

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Aspergillose broncho-pulmonaire allergique associée à une anguillulose

C. JACQUEMART (1), E. FIRRE (2), A. THIRY (3), R. BROUX (4)

**RÉSUMÉ :** Nous rapportons le cas d'une femme de 58 ans ayant présenté une dyspnée invalidante rapidement progressive associée à une hyperéosinophilie sanguine. L'exploration clinique a permis de mettre en évidence une atélectasie du lobe pulmonaire inférieur gauche provoquée par un bouchon muqueux contenant des larves de *Strongyloïdes stercoralis*. Le diagnostic d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique a également été posé sur base du bilan immuno-allergologique. Nous avons revu la littérature sur la prévalence, les caractéristiques biologiques, les symptômes cliniques, les méthodes diagnostiques et le traitement de la strongyloïdose. Nous reprenons également les critères diagnostiques de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique et son diagnostic différentiel. L'intérêt de ce cas réside à la fois dans la découverte d'une strongyloïdose et dans l'importance de rechercher une affection concomitante pouvant expliquer la symptomatologie.

**MOTS-CLÉ :** *Strongyloïdose - Aspergillose - Eosinophilie*

### INTRODUCTION

Nous présentons le cas d'une patiente ayant présenté un état de crise asthmatique avec une dyspnée d'installation rapide associée à une hyperéosinophilie sanguine et une atélectasie pulmonaire. Le diagnostic a été celui d'une strongyloïdose (anguillulose) pulmonaire associée à une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA).

### HISTOIRE CLINIQUE

Une femme caucasienne, âgée de 58 ans, est adressée au Service des Urgences par son médecin traitant pour une dyspnée asthmatiforme de grade 3 à 4 qui dure depuis 6 semaines. La patiente l'attribue à une chute, mais la dyspnée augmente progressivement et s'accompagne bientôt d'une douleur thoracique sourde en regard des 7<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> côtes gauches ainsi que d'une toux majeure et productive. Elle se plaint également de nausées importantes et de vomissements ayant conduit à une anorexie récente.

Parmi les antécédents médicaux, on note un asthme non allergique avec périodes asymptomatiques prolongées. Il existe également un pyrosis et des épigastralgies chroniques, sans diagnostic d'ulcère gastroduodéal établi. La

ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS ASSOCIATED WITH STRONGYLOIDIASIS

**SUMMARY :** We report the case of a 58-year-old woman who suffered from progressive respiratory distress syndrome. *Strongyloides stercoralis* was disclosed in tracheal aspirations. A high serum level of antibodies directed to *Aspergillus fumigatus* was also found. Diagnosis, prevalence, microbiology, clinical consequences and treatment of strongyloidiasis are discussed. We also revisit to the diagnose criteria of allergic bronchopulmonary aspergillosis and his differential diagnosis. The puzzling aspect of this case was the association of two different diseases and the concern about the prevalence of strongyloidiasis in our regions.

**KEYWORDS :** *Strongyloidiasis - Aspergillosis - Eosinophilia*

patiente fumait jusqu'à 2 paquets de cigarettes par jour, mais elle a interrompu complètement sa consommation depuis l'apparition de la dyspnée. La patiente a travaillé comme commerçante ambulante et vit actuellement dans une ferme avec son mari où elle est en contact avec de nombreux animaux, mais pas d'oiseau. Sa maison est, par ailleurs, extrêmement humide et des moisissures prolifèrent sur certains murs. La patiente n'a jamais séjourné à l'étranger.

Du point de vue familial, son père est décédé d'une néoplasie pulmonaire et son fils a été opéré d'une malformation cardio-vasculaire.

La patiente prend quotidiennement un comprimé d'oméprazole 20 mg et 2 microgrammes d'Akton®. Son médecin traitant a instauré des aérosols d'Atrovent® et de Ventolin® au domicile qui se sont avérés inefficaces.

Sur le plan clinique, la patiente est subfébrile (38,5°C) et tachypnéique à 36 mouvements respiratoires par minute. L'auscultation pulmonaire est symétrique avec quelques sibilances inspiratoires et de nombreux ronchis disséminés prédominant aux 2 bases et à l'expiration.

