

Parasitoses digestives de l'immunodéprimé

4 mai 2007

Marie-Elisabeth Bougnoux
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie,
service de microbiologie,
Hôpital Necker Enfants-Malades

Parasitoses digestives de l'immunodéprimé

- Parasitoses émergentes dues à 4 Protozaires intestinaux intracellulaires à transmission principalement hydrique
 - Cryptosporidiose
 - Isosporose
 - Cyclosporose
 - Microsporidioses
- } Coccidioses intestinales
- Helminthiase
 - Anguillulose
 - Strongyloides stercoralis* : seul helminthe responsable d'infections disséminées chez les patients immunodéprimés.

APICOMPLEXA

- **Coccidies intestinales** ⇨
 - *Cryptosporidium* sp. (Cryptosporidiose)
 - *Isospora belli* (Isosporose)
 - *Cyclospora cayetanensis* (Cyclosporose)
- ***Toxoplasma gondii*** ⇨ **Toxoplasmose**
- ***Plasmodium* sp.** ⇨ **Paludisme**
- ***Babesia* sp.** ⇨ **Babésiose**

Prévalence *Cryptosporidium* sp.
période 1985-1995

- dissociation *Pays en développement* / Pays Industrialisés
→ dissociation VIH+/VIH-

	diarrhée	asymptomatique
<i>Pays en développement</i>		
VIH-	6,1%	1,5%
VIH+	24%	5%
<i>Pays industrialisés</i>		
VIH-	2,1%	0,15,%
VIH+	13,8%	0,3%

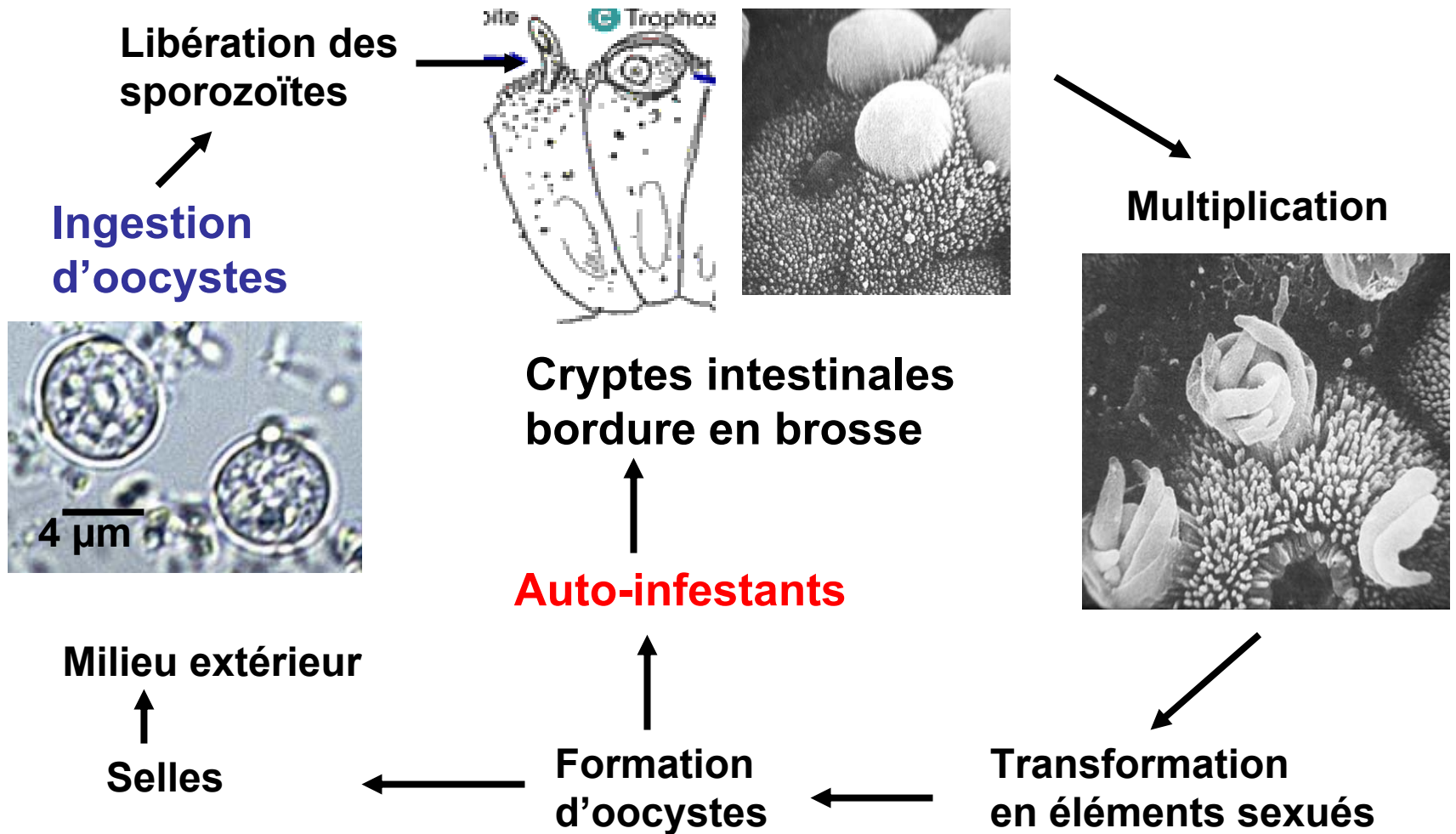
Collectif de 52 études pays en développement et 48 études pays industrialisés
1985-1995)

