

SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ACTUELLE DES PARASITOSE INTESTINALES DE L'IMMUNODÉPRIMÉ

Aïda Bouratbine

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie

Laboratoire de recherche « Parasitologie médicale,
Biotechnologies et Biomolécules » LR 11-IPT-06

Institut Pasteur de Tunis

20 avril 2013

XXIIIème Congrès de la Société Tunisienne de Pathologie Infecti

Parasitoses intestinales de l'immunodéprimé

- ▣ Infections parasitaires dont la **fréquence** ou la **gravité** est particulièrement élevée chez les patients présentant un déficit de l'immunité
- ▣ Ces infections peuvent être retrouvées chez les patients immunocompétents mais leur manifestations cliniques sont
 - moins sévères
 - généralement spontanément résolutives

Parasitoses intestinales de l'immunodéprimé

Helminthiase

□ Anguillulose

Strongyloides stercoralis :

seul helminthe responsable d'infections disséminées chez les patients immunodéprimés



Anguillulose maligne
« *Strongyloïdes* Hyperinfection Syndrome »

Parasitoses émergentes dues à des protozoaires intestinaux intracellulaires

□ Isosporose

□ Cryptosporidioses

➔ Coccidioses intestinales

□ Microsporidioses

Parasitoses intestinales de l'immunodéprimé et contextes d'immunodéficience

Anguillulose maligne « *Strongyloïdes* Hyperinfection Syndrome »

- **Corticothérapie +++**
- Immunosuppresseurs (greffés)
- ...
- Rarement SIDA, plutôt lors IRIS ou de son ttt (corticothérapie)

Isosporoses / Cryptosporidioses / Microsporidioses

- **Déficits de l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T:**
 - ▣ D'origine génétique
 - SCID ...
 - ▣ Acquis
 - Infection par le VIH +++
 - Lymphome et leucémie

...

Parasitoses intestinales de l'immunodéprimé

Epidémiologie

Anguillulose



- Endémique dans les zones tropicales et sub-tropicales, qq régions tempérées
- Dans les zones d'endémie : l'anguillulose maligne = 2,5% des cas
- L'anguillulose est rare en Tunisie
- quelques cas d'anguilluloses malignes rapportés chez des patients sous corticoïdes

Isosporose à *Isospora belli*

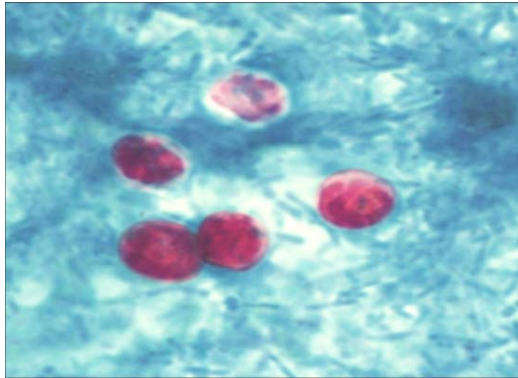


- Cosmopolite mais fréquence plus élevée
 - en zones tropicales et subtropicales
 - en zones de très faible niveau d'hygiène
- En Tunisie:
 - rapportés chez le sujet infecté par le VIH
 - peu fréquente

Parasitoses intestinales de l'immunodéprimé

Epidémiologie

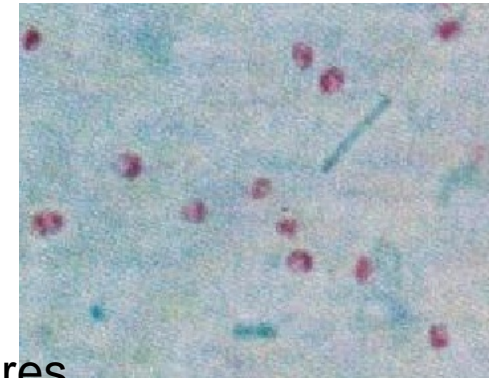
Cryptosporidioses



- Impact sur la santé animale
- Epidémies d'origine hydrique (Europe/Am Nord)
Milwaukee (1993)

Microsporidioses intestinales

- Cosmopolites
- Emergentes depuis les années 80
- Co-infections avec le VIH
 - Prévalences élevées
 - Causes de diarrhées sévères et persistantes
- Cholangiopathies
- Causes de DC



Situation épidémiologique actuelle des cryptosporidioses en Tunisie

Fréquence du portage des oocystes (ZNM) et impact sur la santé humaine et animale

Enfants < 5 ans

- Fréquence du portage des oocystes: 0,32%-1,7%
 - 1,4% (milieu rural)
 - 2,5% (milieu urbain)
- Fréquence d'isolement dans les selles diarrhéiques: 8%
- Rôle dans la diarrhée et le retard staturo-pondéral?