L'équilibre acido-basique artériel est modérément perturbé (pH 7,399/ Pco<sub>2</sub> 34,8 mm Hg/ Po<sub>2</sub> 62,9 mm Hg/ Sao<sub>2</sub> 92,5%/ St bic 21,8 mEq/L). On note une hyperéosinophilie sanguine importante: 11.430 globules blancs dont 17,2% d'éosinophiles (2.000/mm<sup>3</sup> valeurs normales : 0 - 200/mm<sup>3</sup>). Il y a un syndrome inflammatoire modéré avec une CRP à 2,0 mg/dL. Le bilan hépatorénal est normal. Dans le bilan immuno-allergique, les immunoglobulines A, G, M sont à des taux normaux, mais les IgE sont augmentées à 850 kU/L (valeurs normales : 20 - 110 kU/L).

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Chef de Service adjoint, (4) Chef de Service, Service de Médecine Interne, CHR Citadelle, Liège.

(3) Chef de Laboratoire, Service d'Anatomie Pathologique, CHU du Sart Tilman, Liège.

On remarque des RAST de classe 3 pour *Aspergillus fumigatus*, douteux pour les acariens et négatifs pour les graminées, le bouleau, le chat, le chien. Les IgGm3 spécifiques contre l'*Aspergillus fumigatus* restent dans les normes (40,3 mg/L) et les sérologies pour *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* sont négatives également.

La radiographie thoracique montre une bronchopathie bibasale avec un probable foyer basal gauche. Une radiographie de contrôle deux jours plus tard révèle une atélectasie inférieure gauche. On réalise donc un scanner thoracique avec produit de contraste qui confirme une atélectasie complète du lobe inférieur gauche avec des petites zones de collapsus pulmonaire à l'extrême base droite. La découverte de cette atélectasie amène à réaliser une fibroscopie bronchique qui met en évidence des bouchons muqueux très collants obstruant complètement la bronche lobaire inférieure gauche.

L'analyse cytologique de l'aspiration bronchique révèle un matériel nécrotique composé de cellules bronchiques dégénérées, de polynucléaires neutrophiles et de globules de pus. On observe également deux larva migrans de *Strongyloïdes* (Fig. 1). Des examens cytochimiques (Méthénamine-Grocott) n'ont pas permis de déceler une infection mycosique.

Nous avons donc obtenu un diagnostic d'helminthiase à *Strongyloïdes stercoralis*. Cependant, suite au bronchospasme assez sévère, à l'amélioration rapide de la symptomatologie sous corticothérapie et à la description du domicile de la patiente, une forte présomption clinique d'asthme aspergillaire persistait.

Nous avons complété le bilan de l'helminthiase par 3 analyses de selles qui sont restées négatives, une sérologie sanguine contre *Strongyloïdes stercoralis* également négative et une gastroscopie qui a montré de multiples ulcères millimétriques et superficiels au niveau du bulbe duodénal.

La patiente a été traitée par 2 prises de 24 mg d'ivermectine à 15 jours d'intervalle pour éradiquer le parasite. Un dépistage a été proposé à son époux via leur médecin traitant. Deux semaines plus tard, le contrôle biologique confirma le diagnostic d'aspergillose bronchopulmonaire allergique en montrant des IgE totales à 117 u (valeurs normales : 20 - 110 kU/L), une formule sanguine banale avec 2,1% d'éosinophiles, une CRP à 0,1 mg/dL, des RAST pour *Aspergillus fumigatus* diminués, mais des IgGm3 spécifiques à 94 mg/L (valeurs normales : 0 - 50 mg/L). Ces résultats modèrent le rôle des *Stron-*

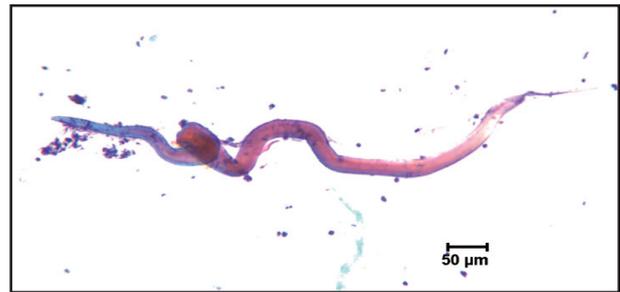


Figure 1. Frottis sur aspirations bronchiques montrant une larva migrans de *Strongyloïdes stercoralis*, coloration de papanicolaou. x100

gyloïdes stercoralis dans l'étiopathogénie de la crise d'asthme.

Vu la description de l'état de son domicile et la forte suspicion de présence, de moisissures, nous avons proposé une intervention du Service d'Analyse des Milieux Intérieurs (SAMI) sur place. Le but était d'améliorer au maximum ses conditions de vie et de minimiser ses contacts avec les propagules d'*Aspergillus*.

