

Co-infections HTLV-1–*Strongyloides stercoralis*

Combined infection with HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*

J.-F. Pays

Reçu le 31 janvier 2011 ; accepté le 31 mai 2011
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'infection des porteurs d'anguillules par le rétrovirus humain oncogène HTLV-1 accroît significativement le nombre des larves du parasite présentes dans les selles et interfère avec les anthelminthiques en multipliant le nombre des échecs thérapeutiques immédiats ou à terme. La prolifération des lymphocytes sécrétant des cytokines de type 1, cibles préférentielles de l'infection virale, entraîne une bascule de la balance Th1/Th2 en faveur d'une réponse Th1, et donc une production accrue d'interféron gamma (INF- γ). Celle-ci se traduit, entre autres, par le biais de la diminution de la sécrétion des cytokines IL-4, IL-5, IL-13 qu'elle entraîne par une baisse importante des IgE totales et spécifiques, une non-activation, une baisse ou une stagnation du nombre des éosinophiles et un risque accru de voir apparaître une forme grave d'anguillulose. Le taux des anticorps anti-HTLV-1 et l'importance de la charge provirale des lymphocytes périphériques sont apparemment corrélés à ce risque. L'expansion polyclonale des CD4 infectés pourrait être due en partie à l'activation du système IL-2/IL-2R par les antigènes parasitaires, en complément de l'action de la protéine virale Tax. Le fait que la survenue des ATL soit significativement plus précoce et plus fréquente chez les co-infectés est un argument en faveur du rôle joué par le parasite comme cofacteur leucémogène. Il convient donc, en pratique, de tout mettre en œuvre pour déparasiter les co-infectés, malgré les difficultés que cela représente, et de ne pas refuser l'éventualité diagnostique d'une anguillulose en l'absence d'hyperéosinophilie. Dans tous les cas d'anguillulose chronique sans hyperéosinophilie, la recherche d'une co-infection avec le HTLV-1 devra être systématique, ainsi que chez les porteurs d'anguillules en échec répété de traitement. Les corticoïdes et les immunosuppresseurs, enfin, ne devront être utilisés qu'avec prudence chez les HTLV-1 positifs apparemment

non co-infectés, même après traitement de sécurité. **Pour citer cette revue :** *Bull. Soc. Pathol. Exot.* □□□ (□□□□).

Mots clés *Strongyloides stercoralis* · Strongyloïdose · Co-infection · Hyperéosinophilie · Hyperinfection · Anguillulose systémique · HTLV-1 · ATL · *Schistosoma mansoni* · HIV-1 · HAM/TSP

Abstract Infection of carriers of strongyloides by the human oncogenic retrovirus HTLV-1 significantly augments the number of larval parasites in the stools and impairs the action of anti-helminthic agents, resulting in an increase in immediate and longer term failure of therapy. The proliferation of cytokine type 1 secreting lymphocytes, the preferred target for viral infection, shifts the Th1/Th2 balance in favour of a Th1 response with a consequent increase in the production of gamma interferon (INF- γ). In addition to other effects, this causes a decrease in the secretion of cytokines IL-4, IL-5 and IL-13, which results in substantial reduction in total and specific IgE; failure of activation of eosinophils or stagnation in or reduction of their numbers; and an increased risk of development of a severe form of strongyloidiasis. This risk is clearly correlated with the level of anti-HTLV-1 antibodies and the amplitude of the proviral load of peripheral lymphocytes. The polyclonal expansion of infected CD4 cells might be partly due to the activation of the IL-2/IL-2R system by parasite antigens together with the action of the virus type 1 Tax protein. The fact that adult T cell leukaemia arises significantly earlier and more often in individuals with combined infection is an argument in favour of the parasite's role as a leukaemogenic co-factor. In practice it is, therefore, appropriate to initiate all available measures to eliminate parasites from co-infected hosts although this does present difficulties, and one should not reject the possibility of a diagnosis of strongyloidiasis in the absence of hypereosinophilia. In all cases of chronic strongyloidiasis without hypereosinophilia, co-infection with HTLV-1 should be looked for routinely. The same applies to carriers of strongyloides with repeated treatment failures. Finally, corticosteroids and immunosuppressants should be used only with care in HTLV-1-positive