Fathallah A et coll, 2004; Essid R et coll, 2008; Bouratbine A et coll, 1998

Animaux de ferme

- Fréquence du portage des oocystes
 - ▣ Ovins : 11,2%
 - ▣ Poulets: 4,5%
 - ▣ Bovins: 20%
 - <1 mois : 45%
 - 1-5 mois: 10%
- Incrimination dans la diarrhée des jeunes ruminants?

Soltane R et coll, 2007, Rahmouni I et coll

Impact sur la santé humaine : Enfants atteints de déficit immunitaire primitif



Reçu le :
2 août 2010
Accepté le :
24 juin 2011
Disponible en ligne
3 août 2011

Mémoire original

La cryptosporidiose chez les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs par défaut d'expression de protéines du complexe majeur d'histocompatibilité classe II en Tunisie : à propos de 5 observations


Cryptosporidium infection in patients with major histocompatibility complex class II deficiency syndrome in Tunisia: Description of five cases

I. Ben Abda^a, R. Essid^a, F. Mellouli^b, K. Aoun^a, M. Bejaoui^b, A. Bouratbine^{a,*}

^a *Laboratoire de parasitologie-mycologie laboratoire de recherche o5SP03, institut Pasteur de Tunis, 13, place Pasteur, 1002 Tunis, Tunisie*

^b *Service d'immunohématologie pédiatrique, centre national de greffe de la moelle osseuse de Tunis, 2, rue Djebel-Lakhdhar, BP, 1006 Tunis, Tunisie*


- Lymphopénie CD4+ progressive
- Diarrhée chronique évoluant par poussée
- Retard staturo-pondéral dans tous les cas
- Cholangite sclérosante: 1 cas

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Impact sur la santé humaine : Patients infectés par le VIH



Reçu le :
23 juillet 2010
Accepté le :
20 février 2011
Disponible en ligne
1 avril 2011

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Fait clinique

Co-infection par des microsporidies et des cryptosporidies chez un nouveau-né infecté par le VIH

Microsporidia and cryptosporidia coinfection in an HIV-infected newborn

R. Abdelmalek^{a,b}, S. Anane^{c,*}, N. Chabchoub^a, R. Essid^a, K. Aoun^{a,d},
T. Ben Chaabène^b, A. Bouratbine^{a,d}

^aLR 05-SP-03, laboratoire de recherche, « parasitoses émergentes », institut Pasteur de Tunis, 13, place Pasteur, BP 74, 1002 Tunis, Tunisie

^bService des maladies infectieuses, hôpital de la Rabta, Jabbari-Jebel Lakhdar, 1007 Tunis, Tunisie

^cLaboratoire de parasitologie-mycologie, faculté de médecine de Tunis, Jabbari-Jebel Lakhdar, 1007 Tunis, Tunisie

^dLaboratoire de parasitologie-mycologie, institut Pasteur de Tunis, 13, place Pasteur, BP 74, 1002 Tunis, Tunisie

Nouveau né:

- 17 jours
- Né par voie basse
- Sans symptôme digestif
- Contrôle parasitologique systématique (ZNM + PCR)

Mère:

- VIH +
- Diarrhée intermittente

Impact sur la santé humaine :

Patients infectés par le VIH

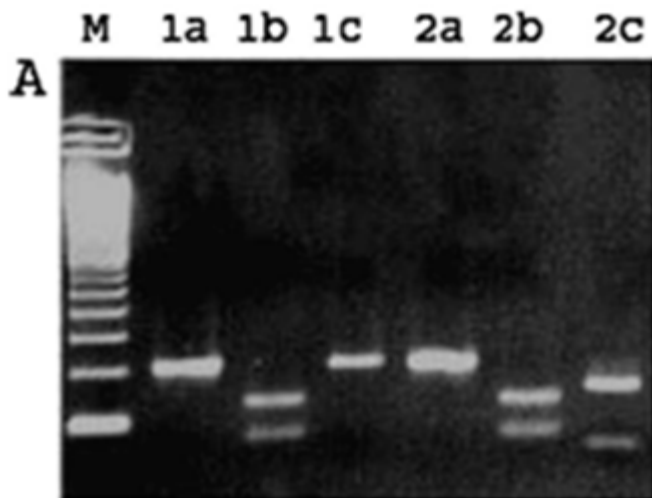
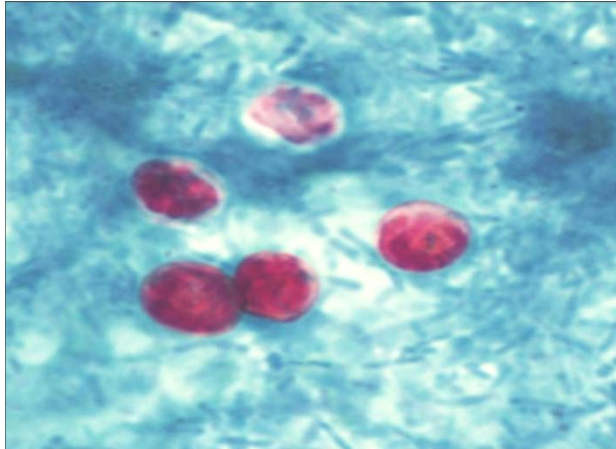
- Une des parasitose opportuniste les plus fréquentes chez les patients atteints de SIDA:22 % (Makni F et al, 2000)
- Enquête prospective (LR 11-IPT-06, 2008)
 - 107 adultes consécutifs infectés par le VIH
 - 27 diarrhées chroniques
 - Fréquence de l'infection par *Cryptosporidium*:
 - 10,2% (ZNM)
 - 17,7% (PCR)
 - Association avec la diarrhée chronique
 - OR: 37 ($p < 0,0001$)
 - DC imputés à la cryptosporidiose : 2cas



