



Thèse

2023

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Prévalence et facteurs de risque de *Strongyloïdes stercoralis* en
hémodialyse à Cochabamba, en Bolivie

Tebib, Nicolas

How to cite

TEBIB, Nicolas. Prévalence et facteurs de risque de *Strongyloïdes stercoralis* en hémodialyse à Cochabamba, en Bolivie. Doctoral Thesis, 2023. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:167408

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:167408>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:167408](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:167408)

Section de médecine Clinique,
Département de médecine de premier recours
Service de médecine tropicale et humanitaire

Thèse préparée sous la direction
du Professeur François Chappuis et du PD Dr. Laurent Gétaz

Prévalence et facteurs de risque de *Strongyloïdes stercoralis* en hémodialyse à Cochabamba, en Bolivie

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Nicolas TEBIB

de

Malters (LU)

Thèse n° 11148

Genève, le 10 février 2023

Table des matières

Remerciements	2
Résumé :	3
Liste des abréviations :	4
1 Introduction :	4
2 Epidémiologie de la strongyloïdose	5
2.1 Prévalence mondiale.....	5
2.2 Prévalence en Bolivie	6
2.3 Prévalence chez les patients dialysés ou transplantés rénaux.....	7
3 Immunité.....	8
3.1 Immunité et <i>Strongyloïdes stercoralis</i>	8
3.2 Immunité et dialyse.....	8
4 Facteurs de risque associés à l'infection par <i>Strongyloïdes stercoralis</i>	9
5 Manifestations cliniques :	10
5.1 Strongyloïdose sévère :	10
5.2 Facteurs de risque pour une strongyloïdose sévère :	11
5.2.1 Corticoïdes et autres médicaments immunosuppresseurs :	11
5.2.2 Transplantation :	12
5.2.3 Malnutrition protéino-calorique	13
5.2.4 HTLV-1 et VIH.....	14
5.2.5 Autres facteurs prédisposants :	14
6 Diagnostic :	15
6.1 Méthode parasitologique :	15
6.2 Méthode immunologique :	16
6.3 Méthodes moléculaires :	17
7 Traitement :	17
7.1 Traitement de l'infection chronique :	18
7.2 Traitement de la strongyloïdose sévère :	18
7.3 Traitement préventif et prophylactique :	19
7.4 Suivi post-traitement :	19
8 Justificatif et objectifs de l'étude :	20
9 Méthode :	21
9.1 Cadre de l'étude :	21
9.2 Population étudiée et critères d'inclusion/exclusion :	21

9.3	Procédures d'investigation en laboratoire :	21
9.4	Collecte de données :	21
9.5	Analyses statistiques :	22
9.6	Considérations éthiques :	22
10	Résultats	22
11	Discussion :	27
11.1	Forces et limitations :	28
12	Conclusion :	29
13	Références :	30

Remerciements

Je tiens à remercier les patients qui ont participé à l'étude ainsi que le personnel soignant qui m'a soutenu dans la collecte des données présentées dans cette thèse.

Je tiens à remercier le Dr Laurent Gétaz qui m'a encadré durant toutes les étapes de la réalisation de cette thèse. Son énergie et sa motivation sont une grande source d'inspiration.

Je tiens également à remercier la Dre Stéphanie Baggio pour son aide avec les analyses statistiques.

Finalement un grand merci au Professeur François Chappuis qui a accepté de superviser cette thèse.

Un immense merci à mes proches, et tout spécialement à mon épouse Nathalie Tebib pour sa patience, son soutien inconditionnel et ses conseils précieux.

Résumé :

Introduction :

La strongyloïdose est une maladie infectieuse potentiellement fatale chez l'hôte immunosupprimé. Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale dialysés présentent un système immunitaire considérablement affaibli et la transplantation rénale est un facteur de risque majeur de strongyloïdose sévère. La connaissance de l'épidémiologie locale dans les zones tropicales et subtropicales est un prérequis essentiel pour traiter précocement les porteurs de *Strongyloides stercoralis* et prévenir une strongyloïdose sévère. Ainsi, l'objectif de l'étude présentée dans cette thèse est d'estimer la prévalence et les facteurs de risque associés à l'infection par *S.stercoralis* chez les patients hémodialysés à Cochabamba en Bolivie.

Méthodes :

Une étude transversale a été réalisée dans deux centres d'hémodialyse à Cochabamba (altitude 2 500 mètres, climat tempéré). La recherche de *S.stercoralis* a été effectuée chez les patients hémodialysés âgés de plus de 18 ans par une technique coproparasitologique (technique de Baermann modifiée) et un test sérologique (ELISA).

Résultats :

Au total, 149 patients ont participé à l'étude (âge moyen = 51,4 ans, 48,3% d'hommes). L'insuffisance rénale terminale était principalement d'origine hypertensive ou diabétique. La prévalence sérologique positive était de 18,8%, (IC 95% : 13,3% -25,9%). Sur la base de la sensibilité et de la spécificité du test ELISA, l'estimation de la prévalence réelle était de 15,1% (IC 95% : 9,4-20,7%). Des échantillons de selles étaient disponibles pour 105 patients (70,5%) avec une prévalence coproparasitologique de 1,9% (IC 95% : 0,5-6,7%). Aucun facteur de risque n'a été significativement associé à l'infection par *S. stercoralis*.

Conclusion :

Nous avons trouvé une prévalence élevée de *S.stercoralis* chez les patients boliviens sous hémodialyse à Cochabamba. Nous recommandons un traitement antiparasitaire empirique à intervalles réguliers afin d'éviter les complications potentiellement fatales d'une strongyloïdose sévère.

Liste des abréviations :

T helper cell 1	Th 1
T helper cell 2	Th 2
Virus de l'immunodéficience humaine	VIH
Virus T-lymphotrope humain 1	HTLV-1
Syndrome d'hyperinfestation	SH
Strongyloïdose disséminée	SD
Polymerase chain reaction	PCR

1 Introduction :

La strongyloïdose est une maladie infectieuse causée par le parasite *Strongyloides stercoralis* ou, de manière beaucoup moins fréquente, *Strongyloides fuelleborni fuelleborni* et *Strongyloides fuelleborni kelleyi*. Il s'agit d'un nématode intestinal transmis par le sol, qui fait partie des maladies tropicales les plus négligées (1,2). La prévalence mondiale est estimée à environ 8.1% correspondant à 614 millions de personnes infectées (3). Le parasite est endémique dans des zones tropicales ou subtropicales bien que sa transmission ait également été décrite dans des climats plus tempérés (4,5).

La particularité de *S. stercoralis* est sa capacité à se répliquer dans l'être humain. Les larves, ayant atteint leur maturité dans l'intestin, pénètrent la muqueuse colique ou la peau au niveau de la zone périanale (cycle d'auto-infection), engendrant ainsi une infection qui peut persister durant plusieurs décennies (figure 1) (4,6,7). Chez l'hôte immunocompétent, un équilibre entre le parasite et le système immunitaire s'établit. Néanmoins, en cas d'immunosuppression, particulièrement en cas de traitement par corticostéroïdes, le cycle d'auto-infection peut échapper au contrôle de l'hôte, menant à une réplication massive du parasite et au syndrome d'hyperinfestation grevé d'une mortalité de 60 à 85% (7,8).

Ainsi, connaître la prévalence, notamment chez des patients vulnérables comme, par exemple, les patients dialysés ou transplantés rénaux, est d'une importance primordiale afin de pouvoir prévenir des complications potentiellement fatales. L'objectif de cette thèse est double. Dans la partie introductive un résumé de la littérature est proposé afin de sensibiliser les cliniciens sur les différents aspects de *S.stercoralis*. En deuxième partie, une étude transversale est présentée, explorant la prévalence et les facteurs de risque associés à l'infection par *S.stercoralis* chez des patients hémodialysés à Cochabamba en Bolivie.

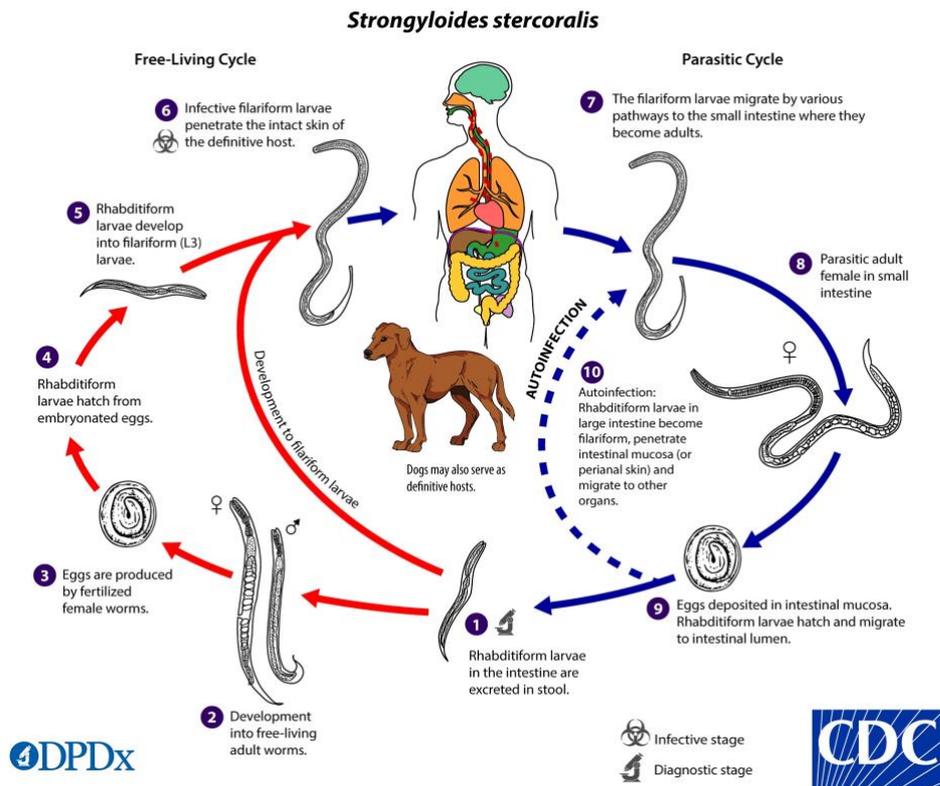


Figure 1. Le cycle de vie de *S. stercoralis* (source : <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>)

2 Épidémiologie de la strongyloïdose

2.1 Prévalence mondiale

La strongyloïdose est endémique dans les zones tropicales et subtropicales où les conditions écologiques, socioéconomiques et sanitaires favorisent sa transmission (9). Néanmoins, la présence sporadique du parasite a également été démontrée dans des zones avec un climat tempéré (USA, Espagne, Japon, Australie, Italie) (5,10–12). Malheureusement, des chiffres précis concernant la prévalence font souvent défaut dans les pays à revenu faible ou moyen.

Il y a 25 ans, il était communément estimé qu'environ 30 à 100 millions de personnes étaient infectées par *Strongyloides stercoralis* (13,14). Toutefois, cette appréciation était probablement sous-estimée. En effet, la majorité des études utilisées pour réaliser ces estimations étaient basées sur des méthodes diagnostiques de faible sensibilité pour le dépistage, telles que l'examen direct des selles (1,2,15–17).

Ainsi, Buonfrate et al., dans une revue de littérature de 2017, estiment que la prévalence globale réelle se situe probablement autour de 8.1%, correspondant à environ 614 millions de personnes infectées. L'Asie du Sud-Est semble constituer une zone hyper-endémique et les pays les plus concernés sont la Thaïlande, le Cambodge, le Laos et le Myanmar (3,9). D'autres

régions hyper-endémiques se situent en Afrique subsaharienne, en Amérique centrale et au nord de l'Amérique du Sud (figure 2) (3).

