



RAPPORT DE CAS

Décès d'un receveur pulmonaire dans un contexte d'anguillulose maligne



Résumé des faits

Les organes suivants sont prélevés (donneur SME)



Foie



Poumon
droit



Rein droit



Rein
gauche



Coeur

21/09/2021

→ Greffe de poumon droit

19/10/2021

→ Évolution favorable du receveur avec retour à domicile

26/10/2021

→ Rejet cellulaire traité par corticoïdes

12/12/2021

→ Pneumopathie à VRS

26/01/2022

→ Hospitalisation pour douleurs abdominales, vomissements, toux et crachats hémoptoïques

Examens complémentaires :

- Fibroscopie bronchique : pas de saignement visible
- TDM thoracique : verre dépoli à droite et épanchement pleural
- NFS : hyperéosinophilie à 1100 /mm³

29/01/2022

→ Dégradation de l'état clinique → transfert du patient en réanimation
LBA : liquide hémorragique comprenant de nombreux nématodes faisant évoquer en priorité une anguillulose pulmonaire

31/01/2022

→ Décès du receveur pulmonaire

19/04/2022

→ Réception de la déclaration de Biovigilance à l'ABM
Sollicitation des CLB du donneur et des autres receveurs concernés
Information du CLB du receveur hépatique du décès de ce patient dans un contexte d'anguillulose maligne



L'enquête

• Receveur pulmonaire

- Originaire du Maroc, vivant en France depuis 1970  
- Déplacements au Maroc et en Espagne en 2019  
- Immunosuppression préalable à la greffe pour pneumopathie interstitielle subaiguë en 2021, traitée par corticoïdes et Endoxan

• Donneur

- Notion de voyage à la Réunion en 2020

 STATUT SEROLOGIQUE PRE-GREFFE DES RECEVEURS A L'ANGUILLULOSE		
POSITIF	NÉGATIF	INCONNU
	  	 
 STATUT SEROLOGIQUE POST-GREFFE DES RECEVEURS A L'ANGUILLULOSE		
POSITIF	NÉGATIF	INCONNU
 		 
 STATUT SEROLOGIQUE DU DONNEUR À L'ANGUILLULOSE		
 POSITIF		

Conclusion

L'imputabilité de la survenue de cette anguillulose est liée au donneur.

A ce jour, la recherche de l'anguillulose ne relève pas des examens réglementaires ou préconisés lors de la qualification des donneurs d'organes.

ANGUILLULOSE = *Strongyloides stercoralis* Généralités

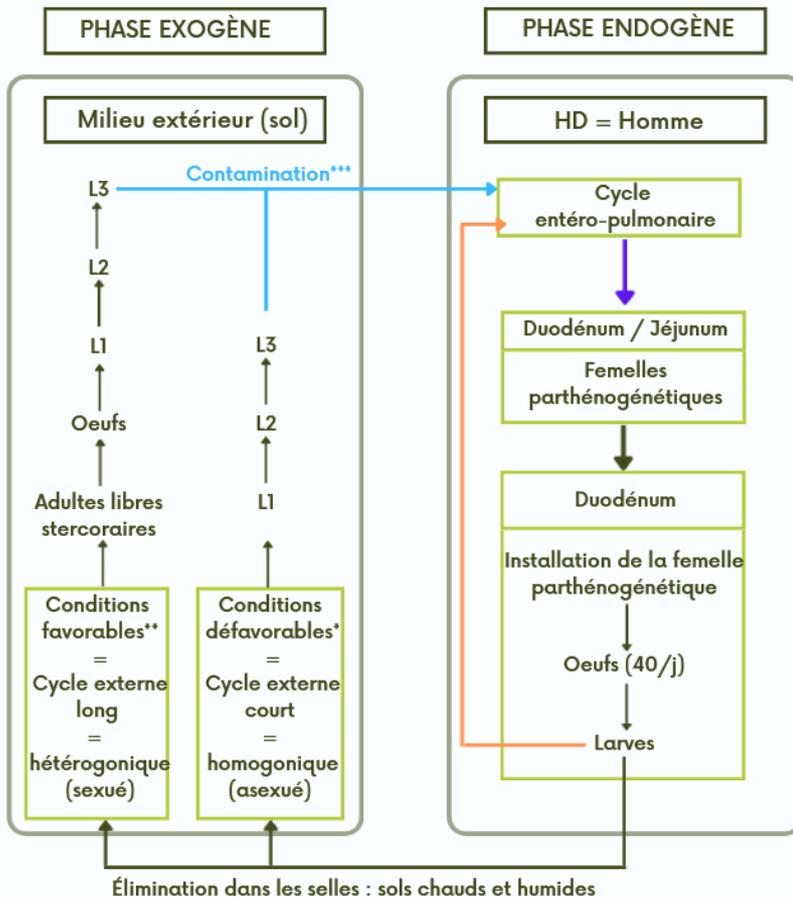
- Parasite = Helminthe nématode ovipare
- Morphologie