Réservoirs et modalités de transmission des cryptosporidies en Tunisie

Réservoirs et modalités de transmission

Les outils: **Identification de l'espèce**



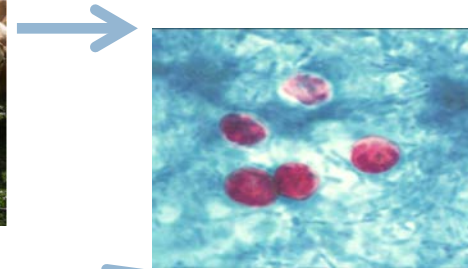
- Morphologie identique
- Genotypage (SSU rRNA+++)
 - 26 espèces/génotypes spécifiques d'hôtes
 - 6 espèces sont infectantes pour l'homme.

Chalmers R et al, Trends in Parasitology, 2013

Identifier l'espèce = identifier le réservoir potentiel



C. parvum



directement contaminant

Résistants
dans
l'environnement
Eau +++



C. meleagridis

C. hominis



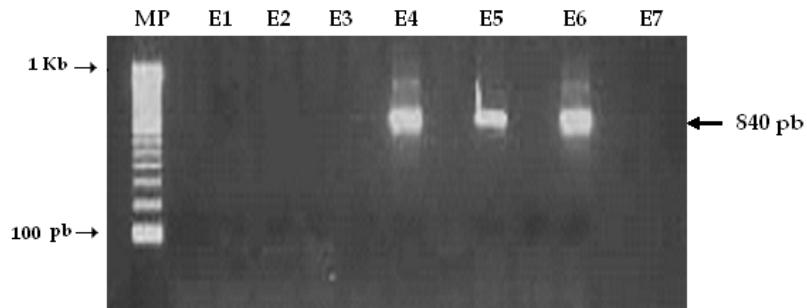
C. Cuniculus

C. Canis

C.



Réservoirs et modalités de transmission: Les outils: **Etude de la variabilité intra-spécifique**

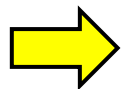


- *C. hominis* et *C. parvum*
- Amplification –Séquençage du gène de la GP60



Analyse du polymorphisme

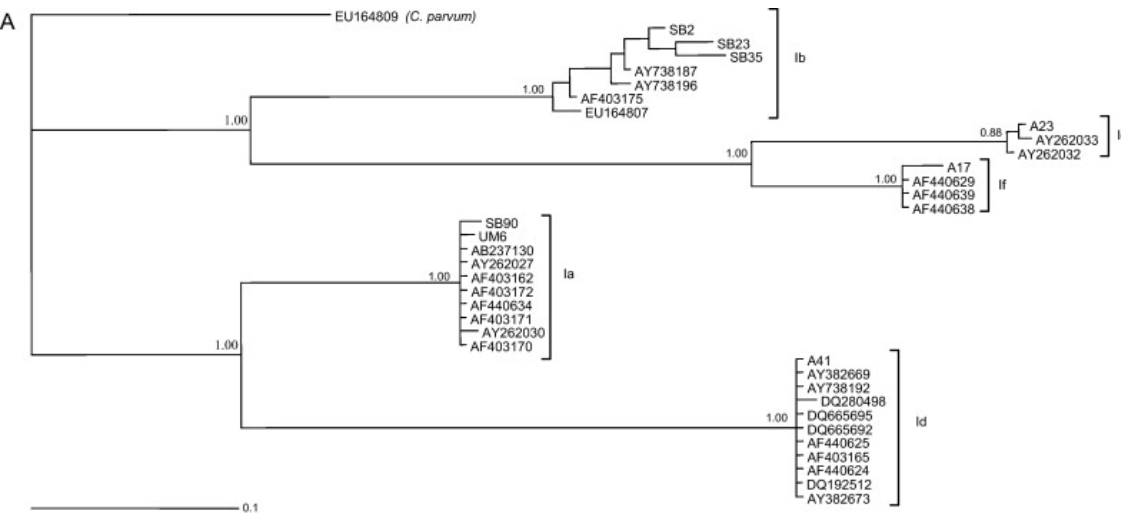
➡ Étude phylogénique → Identification de familles (clusters)