Cryptosporidiose et Immunodépression

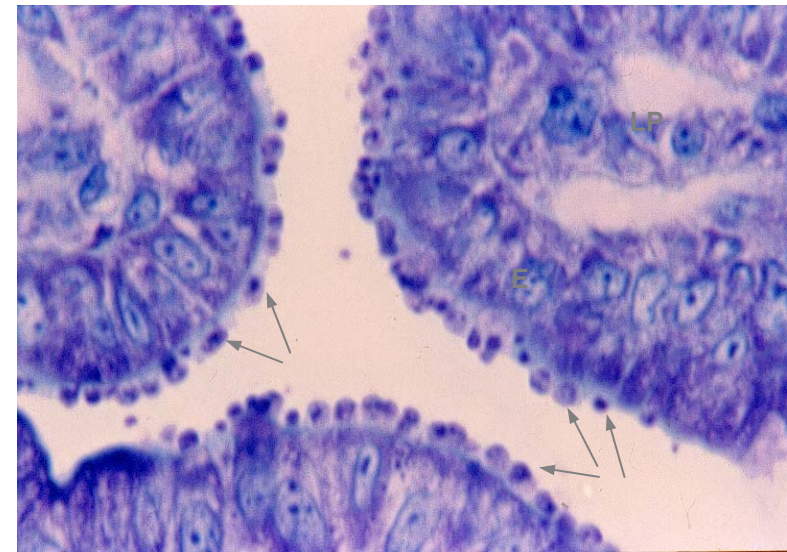
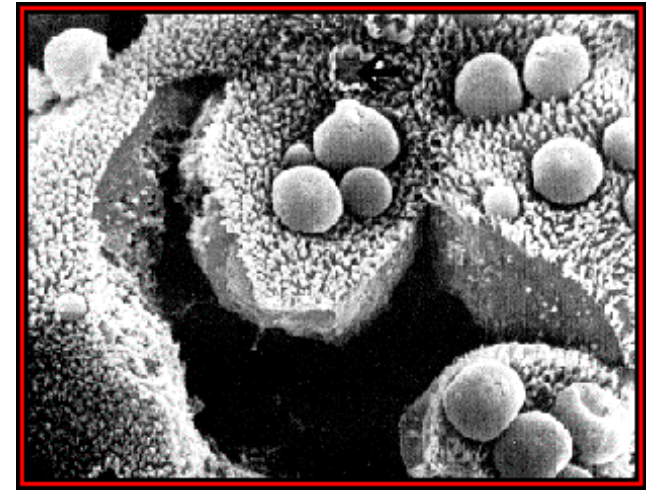
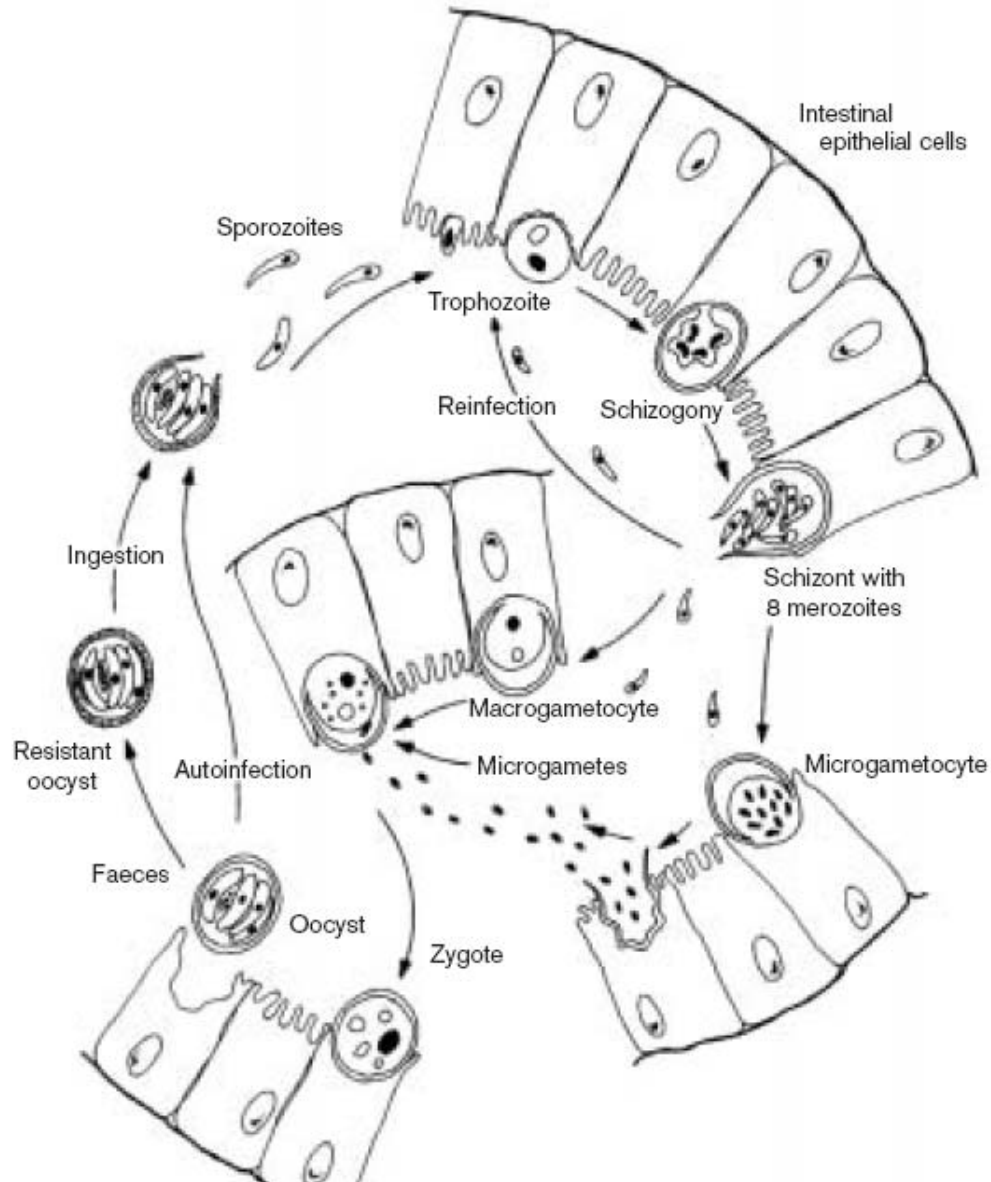
Le parasite et la maladie humaine en 5 points

