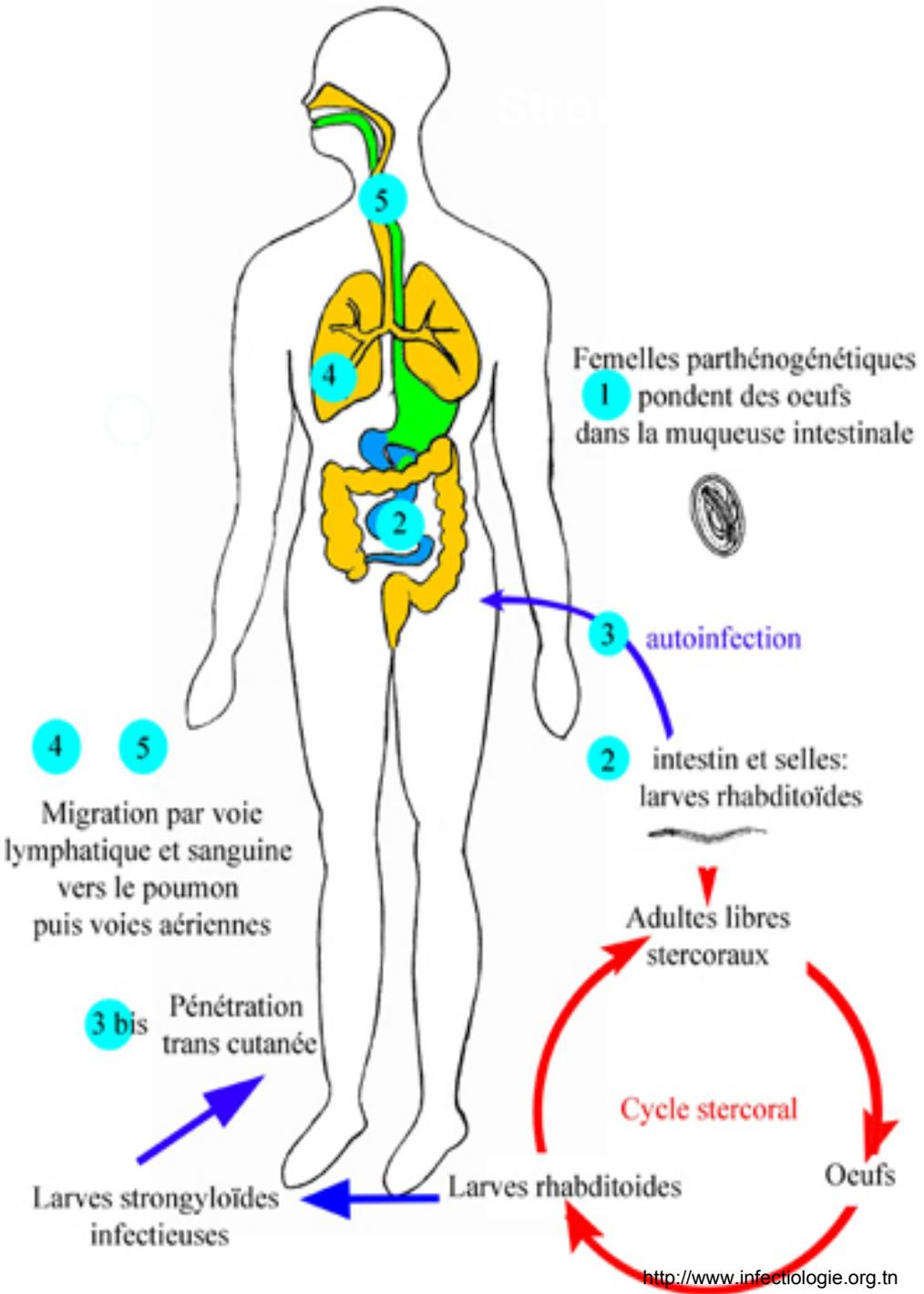
REPRODUCTION ASEXUÉE CHEZ L'HOMME
(FEMELLES PARTHÉNOGÉNÉTIQUES)

EXCRÉTION LARVES RHABDITOÏDES I (SELLES)

MATURATION DANS LE MILIEU EXTÉRIEUR
(CHAUD, HUMIDE -> MALADIE TROPICALE)
LARVES FILARIFORMES (VOIE EXTERNE)

PARFOIS MATURATION INTESTINALE EN
LARVES FILARIFORMES (VOIE INTERNE)