Oeuf	<ul style="list-style-type: none"> • C'est la forme de dissémination • Immobile • Pondu par la femelle parthénogénétique dans l'intestin de l'Homme ou par la femelle libre sur le sol • Généralement non retrouvé dans les selles
Larves	<ul style="list-style-type: none"> • Mobiles • Larve rhabditoïde L1 = Forme non infectante • Larves strongyloïdes L2 et L3 = Formes infectantes par voie transcutanée • Vivant dans le milieu extérieur (parfois dans l'intestin lors d'un cycle hyperinfectieux endogène)
Adultes	<ul style="list-style-type: none"> • Formes libres dans l'environnement • Mobiles • Vivant dans le milieu extérieur sur sol humide
Femelle parthénogénétique	<ul style="list-style-type: none"> • Forme adulte du parasite • Vit enchâssée dans la muqueuse duodéno-jéjunale de l'hôte définitif (= Homme) • Présente dans l'environnement lorsque les conditions sont défavorables • Immobile



Cycle évolutif

- Hôte définitif : Homme
- 2 phases :



*température < 20°C, hygrométrie < 80%
 **température > 20°C, hygrométrie : 80%
 *** contamination par voie transcutanée au niveau des pieds et des jambes

→ Diffusion par voie hémato-lymphatique

→ Cycle endogène = interne = auto-infestation :

- Auto-contamination qui explique la pérennisation de cette parasitose
 - Cycle d'auto-endo-infestation: effraction par voie entérale
 - Cycle d'auto-exo-infestation : migration + passage transcutanée de la région anopéritonéale (larva currens)



Épidémiologie

- Anthroponose stricte = Ne touche que l'Homme
- Maladie liée au **péril fécal**
- Régions chaudes et humides : toutes les régions tropicales et sub-tropicales
- Quelques foyers en régions tempérées : sud de l'Europe (Italie, Espagne (FR, ES))
- En France (FR)
 - Anguillulose d'importation
 - Anguillulose autochtone : Guadeloupe, Martinique, la Réunion
 - Souvent associée à d'autres parasitoses : ankylostomiase, bilharziose, ...
- Evolution en forme chronique : persistance de la maladie > 30 ans



Les signes cliniques

- Anguillulose commune = Strongyloïdose
 - 20-50% des cas → **asymptomatiques**;
 - Signes cliniques fonction de la **gravité** et du **degré d'infestation** du patient;
 - Eruption au point de pénétration (fugace), réaction allergique transitoire;
 - Phase d'invasion : **dure 4 à 6 jours**;
 - Signes toxi-allergiques **cutanés (larva currens)** ou **pulmonaires** ;
 - Syndrome de **Loëffler** (rarement observé);
 - **Hyperéosinophilie**;
 - Présence éventuelle de cristaux de Charcot-Leyden dans les crachats.

- **Anguillulose maligne de l'immunodéprimé → 2 formes :**
 - ❖ Anguillulose d'hyperinfestation :
 - Facteur déclenchant : syndrome de reconstitution immunitaire (SRI)
 - Exacerbation du syndrome intestinal, absence de dissémination à d'autres organes, absence d'hyperéosinophilie sanguine
 - ❖ Anguillulose disséminée
 - Dissémination larvaire multiviscérale: syndrome de défaillance multiviscérale : atteinte digestive (malabsorption intestinale, syndrome pseudo occlusif), atteinte pulmonaire (toux, dyspnée, wheezing et/ou hémotypsie, infiltrat pulmonaire, SDRA), atteinte cardiaque possible
 - Infection secondaire : transport des bactéries digestives par les larves qui migrent au niveau tissulaire (BGN+++)
- **Complications de la forme chronique**
 - Rhumatisme strongyloïdien (=rhumatisme parasitaire à type d'arthrite réactionnelle due à la présence chronique du strongyloïde)
 - A évoquer lors du diagnostic différentiel de la polyarthrite rhumatoïde
 - Or la PAR nécessite un traitement par corticoïde, inadapté dans cette situation, contre-indiquée et dangereux, dans le cadre d'une anguillulose non traitée car risque de transformation en anguillulose maligne
 - Ici le traitement antiparasitaire seul permet la résolution de l'épisode rhumatismal