## DISCUSSION

Notre cas clinique illustre l'exploration d'un bronchospasme sur pathologie pulmonaire chronique mal définie, associé à une hyperéosinophilie sanguine. Au cours de cette discussion, nous allons rappeler les caractéristiques des deux étiologies importantes retrouvées chez notre patiente : la strongyloïdose et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Les *Strongyloïdes stercoralis* ou anguillules sont des nématelminthes spécifiques de l'espèce humaine. Il y a une prévalence aux alentours de 35% dans les régions tropicales (Amérique Centro-méri-dionale, sud-est asiatique, Afrique tropicale) et subtropicales. On peut en trouver, en moindre fréquence, dans les régions tempérées (1, 2). Le parasite a été diagnostiqué avec une forte prévalence chez les anciens combattants du Vietnam (1), des Aborigènes en Australie (3), dans certaines régions d'Espagne, surtout chez des fermiers et personnes travaillant la terre (4). Dans nos contrées, l'anguillulose a également été clairement associée au travail dans les mines où il y a un microenvironnement favorable aux parasites. Ainsi, on décrit des foyers de strongyloïdose en Europe de l'est, en France et en Belgique (2).

Le cycle des *Strongyloïdes stercoralis* est très complexe et entièrement humain. Des larves filariformes, forme infectante du parasite, peuvent survivre à des températures de 15°C (2, 5), et des vers adultes contaminent les sols souillés par des fèces humaines. Les larves filariformes pénètrent à travers la peau intacte et atteignent

les capillaires pulmonaires via la circulation sanguine où elles traversent la membrane alvéolo-capillaire. Des alvéoles, elles remontent le long des voies respiratoires vers le pharynx et sont avalées. Dans le tube digestif, les larves deviennent des adultes exclusivement femelles (dans l'hôte) qui se fixent au niveau des cryptes du duodénum et de l'intestin grêle pour y pondre leurs œufs. Les œufs éclosent et des larves rhabditiformes non infectantes sont éliminées dans les selles où elles deviennent des larves filariformes. Certaines se métamorphosent rapidement en vers adultes ou en larves filariformes qui peuvent alors réinfecter directement leur hôte en traversant soit la muqueuse intestinale, soit la peau péri-anale (1). Dans le milieu extérieur, les larves se transforment en adultes mâles ou femelles capables de reproduction sexuée. Il y a donc 3 cycles parallèles : un cycle d'auto-infestation endogène, un cycle externe asexué et un cycle externe sexué. Une étude sur base d'analyse quantitative des parasites au cours d'autopsies de patients décédés avec une strongyloïdose généralisée a démontré qu'il y avait de nombreux parasites au niveau des ganglions et des lymphatiques intestinaux. Cela suggère également un cycle d'auto-infestation lymphohématogène, les larves rejoignant la circulation via le canal thoracique (6). Ce cycle d'auto-infestation peut être responsable d'une infection chronique persistant de nombreuses années (34-37 ans) après le premier contact, comme cela a été clairement démontré chez les anciens combattants américains du Vietnam (1). Le cycle dépend de plusieurs facteurs environnementaux (température, humidité, pH, composition du milieu) et de la nature des souches (2).

On décrit 3 types de manifestations cliniques :

a) *des signes cutanés spécifiques* comme de l'urticaire, un exanthème maculo-papulaire, un prurit et du prurigo. Des signes cutanés au site de l'infection comme des pétéchies, un érythème intense, des papules érythémateuses ou un signe cutané pathognomonique nommé «larva currens» et constitué de stries linéaires, serpiginieuses et rapidement progressives (2, 5, 7). Dans une étude chez les anciens combattants du Vietnam, on retrouve 68% des malades avec une histoire d'urticaire aspécifique et 33% avec un phénomène de «larva currens» (1);

b) *des symptômes pulmonaires très variés* : asthme, hémoptysies et toux irritative avec expectorations contenant de nombreux éosinophiles, voire une masse intra-pulmonaire, un syndrome de Löffler, un épanchement pleural contenant des éosinophiles, des micro-abcès,

des hémorragies intra-alvéolaires modérées, ... Ces manifestations sont dues à la migration des larves au niveau alvéolaire (1, 2, 5, 8);

c) *des symptômes digestifs* : diarrhée ou alternance de diarrhée et constipation, douleurs abdominales, nausées, vomissements et gastro-entérites hémorragiques (1, 2).