LONGÉVITÉ 'ILLIMITÉE'
HYPER-INFESTATION



SYMPTOMATOLOGIE POLYMORPHE CHEZ L'IMMUNOCOMPETENT

- × Portage chronique asymptomatique
- × Migration larvaire (syndrome de Löffler, prurit, toux, urticaire, hypereosinophilie)
- × Parasitisme intestinal
- × Larva currens strongyloïdienne

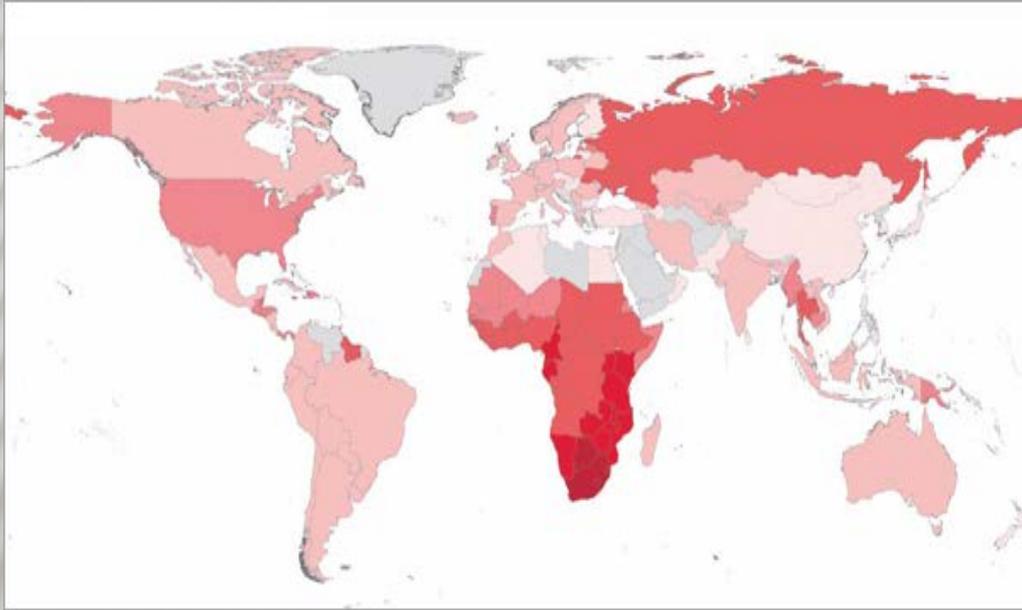


PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME D'HYPERINFECTION

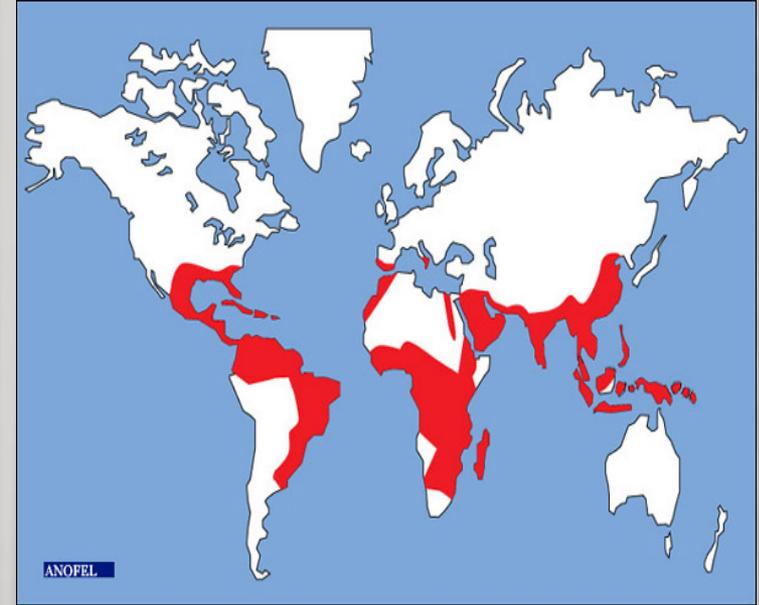
- ❑ Corrélation étroite avec l'immunosuppression à médiation cellulaire.
 - ✓ Déséquilibre de la balance Th1/Th2.
- ❑ Corticothérapie++++: (1,2)
 - ✓ Même récente (< 20 jours, à faible dose, 10 mg/jour 2 mois, à usage local (infiltrations, formes inhalées))
- ❑ Autres immunosuppresseurs:
 - ✓ Vincristine, mais pas ciclosporine (effet antihelminthes?). Peu de données sur anti-TNF.
- ❑ Hémopathies malignes (+/- corticothérapie)
- ❑ Dénutrition sévères
- ❑ Infection HTLV1++ (3)
- ❑ Mais pas HIV....