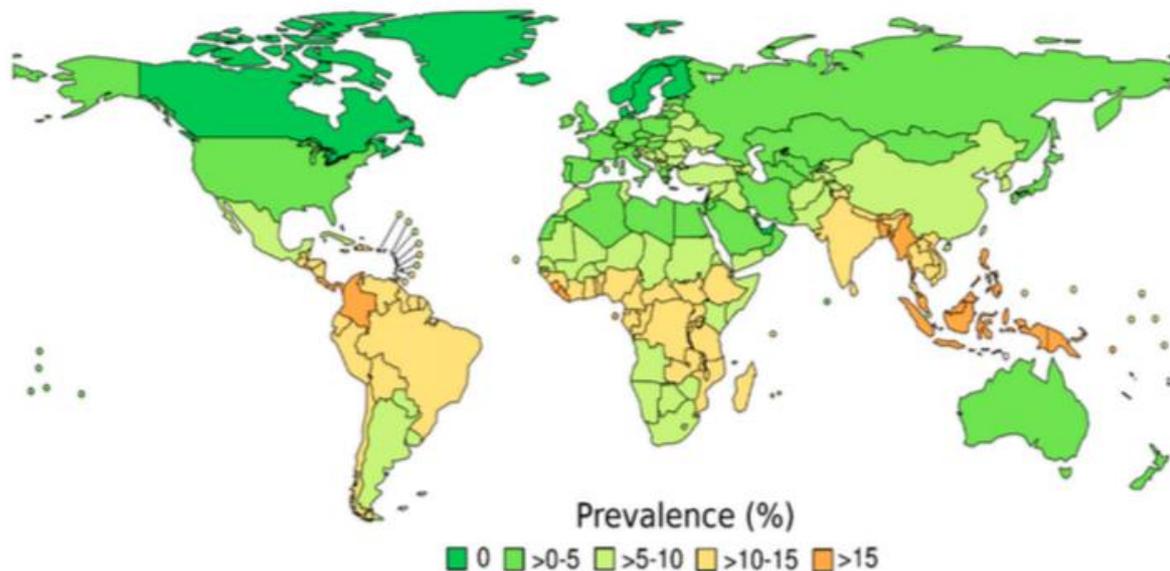


Figure 2 : Prévalence de l'infection à *S. stercoralis* (3).

2.2 Prévalence en Bolivie

Les données épidémiologiques concernant la Bolivie sont lacunaires. Schär et al., dans leur revue de littérature de 2013, estiment la prévalence à 21.1% (5). Dans la méta-analyse de Buonfrate et al., qui se base sur deux études effectuées respectivement dans la région de Sant Cruz et La Paz, elle est de moins de 2% (18). Les deux études n'avaient pas comme objectif principal la recherche spécifique de *S. stercoralis* et les méthodes d'analyses coprologiques (examen direct) n'avaient qu'une sensibilité médiocre pour le diagnostic de ce parasite (19,20). Une étude communautaire recherchant des helminthes chez des enfants scolarisés, réalisée dans le département du Beni, en Amazonie, également au moyen d'un examen coproparasitologique direct, rapportait une prévalence de 5% en 2009 (21). Les deux seules études sérologiques, rétrospectives, effectuées dans le Chaco Bolivien, recensent des prévalences de 6% en 2003 et 20% pour des échantillons prélevés entre 2010 et 2016 (22,23). Une prévalence réelle de 20.2% a récemment été confirmée par Gétaz et al. dans une étude effectuée dans les villes de Cochabamba et Santa Cruz, incluant des patients VIH, oncologiques et rhumatologiques à haut risque de complications. Plusieurs méthodes diagnostiques étaient utilisées pour la recherche du parasite, notamment la méthode de Baermann modifiée, la culture sur agar et la sérologie. De plus, cette étude a démontré qu'il

existe une transmission dans le département de Cochabamba, à 2'500m d'altitude, région caractérisée par un climat tempéré et semi-aride (4).

Des études de séroprévalence au sein de populations migrantes originaires d'Amérique du Sud tendent également à confirmer une endémicité significative en Bolivie. Une étude espagnole dépistant des migrants latino-américains a révélé une prévalence sérologique de 14.4% pour *S. stercoralis* et la majorité des participants étaient boliviens (24). La prévalence sérologique était même de 44.4% dans une étude similaire de Ramos et al. en 2015 (25). En Suisse, Jackson et al. rapportent en 2016 une prévalence sérologique globale de la strongyloïdose de 13.4% chez des migrants boliviens (26).

2.3 Prévalence chez les patients dialysés ou transplantés rénaux

A notre connaissance, il n'y a actuellement pas d'études ayant investigué la prévalence de *S.stercoralis* chez les patients dialysés avec des techniques diagnostiques sensibles. Toutefois, plusieurs études se sont intéressées à la prévalence d'infections parasitaires de manière générale dans cette population (27–30). Une méta-analyse récente conclut que les infections par des helminthes chez les patients dialysés dans des pays en développement est basse, inférieure à 1%. Par contre, la prévalence d'infections symptomatiques par protozoaires, particulièrement *Cryptosporidium spp*, était significativement plus élevée chez les patients dialysés comparée à la population générale, témoignant d'une dysfonction immunitaire manifeste (28,30). A noter, néanmoins, que toutes les études incluses utilisaient uniquement l'examen direct des selles comme méthode diagnostique. De plus, la majorité des études n'étaient pas réalisées dans des pays considérés hyperendémiques pour *S.stercoralis* ; le seul pays d'Amérique latine dans lequel des études ont été réalisées est le Brésil (28).

Concernant les patients en liste de transplantation rénale, une étude rétrospective américaine retrouve une séroprévalence pour *S.stercoralis* de 9.9%. Une origine asiatique, une éosinophilie et un diabète étaient associés à un plus haut risque d'avoir une sérologie positive mais les auteurs notent néanmoins que 11% des patients n'avaient aucun des trois facteurs de risques susmentionnés (31). Une autre étude, réalisée en Autriche, retrouve une séroprévalence de 3% chez des patients majoritairement originaires d'Europe centrale ayant bénéficié d'une allogreffe rénale (32). Le cas d'une patiente de cette étude ayant progressé vers une strongyloïdose sévère illustre l'importance d'un dépistage et d'un traitement précoce.

3 Immunité

3.1 Immunité et *Strongyloïdes stercoralis*

Les mécanismes immuns qui se mettent en place en réponse à une infection à *S.stercoralis* n'ont pas été étudiés en détail chez l'être humain et nos connaissances actuelles proviennent surtout de modèles animaux (15,16,33). Selon Grove et al. une infection par *S.stercoralis* peut, dépendant de la réponse immunitaire développée par l'hôte, aboutir à une guérison spontanée, une infection chronique ou à une infection sévère associée à une dissémination (34). Toutefois, à ce jour il n'existe pas de preuve solide que le système immunitaire de l'hôte puisse éradiquer le parasite (15,34).

Chez l'hôte immunocompétent, l'issue la plus fréquente est l'infection chronique. Un équilibre se crée entre le parasite et les défenses de l'hôte qui, à défaut de pouvoir l'éliminer, le contiennent. Comme pour d'autres nématodes, la réponse immunitaire est majoritairement orchestrée par les cellules T helper 2 (Th2) avec la production d'IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 et d'éosinophiles (33). Les éosinophiles jouent probablement un rôle clé dans la réponse immunitaire face à *S.stercoralis*, leur production, activation et différenciation étant stimulées par la cytokine IL-5 (35). D'ailleurs, des taux d'IL-5 plus élevés ont été détectés chez des patients infectés par la strongyloïdose (15). A noter également que lors de syndrome d'hyperinfestation ou de dissémination, une hyperéosinophilie est souvent absente (33).

La réponse humorale initiale est caractérisée par la production d'anticorps anti-*S.stercoralis* peu spécifiques du type IgM, IgA, IgG et IgE (16,33,36). Une fois l'infection chronique établie, des anticorps IgG4 plus spécifiques prédominent (36). La réponse humorale a probablement un rôle régulateur dans le contrôle de l'infection dans sa phase chronique avec l'IgA qui module l'excrétion du parasite, l'IgE qui régule l'auto-infection et l'IgG4 qui bloque la réponse immunitaire induite par l'IgE afin de réguler, en partie, la réponse inflammatoire Th2 (33). De plus, des taux d'IgE supérieurs ont été détectés chez des patients immunocompétents en comparaison à des patients immunocompromis ou avec syndrome d'hyperinfestation, suggérant un rôle prépondérant des IgE, en association avec les éosinophiles et l'IL-5, pour le contrôle du parasite (15).

3.2 Immunité et dialyse

Les infections représentent la deuxième cause de décès chez les patients hémodialysés après les décès par maladie cardiovasculaire (37). Par rapport à la population générale, les patients hémodialysés ont une mortalité liée à la pneumonie et à la septicémie 10 fois, respectivement 250 fois, plus élevée (38,39). Les infections parasitaires contribuent également à cette morbidité comme mentionné ci-dessus (28,30)

Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale en hémodialyse présentent un système immunitaire considérablement affaibli. Bien que les mécanismes exacts ne soient pas entièrement compris, les études suggèrent une altération de la fonction phagocytaire des polymorphonucléaires ainsi qu'une hyporéactivité des monocytes et des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, en conséquence au milieu urémique, conduisant à une diminution de la capacité à éliminer les agents infectieux. De plus une diminution de la prolifération des lymphocytes T a été notée, avec une diminution plus marquée de la sous-population Th2 comparée aux lymphocytes Th1, essentielle à l'élimination de *S.stercoralis* (40,42). Finalement, une diminution des lymphocytes B a été constatée, qui semble toutefois modeste avec des taux d'immunoglobulines circulantes conservés.

Cette dysfonction immunitaire se traduit notamment par une réponse vaccinale altérée avec un taux de séroconversion diminué, un pic d'anticorps plus faible et une diminution des titres d'anticorps plus rapide. Un taux d'échec élevé des vaccins contre l'hépatite B et influenza a été observé ainsi qu'une réaction dermatologique insuffisante lors du test à la tuberculine (test de Mantoux) pour la tuberculose (42,43).

4 Facteurs de risque associés à l'infection par *S. stercoralis*

Plusieurs facteurs de risque pour *S.stercoralis* ont été identifiés dans la littérature (5,9,15,34). Dans la mesure où la transmission se fait par voie transcutanée et que le parasite réside dans les sols humides, le risque augmente avec des conditions socioéconomiques défavorables particulièrement en cas d'accès limité à l'eau pour l'hygiène de base et d'absence de système d'épuration (9,34,44). D'ailleurs, l'usage de latrines a été associé à une diminution de la prévalence (9,34). Ce constat se confirme dans les observations d'Arakaki et al. au Japon, dans la région d'Okinawa, où 95% des infections par la strongyloïdose concernent les adultes de plus de 40 ans. Les auteurs concluent que la prévalence élevée dans cette tranche d'âge est probablement due au caractère unique du nématode à se maintenir dans l'hôte à travers un cycle d'auto-infection et à l'absence de nouvelle infection, conséquence directe de l'amélioration des conditions socioéconomiques et sanitaires qu'a connue cette région (45).

Vivre en zone rurale dans une maison sans sol bétonné et marcher fréquemment pieds nus sont d'autres facteurs de risques fréquemment identifiés liés à l'habitat du parasite et à son mode de transmission (4,34,46). A noter également que certains métiers, notamment l'agriculture et l'exploitation minière ont été associés à la strongyloïdose (15,44). Aussi, certaines études révèlent qu'un niveau scolaire bas est associé à une augmentation de la prévalence (4,47).