Diagnostic

Diagnostic de présomption	<ul style="list-style-type: none"> • Notion de séjour en zone d'endémie • Clinique : Diarrhées associées à des manifestations cutanées (larva currens) • NFS : Hyperéosinophilie d'évolution fluctuante ou « dents de scie » : au stade chronique • Recherche systématique de l'anguillulose chez : <ul style="list-style-type: none"> → Les patients originaires ou ayant vécu en zone d'endémie avant la mise sous traitement immunosuppresseur → Les patients séropositifs pour HTLV-1 → Les personnes migrantes ou réfugiées originaires de zone d'endémie
Diagnostic de certitude	<ul style="list-style-type: none"> • Examen parasitologique des selles = EPS • Méthode d'extraction (Baermann) pour la recherche de larves L1 • Coproculture
Diagnostic de confirmation	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic parasitologique indirect = sérodiagnostic • Utilisation d'Ag somatiques de <i>Strongyloides stercoralis</i> ou de <i>Strongyloides ratti</i> ou d'Ag recombinant • Technique : ELISA, immunofluorescence
Autres examens complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Examen anatomopathologique sur biopsie duodénale ou jéjunale • Bilan d'extension en fonction des signes cliniques : Radiographie thoracique face-profil / infiltrats pulmonaires • Bilan de gravité : IRM cérébrale dans l'anguillulose maligne disséminée
Diagnosics différentiels	<ul style="list-style-type: none"> • Autres parasitoses intestinales : ankylostomiasés/bilharzioses/UGD/nématodes..



Traitement

- Traitement médicamenteux ambulatoire antihelminthique de **l'anguillulose commune**
 - Ivermectine (STROMEKTOL®) : 2 cures à 3 semaines d'intervalle en fonction de l'efficacité
- Traitement médicamenteux ambulatoire en cas **d'anguillulose rebelle**
 - Albendazole (ZENDEL®)
- **Traitement de l'anguillulose maligne**
 - Il associe le plus souvent un antiparasitaire et une antibiothérapie.



Les différents types d'anguillulose chez les receveurs

- ❑ Différentes formes d'infections receveur : infection dérivée d'un donneur, hyperactivation d'une infection non connue chez le receveur, infection de novo chez le receveur...
- ❑ Les syndromes d'hyperinfestation **sont plus fréquents** que la strongyloïdose disséminée¹
- ❑ **Fréquence de survenue post greffe selon l'organe** : rein > foie > cœur > pancréas > poumons / greffe intestinale¹
- ❑ **Mortalité**
 - > **50%** dû au risque accru d'infection grave¹
 - Semble plus élevée quand l'infection survient tôt après la greffe (dans les 3 mois) que lorsqu'elle survient plus tardivement (en zone d'endémie) (3)
- ❑ La réactivation et l'infection dérivée du donneur surviennent généralement au cours des **trois à quatre premiers mois** après la greffe, lorsque l'immunosuppression est la plus intense^{2,3}.
- ❑ Les co-infections
 - Une co-infection est souvent observée (1/3 selon la littérature) lors des épisodes de strongyloïdose¹ → Germes retrouvés : BGN principalement (entérobactéries+++)¹;
 - La plupart des pathogènes sont d'origine gastro-intestinale¹, une co-infection par le CMV survient souvent (environ ¼ des cas selon la littérature)³;
- ❑ Risque plus important chez les receveurs de greffes de donneurs décédés³.



Les symptômes constatés chez les receveurs

- ❑ Le plus souvent, symptômes **non spécifiques** d'infection à *S.Strongyloides*²:
 - Symptômes initiaux les plus fréquents: gastro-intestinaux → nausées, vomissements, gêne ou douleurs abdominales, plénitude abdominale ou diarrhées et signes respiratoires³;
 - Symptômes initiaux les moins fréquents: fièvre et éruption cutanée¹;
- ❑ Le diagnostic d'infection sévère à *S. stercoralis* est fréquemment retardé en raison du manque de spécificité des symptômes cliniques³;
- ❑ Des plaintes gastro-intestinales (ex : distension abdominale avec douleur épigastrique en l'absence de condition chirurgicale) accompagnés de symptômes respiratoires, doivent faire suspecter une infection sévère à *S. stercoralis*³;
- ❑ L'éosinophilie n'est pas toujours présente^{1,3}; l'absence de fièvre et d'éosinophilie ne doit pas exclure le diagnostic^{3,4}.