Analyse des répétitions → Identification de sous

Réservoirs et modalités de transmission:

Les outils: **Etude de la variabilité intra-spécifique**

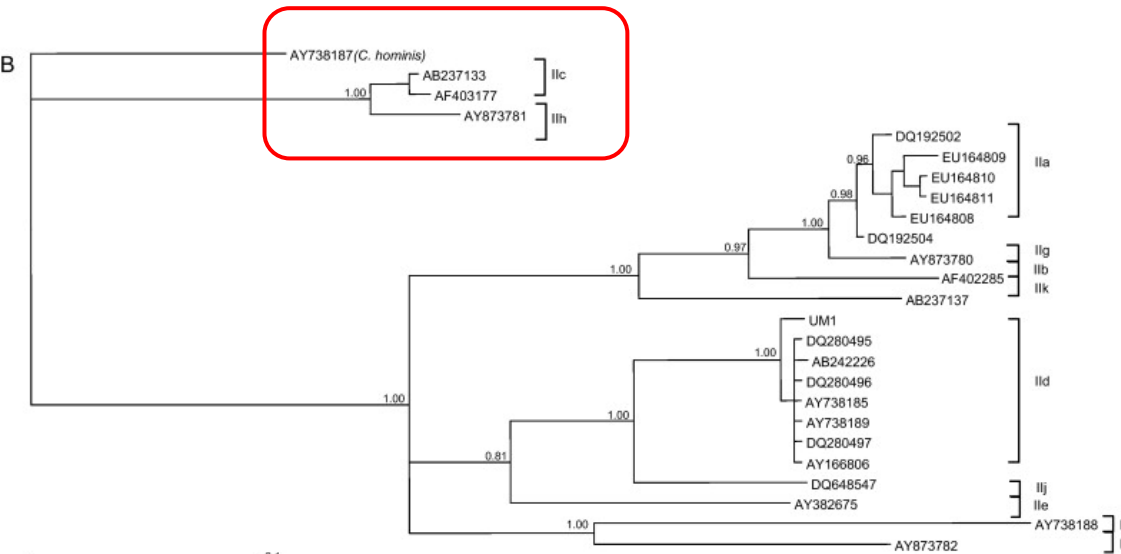


Familles de sous types de *C. hominis*

➤ Ia à Ig

➤ Réserveur humain

➤ Compréhension des modalités de transmission (épidémies)



Familles de sous types de *C. parvum*

➤ Iia à lik

➤ Réserveur bovins+++ovins caprins

➤ fonction de l'origine géographique

➤ **Iic et Iih : Réserveur humain**

Reservoirs et modalités de transmission:

Les outils: **Etude de la variabilité intra-spécifique**

T.....15 bases

Microsatellite region

900 basesmatching allele family



The number of 'TCA' triplet repeats in the microsatellite is counted e.g.:

TTTCTGTTGAGAGCTCATCATCATCATCATCATCATCGTCATCATCGTCAACAAC...
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

'TCA' = 10

Then the number of 'TCG' triplet repeats in the microsatellite is counted e.g.:

TTTCTGTTGAGAGCTCATCATCATCATCATCATCATCGTCATCATCGTCAACAAC...
1 2

'TCG' = 2



Sous type A10G1

Identification du sous type

Nombre de triplets

TCA (A)

TCG (G)

TCT (T)

codant pour la Serine

Autre répétition

C. hominis

AA/GGACGGTGGTAAGG
(R)

C. parvum

Identification des espèces incriminées en Tunisie

Am. J. Trop. Med. Hyg., 79(5), 2008, pp. 702–705
Copyright © 2008 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Identification of *Cryptosporidium* Species Infecting Humans in Tunisia

Rym Essid, Mohamed Mousli, Karim Aoun, Rim Abdelmalek, Fethi Mellouli, Fakher Kanoun, Francis Derouin, and Aïda Bouratbine*

Laboratoire de Recherche 05SP03, Laboratoire de Parasitologie et Laboratoire d'Immunologie-Vaccinologie-Genetique Moléculaire, Institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisia; Service des Maladies Infectieuses, la Rabta, Tunis, Tunisia; Laboratoire d'Immuno-Hématologie Pédiatrique, Centre de Greffe de Moelle Osseuse, Tunis, Tunisia; Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hopital Saint Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris et Faculté Denis Diderot, Paris, France