D'autres facteurs de risque sont une infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) (5,15,17,48), une infection par le virus T-lymphotrope humain (HTLV-1) (17,49–51), et une consommation éthylique chronique (5,17). Par exemple la méta-analyse de Schär et al. a démontré qu'un diagnostic coproparasitologique de *S.stercoralis* est deux fois plus fréquent chez les personnes VIH positives. (5) Néanmoins, cette association est probablement liée à l'accroissement de la charge parasitaire intestinale secondaire à l'immunosuppression, augmentant la sensibilité des examens coproparasitologiques et, en conséquence, la proportion de personnes infectées détectées plutôt qu'une augmentation du risque d'infection.

A noter que nous n'avons, pour l'heure, pas trouvé d'évidence dans la littérature que la dialyse ou l'insuffisance rénale terminale soient des facteurs de risque spécifiques pour une infection à *S.stercoralis* par rapport à la population générale.

5 Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques de *S.stercoralis* sont très variables et dépendent principalement de l'immunité de l'hôte. Les patients immunocompétents sont généralement a- ou paucisymptomatiques (15). En revanche, les patients immunosupprimés peuvent développer un syndrome d'hyperinfestation qui consiste en un cycle d'auto-infection accéléré pouvant se présenter sous différentes formes (7,52). La mortalité du syndrome d'hyperinfestation peut atteindre 85% d'où l'importance de le reconnaître rapidement puisqu'un retard diagnostique peut être potentiellement fatal (8).

5.1 Strongyloïdose sévère :

Le diagnostic du syndrome d'hyperinfestation et de la strongyloïdose disséminée est parfois difficile. Il se base surtout sur l'apparition d'une charge parasitaire élevée dans les selles, la présence de larves dans les sécrétions pulmonaires, ou la mise en évidence de larves dans d'autres organes. Lorsque les larves restent confinées au parcours habituel du cycle d'auto-infection, en l'occurrence le tube digestif et le poumon, il s'agit d'un syndrome d'hyperinfestation (SH). Par contre, en cas d'apparition de larves dans des organes inhabituels, on parle d'une dissémination (SD) (16,53). Toutefois la distinction entre les deux entités est difficile en pratique clinique et se fait fréquemment uniquement à l'autopsie (8). De ce fait, nous proposons de les regrouper sous le terme de strongyloïdose sévère.

Le début des symptômes de la strongyloïdose sévère peut être aigu ou insidieux avec des manifestations cliniques constitutionnelles telles que fatigue, asthénie et myalgie (7,16,54). A

noter également que l'éosinophilie est souvent absente et qu'il semblerait que sa présence soit associée à un meilleur pronostic (15,55–57).

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les symptômes respiratoires (88.6%), la fièvre (80.8%), et les symptômes gastro-intestinaux (70,2%) (58). Néanmoins, des larves peuvent se retrouver dans divers organes, notamment le cœur, le système nerveux central, le foie, les reins, le système musculo-squelettique et la peau menant à des tableaux cliniques très variés (15).

L'évolution peut être rapidement défavorable avec progression en syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS) et/ou défaillance multiorganique. De plus, la pénétration massive de larves dans la muqueuse intestinale peut favoriser une translocation bactérienne responsable d'un sepsis (53). Il est estimé que 57.3% des patients avec une strongyloïdose sévère présentent un choc septique (58).

Cette dernière observation est importante car le sepsis est, malheureusement, une complication très fréquente en dialyse avec un risque 26 à 50 fois plus élevé que dans la population générale (39,59,60). Bien que la majorité des cas soient associés à des infections de cathéter, *Staphylococcus aureus* étant le germe identifié dans environ 50% des cas, des bactéries gram négatives, des anaérobies ou des infections polymicrobiennes sont également fréquemment découverts (39,42,60). Il est ainsi primordial de maintenir une suspicion clinique élevée pour une strongyloïdose sévère en zone endémique lors de tout choc septique.

5.2 Facteurs de risque pour une strongyloïdose sévère :

La littérature scientifique rapporte plusieurs facteurs associés à une strongyloïdose sévère. Il est important pour le clinicien de les connaître afin de traiter toute strongyloïdose, symptomatique, pauci- ou asymptomatique, de manière préventive (7). A noter que la dialyse n'est actuellement pas considérée comme étant un facteur de risque indépendant pour le développement d'une strongyloïdose sévère. Néanmoins, les patients dialysés présentent fréquemment un ou plusieurs des facteurs de risque sous-mentionnés. Aussi, tout patient avec une insuffisance rénale et porteur de *S.stercoralis* doit être impérativement traité avant transplantation ou prescription de traitement immunosuppresseur.

5.2.1 Corticoïdes et autres médicaments immunosuppresseurs :

L'association entre corticoïdes et strongyloïdose sévère est bien connue (7,15,16). Dans une revue de 244 cas par Buonfrate et al. en 2013, les corticoïdes étaient le facteur déclenchant le plus fréquent présent dans 67% des cas (8). Dans une revue de 148 cas analysée par Fardet et al. en 2007, les maladies sous-jacentes motivant le plus fréquemment la prescription

de corticoïdes étaient les néoplasies hématologiques suivies des néphropathies/transplantations rénales et des maladies auto-immunes ou rhumatologiques (61).

Les complications de la strongyloïdose peuvent survenir dans un délai aussi court que 4 jours après le début du traitement par corticothérapie, et à tout moment d'un traitement chronique (7,61). D'ailleurs, des cas de strongyloïdose sévère avec des doses cumulatives aussi basses que 200mg d'équivalent de prednisone ont été décrits chez des patients sans immunosuppression additionnelle (15,57,61). À noter toutefois que dans la série de cas de Fardet et al. 84% des patients avaient une dose cumulative de plus que 1000 mg d'équivalent de prednisone et 74% étaient traités depuis plus d'un mois (61).

Par le biais de plusieurs mécanismes, les corticoïdes augmentent le risque de strongyloïdose sévère. Ils ont la capacité d'inhiber la prolifération des éosinophiles et augmentent leur apoptose, réduisant ainsi leurs nombre circulant (33,56). De plus, les corticoïdes vont directement altérer la réponse Th2, nécessaire à contenir le parasite, en se liant au récepteur glucocorticoïde des cellules CD4+ Th2 induisant ainsi un dysfonctionnement et une apoptose (33,62). Finalement, les corticostéroïdes, exogènes ou endogènes, imitent les ecdystéroïdes, hormones helminthiques qui augmentent la fécondité de la femelle et la maturation de larves rhabditiformes en larves filariformes invasives (33,34,63,64).

De nombreux agents inclus dans des régimes de chimiothérapies ainsi que de nombreux médicaments immunosuppresseurs, notamment les inhibiteurs TNF- α (33), ont été associés à des infections sévères par *S.stercoralis*. Cependant, la relation causale est parfois difficile à établir puisqu'une majorité de ces patients bénéficie d'un traitement corticoïde concomitant ou présentent d'autres facteurs de risque tel qu'une malnutrition sévère (7,16).

5.2.2 Transplantation :

L'immunosuppression résultant de transplantations d'organes solides ou de cellules souches allogéniques est associée à des infections sévères par *S.stercoralis* (7,33,62,65,66). Dans la revue de cas susmentionnée par Buonfrate et al., 11.5% (n=28) des infections sévères étaient associées à des transplantations d'organes bien que, parmi les 28 cas recensés, 25 étaient également sous corticoïdes (8). L'organe le plus fréquemment associé à une strongyloïdose sévère post-transplantation est le rein bien que l'incidence semble avoir diminué depuis l'utilisation de cyclosporine pour l'immunosuppression, médicament ayant démontré une activité antiparasitaire dans des modèles animaux (7,65,67). Les complications de la strongyloïdose surviennent typiquement dans les 6 premiers mois après la transplantation (65), mais peuvent également se présenter des années après l'intervention (68). Des

strongyloïdoses sévères ont été rapportées après transplantation de tous les organes notamment du foie, du cœur, du pancréas, des intestins et après transplantation de moelle hématopoïétique (44,65).

Les patients peuvent également être infectés par des larves contenues dans l'organe du donneur (62,69,70). Deux revues systématiques de cas ont récemment recensé un total de 47 patients transplantés infectés par le donneur. Parmi ces 47 patients, onze (23%) sont décédés suite à des complications d'une strongyloïdose sévère (69,70). En Floride, l'introduction d'un dépistage universel des donneurs d'organes a permis d'identifier 14 (3.9%) cas séropositifs sur une période de deux ans. Cette stratégie a permis de mettre en place un traitement prophylactique chez les receveurs des organes concernés avec pour l'heure zéro cas d'infection sévère à *S.stercoralis* (71).

5.2.3 Malnutrition protéino-calorique

La malnutrition protéino-calorique est une cause fréquente d'immunodéficience secondaire augmentant la susceptibilité aux infections (72). C'est une complication fréquente chez les patients avec une insuffisance rénale terminale en hémodialyse pouvant affecter 45 à 60% d'entre eux (73).

Elle engendre un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire et humorale, une atrophie du thymus et du système lymphoïde périphérique et une altération de la muqueuse intestinale avec une diminution des lymphocytes dans les plaques de Peyer ainsi qu'une atrophie des microvillosités (74,75). Elle est associée à la malaria, la tuberculose, aux infections du tractus respiratoire inférieur et à la rougeole. Des modèles animaux ont également démontré une diminution de la réponse immunitaire Th2 en présence d'anticorps IgE inefficaces dans la défense contre les infections helminthiques (72,76). Il a aussi été suggéré que la dénutrition protéino-calorique induit une augmentation des hormones de stress, notamment les glucocorticoïdes, à travers une diminution de la leptine (72,77). Des descriptions de cas de syndrome d'hyperinfestation associés à la malnutrition ont été rapportés dans la littérature (7,33,78). De plus, une infection par *S.stercoralis* peut provoquer une malnutrition protéino-calorique en altérant le microbiome intestinal et en diminuant l'absorption des nutriments résultant en un cercle vicieux avec une augmentation du nombre de parasites (62,79).

Bien que la malnutrition soit, pour l'instant, une cause rarement rapportée de strongyloïdose sévère, elle pourrait y contribuer plus souvent que suspecté, surtout chez des patients avec des pathologies chroniques sous-jacentes tels que l'insuffisance rénale terminale, les néoplasies ou le VIH.

5.2.4 HTLV-1 et VIH

La co-infection HTLV-1/ *S.stercoralis* est une combinaison délétère. Il a été démontré que les patients co-infectés ont une probabilité plus élevée de développer une infection sévère (50,80). L'HTLV-1 va biaiser la réponse immunitaire vers un pattern Th1 avec une augmentation d'interféron gamma, inhibant ainsi la réponse Th2 et la production d'IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IgE et IgG4 (33,55,80). La diminution de cytokines IL-4 et IgE va diminuer la fonction des mastocytes intestinaux et la diminution d'IL-5 va empêcher le recrutement d'éosinophiles critiques dans l'élimination du parasite (55,80).

Bien qu'une relation entre détection plus fréquente de larves de *S.stercoralis* et VIH a pu être démontrée (cf ci-dessus chapitre 4), le risque d'infection sévère à *S.stercoralis* ne semble généralement pas être augmenté, probablement en raison d'une atteinte prédominante Th1 épargnant la réponse immunitaire Th2 (voir ci-dessus, chapitre 3.1) (66,81). Ainsi, la strongyloïdose a été retirée de la liste d'infections opportunistes du « Center of disease control (CDC) » en 1987 (7,33,82). Il faut toutefois rester vigilant, dans la mesure où des infections sévères chez des patients VIH sont régulièrement décrites, par exemple en relation avec l'utilisation de corticoïdes dans le contexte d'infections opportunistes et de syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) (15,16,33,62,83,84). Les IRIS et les situations justifiant la prescription de corticoïdes chez les patients infectés par le VIH étant fréquents, la strongyloïdose ne doit pas être négligée au sein de cette population. Dans les revues de cas de Geri et al. et Buonfrate et al., respectivement 10.7% (n=13) et 15% (n=38) des patients sont co-infectés par le VIH (8,58). La majorité des patients avec une hyperinfestation/dissémination ont des CD4 de moins de 200 cellules/ μ L.