J.-F. Pays (✉)
Faculté de médecine Descartes–Necker,
université Paris-V–René-Descartes, 156, rue de Vaugirard,
F-75015 Paris, France
e-mail : pays@necker.fr

Universidad Nacional del Nordeste, Argentina

patients who seem not to be co-infected, even if they have received precautionary therapy. **To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot.** □□□ (□□□□).

Keyword *Strongyloides stercoralis* · Strongyloidiasis · Co-infection · Hypereosinophilia · Hyperinfection · Systemic strongyloidiasis · HTLV-1 · ATL · *Schistosoma mansoni* · HIV-1 · HAM/TSP

Introduction

En 1984, quatre ans seulement après le premier isolement du virus humain de la leucémie à cellules T de type 1 (HTLV-1), Nakada et al. signalaient l'existence d'une prévalence trois fois plus élevée de ce rétrovirus chez les porteurs d'anguillule de l'île d'Okinawa par rapport à celle retrouvée chez les individus non parasités [60]. Trente-neuf pour cent des co-infectés (14 sur 36), testés trois ans plus tard par la méthode de Southern [104], présentaient en outre une intégration monoclonale de l'ADN proviral dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), critère d'identification de la forme à évolution lente (*smouldering*) de la leucémie à cellules T de l'adulte (ATL) [61]. Depuis, les observations et

les recherches concernant la façon dont HTLV-1 et anguillules interagissent ainsi que les conséquences de leurs interactions se sont multipliées sans parvenir à véritablement clarifier les mécanismes mis en jeu.

Strongyloides stercoralis : un parasite opportuniste au comportement suicidaire

S. stercoralis est le seul helminthe parasite de l'homme capable de se comporter comme un opportuniste en raison d'une particularité de son cycle (Fig. 1). Celle-ci lui permet non seulement de se reproduire chez son hôte, mais encore de profiter de certaines circonstances pour y proliférer, au point de transformer une parasitose digestive habituellement bénigne en infection mortelle. Les glucocorticoïdes, certains immunosuppresseurs, la malnutrition, les co-infections à HTLV-1 peuvent induire ce type de comportement finalement bien moins opportuniste que suicidaire [46,81].

Le parasite adulte est toujours une femelle parthogénétique, bien que des mâles aient été observés dans la lumière intestinale à deux reprises avant leur élimination [19,43]. Les œufs, pondus après une phase de prépatence d'une quinzaine de jours, libèrent dans l'intestin des larves de premier stade, dites rhabditoïdes ou L1. La plupart d'entre elles sont