- Cycle cellulaire complexe, complet chez l'homme
- 14 espèces de *Cryptosporidium* sp.
→ 6 peuvent infecter l'homme
- Pouvoir infectant des oocystes : variable selon les isolats → doses infectantes [9 - 1000]
- Excrétion des oocystes coïncide avec les symptômes
- Histoire naturelle de la maladie : différente chez les patients immunodéprimés et immunocompétents

Cryptosporidiose à *Cryptosporidium* sp.



Situation unique du parasite : intracellulaire et extracytoplasmique logé dans une vacuole parasitophore



14 espèces de *Cryptosporidium* sp. 6 infestantes pour l'homme

<i>Cryptosporidium</i> species	Host
→ <i>C. parvum</i>	Mammals
→ <i>C. hominis</i>	Humans, primarily
→ <i>C. muris</i>	mammals
→ <i>C. andersoni</i>	Bovines, Bactrian camel
→ <i>C. felis</i>	Felids
→ <i>C. canis</i>	Canids, humans
→ <i>C. suis</i>	Pigs
<i>C. wrairi</i>	Guinea pigs
<i>C. baileyi</i>	Gallinaceous birds
<i>C. galli</i>	Chicken, finches
→ <i>C. meleagridis</i>	Turkeys
<i>C. serpentis</i>	Snakes, lizards
<i>C. saurophilum</i>	Lizards
<i>C. molnari</i>	Sea bream, sea bass

Mode de contamination chez l'homme

- Ingestion d'oocystes sporulés
(forme infectante éliminée directement dans les selles de l'hôte)
 - Transmission hydrique +++(eau réservoir)
 - Transmission alimentaire
 - Transmission interhumaine possible, milieu urbain et ds les collectivités (crèches, épidémies hospitalières)
- Dose infectante faible (10 à 100 oocystes)
- Absence de corrélation entre inoculum et sévérité de la maladie
- Incubation 5-21 jours

Cryptosporidium sp.: des épidémies liées à l'eau

Année	pays	Nbre de cas	commentaires
1984	Texas (USA)		1ers cas documentés
1993	Milwaukee (USA)	840 000 consommateurs 403 000 cas 4400 hospitalisations 69 décès	Modification du procédé de traitement des eaux (filtration)
1992-95	GB	14 épidémies détectées	
2001	France	480 cas	Contamination du réseau de distribution

Facteurs de risque

- SIDA ($CD4 < 100/mm^3$)
- Autres anomalies acquises des lymphocytes T
- Hypogammaglobulinémies congénitales
- SCID
- Transplantation d'organes

Facteurs de risque supplémentaires

- Voyages en zone de forte prévalence
- Professions exposées : vétérinaires et professions en contact direct avec les animaux