5.2.5 Autres facteurs prédisposants :

Plusieurs cas de strongyloïdose sévère en association avec des hypogammaglobulinémies secondaires à des myélomes multiples ou des syndromes néphrotiques ont été décrits, la majorité étant réfractaire au traitement antiparasitaire (7,15,85,86). Dans un rapport de cas récent, une amélioration significative de l'état clinique du patient a pu être constatée après injection intraveineuse d'immunoglobulines suggérant un rôle prépondérant de l'immunité humorale dans la défense contre le parasite (85).

D'autres facteurs prédisposants décrits dans la littérature sont le diabète, très fréquent parmi les patients en dialyse, (87,88) et l'alcoolisme chronique (62,89). Ce dernier est possiblement un facteur de risque négligé, puisqu'il induit un dysfonctionnement immunitaire à travers une sécrétion augmentée de cortisol endogène, imitant l'effet de l'ecdystéroïde helminthique, qui stimule la transformation de larve rhabditiforme en larve filariforme infectieuse (62,90). De plus

l'alcoolisme chronique est souvent associé à une malnutrition protéino-calorique.

6 Diagnostic :

La prévalence de *S.stercoralis* a probablement longtemps été sous-estimée en raison de la mauvaise sensibilité des méthodes diagnostiques classiquement utilisées (57), une conséquence de la biologie du parasite qui libère des larves/œufs seulement de manière intermittente dans l'infection chronique (57). Le diagnostic est plus aisé lors d'une strongyloïdose sévère au vu du grand nombre de larves présentes dans les selles ou d'autres liquides biologiques (16,33,62). Le diagnostic peut se faire au travers de méthodes parasitologiques, immunologiques ou moléculaires (15). Toutefois, l'absence d'un « Gold standard » rend l'évaluation de la performance de ces tests difficile (91).

6.1 Méthode parasitologique :

Le diagnostic définitif dépend de la visualisation directe de larves dans les selles. Au vu de la libération intermittente d'une quantité réduite de larves par la femelle adulte lors de l'infection chronique, les méthodes coproparasitologiques classiques, comme l'examen direct des selles ou la méthode de Kato-Katz, présentent une sensibilité limitée n'excédant pas 30% (15,80,91–93). La sensibilité de l'examen direct s'améliore légèrement en analysant plusieurs échantillons de selles en série mais reste toutefois insuffisante.

Plusieurs techniques de concentration ont été évaluées pour améliorer la sensibilité de l'examen des selles notamment la technique de Baermann et la culture sur plaque de gélose. Bien que la technique de Baermann présente une sensibilité satisfaisante, de l'ordre de 70% lorsque 3 échantillons de selles sont analysés (4,91,92,94), elle nécessite un examen sur des selles fraîches non-congelées. De plus il s'agit d'une technique fastidieuse pour le laboratoire (91).

Lors de la culture sur plaque de gélose, des selles sont incubées dans une boîte de pétri pendant 72 heures. Le diagnostic se fait en visualisant le trajet de migration des larves sur la gélose avec confirmation d'espèce au microscope. La sensibilité est similaire ou légèrement supérieure à celle de la technique de Baermann. Néanmoins, le matériel nécessaire engendre des coûts significatifs et les selles, comme pour la technique de Baermann, doivent impérativement être fraîches (<4h après l'émission) (92–96).

A noter qu'en cas de strongyloïdose sévère, la quantité de larves augmente considérablement et ces dernières sont en général plus facilement mises en évidence dans les selles ou dans

d'autres fluides corporels (comme le liquide d'aspiration duodéal ou bronchique, les expectorations, ou le LCR) (53,57,97). Néanmoins, l'absence de larve à l'examen direct n'exclut pas une forme d'infection sévère.

6.2 Méthode immunologique :

Afin de pallier le manque de sensibilité des méthodes parasitologiques, des méthodes immunologiques basées sur la détection d'anticorps ont été développées, en particulier des essais d'immuno-absorption enzymatique (ELISA) ou des « indirect fluorescent antibody test (IFAT) » (15,16,57,93). Bien qu'ayant une haute sensibilité, ces tests présentent plusieurs limitations, notamment en raison de réactions croisées avec d'autres helminthes, en particulier en cas d'infection par une filariose (57,91).

Une variété d'antigènes a été utilisée dans le développement de ces tests notamment extraits d'autres espèces de *Strongyloïdes* (principalement *S.ratti* ou *S.venezualensis*) (15,16,57,98). Les deux méthodes commercialement disponibles actuellement (Bordier ELISA et IVD-ELISA) utilisent des antigènes extraits de *S.ratti* et de *S.stercoralis*. Plus récemment des antigènes recombinants ont été développés, NIE et SsIR, associé à des tests ELISA ou des « luciferase immunoprecipitation systems » (LIPS), surmontant ainsi la difficulté de production d'antigènes (15,57,91,92). De plus l'antigène recombinant a l'avantage de limiter les réactions croisées avec d'autres helminthes augmentant ainsi la spécificité du test (15,93,99).

La sensibilité et spécificité des tests immunologiques varient entre 50-100% et 29-100% selon la méthode, la population et le « gold standard » utilisés (91,98,99). Buonfrate et al. ont comparé en 2014 les deux tests ELISA disponibles commercialement, deux tests utilisant l'antigène recombinant (NIE-LIPS et NIE-ELISA) et un IFAT « fait maison ». Tous les tests, excepté le NIE-ELISA, avaient une sensibilité supérieure à 85% avec l'IFAT ayant la meilleure sensibilité estimée à 93.3%. La spécificité variait entre 92.2% et 100%, le NIE-LIPS ayant le meilleur score (100).

Il n'existe pas d'algorithme universel pour le dépistage de la strongyloïdiase. La stratégie diagnostique et l'utilisation des techniques possibles vont dépendre, entre autres, de la probabilité pré-test et l'immunité des patients. Par exemple, étant donné le manque de sensibilité de la sérologie, en cas de probabilité pré-test élevée, une seule sérologie négative est insuffisante pour exclure une infection. (92,101–103). A noter aussi que la charge larvaire intestinale étant souvent plus élevée chez les personnes immunosupprimées, la sensibilité des examens coproparasitologiques est ainsi meilleure que chez les immunocompétents. Dès lors, préconiser la réalisation d'au moins un examen coproparasitologique avec une technique

spécifique devrait être réalisée en complément de la sérologie chez les immunosupprimés (92).

A noter que les études ayant analysé la sérologie chez les hôtes immunosupprimés concernait surtout des patients atteints de néoplasies hématologiques et des patients HIV positifs (101,103). A notre connaissance, la sérologie n'a pas été étudiée chez des patients bénéficiant d'une hémodialyse. Néanmoins par analogie à la réponse vaccinale altérée chez ces derniers, notamment pour l'hépatite B et influenza avec un taux de séroconversion diminué, un pic d'anticorps plus faible et une diminution des titres d'anticorps plus rapide (43), il est imaginable que la sensibilité de la sérologie dans cette population soit également diminuée.

6.3 Méthodes moléculaires :

Les méthodes moléculaires basées sur l'extraction et la multiplication d'ADN par « polymerase chain reaction » (PCR) ou « loop mediated isothermal amplification » (LAMP) ont été développées plus récemment, afin d'augmenter la sensibilité des méthodes diagnostiques tout en maintenant une haute spécificité (57,92). Elles ont même été intégrées dans des PCR multiplex, analysant la présence de plusieurs parasites à la fois (57). Cependant ces techniques sont coûteuses et nécessitent un savoir-faire et une infrastructure conséquente, malheureusement pas toujours disponible dans des pays aux ressources limitées (93). De plus, une méta-analyse de 2018 par Buonfrate et al. conclut que les méthodes moléculaires ont une haute spécificité, estimée entre 93-95%, mais que la sensibilité est faible, estimée à 71.8%, en comparaison avec les méthodes parasitologiques. Les performances de la PCR en temps réel étaient encore moins bonnes avec une sensibilité de 56% (104).

Pour l'heure les méthodes moléculaires n'ont pas démontré une performance diagnostique supérieure aux méthodes parasitologiques spécifiques pour *S.stercoralis* (Méthode de Baermann et culture sur plaque de gélose) (15,91,93,104), probablement en raison de la libération intermittente de larves lors de l'infection chronique et la présence d'inhibiteurs de PCR dans les selles (57,93). De ce fait, la PCR ne devrait pas être utilisée comme test de dépistage mais plutôt comme test de confirmation au vu de sa haute spécificité (104).

7 Traitement :

Contrairement au traitement d'autres helminthes, notamment ceux inclus dans les programmes de santé publique qui visent à diminuer la charge parasitaire afin de diminuer la transmission, l'objectif du traitement de *S.stercoralis* est curatif dans le but de prévenir le cycle d'auto-infection et ses complications potentiellement fatales (57). Ainsi, le traitement est indiqué pour les patients asymptomatiques et symptomatiques avec l'objectif d'éradiquer

complètement le parasite de l'organisme (7,15,33,53,57). Les options thérapeutiques actuellement disponibles sont l'ivermectine, le thiabendazole et l'albendazole (15,53,57).

7.1 Traitement de l'infection chronique :

Pour une strongyloïdose non-complicquée chez le patient immunocompétent, le traitement recommandé est l'ivermectine (200mcg/kg) en dose unique selon une récente étude randomisée multicentrique de Buonfrate et al. montrant une non-infériorité de la dose unique en comparaison à des doses multiples (105). Les traitements alternatifs sont l'albendazole 400mg deux fois par jours durant 3-7 jours, ou le thiabendazole (25mg/kg/j) durant 3 jours (15,53,57,80,106). Étant donné que l'ivermectine n'est pas éliminée par voie rénale, aucun ajustement de la posologie ne semble nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Une méta-analyse de Henriquez-Camacho et al. en 2016 confirme que l'ivermectine devrait être utilisée comme traitement de choix, ayant une efficacité supérieure à l'albendazole et un profil d'effets secondaires, surtout gastro-intestinaux, plus favorable que le thiabendazole. Dans cette méta-analyse, l'éradication a été estimée à environ 74%-84% pour l'ivermectine, 48% pour l'albendazole et 69% pour le thiabendazole (107). Il a été suggéré que l'ivermectine présente une efficacité supérieure en raison de son double effet contre la forme adulte et les larves, tandis que l'albendazole cible uniquement la forme adulte (16,33,108).

7.2 Traitement de la strongyloïdose sévère :

Le traitement de la strongyloïdose sévère est une urgence médicale et nécessite une prise en charge multimodale avec une assistance/surveillance cardiopulmonaire durant la phase critique, un traitement antibiotique pour traiter un éventuel sepsis associé, la réduction de l'immunosuppression dans la mesure du possible et un traitement antihelminthique (15,52,57).

Le traitement antiparasitaire proposé est de l'ivermectine orale 200mcg/kg jusqu'à l'éradication des larves dans les selles pendant deux semaines bien qu'aucune étude randomisée contrôlée ne soit disponible afin de déterminer la durée et la dose du traitement (15,16,53). Il est même envisageable de traiter les patients mensuellement en cas de persistance de l'immunosuppression (15). Le thiabendazole peut être envisagé comme traitement alternatif en cas d'indisponibilité de l'ivermectine, mais il ne devrait pas être utilisé seul en cas de strongyloïdose sévère au vu de sa faible efficacité (8).