❑ (1) Fardet I, J Infect 54: 18-27; (2) Basile A, J Am Acad dermaol 63: 896-902; (3) Gotuzzo E, Am J Trop Med Hyg 60: 146-149

SIDA ET ANGUILLULOSE: UNE RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE SIMILAIRE



Source ONUSIDA global report 2010



Source ANOFEL

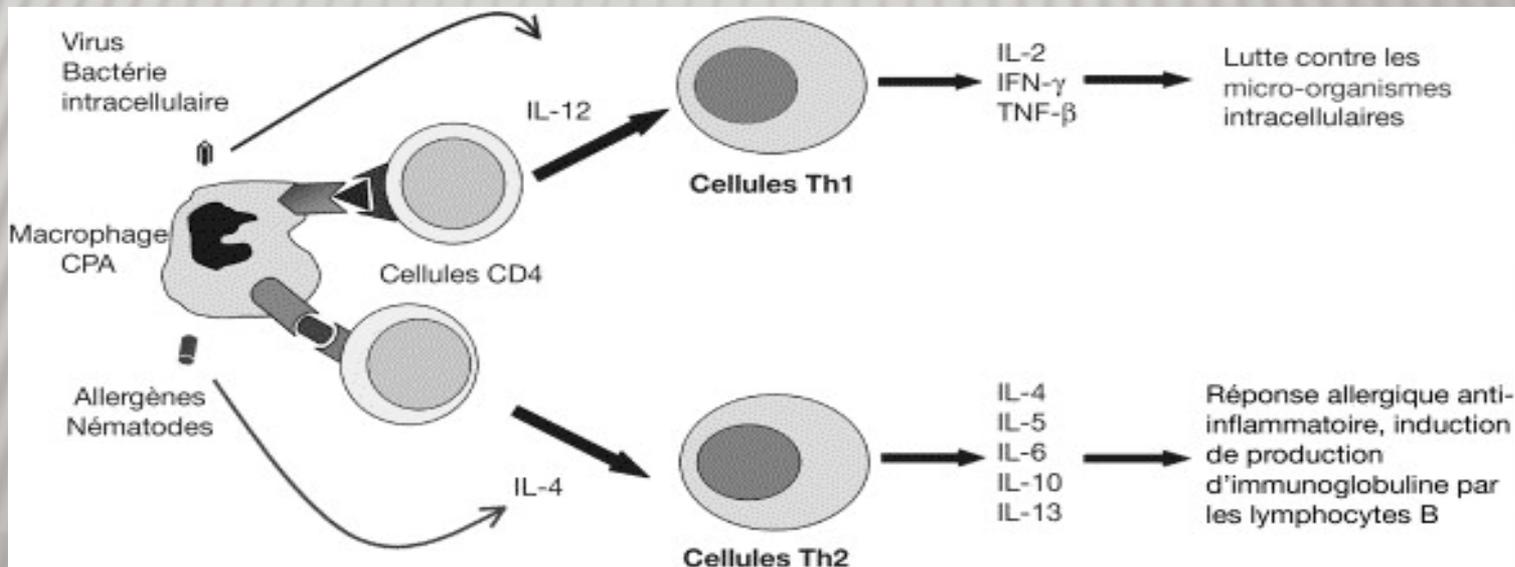
Retrait de la liste WHO/CDC des IO associées au SIDA en 1987

Petithory JC Lancet 1987 : 1; 146-149; Neto VA Am J Med 1989: 602-603

HIV ET ANGUILLULOSE DISSÉMINÉE

- × 40 cas publiés (la plupart associés à une corticothérapie)
- × L'infection VIH ne protège pas de la colonisation intestinale à *Strongyloides stercoralis*, au contraire:
- × Assefa S, Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. BMC Infect Dis 2009
- × Feitosa G, High prevalence of giardiasis and strongyloidiasis among HIV-infected patients in Bahia. Brazil J Infect Dis 2001
- × HIV vs HTLV: un bon modèle pour une analyse de la réponse immune anti helminthique.