Enfants d'origine rurale
Enfants d'origine urbaine
Suiets infectés par le

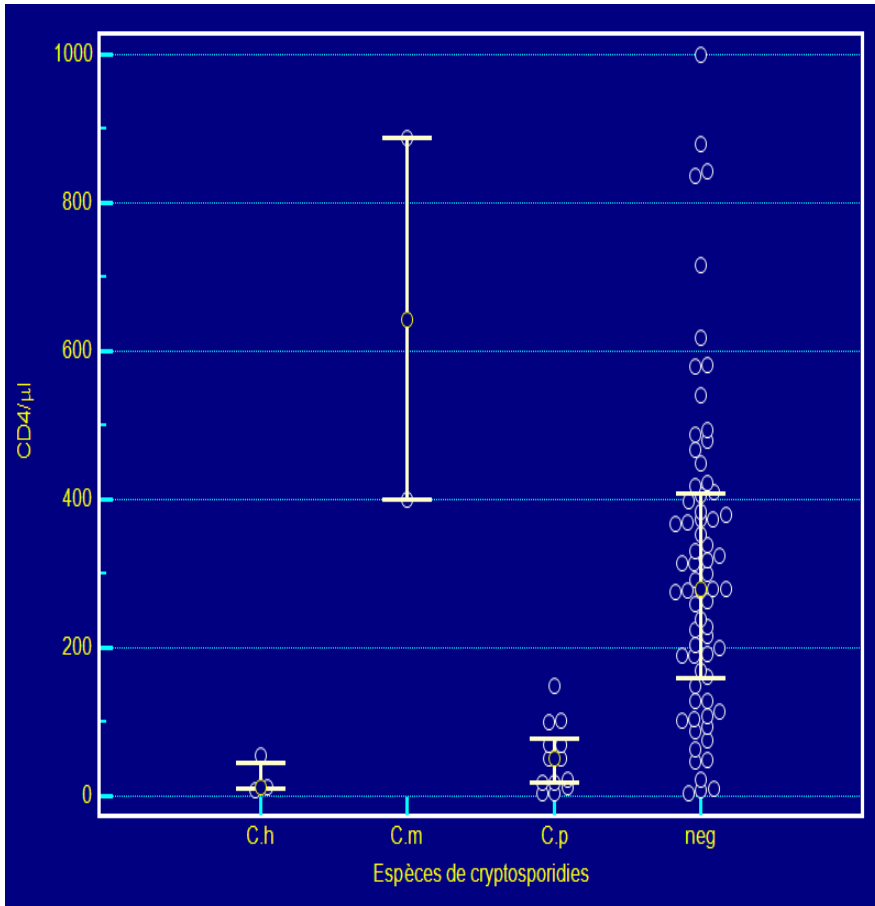
C. hominis
C. parvum
C. meleagridis

	C. h	C. p	C. m
Rural	0	0,8%	0,6%
Urbain	1,9%	0,6%	0

Prévalence chez les enfants immunocompétents

Identification des espèces incriminées chez les patients VIH+

En fonction du taux de CD4+



107 adultes consécutifs infectés par le VIH

19 infectés par *Cryptosporidium*

- *C. parvum* : 13 (12,1%)
- *C. hominis*: 4 (3,7%)
- *C. meleagridis*: 2 (1,9%)

Taux de CD4 (Médianes/extrêmes)

- *C. parvum* : 51 (4-149)
- *C. hominis*: 13 (8-55)
- *C. meleagridis*: 643 (400-887)
- Non infectés: 280 (5-999)