En cas d'intolérance de la voie orale ou en cas de doute sur l'absorption en raison d'un iléus paralytique ou d'atteinte gastro-intestinale sévère, des formulations alternatives ont été proposées (16,53,56). L'administration sous-cutanée de 75-200mcg/kg par jour ou toutes les 48 heures d'ivermectine, jusqu'à l'éradication des larves dans les selles ou jusqu'à tolérance

orale, a été proposée dans la littérature bien que, une fois de plus, ces recommandations se basent uniquement sur des avis d'experts et des rapports de cas (15,53,109). A noter toutefois que l'ivermectine sous-cutanée n'existe pour l'heure qu'en formulation vétérinaire (15,16,53). Une autre alternative est l'administration intra-rectale d'ivermectine, une méthode qui semble néanmoins moins efficace (7,56,109,110).

7.3 Traitement préventif et prophylactique :

Finalement, la prévention de la strongyloïdose sévère est un aspect clé de la prise en charge de *S.stercoralis*. Il est essentiel d'encourager les patients à haut risque de complications, de porter des chaussures adéquates afin de diminuer le risque d'infection ou de réinfection.

La meilleure prise en charge chez les patients immunosupprimés vivant ou provenant de zone endémique n'a pas encore été clairement définie. En cas d'immunosuppression, en particulier avant un traitement de corticoïdes ou en cas d'infection par HTLV-1, des patients provenant, de retour ou vivant dans une zone endémique, devraient bénéficier d'un test de dépistage, idéalement combinant sérologie et test coproparasitologique (8,15,16,53,111). Comme mentionné ci-dessus, cette stratégie de dépistage universel a permis de détecter plusieurs donneurs d'organes séropositifs sur une période de deux ans en Floride, évitant ainsi le développement potentiel d'une strongyloïdose sévère chez le receveur (71).

Toutefois, on peut considérer d'administrer un traitement prophylactique à tout patient à haut risque de développer une strongyloïdose sévère sans réaliser un test de dépistage au vu de la bonne tolérance de l'ivermectine et des conséquences potentiellement fatales en cas de faux-négatif (33,53,62,111). Par ailleurs, une étude récente a calculé le rapport coût-bénéfice potentiel pour six stratégies de prise en charge différentes chez des patients immigrés dans l'union européenne mais provenant de zone endémique. Les auteurs ont conclu qu'un traitement préventif de tous les migrants immunosupprimés était la stratégie la plus rentable (112).

En cas d'immunosuppression de longue durée, certains auteurs proposent un traitement prophylactique à intervalle régulier au vu de la difficulté de s'assurer de l'éradication d'une infection à *S.stercoralis* et du risque de réinfection. (111,113) .

7.4 Suivi post-traitement :

Chez des patients à haut risque de complications, notamment en cas d'immunosuppression de longue durée (ex : corticothérapie au long cours, patients transplantés), il est important de s'assurer de l'éradication du parasite après traitement afin d'éviter une strongyloïdose sévère. La méthode parasitologique semble avoir une sensibilité insuffisante pour s'assurer de

l'élimination du parasite. En cas d'utilisation d'examen de selles pour le suivi, les méthodes de choix seraient la méthode de Baermann ou la culture sur plaque de gélose, répétées à intervalles réguliers pendant une année. Toutefois, des récurrences ont été rapportées même une année après traitement (108).

La sérologie semble présenter une alternative séduisante (91). Dans l'étude de Buonfrate et al. comparant 5 méthodes sérologiques pour le suivi de patients traités, la majorité s'est négativisée après traitement ou une diminution conséquente du titre a été constatée. Ainsi les auteurs proposent d'effectuer une sérologie même en cas d'examen de selle positif au moment du diagnostic, afin de pouvoir assurer le suivi sérologique du patient (114). Toutefois, la séroconversion ou la diminution du titre est lente et un suivi sur six mois à une année peut s'avérer nécessaire afin de s'assurer de l'éradication du parasite (91,105,114,115). De plus, comme mentionné ci-dessus, des faux-négatifs en cas d'immunosuppression sont possibles (115,116).

Finalement il semble judicieux d'effectuer un suivi sérologique et parasitologique chez des patients à haut risque de développer une strongyloïdose sévère ou de proposer un traitement prophylactique à intervalles réguliers (113,115). Considérant l'immunodéficience associée à l'insuffisance rénale terminale, cette stratégie semble être la plus adéquate pour des patients en hémodialyse, vivant dans une zone endémique bien que nous n'ayons actuellement pas de données pour étayer cette hypothèse.

8 Justificatif et objectifs de l'étude :

S.stercoralis est endémique en Bolivie et les patients dialysés présentent une immunodéficience chronique les rendant plus vulnérables à une strongyloïdose sévère pouvant avoir des conséquences fatales. De plus, l'immunosuppression résultant d'une transplantation rénale, seul traitement curatif de l'insuffisance rénale terminale, est un facteur de risque majeur pour une strongyloïdose sévère.

Ainsi l'objectif de cette étude est double :

1. Déterminer la prévalence de *S.stercoralis* chez les patients hémodialysés à Cochabamba en Bolivie ;
2. Explorer d'éventuels facteurs de risque associés à une infection afin de proposer des mesures de prévention ciblées le cas échéant.

9 Méthode :

9.1 Cadre de l'étude :

Une étude transversale a été réalisée entre janvier et août 2019 dans deux centres de dialyse de la région urbaine de Cochabamba: l'hôpital universitaire public « VIEDMA » et le centre de dialyse de la « Media Luna Roja d'Iran ». Cochabamba est située à 2500 mètres d'altitude dans une vallée inter-andine et bénéficie d'un climat tempéré et semi-aride.

9.2 Population étudiée et critères d'inclusion/exclusion :

Les critères d'inclusion étaient les suivants : être âgé de plus de 18 ans et en dialyse depuis plus de 3 mois dans un des deux centres de dialyse. Le seul critère d'exclusion était l'absence de capacité de discernement.

9.3 Procédures d'investigation en laboratoire :

Des récipients en plastique propres et des bâtonnets applicateurs en bois ont été distribués et les participants ont été invités à apporter deux échantillons de selles au laboratoire à des intervalles d'au moins trois jours. Les examens coproparasitologiques ont été réalisés dans le laboratoire de référence de parasitologie (VIEDMA). Les échantillons ont été examinés par une laborantine spécialisée. La technicienne ne connaissait pas les résultats sérologiques. Les échantillons de selles ont été analysés uniquement par la technique de Baermann modifiée (MBT), examen de choix au vu de sa sensibilité supérieure aux autres méthodes comme décrit précédemment (4).

Concernant la sérologie, les sérums ont été séparés du sang fraîchement collecté et conservés à -20°C avant le test. Un test ELISA a été réalisé pour tous les patients conformément à la procédure préconisée par le fabricant (Bordier Affinity Products).

9.4 Collecte de données :

Des variables épidémiologiques, sociodémographiques et cliniques ont été collectées à l'aide de questionnaires structurés. Nous avons notamment récolté les données suivantes : le sexe, l'âge, le niveau d'éducation, le lieu de vie (rural/urbain) et les antécédents de voyage dans les zones tropicales ou subtropicales. Les autres données recueillies étaient l'étiologie probable de l'insuffisance rénale terminale, les antécédents de douleurs abdominales et de diarrhées au cours du dernier mois et les antécédents de prise de médicaments immunosuppresseurs au cours des trois derniers mois, la fréquence de marche pieds nus à l'extérieur et la consommation d'alcool. Les données ont été compilées dans une base de données Excel.

9.5 Analyses statistiques :

Seuls les participants avec un questionnaire rempli et une analyse sérologique ont été inclus dans l'analyse finale.

Facteurs de risque : Des analyses bivariées (régression logistique simple) ont été effectuées pour associer des facteurs potentiels à une sérologie positive. Les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de STATA.

Estimation de la prévalence : la prévalence réelle au sein de la population d'étude a été estimée, en tenant compte de la performance du test sérologique utilisé. En utilisant une méthodologie robuste, Bisoffi et al. ont évalué la sensibilité (91 %) et la spécificité (94 %) du test sérologique Bordier-ELISA pour la détection de *S.stercoralis*, au sein d'une population composite comprenant également des sujets originaires des zones tropicales et co-infectés par d'autres infections parasitaires. Nous avons calculé la prévalence réelle en utilisant la formule suivante : $AP = (OP + Sp - 1) / (Se + Sp - 1)$, où AP est la prévalence réelle, OP est la prévalence observée des résultats de tests sérologiques positifs trouvés dans notre étude et Sp (94 %) et Se (91 %) sont les estimations de spécificité et de sensibilité trouvées dans l'étude citée précédemment [16]. L'intervalle de confiance inférieur et supérieur à 95 % de la prévalence réelle a également été calculé : $AP \pm 1,96 \times \sqrt{AP \cdot (1-AP)/n}$, où n est la taille de l'échantillon.

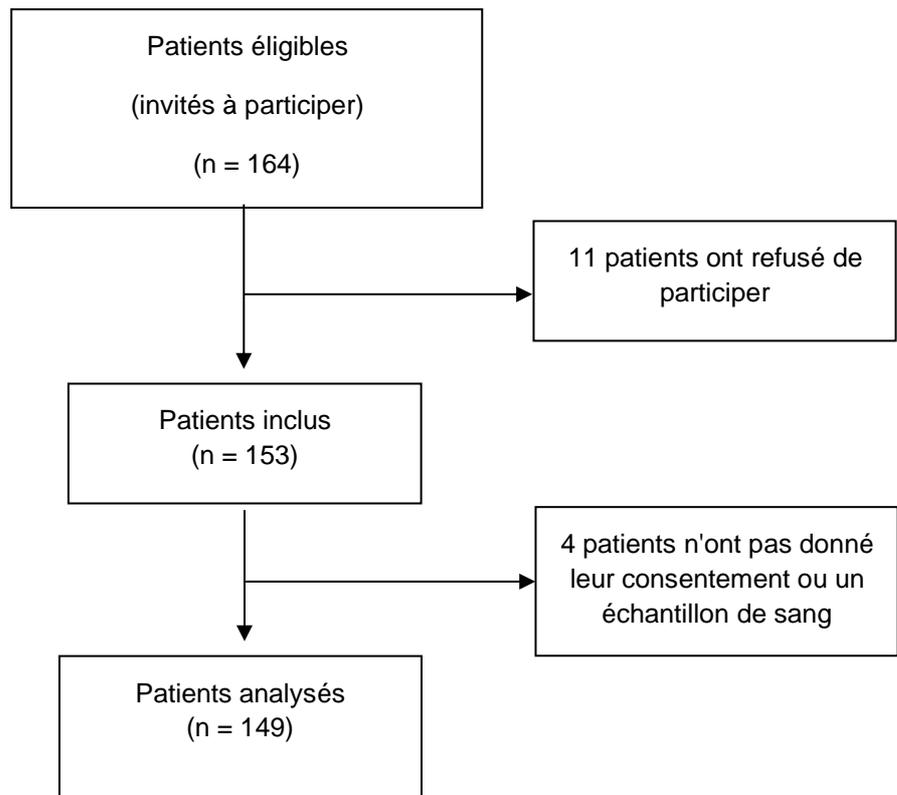
9.6 Considérations éthiques :

Tous les patients ont été personnellement informés du but de l'étude et ont fourni un consentement écrit pour la participation. Le protocole de l'étude a été approuvé par la commission d'éthique de l'université de San Simon (Cochabamba). Les participants qui se sont révélés positifs pour une infection par *S.stercoralis* (tests coproparasitologiques et/ou sérologiques) ont été traités gratuitement par une dose d'ivermectine (200 µg/kg).

10 Résultats

Parmi les 164 patients invités à participer à l'étude, 149 ont été inclus dans l'analyse finale. Onze patients ont refusé de participer et quatre ont été exclus (Figure 3). Parmi ces derniers, deux ont retiré leur consentement durant l'étude, un était incapable de discernement et donc incapable de consentement éclairé et le quatrième a été transféré dans un autre centre de dialyse avant le prélèvement de la sérologie.