Histoire naturelle

- **Sujet immunocompétent (diagnostic rarement fait)**

- incubation : 5-20 jours
- diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, fièvre
- Chez l'enfant: perte de poids déshydratation
- durée : 2 - 3 semaines
- formes atténuées ou asymptomatiques
- Guérison spontanée
- Excrétion d'oocystes pendant plusieurs semaines

- **Sujet immunodéprimé**

- diarrhée aqueuse cholériforme (10-20 selles/j), chronique
- ⇒ **déshydratation, IR, hypokaliémie, amaigrissement rapide**
- ⇒ -douleurs abdominales hautes
- anorexie, nausées, vomissements, fébricule

Chez l'immunodéprimé

- **Localisation digestive:** (estomac → rectum)

Diarrhée liquide cholériforme non sanglante

Perte de poids cachexie

- **Localisation biliaire:**

cholécystite alithiasique et cholangite sclérosante

- **Localisation pulmonaire:**

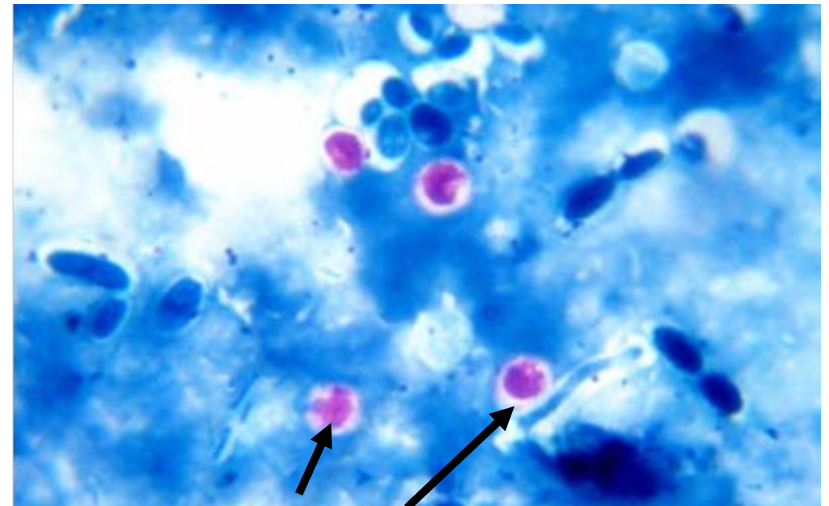
Pneumopathies interstitielle au cours des infections digestives massives par contiguïté

Diagnostic Biologique

Diagnostic (selles biopsies intestinales, LBA)

Recherche spécifique à préciser +++

- EXAMEN DIRECT:
Ne permet pas le diagnostic d'espèce
- Colorations
→ Ziehl-Nielsen
→ Auramine
- Oocystes 5-8 μm



Oocystes *Cryptosporidium* sp.
Coloration de Ziehl-Nielsen

Diagnostic Moléculaire

- Cibles des PCR :
 - région Hsp 70 : spécifique de *C. parvum*
 - région hypervariable du gène de l'ARN r 18 S: communes à toutes les espèces de *Cryptosporidium*
- Sensibilité PCR : 1000 Oocystes /g de selles

Le Génométypage

- **Principe:** séquençage région hypervariable du gene codant pour la région 18S de l'ARNr
- **Intérêt:**
 - données épidémiologiques
 - association de deux espèces
 - étiologie: même niche écologique
- ***C. hominis*** (génométype 1) spécifique de l'homme: réservoir humain.
- ***C. parvum*** (génométype 2) transmis par les animaux, exceptionnellement transmis par l'homme: réservoir animal.

Approches thérapeutiques

- Réduire l'exposition et l'auto-infection +++
→ Procédures d'inactivation physique actives sur les oocystes de *Cryptosporidium* sont :
 - UV
 - la température > 72,4°C pendant une minute ou > 64,2°C pendant 5 minutes, la pasteurisation
 - congélation à moins 70°C pendant une heure
 - dessiccation.
- Reconstitution immunitaire ++++
- Traitement antiparasitaire

Molécules évaluées

- **Macrolides**

azythromycine, spiramycine, clarithromycine, roxythromycine

→ Azythromycine : efficacité rapportée (C°biliaire), mais résultats controversés

- **Aminoside de contact**

→ paromomycine (HUMATIN®), per os. 500 mg X 4/ jrs (7-14 jrs)
puis 500 mg X 2/ jrs traitement au long cours.