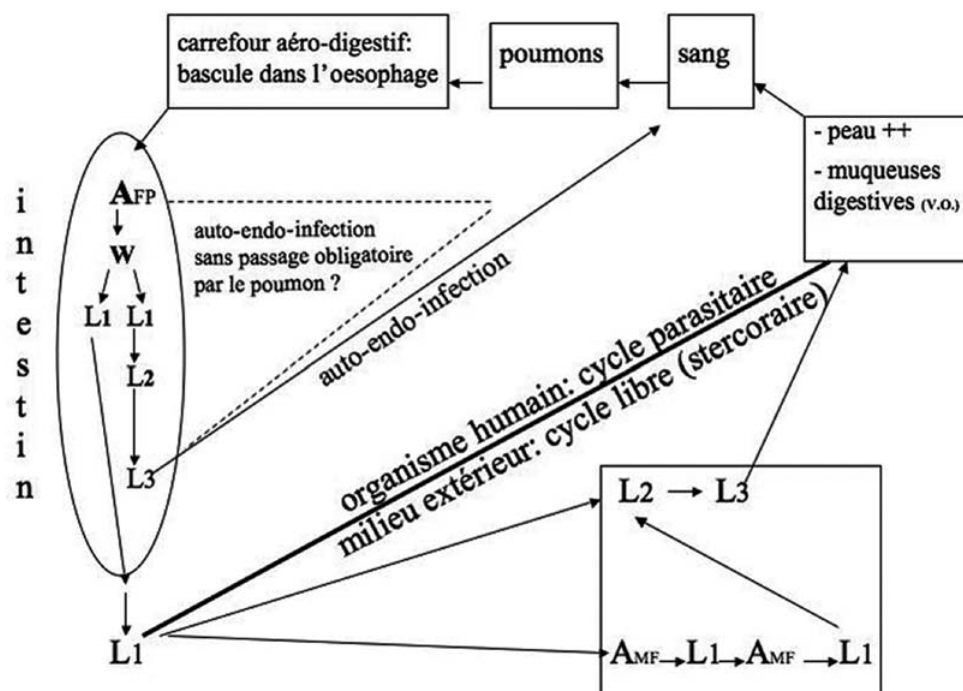


Fig. 1 Cycle direct et cycle indirect de *Strongyloides stercoralis* / Direct and indirect life cycle of *Strongyloides stercoralis*

AFP : adulte femelle parthénogénétique (*parthenogenetic adult female*) ; W : œufs (*eggs*) ; L1 : larve rhabditoïde (*rhabditoid larva*) ; L2 : larve de stade intermédiaire (*larva at intermediate stage*) ; L3 : larve strongyloïde (*strongyloides larva*) ; AMF : adulte mâle et femelle (*adult male and female*) ; VO : voie orale (*oral tract*)

éliminées avec les selles dans le milieu extérieur. Celles qui ne le sont pas se transforment en larves de deuxième, puis de troisième stade (strongyloïdes infectantes ou L3) capables de traverser la muqueuse pour entreprendre, à travers l'organisme, une migration au terme de laquelle celles qui auront survécu regagneront l'intestin. Elles s'y transformeront en femelles parthénogénétiques, pérennisant ainsi une infection qui, sans cela, s'éteindrait d'elle-même en quelques mois. On ignore tout du mécanisme qui détermine le devenir des larves et définit le nombre de celles qui doivent muer. Chez un sujet immunocompétent, ce nombre semble correspondre approximativement à celui des adultes à remplacer, majoré de celui des pertes attendues au cours d'une migration périlleuse qui ne semble pas comporter l'obligation d'une étape pneumotrachéale, comme c'est le cas lorsque l'infection se fait par voie externe [23].

Par ailleurs, les larves rhabditoïdes éliminées dans le milieu extérieur se transforment soit en larves strongyloïdes en attente d'un nouvel hôte, soit en adultes mâles et femelles. Ceux-ci constituent la première étape d'un cycle libre, dit stercoraire, qui se termine, après un nombre variable de générations, par un retour à un cycle parasitaire inauguré par la transformation des rhabditoïdes libres non plus en adultes, mais en larves strongyloïdes infectantes.

On ne connaît pas mieux les mécanismes qui régulent le cycle stercoraire que ceux qui régulent le cycle parasitaire. Dans le premier cas, chez la souris infectée par *Strongyloides ratti*, il a été montré que le statut immunitaire influe sur le mode de développement des larves et le choix d'un cycle direct (mues intraluminales) ou indirect (passage par le milieu extérieur) [24,33]. Dans le cycle parasitaire, chez l'homme, l'immunité sérique et surtout cellulaire jouent certainement un rôle de premier plan dans le contrôle de la charge parasitaire en assurant la destruction des larves par différents mécanismes encore mal connus. Aucune donnée ne permet d'éliminer la possibilité d'une intervention du parasite lui-même pour maintenir sa population à un niveau acceptable pour son hôte. Une telle intervention, qui consisterait à augmenter ou à diminuer la fécondité des femelles et/ou à moduler le taux des mues intraluminales, pourrait se faire soit de manière indépendante, soit, plus vraisemblablement, en coopération avec le système immunitaire de l'hôte, et de manière séquentielle [5,23].