Figure 3. Diagramme d'étude avec disposition des patients



L'âge moyen des participants était de 51.4 ans et 48.3% était des hommes. Le tableau 1 décrit les caractéristiques sociodémographiques des patients ainsi que leurs habitudes. Les caractéristiques cliniques ainsi que les comorbidités sont décrites dans le tableau 2. L'insuffisance rénale terminale était majoritairement d'origine hypertensive ou diabétique et seulement 9 patients ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur durant les trois derniers mois. Concernant les caractéristiques cliniques, respectivement 54 (36.2%) et 53 patients (35.6%) ont rapporté des diarrhées ou des douleurs abdominales dans les trois mois précédents le recrutement.

La prévalence sérologique positive était de 18.8% (95% CI: 13.3%-25.9%). Basé sur la sensibilité et la spécificité du test ELISA, l'estimation de la prévalence réelle était de 15.1% (95% IC : 9.4%-20.7%). Deux prélèvements de selles étaient disponibles pour 105 patients (70.5%). Deux patients présentaient au moins une analyse de selles par la technique de Baermann modifiée (MBT) positive, correspondant à une prévalence coproparasitologique de 1.9% (95% CI : 0.52%-6.68%).

Le tableau 3 résume les facteurs associés avec une sérologie positive pour *S.stercoralis* selon une régression logistique simple. Il n'y a pas d'association significative avec la marche pieds

nus, la vie en milieu rural et un faible niveau de formation. Par ailleurs, la présence de diarrhées ou de douleurs abdominales durant les trois derniers mois n'étaient pas associées à une probabilité plus élevée de présenter une sérologie positive. A noter, en revanche, une tendance non statistiquement significative à une augmentation de la prévalence sérologique pour un âge > 50 ans.

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et habitudes des patients (n=149).

	n (%)
Âge (moyenne, SD)	51.4 (15.7)
Sexe	
<i>Masculin</i>	72 (48.3)
<i>Féminin</i>	77 (51.7)
Niveau d'éducation	
<i>Pas de scolarité</i>	4 (2.7)
<i>Primaire</i>	63 (42.3)
<i>Secondaire</i>	59 (39.6)
<i>Haute école</i>	6 (4)
<i>Université</i>	17 (11.4)
Lieux de vie	
<i>Rural</i>	34 (22.8)
<i>Urbain</i>	84 (56.4)
<i>Rural et Urbain</i>	31 (20.8)
Marche sans chaussures	
<i>Jamais</i>	91 (61.1)
<i>Parfois</i>	49 (32.9)
<i>Fréquemment</i>	9 (6)

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et traitement immunosuppresseur

	n (%)
Étiologie probable de l'insuffisance rénale	
<i>Diabète</i>	42 (28.2)
<i>Hypertension</i>	40 (26.8)
<i>Diabète et Hypertension</i>	6 (4)
<i>Lupus</i>	9 (6)
<i>Autres*</i>	19 (12.8)
<i>Inconnu</i>	33 (22.2)
Médicament immunosuppresseur (3 derniers mois)	
<i>Oui**</i>	9 (6)
<i>Non</i>	140 (94)
Douleurs abdominales (au cours du dernier mois)	
<i>Oui</i>	53 (35.6)
<i>Non</i>	96 (64.4)
Diarrhée (au cours du dernier mois)	
<i>Oui</i>	54 (36.2)
<i>Non</i>	95 (63.8)

*Autres étiologies : infections urinaires (5), prééclampsie (4), agénésie (3), obstructive (2), toxicité médicamenteuse (2), glomérulonéphrite post-streptococcique (1), cancer du rein (1), polykystose rénale (1)

** Immunosuppresseurs : corticoïdes (7), corticoïdes + azathioprine (2)

Tableau 3 : Facteurs sociodémographiques, de style de vie et cliniques associés à *S. stercoralis* en analyse bivariée, en fonction des résultats sérologiques.

	n	Pos	Neg	OR (95% CI)	p
Âge					
<50 ans	84	20 (23.8%)	64	0.45 (0.17-1.09)	.07
≥50 ans	65	8 (12.3%)	57		
Sexe					
Masculin	72	13 (18.1%)	59	.91 (0.39-2.10)	.82
Féminin	77	15 (19.5%)	62		
Niveau d'éducation					
Primaire	67	13 (19.4%)	54	1.08 (0.46-2.48)	.86
Secondaire-haute école-université	82	15 (18.3%)	67		
Lieux de vie					
Rural	65	14 (21.5%)	51	1.37 (0.59-3.17)	.45
Urbain	84	14(16.7%)	70		
Marche sans chaussures					
Jamais	91	17 (18.7%)	74	.98 (.42-2.34)	.97
Parfois/fréquemment	58	11 (19.0%)	47		
Douleurs abdominales (au cours du dernier mois)					
Oui	53	10 (18.9%)	43	1.01 (.41-2.73)	.99
Non	96	18 (18.7%)	78		
Diarrhée (au cours du dernier mois)					
Oui	54	9 (16.7%)	45	.8 (.32-1.91)	.61
Non	95	19 (20.0%)	76		

11 Discussion :

Cette étude démontre que la strongyloïdose est une maladie parasitaire fréquente, qui affecte 15.1% des patients bénéficiant d'hémodialyse dans la ville de Cochabamba. Ces résultats confirment la prévalence élevée (15.3%) retrouvée par Getaz et al. chez des patients à haut risque de complications vivant dans la région de Cochabamba (4).

La strongyloïdose sévère, syndrome d'hyperinfestation (SH) ou strongyloïdose disséminée (DS), est une complication grevée d'une mortalité élevée (7,8) dont l'incidence est probablement sous-estimée du fait d'une absence de reconnaissance de ce syndrome. De l'avis de Buonfrate et al., au vu du nombre considérable de « rapport de cas » de strongyloïdose sévère publiés dans les pays non-endémiques, il est probable que des cas mortels d'infection sévère à *S.stercoralis* soient également fréquents dans les pays endémiques mais malheureusement non-publiés ni identifiés (8). Par ailleurs, entre 7 et 12% des cas ne sont diagnostiqués qu'au moment de l'autopsie (8,58).

Bien qu'il n'y ait pas d'évidence dans la littérature que l'hémodialyse ou l'insuffisance rénale terminale soient des facteurs de risque spécifiques d'une strongyloïdose sévère, les patients hémodialysés ont un système immunitaire considérablement affaibli avec les infections représentant la deuxième cause de décès (37). Le sepsis est notamment une complication très fréquente en dialyse avec un risque 26 à 50 fois plus élevé que dans la population générale (39,59,60). De surcroit, 9 (6%) patients ont bénéficié d'un traitement corticoïde durant les trois mois précédents le recrutement, facteur de risque majeur pour une strongyloïdose sévère (7,16,57). Un diabète a été identifié chez 48 (32%) patients, autre facteur de risque bien que de moindre importance (87,88).

Le choc septique est une complication présente dans environ 57.3% des patients lors d'une strongyloïdose sévère en raison de la pénétration massive de larves dans la muqueuse intestinale pouvant favoriser une translocation bactérienne (53,58). Bien qu'il n'y ait pas de registre des chocs septiques dans la population d'étude à Cochabamba, ils sont fréquents chez les patients hémodialysés (données non publiées) et, jusqu'à la réalisation de cette étude clinique, la strongyloïdose comme potentiel facteur déclencheur de mise en circulation de bactéries dans le sang n'avait jamais été recherchée.

Il est, toutefois, primordial de systématiquement évoquer et traiter une strongyloïdose sévère en cas de sepsis ou de symptomatologie respiratoire et/ou gastro-intestinale au vu de la prévalence élevée retrouvée dans notre étude et des conséquences fatales d'un retard diagnostic.

Par ailleurs, la prévention de la strongyloïdose sévère s'avère d'une importance primordiale dans la prise en charge de *S.stercoralis*. Dans les groupes de patients à haut risque de complications et avec une prévalence >10 %, des experts recommandent un traitement empirique à l'ivermectine afin de prévenir des conséquences potentiellement mortelles et au vu de la sécurité élevée du traitement (4,100). Considérant l'immunodéficience chronique associée à l'insuffisance rénale terminale, et à la lumière de la prévalence réelle de 15.1% retrouvée dans notre étude, un traitement à intervalle régulier semble être une stratégie appropriée pour des patients en hémodialyse, vivant dans une zone endémique telle que la Bolivie, bien qu'à ce jour aucune étude prospective n'ait été réalisée pour valider cette stratégie.

Finalement, l'immunosuppression résultant d'une transplantation rénale est un facteur de risque majeur pour une strongyloïdose sévère (7,65). Pour les raisons susmentionnées et au vu de la haute prévalence retrouvée dans notre étude, tout patient vivant ou en provenance de la Bolivie devrait bénéficier d'un traitement prophylactique avant une transplantation puis à intervalles réguliers afin de prévenir cette complication potentiellement fatale.

11.1 Forces et limitations :

A notre connaissance, il s'agit de la première étude déterminant la prévalence de *S.stercoralis* chez des patients en hémodialyse. Une autre force est le taux de participation élevé à l'étude sérologique avec seulement 11 refus parmi les 164 patients invités à participer.

Notre étude a plusieurs limitations. Premièrement, aucun des facteurs de risque associés dans d'autres études à une infection à *S.stercoralis* tels que vivre en zone rurale, marcher pieds nus, avoir un faible niveau scolaire ou présenter des symptômes gastro-intestinaux (4,34,46,47) n'a été retrouvé dans notre population d'étude, possiblement en raison d'une taille d'échantillon limitée.

Deuxièmement, des limitations peuvent être liées aux tests diagnostiques et à des aspects pré-analytiques. La récolte d'échantillons de selles s'est avérée très difficile dans notre étude en raison d'une faible acceptation de cet examen parmi les patients malgré une prise en charge complète des coûts. De plus, ces techniques nécessitent l'obtention des selles fraîches, devant être acheminé en <4 heures au laboratoire d'analyse afin de pouvoir détecter des larves encore vivantes. La plupart des patients dans notre cohorte vivaient à > 2 heures de leur centre de dialyse rendant l'acheminement de selles fraîches difficile voire impossible. D'ailleurs, le fait que 29.5% des participants n'aient pas acheminé les deux échantillons de selles malgré leur gratuité est probablement en grande partie lié à ce facteur. La discrédance élevée entre la prévalence réelle et coproparasitologique (15.1% vs 1.9%) pourrait être liée à

un retard dans l'acheminement de nombreux échantillons en plus du manque de sensibilité connu des techniques coproparasitologiques.

De plus, l'examen sérologique est un moyen diagnostique dont les performances sont sub-optimales, raison pour laquelle un calcul de la prévalence réel est présenté. La sensibilité rapportée dans la littérature de la sérologie a été mesurée au sein de population majoritairement non immunosupprimées. Il est possible que cette sensibilité soit encore plus faible chez les patients dialysés, dont la capacité à synthétiser des anticorps pourrait être diminuée par analogie à une réponse vaccinale altérée chez ces derniers, notamment pour l'hépatite B et le virus influenza (43). Ainsi, ce biais potentiel pourrait engendrer une sous-estimation de la prévalence réelle de la strongyloïdose au sein de la population d'étude. Ces limitations liées aux tests diagnostiques sont importantes à considérer et renforcent la proposition de traiter empiriquement tous les patients à haut risque de complications.

Une troisième limitation peut être évoquée. Du fait que les questionnaires aient été remplis durant la séance de dialyse et en présence du personnel soignant, il est possible que certaines informations n'aient pas été correctement rapportées par crainte des patients d'être jugés ou de décevoir leurs soignants. Par exemple, seuls 5 patients ont reconnu une consommation d'alcool régulière ou occasionnelle, celle-ci étant fortement déconseillée par les médecins. Pour cette raison, cet item n'est pas présenté dans les résultats.