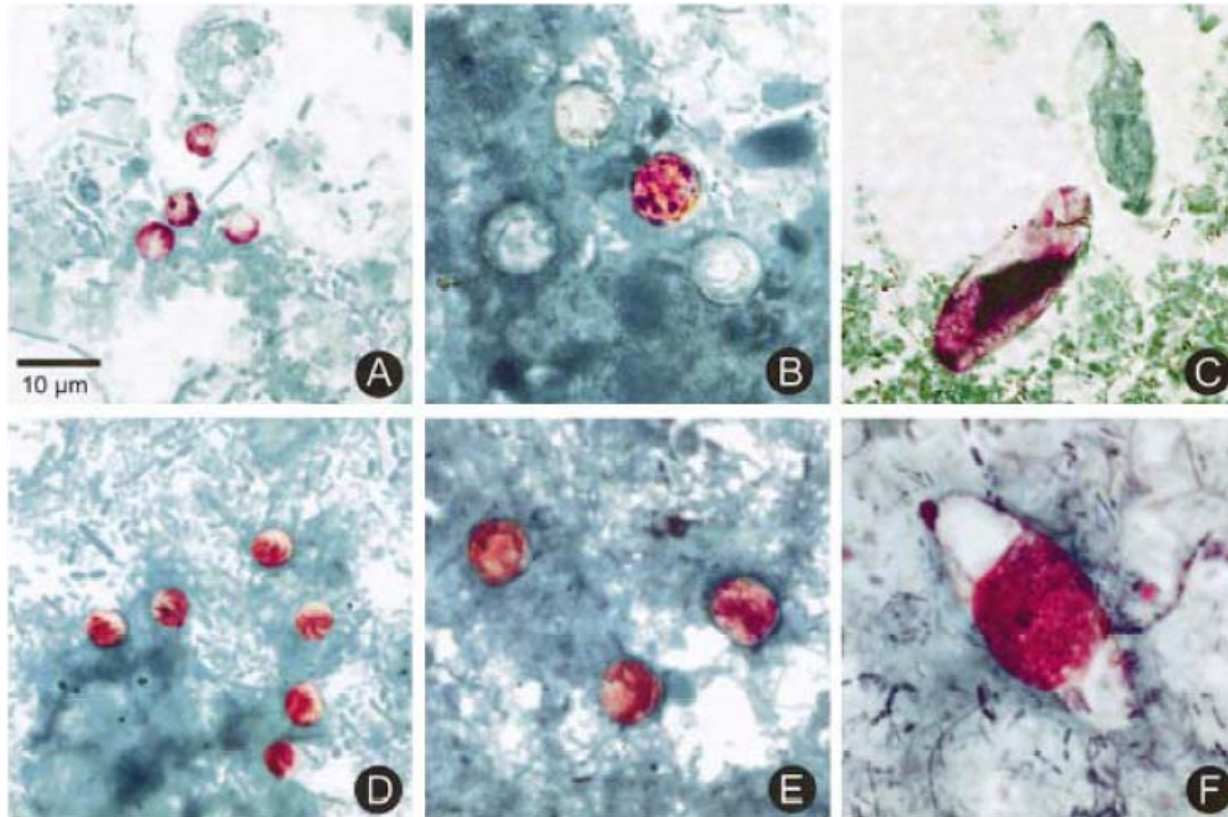
(Fichtenbaum C. et al. , CID 1993; Paramomycine vs placebo, pts SIDA. White A., JID 1994; Hoepelman A., JAC 1996) mais résultats controversés Hewitt R. et al., CID 2000

- **Antiparasitaire de synthèse**

→ Nitazoxanide (CRYPTAZ®) 1 à 2 g par jour (ATU)

Nitazoxanide

- **Administration orale : hydrolyse rapide**
- **Principe actif tizozanide**
- **Efficacité → études cliniques**
 - **→ 200 mg/j X 3 jrs (Bailey J. et al, Ann Pharmacother 2004)**
 - Pts non HIV : réponse clinique et parasito 80% et 70%
 - Pts HIV+ : pas différence placebo
 - **→ 1 à 2 g/j, 2 prise vs placebo. Rossignol et al., JID 2001**
 - Pts HIV+: Réponse parasito : 63% à 67%
 - **Réponse clinique variable : degré ID et durée tt**
- **Etudes cliniques nécessaires pour valider doses/durée (dose toxique 4g/j)**
- **(CRYPTAZ®) 500MG X2/ j (ATU nominative) à administrer avec repas**



**A) Cryptosporidium; B) Cyclospora; C) Isospora :Color.ZiehlModifiée
D) E) F) les mêmes , Coloration Safranine à chaud**

Cyclospora

- Protozoaire intra-cellulaire : épithélium du grêle
- Découverte récente (Nouv.Guinée 1979, Pérou 1990)
 - 1ère description «Cryptosporidium géant»
- diarrhée prolongée (> 15j) très répandu
- diarrhée du voyageur
- Sensible au Bactrim

Coccidiose mal connue et sous estimée

- Cycle complexe, mal connu
Les oocystes excrétés sont non infectants
sporulation dans l'environnement pour devenir infestants +++ (pas de transmission interhumaine)
- Strictement humain ?
Enfants 1.5 –9 ans = 5 x plus touchés que adultes
susceptibilité accrue des patients infectés par le VIH
Nombreux porteurs asymptomatiques présumés / probables
- Ubiquiste : pays tropicaux et tempérés
Préval élevée en zone tropicale: sauf Afrique! !
- Transmission par eau ou aliments:
 - eau du robinet: parasite résiste aux procédés usuels de traitement de l'eau (chloration)
 - oocystes présents également dans les rivières et lacs
 - aliments : framboises et basilic ++