L'homme s'infecte le plus souvent par pénétration de la L3 à travers la peau suite à un contact avec un sol humide propice à la survie des larves. L'infection par voie orale, souvent négligée, est non seulement possible, mais probablement bien plus fréquente qu'on ne le croit, comme en témoigne cette épidémie de 115 cas d'anguillulose contractés à la cantine d'un hôpital de la région parisienne suite à la contamination volontaire d'une salade de carotte par les selles d'un porteur du parasite employé aux cuisines [72].

Surprévalence de *S. stercoralis* chez les individus HTLV-1 positifs : artefact ou réalité ?

Comme cela a été montré d'abord au Japon [32,34,60, 61,88,96], puis à la Jamaïque [86], à la Martinique [70], en Guadeloupe [16], au Brésil [9,11] ou encore au Pérou [29], il existe une surprévalence de l'anguillulose chez les porteurs du HTLV-1. Celle-ci paraît, à première vue, liée à l'augmentation du nombre des larves dans les selles des co-infectés, conséquence de certains dysfonctionnements du système immunitaire dus à la présence du virus [9]. C'est en tout cas l'explication la plus couramment admise. L'existence d'un plus grand nombre de co-infectés ayant à la fois un sérodiagnostic d'anguillulose et un examen parasitologique des selles (EPS) positif par rapport aux individus co-infectés ayant un sérodiagnostic d'anguillulose positif, mais avec un EPS négatif, va bien dans ce sens [86]. Il en est de même pour les résultats des enquêtes de prévalence menées sur le sujet qui avaient pourtant fait croire, un temps, que les résultats obtenus dépendaient de la manière dont le diagnostic d'anguillulose était porté [9]. Les méthodes indirectes semblaient donner en effet des résultats en faveur de l'indépendance des deux affections [63], contrairement à la recherche des larves dans les selles qui, à de très rares exceptions près [2], montrait clairement une forte corrélation entre anguillulose et infection par l'HTLV-1. Cependant, même s'il est indéniable que la surproduction et la surélimination des larves jouent un rôle important dans l'apparente surprévalence de l'anguillulose chez les porteurs du HTLV-1 en palliant le manque de sensibilité des techniques de concentration ou de culture habituellement mises en œuvre [90], il semble difficile d'admettre aujourd'hui que cette explication soit la seule pour au moins quatre raisons.

D'une part, la culture sur gélose en boîte de pétri, qui a une sensibilité comprise entre 90 et 100 % chez les porteurs d'anguillules non co-infectés [90], ne permet pas de réduire et, encore moins, de faire disparaître les différences de prévalence existant entre les individus HTLV-1 séropositifs et séronégatifs. Le taux des IgG spécifiques n'étant pas affecté par la présence du virus [9,65], il a été montré, d'autre part, que les examens sérologiques permettent, tout autant que les examens directs, de mettre en évidence une surprévalence de l'anguillulose chez les porteurs du HTLV-1 [16], malgré le fait que 10 à 15 % des porteurs de *S. stercoralis*, qu'ils soient ou non co-infectés par le HTLV-1, ne fabriquent pas d'IgG spécifiques [65]. D'une manière plus générale, les chiffres rendant compte de la surprévalence de l'anguillulose chez les co-infectés paraissent bien trop élevés pour n'être que le fruit d'un artefact dû à une simple facilitation du diagnostic direct : trois fois plus d'HTLV-1 positif chez les porteurs d'anguillule à Okinawa que dans la population séronégative pour l'anguillulose [60], quatre et sept fois plus de porteurs