12 Conclusion :

Cette étude révèle une haute prévalence de *S.stercoralis* chez des patients boliviens en hémodialyse à Cochabamba, ville située à > 2'500m d'altitude et bénéficiant d'un climat tempéré semi-aride. Il est ainsi indispensable de systématiquement rechercher et traiter sans retard une strongyloïdose sévère en cas de sepsis ou de symptômes respiratoires et/ou gastro-intestinaux.

Par ailleurs, proposer un traitement antiparasitaire empirique à intervalle régulier afin d'éviter les complications potentiellement fatales d'une strongyloïdose sévère doit être préconisé, au vu de la prévalence réelle de strongyloïdose de 15.1% chez les patients hémodialysés dans la population d'étude, de l'immunodéficience inhérente à l'hémodialyse favorisant la strongyloïdose sévère potentiellement létale, de la sensibilité sub-optimale du dépistage sérologique rapportée chez l'immunocompétent et possiblement encore réduite chez les patients dialysés, et de la difficulté de récolter des échantillons de selles de bonne qualité. Cette recommandation tient compte aussi de la sécurité élevée du traitement d'ivermectine. Cette stratégie thérapeutique devrait être complétée par un volet éducatif qui vise à éviter des comportements favorisant la contamination. Ces recommandations devraient aussi

s'appliquer avant et après une transplantation rénale pour les patients résidant ou en provenance de la Bolivie.

13 Références :

1. Olsen A, van Lieshout L, Marti H, Polderman T, Polman K, Steinmann P, et al. Strongyloidiasis--the most neglected of the neglected tropical diseases? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Oct;103(10):967–72.
2. Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, Requena-Mendez A, Munoz J, Krolewiecki AJ, et al. *Strongyloides stercoralis*: a plea for action. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(5):e2214.
3. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, Odermatt P, Fürst T, Greenaway C, French M, Reithinger R, Gobbi F, Montresor A, Bisoffi Z. The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection. *Pathogens.* 2020 Jun 13;9(6):468
4. Getaz L, Castro R, Zamora P, Kramer M, Gareca N, Torrico-Espinoza MDC, et al. Epidemiology of *Strongyloides stercoralis* infection in Bolivian patients at high risk of complications. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019 Jan;13(1):e0007028.
5. Schar F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(7):e2288.
6. Prendki V, Fenaux P, Durand R, Thellier M, Bouchaud O. Strongyloidiasis in man 75 years after initial exposure. Vol. 17, *Emerging infectious diseases.* United States; 2011. p. 931–2.
7. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev.* 2004 Jan;17(1):208–17.
8. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Munoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis.* 2013 Feb;13:78.
9. Schar F, Giardina F, Khieu V, Muth S, Vounatsou P, Marti H, et al. Occurrence of and risk factors for *Strongyloides stercoralis* infection in South-East Asia. *Acta Trop.* 2016 Jul;159:227–38.

10. Igual Adell R, Domínguez Márquez V. Strongiloidiasis: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica: la comarca de La Safor (Valencia). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007 Oct 30;25:38–44.
11. Barroso M, Salvador F, Sanchez-Montalva A, Bosch-Nicolau P, Molina I. *Strongyloides stercoralis* infection: A systematic review of endemic cases in Spain. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Mar;13(3):e0007230.
12. Buonfrate D, Baldissera M, Abrescia F, Bassetti M, Caramaschi G, Giobbia M, et al. Epidemiology of *Strongyloides stercoralis* in northern Italy: results of a multicentre case-control study, February 2013 to July 2014. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*. 2016 Aug;21(31).
13. Jorgensen T, Montresor A, Savioli L. Effectively controlling strongyloidiasis. Vol. 12, *Parasitology today (Personal ed.)*. England; 1996. p. 164.
14. Genta RM. Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. *Rev Infect Dis*. 1989;11(5):755–67.
15. Toledo R, Muñoz-Antoli C, Esteban J-G. Strongyloidiasis with emphasis on human infections and its different clinical forms. *Adv Parasitol*. 2015 Apr;88:165–241.
16. Nutman TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology*. 2017 Mar;144(3):263–73.
17. Paula FM, Costa-Cruz JM. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. *Parasitology*. 2011 Sep;138(11):1331–40.
18. Buonfrate D, Mena MA, Angheben A, Requena-Mendez A, Muñoz J, Gobbi F, et al. Prevalence of strongyloidiasis in Latin America: a systematic review of the literature. *Epidemiol Infect*. 2015 Feb;143(3):452–60.
19. Cancrini G, Bartoloni A, Paradisi F, Nunez LE. Parasitological observations on three Bolivian localities including rural communities, cities and institutions. *Ann Trop Med Parasitol*. 1989 Dec;83(6):591–4.
20. Muñoz Ortiz V, et al. Blastocystosis and other intestinal parasitosis in elderly residents from San Ramón home, La Paz, Bolivia. *Biofarbo* 2008; 16: 9–15.
21. Tanner S, Leonard WR, McDade TW, Reyes-Garcia V, Godoy R, Huanca T. Influence

- of helminth infections on childhood nutritional status in lowland Bolivia. *Am J Hum Biol.* 2009;21(5):651–6.
22. Spinicci M, Macchioni F, Mantella A, Gabrielli S, Roselli M, Rojo Mayaregua D, et al. Seroepidemiological trend of strongyloidiasis in the Bolivian Chaco (1987-2013) in the absence of disease-specific control measures. *Trop Med Int Health.* 2017 Nov;22(11):1457–62.
 23. Cimino RO, Fleitas P, Fernández M, Echazú A, Juárez M, Florida-Yapur N, et al. Seroprevalence of the *Strongyloides stercoralis* Infection in Humans from Yungas Rainforest and Gran Chaco Region from Argentina and Bolivia. *Pathog (Basel, Switzerland).* 2020 May;9(5).
 24. Puerta-Alcalde P, Gomez-Junyent J, Requena-Mendez A, Pinazo MJ, Alvarez-Martinez MJ, Rodriguez N, et al. High prevalence of *S. Stercoralis* infection among patients with Chagas disease: A retrospective case-control study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Jan;12(1):e0006199.
 25. Ramos JM, Leon R, Andreu M, de las Parras ER, Rodriguez-Diaz JC, Esteban A, et al. Serological study of *Trypanosoma cruzi*, *Strongyloides stercoralis*, HIV, human T cell lymphotropic virus (HTLV) and syphilis infections in asymptomatic Latin-American immigrants in Spain. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015 Jul;109(7):447–53.
 26. Jackson Y, Santos L, Arm-Vernez I, Mauris A, Wolff H, Chappuis F, et al. Prevalence of chronic infections and susceptibility to measles and varicella-zoster virus in Latin American immigrants. *Infect Dis poverty.* 2016 May;5(1):41.
 27. Mahmoudi MR, Hasani H, Tsiami A, Ashrafi K, Johnson P, Sharifdini M, et al. Intestinal protozoan and helminthic infections among hemodialysis and cancer patients. *Parasitol Res.* 2020 Sep;119(9):3053–9.
 28. Taghipour A, Olfatifar M, Rostami A, Foroutan M, Vasigala V, Norouzi M. Intestinal parasites in hemodialysis patients from developing countries: A systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int.* 2020 Jan;24(1):12–21.
 29. Kulik RA, Falavigna DLM, Nishi L, Araujo SM. Blastocystis sp. and other intestinal parasites in hemodialysis patients. *Brazilian J Infect Dis.* 2008;12:338–41.
 30. Omrani VF, Fallahi S, Rostami A, Siyadatpanah A, Barzgarpour G, Mehravar S, et al. Prevalence of intestinal parasite infections and associated clinical symptoms among

- patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Infection*. 2015 Oct 14 ;43(5):537–44.
31. Al-Obaidi M, Hasbun R, Vigil KJ, Edwards AR, Chavez V, Hall DR, et al. Seroprevalence of *Strongyloides stercoralis* and Evaluation of Universal Screening in Kidney Transplant Candidates: A Single-Center Experience in Houston (2012–2017). *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7). Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz172>
 32. Winnicki W, Eder M, Mazal P, Mayer FJ, Sengölge G, Wagner L. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection and hyperinfection syndrome among renal allograft recipients in Central Europe. *Sci Rep*. 2018 Oct;8(1):15406.
 33. Marcos LA, Terashima A, Canales M, Gotuzzo E. Update on strongyloidiasis in the immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep*. 2011 Feb;13(1):35–46.
 34. Grove DI. Human strongyloidiasis. *Adv Parasitol*. 1996;38:251–309.
 35. Iriemenam NC, Sanyaolu AO, Oyibo WA, Fagbenro-Beyioku AF. *Strongyloides stercoralis* and the immune response. *Parasitol Int*. 2010 Mar;59(1):9–14.
 36. Genta RM, Lillibridge JP. Prominence of IgG4 antibodies in the human responses to *Strongyloides stercoralis* infection. *J Infect Dis*. 1989 Oct;160(4):692–9.
 37. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2034–47.
 38. Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary Infectious Mortality Among Patients With End-Stage Renal Disease. *Chest*. 2001 Dec;120(6):1883–7.
 39. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* . 2000 Oct;58(4):1758–64.
 40. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Sep;3(5):1526–33.
 41. Haag-Weber M, Hörl WH. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia. *Semin Nephrol*. 1996 May;16(3):192–201.
 42. Hörl WH. Chapter 80 - Other Blood and Immune Disorders in Chronic Kidney Disease.

- In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology* (Fourth Edition). Fourth Edi. Philadelphia: Mosby; 2010. p. 959–68.
43. Janus N, Vacher L-V, Karie S, Ledneva E, Deray G. Vaccination and chronic kidney disease. Vol. 23, *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. England; 2008. p. 800–7.
 44. Izquierdo I, Briones J, Lluch R, Arqueros C, Martino R. Fatal strongyloides hyperinfection complicating a gram-negative sepsis after allogeneic stem cell transplantation: a case report and review of the literature. *Case Rep Hematol*. 2013;2013:860976.
 45. Arakaki T, Kohakura M, Asato R, Ikeshiro T, Nakamura S, Iwanaga M. Epidemiological aspects of *Strongyloides stercoralis* infection in Okinawa, Japan. *J Trop Med Hyg*. 1992 Jun;95(3):210–3.
 46. Yori PP, Kosek M, Gilman RH, Cordova J, Bern C, Chavez CB, et al. Seroepidemiology of strongyloidiasis in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 Jan;74(1):97–102.
 47. Sultana Y, Gilbert GL, Ahmed B-N, Lee R. Seroepidemiology of *Strongyloides stercoralis* in Dhaka, Bangladesh. *Parasitology*. 2012 Sep;139(11):1513–20.
 48. Assefa S, Erko B, Medhin G, Assefa Z, Shimelis T. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. *BMC Infect Dis*. 2009 Sep;9:155.
 49. Robinson RD, Lindo JF, Neva FA, Gam AA, Vogel P, Terry SI, et al. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. *J Infect Dis*. 1994 Mar;169(3):692–6.
 50. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Watts DM, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1999 Jan;60(1):146–9.
 51. Hirata T, Uchima N, Kishimoto K, Zaha O, Kinjo N, Hokama A, et al. Impairment of host immune response against strongyloides stercoralis by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 Feb;74(2):246–9.