Clinique

- Incubation 1 semaine (voyageurs)
- Diarrhée aqueuse, pouvant être sévère (cholériforme)
- Tableau de gastro-entérite
 - douleurs abdo, vomissements, myalgies, malaise,
 - état subfébrile
- Durée prolongée 2 –12 semaines + + + +
- Très sensible au Bactrim forte X2/j, X 7 jours
- Récurrences possibles

Le problème épineux du diagnostic

- Émission de coccidies transitoire et en petit nombre
- Confusion morphologique entre les ≠coccidies
- Diagnostic mal connu
- Colorations spéciales: Ziehl modifié, Kinyoun, Safranine
- Techniques de fluorescence
- Pas Kits commercialisés
- PCR en évaluation

Cyclospora: Inconnues

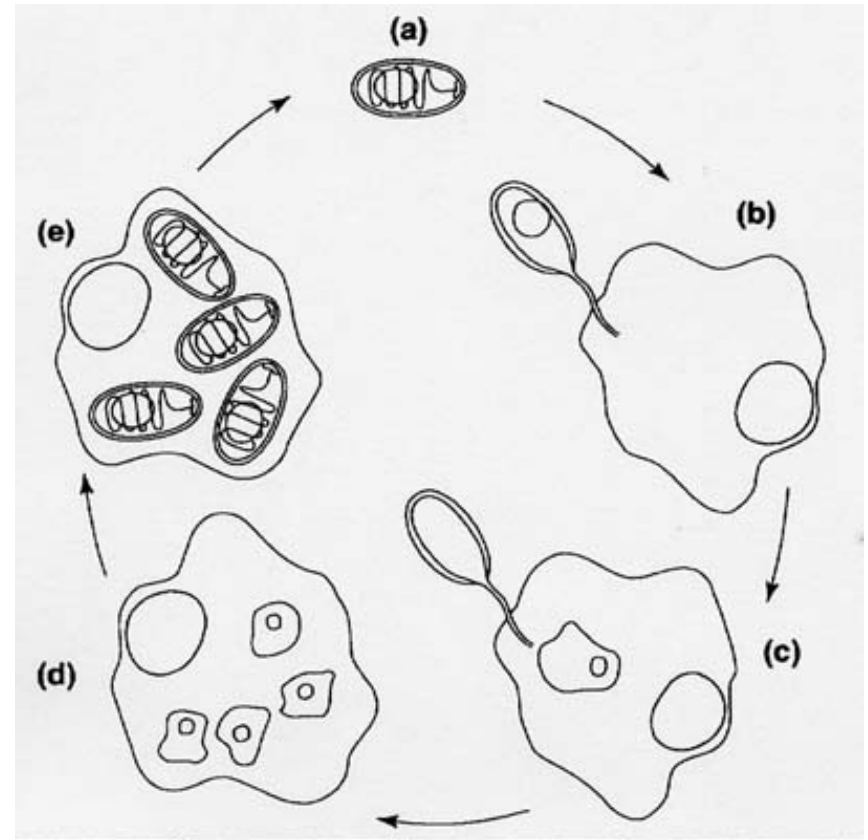
1. Cycle complet ?
2. Distribution/survie dans la nature ?
3. Transmission à l'homme :
 - source initiale : eau ? animal (primates, canard) ?
 - dose infectante ? (inoculum)
 - très peu d'aliments contiennent oocystes : biais ?
4. Absence de culture, maintient en labo, modèle animal
5. Relation charge en oocystes et symptômes ?
6. Pourquoi l'Afrique est elle épargnée ?

Les Microsporidies

- Eucaryotes dépourvus de mitochondries
- > 1000 espèces,
- Seules quelques espèces sont parasites de l'homme :
Enterocytozoon bienewisi, *Encephalitozoon intestinalis* et *Encephalitozoon hellem*.
- - *Enterocytozoon bienewisi*
première description 1985 : patient infecté VIH +
localisation : intestin grêle et épithélium des voies biliaires.
→ espèce la plus fréquemment rencontrée chez l'homme
 - *Encephalitozoon intestinalis*
parasite des entérocytes et capable d'infecter d'autres muqueuses: → arbre urinaire et voies aériennes supérieures.