d'anguillule chez les HTLV-1 positifs que chez les Brésiliens non infectés par le virus à Salvador de Bahia [9] et à São Paulo [11]... Il existe enfin, comme pour l'anguillulose, et peut-être comme pour d'autres parasitoses [106], une surprévalence de la bilharziose à *Schistosoma mansoni* chez les individus HTLV-1 séropositifs (8,4 % de co-infections pour une prévalence de la bilharziose de 1,8 % dans la population HTLV-1 séronégative). Or, sans vouloir comparer ces deux vermineuses qui diffèrent sur presque tous les plans, on ne peut expliquer cette surprévalence de la bilharziose chez les individus HTLV-1 positifs par une facilitation de son diagnostic direct. La numération des œufs au Kato-Katz donne en effet, chez les co-infectés, des résultats 15 fois inférieurs en moyenne à ceux des numérations effectuées sur les selles des patients non infectés par le virus, soit 24 œufs par gramme de selles, contre 399 [79].

En dehors de l'augmentation du nombre des larves dans les selles, aucune hypothèse satisfaisante n'a pourtant été formulée et sérieusement explorée concernant la surprévalence de l'anguillulose chez les co-infectés. Nakada et al. [61,91] se contentent d'évoquer la possibilité d'une action directe du parasite sur la promotion et le développement d'infections à HTLV-1 jusqu'alors sérologiquement muettes et Hayashi et al. [32], une facilitation, chez les co-infectés, du phénomène d'auto-infection par un déficit de la réponse en IgE, ce qui n'explique rien en matière de surprévalence, ou ne fait que déplacer le problème.

Il n'est pas interdit enfin d'imaginer une sensibilité particulière des porteurs du virus à l'anguillulose, mais cette hypothèse a l'inconvénient d'avoir, comme corollaire, l'existence, chez les sujets non infectés par le virus, d'individus résistants ou capables d'éliminer spontanément le parasite à plus au moins long terme, ce qui n'a jamais été rapporté chez l'homme, du moins jusqu'à présent.

Réponse immunitaire chez les co-infectés : une affaire de balance ?

Une infection par les anguillules, comme les infestations par d'autres vers intestinaux, induit une réponse du système immunitaire de type Th2. C'est au contraire une réponse de type Th1 particulièrement vigoureuse qui accompagne les infections par le HTLV-1 [78]. En cas de co-infection la bascule de la balance Th1/Th2 se fait toujours en faveur de Th1 [77], bien que les réponses Th1 et Th2 interagissent pour se réguler [21]. Chez les co-infectés, cette interaction se traduit, par exemple, par une augmentation de la production d'interféron gamma (IFN γ) plus faible que celle que l'on voit chez les individus porteurs du seul HTLV-1, probablement en raison d'une baisse plus limitée de la production d'IL-10 [80]. L'augmentation de la production d'IFN γ , qui reste malgré tout conséquente chez les co-infectés, est une des principales

caractéristiques de la réponse Th1. Elle entraîne, entre autres, une baisse de production des interleukines IL-4, IL5, IL-10 et IL-13 [9], donc une baisse importante de la production des IgE totales et spécifiques [32,57,64], une quasi-absence de différenciation, de multiplication et d'activation des éosinophiles [54], une faible prolifération des mastocytes muqueux et une moindre différenciation des cellules épithéliales en cellules caliciformes [99]. Par ailleurs, la baisse de production des cytokines IL-4 et IL-13 est responsable d'un ralentissement du transit intestinal qui favorise l'autoendo-infection [28]. Ce sont tous ces déficits, associés à — ou en partie générés par — une importante augmentation du nombre des lymphocytes régulateurs CD4+ CD25+ FoxP3 [57], qui sont censés expliquer, par des mécanismes qui restent en grande partie inconnus, la difficulté qu'ont les co-infectés à contrôler le phénomène d'autoendo-infection propre au cycle de l'anguillule et la charge parasitaire qui en découle (Fig. 2). Les IgE jouent certainement un rôle majeur dans le dispositif, mais l'unanimité n'est pas de mise lorsqu'il s'agit d'en préciser la nature [62]. Il en va de même pour la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps de type IgE impliquant les éosinophiles [87], ou de type IgG impliquant les neutrophiles [41,47]. Par contre, la capacité de l'IL-3 à stimuler les mastocytes, considérée un temps comme essentielle au processus de défense de l'hôte contre les larves du parasite, a été totalement remise en question [42]. En outre, s'il a été montré qu'une cytotoxicité faisant intervenir IgM spécifiques, complément et éosinophiles, était bien mise en œuvre pour détruire les larves strongyloïdes de primo-invasion chez la souris infectée par *S. stercoralis*, il a été tout aussi clairement montré que ce mécanisme était inopérant sur les larves auto-infectantes du parasite, probablement en raison d'une différence antigénique entre les deux types de strongyloïde [6].