La parasitose peut être très fréquemment asymptomatique, avec comme seul indice une hyperéosinophilie très variable d'un individu à l'autre ou simplement de discrets symptômes intestinaux (1). Cependant, chez les patients ayant un déficit de l'immunité cellulaire, la maladie peut être généralisée à tous les organes (atteinte cardiaque exceptionnelle (9)) et mortelle. Sont plus particulièrement à risque les patients traités par corticoïdes au long cours (asthmatiques ou BPCO, maladies auto-immunes), par traitements immunosuppresseurs, les patients infectés par le HTLV1 (10) ou le HIV (1, 11).

Il existe plusieurs méthodes diagnostiques :

- Chez les sujets immunocompétents et en cas d'infection localisée, l'excrétion de larves et d'œufs dans les selles est très fluctuante. La détection de larves et d'œufs dans les selles par examen direct est donc peu sensible (30-75% selon les études). Certaines observations ont démontré un échec de diagnostic dans 70% des cas (12-13). La constipation diminue encore cette sensibilité suite à la dégénérescence plus importante des larves; dans ce cas, l'accélération du transit par un traitement laxatif améliore la sensibilité (1, 2, 12, 14).

- L'examen direct sur les liquides duodénaux ou bronchoalvéolaires permet un diagnostic de certitude. C'est d'ailleurs par ce biais-là que nous avons pu poser le diagnostic d'anguillulose. Malheureusement, l'analyse du liquide duodénal n'a pas été réalisée lors de la gastroduodénoscopie. Cette méthode est beaucoup plus sensible que l'analyse de selles puisqu'elle permet d'identifier jusqu'à 76% des patients atteints dans une étude de Goka et al, soit 35% de plus que l'analyse de selles dans la même population (13).

- Le dosage des anticorps sériques dirigés contre les Strongyloïdes stercoralis est réalisable dans certains centres. Mais ce test est peu spécifique puisqu'il y a des réactions croisées entre les différents nématodes (5). De plus, ce test n'est pas accessible à la pratique clinique courante. Plus récemment, le développement d'un test ELISA recherchant des anticorps dirigés contre un antigène spécifique extrait des larves filariformes a une sensibilité estimée à 85-90% et une spécificité à 97-99% (1). Néanmoins,

chez les patients immunocompromis, ce test a une valeur beaucoup plus limitée.

Sur le plan thérapeutique, le thiabendazole et l'albendazole ont été utilisés depuis de nombreuses années avec de très bons résultats. En 1970, une étude démontrait jusqu'à 85% de guérison après une première cure de thiabendazole et une guérison de la cohorte de 300 patients après 4 cures au maximum (2). Depuis quelques années, l'ivermectine (Stromectol®) s'est montrée plus efficace (15). Une étude de phase 3 au Japon démontre que parmi 50 patients infectés par *Strongyloïdes stercoralis* et traités par deux fois 200 microgrammes par kg d'ivermectine *per os* à deux semaines d'intervalle, 98% sont guéris (15).

Comme nous l'avons dit plus haut, la clinique était ici très suggestive d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA). Bien que mis en doute par l'analyse des aspirations et la recherche d'anticorps IgGm3 spécifiques, ce diagnostic a été confirmé par le contrôle biologique en fin de traitement. Les principaux critères diagnostiques de l'ABPA sont les suivants :

- présence d'un asthme clinique;
- une éosinophilie absolue dans le sang périphérique ( $>500 /\text{mm}^3$ );
- une augmentation du taux sérique d'IgE, valeurs supérieures à 2.500 ng/mL ou 1.000 kU/L;
- présence d'infiltrats pulmonaires à la radiographie thoracique standard;
- test allergique cutané de type 1 positif pour les antigènes aspergillaires (PRICK test);
- présence de précipitines sériques (IgG) anti-aspergillaires.

En principe, les 6 critères doivent être présents pour pouvoir poser le diagnostic d'ABPA. Parmi ces critères, un taux sérique normal d'IgE est le test de laboratoire qui permet le mieux d'exclure une ABPA. Il existe une corrélation étroite entre le taux sérique d'IgE et l'activité de la maladie. La découverte d'*Aspergillus* dans les expectorations, la présence de bronchiectasies centrales ou des réactions positives de type 3 (type Arthus) peuvent encore renforcer le diagnostic. Par contre, les anti-histaminiques et les corticostéroïdes peuvent interférer avec les tests cutanés. Au début de la maladie, les précipitines sériques sont moins sensibles et peu spécifiques.

Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie à doses dégressives et le rôle des antifongiques reste discuté (16).

Plusieurs diagnostics différentiels peuvent être envisagés.