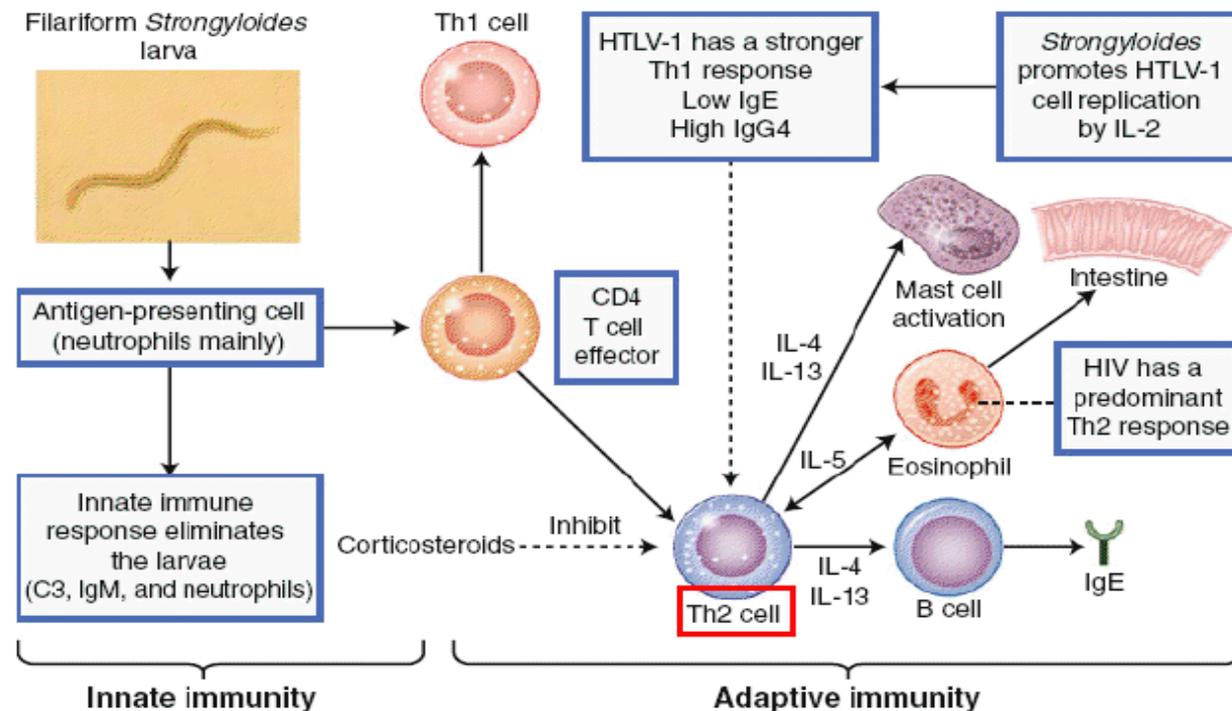
- × Th1: IFN γ , IL-2, IL-12, TNF α : réponse immune à médiation cellulaire
- × Th2: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13: réponse immune à médiation humorale
- × Infection HIV: déplétion CD4, baisse rapport CD4/CD8, baisse de la réponse Th1 sans altération Th2 (Th1 to Th2 cytokine shift during HIV infection. Klein AIDS 1997: 11;111-1118.



IMPORTANCE DE LA RÉPONSE TH2: INDUCTION PAR VIH ET INHIBITION HTLV

- × Réponse Th2 prépondérante au cours des infections systémiques à helminthes. (O. Siegel M PLoS Negl Trop Dis July 2012: 6.)
- × IL-4 et IL-5 stimulent la production d'IgE
- × Dégranulation mastocytaire: prévention de l'adhésion et invasion paroi intestinal, activation du péristaltisme
- × Sécrétion mucus par cellules caliciformes (globet cells and trapping effect)
- × IL-5:eosinophil colony stimulating factor. Rôle central dans la réponse immune innée et adaptative antiparasitaire.
- × Eosinophile: cellule présentatrice de l'Ag au contact de Strongyloides et production de cytokines de la voie Th2. (Padigel Infect Immun 2006.74,3232-3238)
- × HIV gp120: allergène stimulant la production d'IgE via IL-4, IL-13, B-cell growth factors.