Le très petit nombre de cas d'hyperinfection due à des anguillules ou d'anguillulose systémique rapporté chez les sidéens co-infectés [50], particulièrement dans les régions où les deux maladies sont hyperendémiques comme l'Afrique [71], n'a pas reçu d'explication vraiment satisfaisante jusqu'à présent. Tout au plus a-t-on pu montrer qu'il existait une relation inversement proportionnelle entre le nombre des CD4 et le nombre d'anguillules adultes mâles et femelles obtenu en culture à partir des selles de sujets co-infectés par le VIH-1. Au fur et mesure que le nombre des CD4 s'abaisse, l'élimination des larves rhabditoïdes dans les selles semble donc être de plus en plus privilégiée aux dépens du cycle direct, c'est-à-dire du nombre des mues intraluminales, donc de la production de larves auto-infectantes [102]. Par ailleurs, la bascule en faveur de Th1 au détriment de Th2 ne se produit pas aussi nettement lors des co-infections *S. stercoralis*/VIH-1 que lors des co-infections *S. stercoralis*/HTLV-1. Malgré une plus grande sensibilité au VIH-1 des lymphocytes Th2 activés par

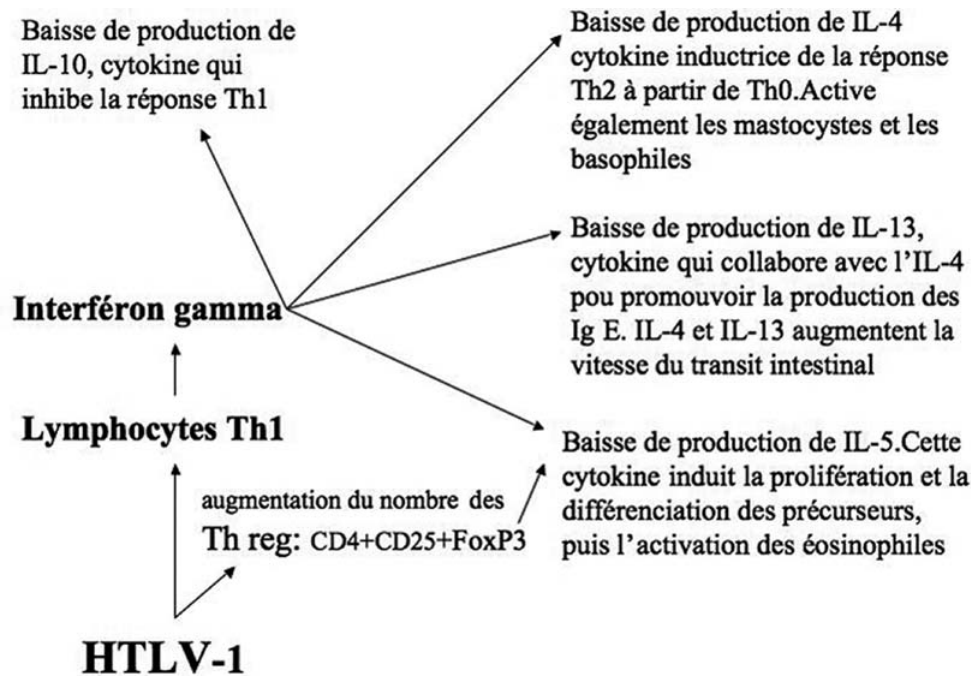


Fig. 2 Modification de la balance Th1/Th2 en faveur de Th1 en cas de co-infection HTLV-1/*Strongyloides stercoralis* / *Alteration in Th1-Th2 balance in favour of Th1 as a result of combined infection with HTLV-1 and Strongyloides stercoralis*

Les flèches en pointillés indiquent les résultats des différentes actions qui sont représentées par des flèches pleines. Les conséquences de ces résultats sont rappelées dans la partie gauche de la figure tandis que les principales propriétés des différentes cytokines concernées sont rappelées dans la partie droite (*the interrupted arrows indicate the results of the various actions which are represented by the solid arrows. The effects of these results are recorded in the left portion of the figure, while the main properties of the various cytokines involved are noted on the right side*)

rapport à celle des Th1 [13], la réponse Th1 diminue même progressivement au fur et à mesure que l'infection par le virus VIH-1 progresse, jusqu'à ce que la balance finisse par s'inverser et penche nettement en faveur de Th2 [14].

Formes graves d'anguillulose chez les co-infectés : plus qu'une question de terminologie