Devant tout cas d'asthme avec infiltrats pulmonaires et hyperéosinophilie, le premier diagnostic à évoquer est l'ABPA.

Les autres diagnostics à envisager sont :

- un syndrome de Churg-Strauss;
- une angéite granulomateuse nécrosante;
- d'autres mycoses bronchopulmonaires allergiques (MBPA) comme des *Candida albicans*, des helminthiases qui comprennent notamment la strongyloïdose.

En cas d'atteinte pulmonaire à la radiographie thoracique standard sans asthme associé à une hyperéosinophilie sanguine, on pense :

- au syndrome de Löffler (pouvant être dû à plusieurs parasites ou à des médicaments);
- aux pneumopathies à éosinophiles chronique (maladie de Carrington) et aiguë (15).

## CONCLUSION

Nous présentons une observation clinique d'une patiente dyspnéique avec hyperéosinophilie sanguine et un diagnostic de strongyloïdose. L'exploration clinique a permis de mettre en évidence une aspergillose bronchopulmonaire allergique.

La prévalence de la strongyloïdose a diminué progressivement depuis la fin du travail dans les mines. Cependant, elle reste latente et le peu de symptômes exprimés fait qu'il s'agit souvent d'une découverte de hasard. Dans notre cas, la strongyloïdose ne pouvait, à elle seule, expliquer les symptômes de la patiente, ni la réponse rapide à la corticothérapie. Il était donc impératif d'éliminer un autre diagnostic, une aspergillose broncho-pulmonaire allergique en l'occurrence.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Fraser RS, Muller NL, Colman NC, Pare RS.— Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest, 4th Edition, wb Saunders company, Montreal, 1999, 1040-1043.
2. Lapierre, Tran VinH Hien.— Anguillulose. Aspects cliniques, diagnostics et thérapeutiques. A propos de 300 cas observés. *Presse Med*, 1970, **78**, 1983-1986.
3. Johnston FH, Morris PS, Speare R, et al.— Strongyloïdiosis: a review of the evidence for Australian practitioners. *Austral J of Rural Health*, 2005, **13**, 247-254.
4. Mayayo E, Gomez Aracil V, Azua-Blanco J, et al.— Strongyloïdes stercoralis infection mimicking a malignant tumor in a non-immunocompromised patient. *Diagnosis by bronchoalveolar cytology*, 2005, **58**, 420-422.
5. Quois E, Hardy A, et al. — Asthme bronchique associé à une anguillulose. *Rev Pneumol Clin*, 1984, **40**, 385-387.

6. Haque AK, Schnadig V, Rubin SA, et al.— Pathogenesis of human strongyloidiasis : autopsy and quantitative parasitological analysis. *Mod Pathol*, 1994, **7**, 276-288.
7. Karolyi Z, Eros N, Kriston R.— Cutaneous manifestations of strongyloidosis. *Orvosi Hetilap*, 1999, **140**, 191-194.
8. Collet F, Favory R, Augusto D, et al.— Massive haemoptysis associated with pulmonary Strongyloides stercoralis hyperinfestation. *Rev Mal Respir*, 2005, **22**, 815-818.
9. Becquet BR, Dutoit E, Poirriez J, et al.— Forme cardiaque de l'anguillulose. *Presse Med*, 1983, **12**, 1366-1367.
10. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, et al.— Strongyloides stercoralis hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *AM J Trop Med Hyg*, 1999, **60**, 146-149.
11. Gatell JM, Marrades R, El-Ebiary M, et al.— Severe pulmonary infection in AIDS patients. *Semin Resp Infect*, 1996, **11**, 119-129.
12. Siddiqui AA, Berk SL.— Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis*, 2001, **34**, 1040-1047.
13. Goka AK, Rolston DD, Mathan VI, et al.— Diagnosis of Strongyloides and hookworm infections: comparison of faecal and duodenal fluid microscopy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1990, **84**, 829-831.
14. Uparanukraw P, Phongsri S, Morakote N.— Fluctuations of larval excretion in Strongyloides stercoralis infection. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60**, 967-973.
15. Ikeda T.— Pharmacological effects of ivermectin, an antiparasitic agent for intestinal strongyloidiasis: its mode of action and clinical efficacy. *Folia Pharmacol Japon*, 2003, **122**, 527-538.
16. Monsieur I, Vincken W.— Pneumopathie à éosinophiles. *Vaisseaux, Cœur, Poumons*, 1996, **1**, 68-72.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Caroline Jacquemart, Soiron-centre n°41, 4861 Soiron, Belgique.  
E-mail : : caro\_jack@hotmail.com