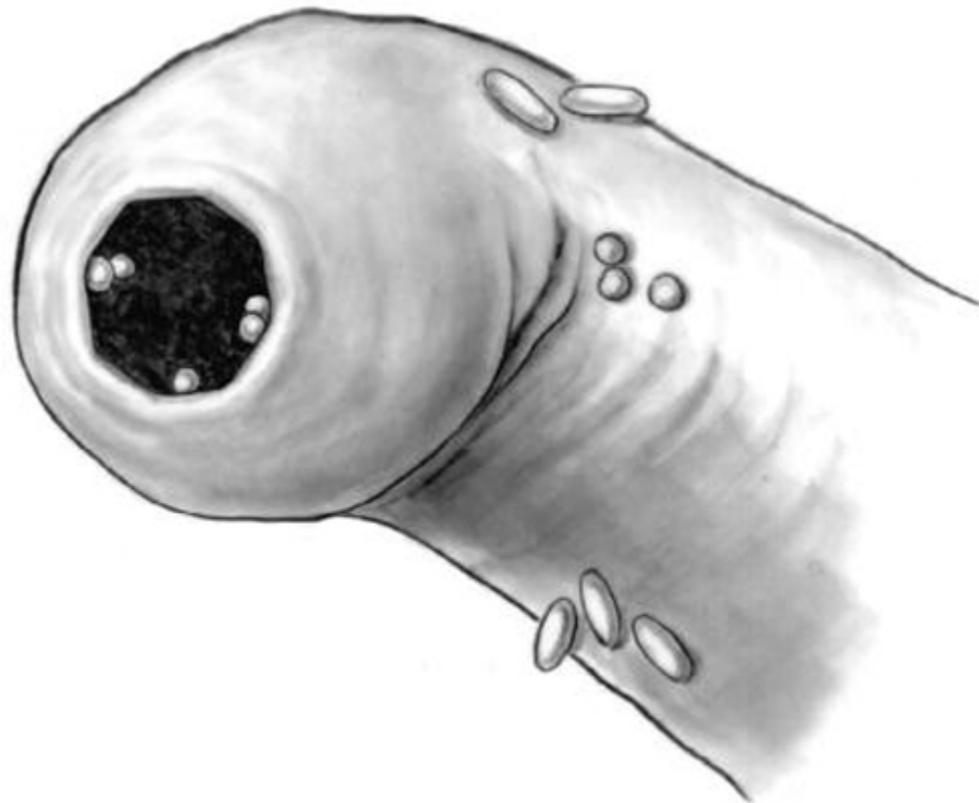
Réponses immunologiques



Marcos et al, Curr Infect Dis Rep, 2010

HYPERINFECTION

- × Symptomatologie relative à l'amplification de la migration larvaire
- × Pas toujours associée à l'ID
- × Définition quantitative: augmentation du nombre de larves dans le tractus digestif et pulmonaire en rapport avec une hyperactivation du cycle normal d'autoinfestation par *S stercoralis*
- × Complications: bactériémies



Disseminated strongyloidiasis and hyperinfection syndrome can present as bacteremia and/ or meningitis. Larvae penetrate the intestinal wall and are believed to entrain enteric bacteria such as *E. coli*, *Streptococcus*, and *Klebsiella* species.

SYNDROME D'HYPERINFECTION OU ANGUILLULOSE MALIGNE

- × Fièvre et frissons: rechercher une bactériémie
- × Hyper éosinophilie: meilleur pronostic
- × Manifestations :
 - × gastro-intestinales
 - × Cardio-pulmonaires
 - × Dermatologiques
 - × SNC
 - × Autres

DIAGNOSTIC

- × Sensibilité de la parasitologie des selles sur un prélèvement: 50% chez le patient symptomatique
- × Technique de Baermann
- × Sérologie peu spécifique, parfois peu sensible (HTLV, hémopathie), utile au screening avant corticothérapie.

TRAITEMENT

- × Thiabendazole Mintezol (1963) 25 mg/Kg 2 fois/j pendant 3 jours
- × Efficacité sur le portage 67-81% mais
- × EII fréquents: nausées troubles neuropsychiques
- × Mebendazole Vermox (faible biodisponibilité)
- × Albendazole (Zentel) 400 mg 2 fois/j 3 jours
- × Efficacité sur le portage: 38-45%
- × Ivermectine (Mectizan, stromectol)
- × Efficacité similaire au thiabendazole (1 étude randomisée) mais tolérance très supérieure
- × Quelques données dans l'hyperinfection

HYPERINFECTION

- × Poursuivre traitement jusqu'à disparition des symptômes et négativation des prélèvements (selles mais aussi expectorations et urines si +)
- × Au moins 2 semaines (cycle d'auto-infection)
- × Antibiothérapie probabiliste ou documentée (BGN)
- × Parfois antifongiques.
- × Plutôt Ivermectine, pas d'essais cliniques disponibles.
- × Isolement entérique (transmission interhumaine?)
- × Alléger l'immunosuppression?