Identification des espèces incriminées chez les patients VIH+

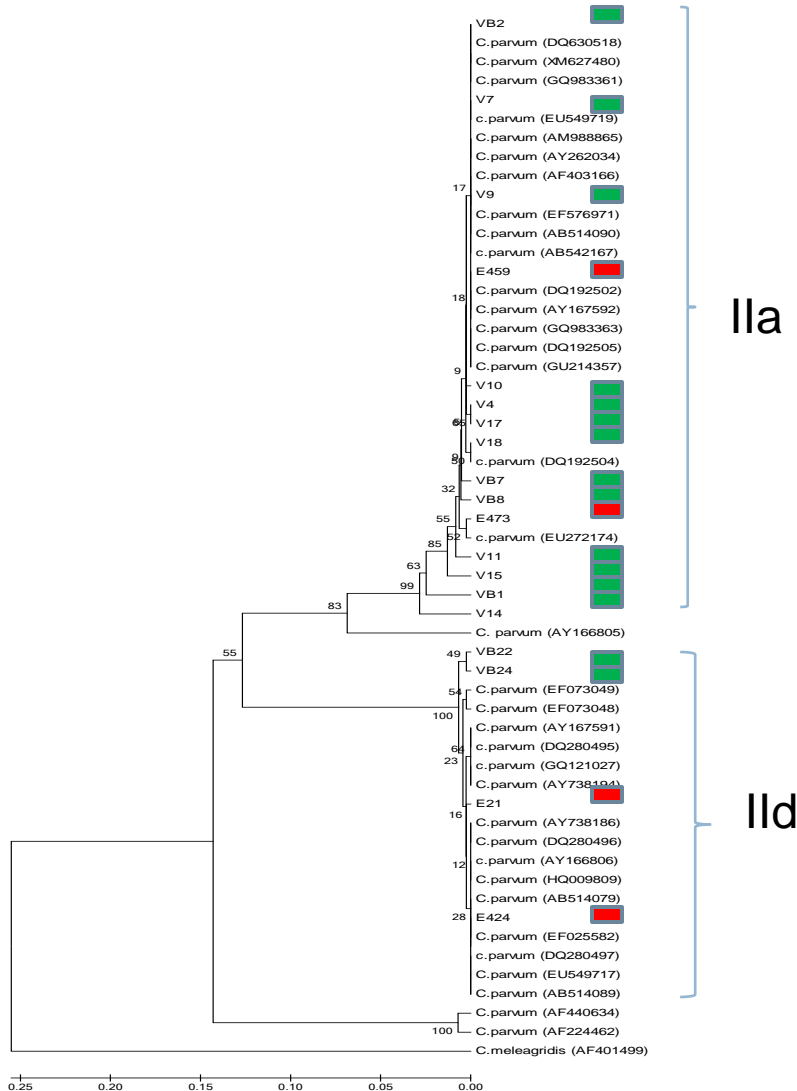
Association à la diarrhée chronique

107 adultes consécutifs infectés par le VIH – 27 diarrhée chroniques
19 infectés par *Cryptosporidium* – 14 cas associés à la diarrhée chronique

Espèce	Fréquence de l'infection		OR	IC 95%	p
	diarrhéiques	Non diarrh			
<i>C. hominis</i>	11%	0%	85.9	3.9-1884	p=0.004
<i>C. parvum</i>	40.7%	3.7%	49.13	10.2-235	p<0001
<i>C. meleagridis</i>	0%	2.5%	-	-	NS

Réservoirs et modalités de transmission

Identification des sous types de *C. parvum*



Analyse phylogénique des souches iso Chez les enfants et les veaux (zone rurale)

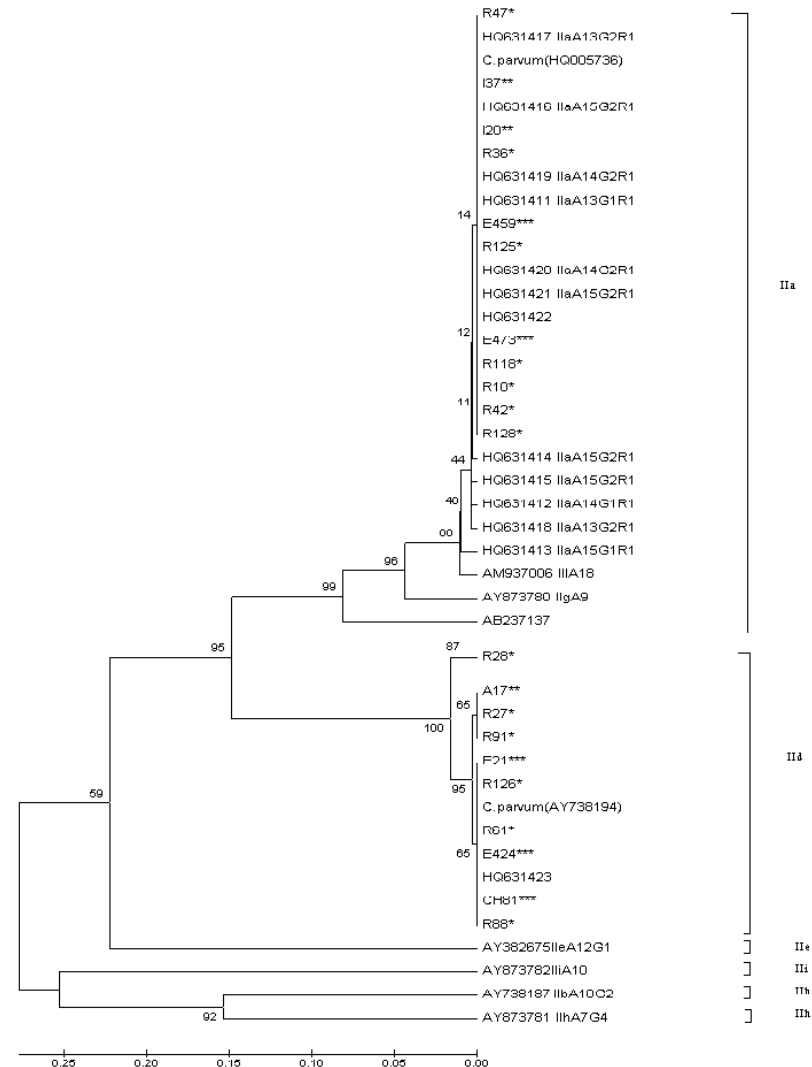
Ila A15G2R1: 50% enfants
prédominante chez les veaux