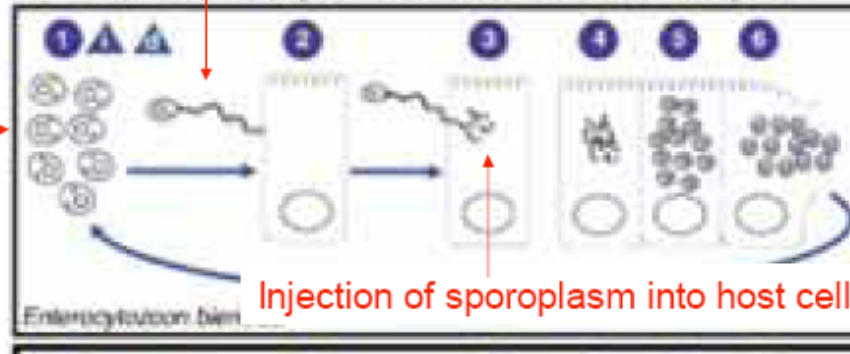
Cycle

- Le parasite se multiplie dans les **cellules entérocytaires** avec une phase mérogonique (multiplication asexuée) puis une phase sporogonique conduisant à la formation de spores, dont la taille est comprise entre 1 et 3 microns suivant les espèces. Les spores sont éliminées avec les selles ou les urines suivant les espèces, et disséminées dans le milieu extérieur.
- Les spores infectent les cellules par un **mécanisme très original**, consistant à « injecter » le matériel nucléaire qu'ils contiennent à travers un filament qui perfore la paroi de la cellule. Une fois à l'intérieur de la cellule, la multiplication parasitaire conduit à une invasion progressive de son cytoplasme puis à la formation de nouvelles spores.



Extrusion of polar tubule into host cell

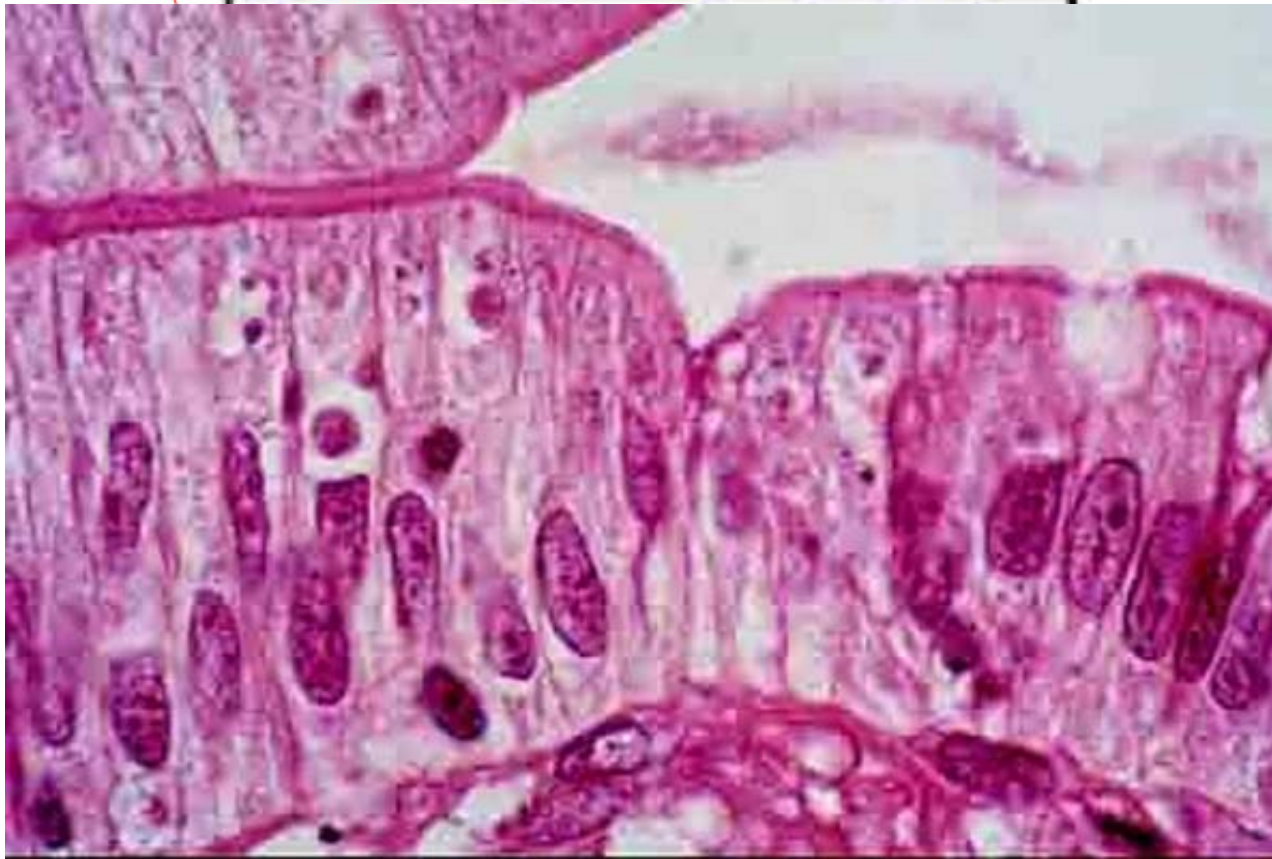
Intracellular development of *E. bieneusi* and *E. intestinalis* spores.