PROPHYLAXIE PRIMAIRE ET SECONDAIRE

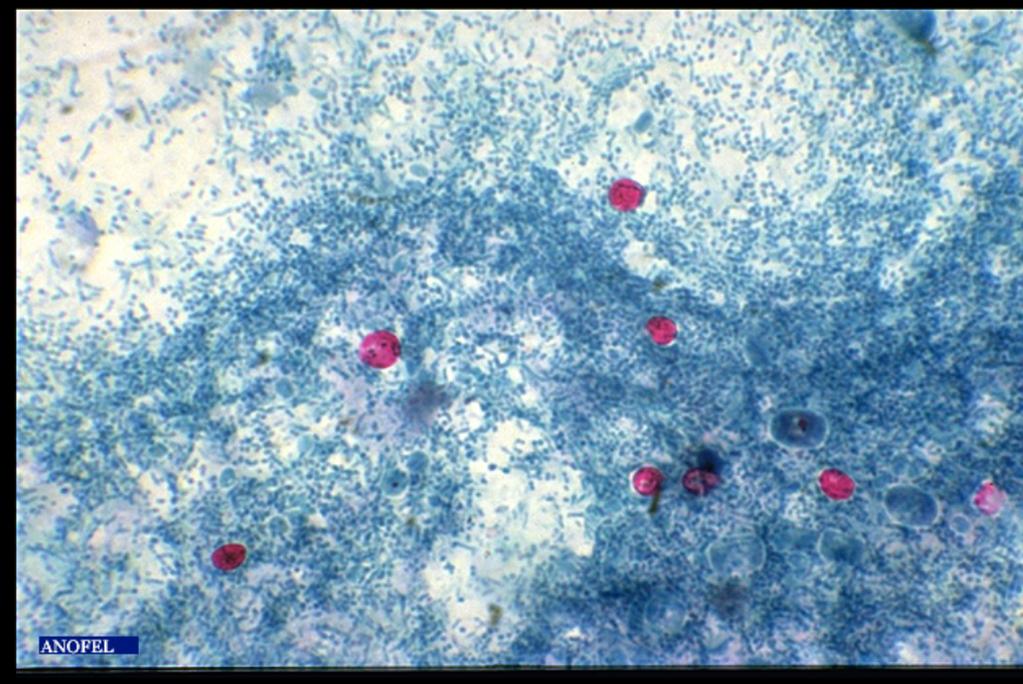
- × Screening +++
- × Corticothérapie: ATCD d'exposition et/ou sérologie positive: parasitologie selles (dépistage vs prophylaxie systématique)
- × Ivermectine 200 ug/Kg/j 2 jours à renouveler 2 semaines plus tard.
- × En prévention secondaire plutôt Ivermectine (profil de tolérance) 2 jours consécutifs tous les 14 jours.
- × Echecs d'éradication parasitaire lors de greffes d'organe (rein), réinfections en zone d'endémie.

CRYPTOSPORIDIOSE

- × 2 espèces principales chez l'homme, protozoaire, parasite des entérocytes
 - Cryptosporidium hominis*
 - Cryptosporidium parvum*
- × Ubiquitaire, ingestion d'oocystes
- × Prévalence corrélée au déficit immunitaire
> 20% si CD4 < 50/mm³, chez HIV+
- × Clinique monomorphe
diarrhée chronique hydrique profuse non sanglante
peu de signes généraux
parfois, cholangite voire pancréatite (réservoir de re-infection)
malabsorption, déshydratation => cachexie => décès

Cryptosporidies

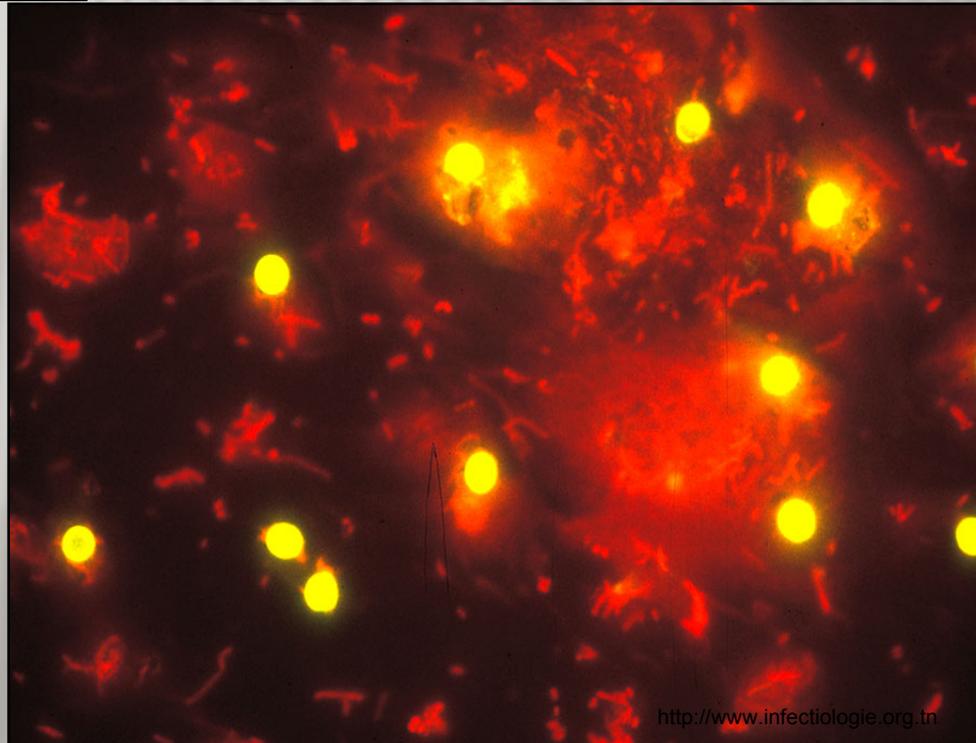
Coloration de Ziehl
Nielsen modifiée,
auramine, Giemsa
(levures vs
oocystes)