IId A16G1 : 50% enfants
rare chez les veaux
agneaux ?

famille	Sous type	veaux	enfants
Ila	A15G2R1	8	2
	A16G1R1	1	
	A16G2R1	1	
	A20G3	1	
	A20G3R1	1	
IId	A16G1	2	2

Réservoirs et modalités de transmission

Identification des sous types de *C. parvum*



Analyse phylogénique des souches
Isolées dans la population humaine

- Sujets VIH+
- Enfant IDC
- Enfants de zones rurales
- Enfants de zones urbaines

- Variabilité peu importante
- Deux sous familles IIa et IIb
- Contamination zoonotique (Veau)
- Transmission par le lait (?)



Situation épidémiologique actuelle des microsporidioses

en Tunisie

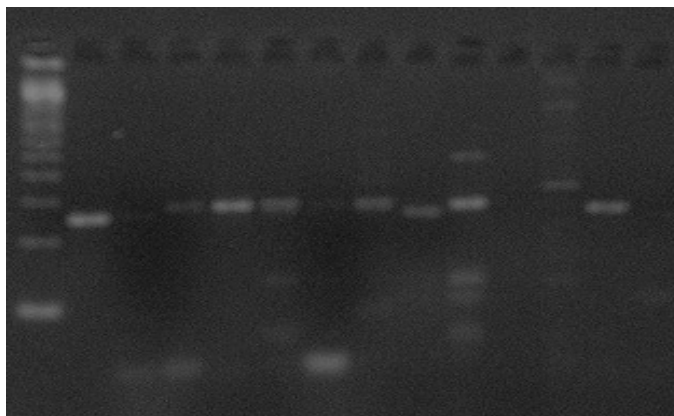
Epidémiologie moléculaire

Am. J. Trop. Med. Hyg., 80(1), 2009, pp. 24–27
Copyright © 2009 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Genetic Identification of Intestinal Microsporidia Species in Immunocompromised Patients in Tunisia

Najla Chabchoub, Rim Abdelmalek, Fethi Mellouli, Fakher Kanoun, Marc Thellier, Aïda Bouratbine, and Karim Aoun*

Laboratoire de Recherche 05-SP-03, Laboratoire de Parasitologie, Institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisia; Service des Maladies Infectieuses, Hôpital de la Rabta, Tunis, Tunisia; Service d'Immuno-hématologie Pédiatrique, Centre de Greffe de Moelle Osseuse, Tunis, Tunisia; Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Unité INSERM 511, Université Paris VI Pierre et Marie Curie, Paris, France