52. Greaves D, Coggle S, Pollard C, Aliyu SH, Moore EM. *Strongyloides stercoralis* infection. *BMJ*. 2013 Jul;347:f4610.
53. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Aug;25(4):458–63.
54. Martinez-Perez A, Roure Díez S, Belhassen-Garcia M, Torrús-Tendero D, Perez-Arellano JL, Cabezas T, et al. Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(2):1–12.
55. Montes M, Sawhney C, Barros N. *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Oct;23(5):500–4.
56. Concha R, Harrington WJ, Rogers AI. Intestinal strongyloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Mar;39(3):203–11.
57. Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(1):135–51.
58. Geri G, Rabbat A, Mayaux J, Zafrani L, Chalumeau-Lemoine L, Guidet B, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a case series and a review of the literature. *Infection*. 2015 Dec;43(6):691–8.
59. Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int*. 1999 Mar;55(3):1081–90.
60. Skov Dalgaard L, Nørgaard M, Jespersen B, Jensen-Fangel S, Østergaard LJ, Schønheyder HC, et al. Risk and Prognosis of Bloodstream Infections among Patients on Chronic Hemodialysis: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(4):1–14.
61. Fardet L, Genereau T, Poirot J-L, Guidet B, Kettaneh A, Cabane J. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. *J Infect*. 2007 Jan;54(1):18–27.
62. Vasquez-Rios G, Pineda-Reyes R, Pineda-Reyes J, Marin R, Ruiz EF, Terashima A. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a deeper understanding of a neglected disease. *J Parasit Dis*. 2019 Jun;43(2):167–75.

63. Genta RM. Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. *Clin Microbiol Rev.* 1992 Oct;5(4):345–55.
64. Siddiqui AA, Berk SL, Genta RM: Strongyloidiasis in tropical infectious diseases. In *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. Edited by: Guerrant RL, Walker DH, Weller RF. Philadelphia: Elsevier; 2005:1274–1285.
65. Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. Strongyloidiasis in transplant patients. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov;49(9):1411–23.
66. Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, Gotuzzo E. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008 Apr;102(4):314–8.
67. Khuroo MS. Hyperinfection strongyloidiasis in renal transplant recipients. *BMJ Case Rep.* 2014 Aug 22;2014:bcr2014205068.
68. Nishio Lucar A, Knicely DH, Sifri CD. Late post-kidney transplant Strongyloides hyperinfection syndrome. *Transpl Infect Dis.* 2018 Dec;20(6):e12975.
69. Kim JH, Kim DS, Yoon YK, Sohn JW, Kim MJ. Donor-Derived Strongyloidiasis Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Review and Pooled Analysis. *Transplant Proc.* 2016 Sep;48(7):2442–9.
70. Abanyie FA, Gray EB, Delli Carpini KW, Yanofsky A, McAuliffe I, Rana M, et al. Donor-derived *Strongyloides stercoralis* infection in solid organ transplant recipients in the United States, 2009-2013. *Am J Transplant.* 2015 May;15(5):1369–75.
71. Camargo JF, Simkins J, Anjan S, Guerra G, Vianna R, Salama S, et al. Implementation of a Strongyloides screening strategy in solid organ transplant donors and recipients. *Clin Transplant.* 2019 Apr;33(4):e13497.
72. Schaible UE, Kaufmann SHE. Malnutrition and Infection: Complex Mechanisms and Global Impacts. *PLOS Med.* 2007;4(5):1–7.
73. Benhur Junior A, Serufo JC, Lambertucci JR. Pulmonary strongyloidiasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37(4):359–60.
74. Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Sep;57 Suppl 1:S66-9.

75. Takele Y, Adem E, Getahun M, Tajebe F, Kiflie A, Hailu A, et al. Malnutrition in Healthy Individuals Results in Increased Mixed Cytokine Profiles, Altered Neutrophil Subsets and Function. *PLoS One*. 2016;11(8):1–18.
76. Ing R, Su Z, Scott ME, Koski KG. Suppressed T helper 2 immunity and prolonged survival of a nematode parasite in protein-malnourished mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jun;97(13):7078–83.
77. Maurya R, Bhattacharya P, Dey R, Nakhasi HL. Leptin Functions in Infectious Diseases. *Front Immunol* . Nov 2018;9:2741.
78. Korkmaz U, Duman AE, Gurkan B, Sirin G, Topcu Y, Dindar G, et al. Nonresponsive celiac disease due to *Strongyloides stercoralis* infestation. *Intern Med*. 2012;51(8):881–3.
79. Forrer A, Khieu V, Schar F, Hattendorf J, Marti H, Neumayr A, et al. *Strongyloides stercoralis* is associated with significant morbidity in rural Cambodia, including stunting in children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Oct;11(10):e0005685.
80. Barros N, Montes M. Infection and Hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*: Clinical Presentation, Etiology of Disease, and Treatment Options. *Curr Trop Med Reports*. 2014;1(4):223–8.
81. Viney ME, Brown M, Omoding NE, Bailey JW, Gardner MP, Roberts E, et al. Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis? *J Infect Dis*. 2004 Dec;190(12):2175–80.
82. Siegel MO, Simon GL. Is human immunodeficiency virus infection a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and dissemination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(7):e1581.
83. de Silva T, Raychaudhuri M, Poulton M. HIV infection associated with *Strongyloides stercoralis* colitis resulting in *Streptococcus bovis* bacteraemia and meningitis. *Sex Transm Infect*. 2005 Jun;81(3):276–7.
84. Jaka H, Koy M, Egan JP, Meda JR, Mirambo M, Mazigo HD, et al. *Strongyloides stercoralis* infection presenting as an unusual cause of massive upper gastrointestinal bleeding in an immunosuppressed patient: a case report. *Trop Doct*. 2013 Jan;43(1):46–8.

85. Reddy PR, Thomas SM, Rajalakshmi A, Vijayan D, Raman M. A Rare Case of Strongyloides Hyperinfection from Hypogammaglobulinemia. Vol. 21, Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. India; 2017. p. 466–8.
86. Najmuddin A, Hadique S, Parker J. Strongyloides hyperinfection syndrome complications: a case report and review of the literature. W V Med J. 2012;108(1):32–8.
87. Chan FLY, Kennedy B, Nelson R. Fatal Strongyloides hyperinfection syndrome in an immunocompetent adult with review of the literature. Intern Med J. 2018 Jul;48(7):872–5.
88. Lam CS, Tong MKH, Chan KM, Siu YP. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Jan;25(1):14–8.
89. Myint A, Chapman C, Almira-Suarez I, Mehta N. Strongyloides hyperinfection syndrome in an immunocompetent host resulting in bacteraemia and death. BMJ Case Rep. 2017 Mar 22;2017:bcr2016217911.
90. Silva MLS, Inês E de J, Souza AB da S, Dias VM dos S, Guimarães CM, Menezes ER, et al. Association between *Strongyloides stercoralis* infection and cortisol secretion in alcoholic patients. Acta Trop. 2016 Feb;154:133–8.
91. Requena-Mendez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Munoz J. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(1):e2002.
92. Buonfrate D, Formenti F, Perandin F, Bisoffi Z. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Microbiol Infect. 2015 Jun;21(6):543–52.
93. Requena-Mendez A, Buonfrate D, Bisoffi Z, Gutiérrez JM. Advances in the Diagnosis of Human Strongyloidiasis. Curr Trop Med Reports 2014;1(4):207–15.
94. Campo Polanco L, Gutierrez LA, Cardona Arias J. [Diagnosis of *Strongyloides Stercoralis* infection: meta-analysis on evaluation of conventional parasitological methods (1980-2013)]. Rev Esp Salud Publica. 2014 Oct;88(5):581–600.
95. Sato Y, Kobayashi J, Toma H, Shiroma Y. Efficacy of stool examination for detection

- of *Strongyloides* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1995 Sep;53(3):248–50.
96. Ines E de J, Souza JN, Santos RC, Souza ES, Santos FL, Silva MLS, et al. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. *Acta Trop.* 2011 Dec;120(3):206–10.
 97. Merz L. [Strongyloidiasis: who is at risk of severe infection and how to prevent it?]. *Rev Med Suisse.* 2015 Apr;11(470):867–71.
 98. Arifin N, Hanafiah KM, Ahmad H, Noordin R. Serodiagnosis and early detection of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Jun;52(3):371–8.
 99. Levenhagen MA, Costa-Cruz JM. Update on immunologic and molecular diagnosis of human strongyloidiasis. *Acta Trop.* 2014 Jul;135:33–43.
 100. Bisoffi Z, Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, et al. Diagnostic accuracy of five serologic tests for *Strongyloides stercoralis* infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(1):e2640.
 101. Mascarello M, Gobbi F, Angheben A, Gobbo M, Gaiera G, Pegoraro M, et al. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection among HIV-positive immigrants attending two Italian hospitals, from 2000 to 2009. *Ann Trop Med Parasitol.* 2011 Dec;105(8):617–23.
 102. Schaffel R, Nucci M, Carvalho E, Braga M, Almeida L, Portugal R, et al. The value of an immunoenzymatic test (enzyme-linked immunosorbent assay) for the diagnosis of strongyloidiasis in patients immunosuppressed by hematologic malignancies. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Oct;65(4):346–50.
 103. Luvira V, Trakulhun K, Mungthin M, Naaglor T, Chantawat N, Pakdee W, et al. Comparative Diagnosis of Strongyloidiasis in Immunocompromised Patients. *Am Soc Trop Med Hyg.* 95(2):401–4.
 104. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Cinquini M, Cruciani M, Fittipaldo A, et al. Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection—A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(2):1–16.
 105. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, Maruri BT, Rodari P, Castelli F, et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection

- (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Nov 1;19(11):1181–90.
106. Bisoffi Z, Buonfrate D, Angheben A, Boscolo M, Anselmi M, Marocco S, Monteiro G, Gobbo M, Bisoffi G, Gobbi F. Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Jul;5(7):e1254.
 107. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, White AC Jr, Terashima A, Samalvides F, Pérez-Molina JA, Plana MN. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 18;2016(1):CD007745.
 108. Repetto SA, Ruybal P, Batalla E, Lopez C, Fridman V, Sierra M, et al. Strongyloidiasis Outside Endemic Areas: Long-term Parasitological and Clinical Follow-up After Ivermectin Treatment. *Clin Infect Dis*. 2018 May;66(10):1558–65.
 109. Barrett J, Broderick C, Soulsby H, Wade P, Newsholme W. Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe *Strongyloides stercoralis* infection: two case reports and a discussion of the literature. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jan;71(1):220–5.
 110. Bogoch II, Khan K, Abrams H, Nott C, Leung E, Fleckenstein L, et al. Failure of ivermectin per rectum to achieve clinically meaningful serum levels in two cases of *Strongyloides* hyperinfection. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 Jul;93(1):94–6.
 111. Camargo LFA, Kamar N, Gotuzzo E, Wright AJ. Schistosomiasis and Strongyloidiasis Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*. 2018 Feb;102(2S Suppl 2):S27–34.
 112. Wikman-Jorgensen PE, Llenas-Garcia J, Shedrawy J, Gascon J, Muñoz J, Bisoffi Z, et al. Cost-effectiveness of different strategies for screening and treatment of *Strongyloides stercoralis* in migrants from endemic countries to the European Union. *BMJ Glob Heal*. 2020 May;5(5).
 113. Clemente WT, Pierrotti LC, Abdala E, Morris MI, Azevedo LS, López-Vélez R, et al. Recommendations for Management of Endemic Diseases and Travel Medicine in Solid-Organ Transplant Recipients and Donors: Latin America. *Transplantation*. 2018;102(2):193–208.
 114. Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, Albonico M, et al.

Accuracy of five serologic tests for the follow up of *Strongyloides stercoralis* infection. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Feb 10;9(2):e0003491–e0003491.

115. Buonfrate D, Gobbi F, Bisoffi Z. Comment on: Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe *Strongyloides stercoralis* infection: two case reports and a discussion of the literature. Vol. 71, The Journal of antimicrobial chemotherapy. England; 2016. p. 1130–1.
116. Rodriguez EA, Abraham T, Williams FK. Severe strongyloidiasis with negative serology after corticosteroid treatment. Am J Case Rep 2015 Feb 18;16:95–8.