DIAGNOSTIC

Oocystes de cryptosporidium sp

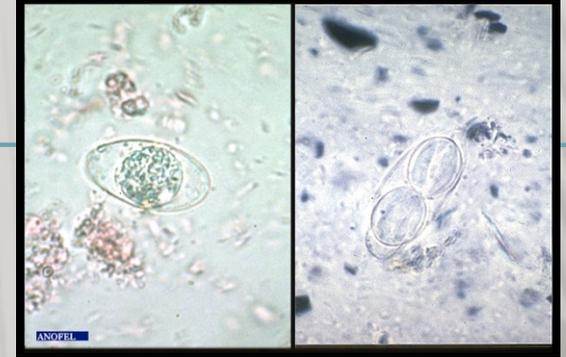
Immunofluorescence



TRAITEMENT CRYPTOSPORIDIOSE

- × Symptomatique:
Ré-hydratation – Compensation de la malabsorption
Anti-diarrhéiques moteurs (lopéramide) et anti-secrétoires
- × Spiramycine 2-3 g/j (EI à fortes doses 1,5g/8h IV)
- × Clarithromycine, azithromycine (intérêt prophylactique?)
- × Paromomycine Humagel, Humatin 1,5-2 g/j (réduction de la charge parasitaire)
- × Nitazoxanide (Cryptaz, Alinia) cp 500mg BID 3 jours chez IC, infection VIH: HAART+++