Cible génique : SSU rRNA

Sujets immunodéprimés

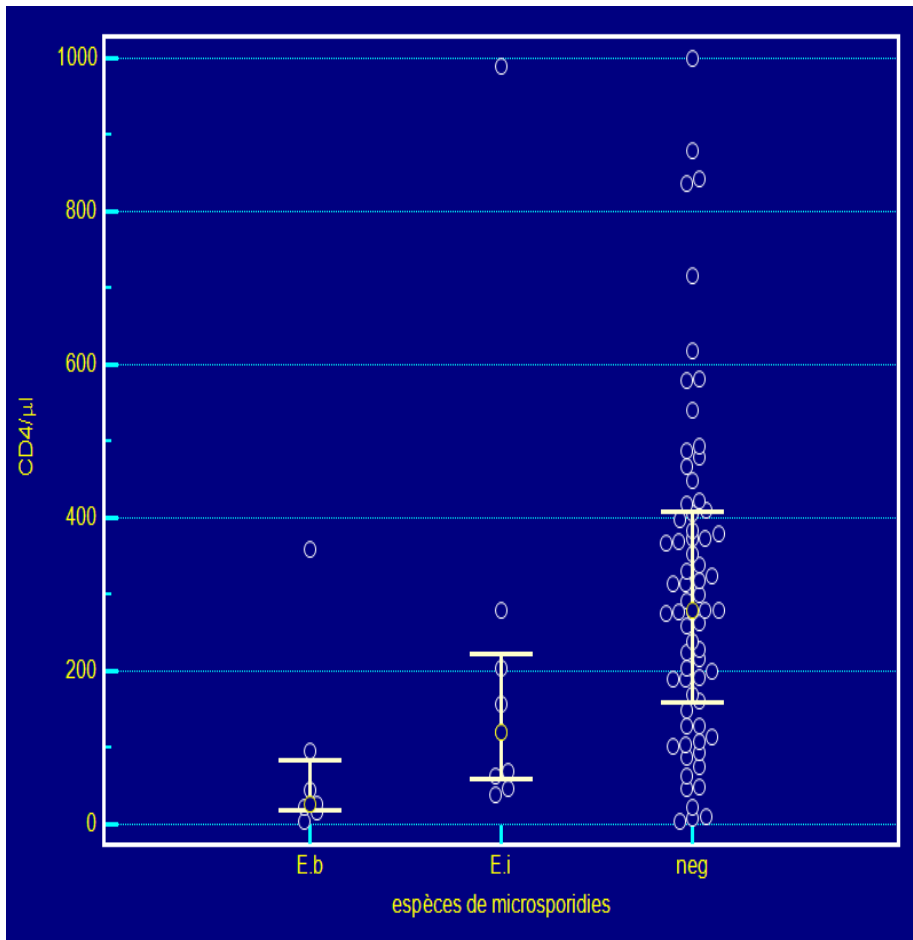
- ❖ Myelome
- ❖ Infectés par le VIH

3 espèces

- ❖ *E. bienewisi*
- ❖ *Enc. Intestinalis*
- ❖ *Enc. Hellem* (1 cas)

Identification des espèces incriminées chez les patients VIH+

En fonction du taux de CD4+



- 107 adultes consécutifs infectés par le VIH
- Weber + PCR (systématique)

- Infection par des microsporidies
 - par PCR: 15,8% par Weber: 7,4%
 - *E. intestinalis* : 9 cas (8,4%)
 - *E. bienewisi* : 8 cas (7,4%)

Taux de CD4 (Médianes/extrêmes)

E. intestinalis: 121 (39-990)

E. bienewisi: 27 (4-360)

Non infectés: 280 (5-999)

Identification des espèces incriminées chez les patients VIH+

Association à la diarrhée chronique

107 adultes consécutifs infectés par le VIH – 27 diarrhée chroniques

17 infectés par des microsporidies – 9 cas associés à la diarrhée chronique

Espèce	Fréquence de l'infection		OR	IC 95%	p
	diarrhéique	Non diarrhéiques			
<i>E. bienewisi</i>	22%	2.5%	40.2	6.3-253	p=0001
<i>E. intestinalis</i>	11%	7.5%	6.7	1.2-35	p=0.02

Etude de la variabilité intra-spécifique de *E. bienewisi*

GENOTYPE IDENTIFICATION OF *ENTEROCYTOZOOM BIENEUSI*
ISOLATES FROM STOOL SAMPLES OF HIV-INFECTED TUNISIAN PATIENTS
CHABCHOUB N.^{*}, ABDELMALEK R.^{**}, BRETON J.^{***}, KANOUN E.^{**}, THELLIER M.^{***},
BOURATBINE A.^{*} & AOUN K.^{*}

- ☐ Analyse phylogénique de la région ITS du gène codant pour l'ARNr
- ☐ Présence de souches à
 - ☐ réservoir humain
 - ☐ réservoir animal

Patient	Sex	Age (years)	Habitat	Stool aspect	CD4 count (cells/ μ l)	ITS (Genotype)
Tn14	F	39	Urban	Molded	23	B
Tn15	F	1 month	Urban	Molded	991	B
Tn42	M	40	Urban	Diarrheal	22	Peru 8
Tn44	M	32	Urban	Molded	44	D
Tn106	F	29	Urban	Diarrheal	17	D
Tn110	F	24	Rural	Diarrheal	NA	D
Tn124	F	34	Rural	Diarrheal	4	D

F: female, M: male, NA: not available.

Table I. – Clinical and epidemiological data of patients with *Enterocytozoon bienewisi* infection.

LA SOCIÉTÉ MAROCAINE DE MYCOLOGIE MÉDICALE

Organise

LES PREMIÈRES JOURNÉES FRANCO-MAGHREBIENS
DE PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Parasites et Champignons du Bassin Méditerranéen
Des données évolutives au contrôle

Sous thématiques :

- Mycoses invasives
- Zoonoses méditerranéennes
- Phylogénie, taxonomie et biodiversité
- Thérapeutique
- Communications libres

En partenariat avec :

L'INSTITUT PASTEUR DE TUNIS
SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MÉDICALE
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PARASITOLOGIE
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYCOLOGIE MÉDICALE
LE GROUPEMENT DES PROTOLOGUES DE LANGUE FRANÇAISE

Dates importantes

15 Septembre : Fin de la soumission des résumés
30 Septembre : Notification des communications acceptées

Contacte : Pr LMIMOUNI Badre Eddine

Tél : +212 (0) 537 716 718 / +212 (0) 661 208 238

b.lmimouni@Um5s.net.ma - jfmpm2013@gmail.com

Site Web : www.parasito.ma

23-26 Octobre 2013
Faculté de Médecine et
de Pharmacie de Rabat



ERCI pour votre attention