Les mesures envisagées

- ❑ Réduction de la mortalité par dépistage pré-transplantation^{2,3,4}
- ❑ Dépistage de **tous les donneurs et receveurs** sans le restreindre aux seuls patients originaires de zones endémiques instauré dans certains pays (ex : la Norvège utilise un test par dosage immunoenzymatique des IgG sériques recommandée par l'american Transplant Society)
- ❑ **Test ELISA** → sensibilité semble plus faible chez les voyageurs occasionnels ainsi que l'utilisation d'Ag parasites pour les patients immunodéprimés



Diagnostic

- ❑ Une imagerie par radiographie thoracique, une tomодensitométrie (TDM) ou les deux sont souvent réalisés → infiltrats bilatéraux ou diffus les plus fréquemment décrits¹;
- ❑ Confirmation de la strongyloïdose faite par la détection de larves dans des échantillons soumis pour visualisation directe et histopathologie tissulaire → les larves sont le plus souvent visualisées à partir du tractus gastro-intestinal ou des voies respiratoires¹ ;
- ❑ Nécessité d'une approche d'investigation invasive chez un patient récemment transplanté, pour un diagnostic rapide ^{2,3} ;
- ❑ Bien que les méthodes de détection des anticorps manquent de spécificité pour l'infection à *S. stercoralis* ces tests pourraient être utiles pour leur valeur prédictive négative élevée³;
- ❑ L'utilisation des antigènes de larves de *Strongyloides ratti* semblent avoir une bonne spécificité et sensibilité ⁷.



Traitement

- ❑ Le traitement par ivermectine est recommandé en **première intention** et semble le plus efficace, associé à une autre molécule, généralement l'albendazole^{1,3,4,6,7} ;
- ❑ Chez les patients présentant une hyperinfection et sans voie orale disponible, les options thérapeutiques sont limitées. Aucun médicament anti-helminthique parentéral n'est autorisé pour une utilisation chez l'homme, cependant:
 - L'ivermectine parentérale a été utilisée chez l'homme comme traitement de secours et semble être efficace et sans danger²;
 - L'ivermectine administrée par voie sous-cutanée est connue de la médecine vétérinaire et est autorisée par la FDA pour une utilisation chez l'homme dans les cas où l'administration orale ou rectale ne peut pas être utilisée ⁶;
- ❑ Une durée de traitement plus longue semble être associée à une baisse de la mortalité ¹.



Références

1. Abad CLR, Bhaimia E, Schuetz AN, Razonable RR. A comprehensive review of *Strongyloides stercoralis* infection after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2022 Nov;36(11):e14795. doi: 10.1111/ctr.14795. Epub 2022 Sep 20. PMID: 35987856.
2. Miglioli-Galvão L, Pestana JOM, Santoro-Lopes G, Torres Gonçalves R, Requião Moura LR, Pacheco Silva Á, Camera Pierrotti L, David Neto E, Santana Girão E, Costa de Oliveira CM, Saad Abboud C, Dias França JÍ, Devite Bittante C, Corrêa L, Aranha Camargo LF. Severe *Strongyloides stercoralis* infection in kidney transplant recipients: A multicenter case-control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Jan 31;14(1):e0007998. doi: 10.1371/journal.pntd.0007998. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Apr 12;15(4):e0009342. PMID: 32004346; PMCID: PMC7015428.
3. Cipriano A, Dias R, Marinho R, Correia S, Lopes V, Cardoso T, Aragão I. Donor-derived fatal hyperinfection strongyloidiasis in renal transplant recipient. *IDCases*. 2020 Jan 16;19:e00703. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00703. PMID: 32021802; PMCID: PMC6992991.
4. Katugaha SB, Shlobin O, King C, Nathan S, Aryal S, Ahmad K, Brown W. Donor Derived Strongyloidiasis in a Lung Transplant Recipient: From Life Cycle to Hyperinfection Syndrome. *OBM Transplantation* 2020; (4): 120; doi:10.21926/obm.transplant.2004120.
5. Camargo JF, Simkins J, Anjan S, Guerra G, Vianna R, Salama S, Albright C, Shipman E, Montoya J, Morris MI, Abbo LM. Implementation of a *Strongyloides* screening strategy in solid organ transplant donors and recipients. *Clin Transplant*. 2019 Apr;33(4):e13497. doi: 10.1111/ctr.13497. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30773692.
6. Nordheim E, Olafsson Storrø M, Natvik AK, Birkeland Kro G, Midtvedt K, Varberg Reisaeter A, Hagness M, Fevang B, Pettersen FO. Donor-derived strongyloidiasis after organ transplantation in Norway. *Transpl Infect Dis*. 2019 Feb;21(1):e13008. doi: 10.1111/tid.13008. Epub 2018 Oct 28. PMID: 30295406.
7. Eperon G, Turret J, Ailioaie O, Paris L, Mercadal L, Mayaux J, Caumes E, Barrou B. Severe Strongyloidiasis in Solid Organ Transplant Recipients: Should We Preventively Treat the Recipient, the Donor, or Both? *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Apr;98(4):941-944. doi: 10.4269/ajtmh.17-0234. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29363441; PMCID: PMC5928809.