ISOSPOROSE

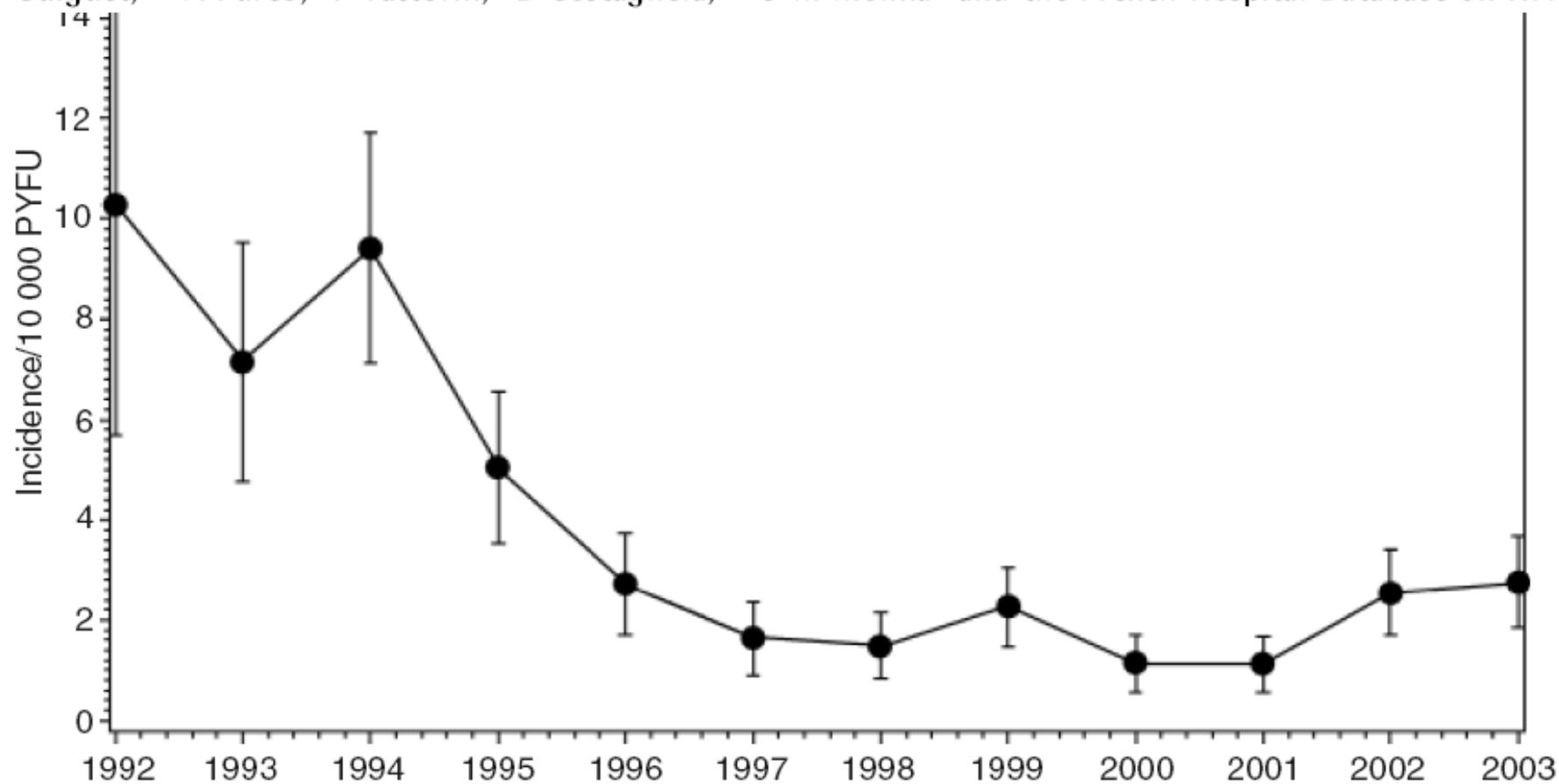


- × *Isospora belli*
- × Protozoaire coccidie opportuniste tropical, sub-tropical
- × Forme sporulée resistente dans le milieu extérieur
- × Transmission inter-humaine
- × Diarrhée hydrique
- × TMP-SMZ 160mg TMPD 4fois/j 10 jours (21 jours AIDS).
- × Allergie sulfamides, pyrimethamine 50-75 mg/j + acide folinique ou ciprofloxacine
- × Prophylaxie secondaire par Bactrim 3 fois/semaine
- × Nitazoxanide 500 mg x 2/j 7 jours

ORIGINAL RESEARCH

HIV-associated *Isospora belli* infection: incidence and risk factors in the French Hospital Database on HIV

M Guiguet,^{1,2} A Furco,³ P Tattevin,⁴ D Costagliola,^{1,2} J-M Molina³ and the French Hospital Database on HIV



CYCLOSPOROSE

- × Cyclospora cayetanensis
- × Zones tropicales
- × Tableau clinique de coccidiose
- × Très bonne efficacité du cotrimoxazole
- × Bactrim forte, 2 à 4/j x 7 à 10 j, puis prophylaxie Ilre
Alternative (allergie) : ciprofloxacine



MICROSPORIDIOSE

- × Enterocytozoon bienewsi, Encephalitozoon intestinalis
- × Parasites intracellulaires intestin grêle.
- × Contamination oro-fécale, inhalation? Excrétion urinaire
- × Formes disséminées (E bienewsi)
- × Identification de l'espèce par amplification ADN parasitaire PCR. Impact sur choix thérapeutique
- × Albendazole (zentel) 400 mg 2 fois/j (inactif sur E bienewsi)
- × Fumagilline (Flisint) 60 mg/j 14 jours; rechutes fréquentes et cytopénies

AMIBIASE

- × Entamoeba histolytica, protozoaire ubiquitaire++, portage asymptomatique fréquent 90%. Difficile à distinguer des nombreuses espèces non pathogènes: coli, dispar, hartmani, polecki...
- × Emission de selles au laboratoire et répétition des examens
- × Du simple portage au « toxic megacolon » et rectocolite aigue
- × Diagnostic différentiel en cas de syndrome dysentérique: shigellose
- × Corticothérapie et colite fulminante
- × Abscès amibien non corrélé à l'ID.
- × Metronidazole 2g /j 10 jours + tiliquinol Intetrix (amoebicide de contact) 2 gel 2 fois/j 10 jours (traitement complémentaire des formes kystiques)

GIARDIASE (LAMBLIASE)

- × Déficit primitif en IgA et déficit global en Ig
- × Formes fréquemment récidivantes
- × Diarrhée chronique
- × Echecs thérapeutiques sous metronidazole.

POUR LA PRATIQUE

- × Diarrhée chronique de l'ID
 - × Bilan étiologique Crypto/micro/iso/cyclosporose ET protozooses
 - × TRT probabiliste de 1^{ère} ligne: metronidazole et/ou cotrimoxazole
 - × 2^{ème} ligne nitazoxanide
 - × 3^{ème} ligne macrolides Fluoroquinolones.
-
- × Parasitose et ID: pensez à l'anguillulose.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