Resistant infective spores

Injection of sporoplasm into host cell

Host cell membrane disruption and release of mature spores



Modalités de contamination et épidémiologie

- Contamination

- voie digestive → ingestion de spores contenues dans l'eau ou les aliments.
- interhumaine directe probable.

- parasitoses cosmopolites

- touchant principalement les patients infectés par le VIH et dont le taux de CD4 est très bas (<50/mm³).
- Des cas de microsporidioses sévères sont observés chez d'autres patients immunodéprimés : greffés de moelle, transplantés d'organe.

Diagnostic Biologique

- Mise en évidence des spores dans les prélèvements biologiques.
 - ovoïdes : 1 à 3 microns suivant les espèces.
 - techniques de coloration :
 - fluorescent (Uvitex 2b) colorant spécifiquement la paroi des spores
 - trichrome : spores en rose.
 - L'examen microscopique ne permet pas de distinguer les différentes espèces
- **identification de l'espèce** : basée sur l'amplification d'ADN parasite par PCR spécifique. Il est important de différencier *Enterocytozoon bienewisi* et *Encephalitozoon* car le choix du traitement est dépendant de l'espèce.

Traitement

- infections dues à *Encephalitozoon*
→ **Albendazole** : efficace et bien toléré.
- infections à *Enterocytozoon bienewisi*
→ **fumagiline** : toxicité hématologique (thrombopénie).
- **Rechutes fréquentes** après l'arrêt du traitement
→ chez les patients VIH+, la reconstitution immunitaire apportée par les traitements anti-rétroviraux permet de réduire considérablement le risque de rechute.
- pas de chimioprophylaxie des microsporidioses.
- **prévention** : règles hygiéno-diététiques visant à limiter le risque de contamination interhumaine ou celui de contamination par des aliments pouvant faire l'objet d'une contamination fécale.

Isosporose

- *Isospora belli*
- très largement répandue en **zone tropicale**
→ Amérique centrale et du sud, Afrique, sud-est asiatique.
- **Prévalence variable**, mais peut atteindre plus de 10% chez les patients infectés par le VIH dans des zones de très faible niveau d'hygiène.
- **Contamination** : ingestion oocystes sporulés contenus dans l'eau ou des aliments contaminés
- **Sujets immunocompétents**
→ diarrhée muqueuse accompagnée parfois d'une fièvre, de nausées et de vomissements.
- **Patients immunodéprimés** et en particulier les sujets infectés par le VIH
→ diarrhée sévère, malabsorption et déshydratation.
L'évolution vers la chronicité et rechutes après traitement fréquentes

Traitement

- **trimetoprim/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole)** : efficace chez les sujets immunocompétents mais les rechutes sont fréquentes chez les malades immunodéprimés.
- ciprofloxacine alternative thérapeutique en cas d'échec au traitement par le cotrimoxazole.
- pas de chimioprophylaxie.
- **prévention individuelle** : mesures hygiéno-diététiques visant à réduire le risque de contamination

Cas clinique

Une femme congolaise âgée de 44 ans, vivant en France depuis 6 mois, est hospitalisée pour une diarrhée cholériforme, associée à des douleurs abdominales, des vomissements et une fièvre.

Antécédents: zona intercostal, il y a 2 ans.

vomissements sanglants, apparus il y a quelques semaines

Examen clinique

- malade est amaigrie (38 kg pour 1m 60), déshydratée. T : 38,2°C.
- présence de nodules violacés au niveau de la plante, des orteils et du dos du pied gauche et un vaste placard fait d'un conglomérat de nodules à la face interne de la cuisse gauche, d'où part un cordon lymphangitique. Le membre inférieur gauche est le siège d'un œdème élastique, chaud, douloureux, ne prenant pas le godet.

- L'examen de la cavité buccale montre deux nodules angiomateux de la voûte palatine et un muguet. Le reste de l'examen clinique est sans anomalie, en dehors d'adénopathies inguinales.

La malade présente un Sarcome de Kaposi et une Candidose oropharyngée qui sont de diagnostic clinique évident. La sérologie VIH1 est positive.

Endoscopie digestive haute montre :

une extension de la candidose à l'œsophage, la présence de nodules vineux du fundus et de l'antrum gastrique de 5 mm de diamètre, dont certains sont érodés en surface. Ces nodules sont dus au Sarcome de Kaposi. Au cours de l'endoscopie, un lavage aspiration duodénal et des biopsies duodénales sont pratiqués qui permettent la mise en évidence du parasite cause de la diarrhée aqueuse.

Questions Cas clinique

1. Quel est le parasite en cause ?
2. Quels sont les autres germes, causes de diarrhées aqueuses au cours du sida ?
3. Quels examens complémentaires apportent le diagnostic de certitude ?
4. Quels traitements allez-vous prescrire ?