En dehors des cas faisant suite à l'administration de corticoïdes ou de certains immunosuppresseurs, les co-infections HTLV-1-*S. stercoralis* seraient la principale cause des formes graves d'anguillulose et notamment des hyperinfections [9,29,78], avec un risque de survenue proportionnel au taux des anticorps anti-HTLV-1 et à l'importance de la charge provirale [91,94].

Le comptage des larves par gramme de selle étant aléatoire et ne renseignant en rien sur le nombre des rhabditiodes ayant effectué une mue intraluminaire, il n'existe cependant aucun moyen de chiffrer la charge parasitaire d'une anguillulose, donc de fixer une valeur seuil entre « infection normale » et hyperinfection, et de préciser la gravité de celle-ci. Le terme hyperinfection à anguillules

reste donc un terme cliniquement et biologiquement mal défini. Il recouvre, selon les auteurs, des entités assez différentes, allant de la présence d'une [93,94] ou de quelques larves à l'examen direct des selles, ou encore dans l'expectoration [29], avec ou sans signes cliniques associés, à celle de milliers de larves présentes non seulement dans les selles, mais également dans les crachats, les urines et le LCR. Entre ces deux extrêmes vient naturellement prendre place une multitude de formes cliniques intermédiaires dont la gravité croissante va grossièrement de pair avec le nombre des larves auto-infectantes produites dans l'intestin [15,29,40,74,101].

On peut, malgré ces imprécisions, distinguer trois grandes formes biocliniques de strongyloïdose :

- l'anguillulose chronique pauci- ou asymptomatique, avec absence de larves à l'examen direct des selles ;
- l'hyperinfection à anguillules proprement dite, associant douleurs abdominales, vomissements, perte de poids, diarrhées profuses ou au contraire ralentissement du transit pouvant aller jusqu'à l'iléus paralytique, avec présence d'au moins une larve à l'examen direct des selles (et/ou dans les crachats ou encore le LBA) [29,85,101] ;

- l'anguillulose systémique caractérisée par la présence confirmée et permanente de larves et parfois d'adultes « hors » de l'intestin.

La traversée pulmonaire des larves auto-infectantes faisant habituellement, bien que non obligatoirement semblait-il, partie du cycle du parasite, la présence de quelques strongyloïdes dans les crachats ou le produit d'un LBA ne devrait donc pas suffire pour qualifier l'infection de systémique, sauf en cas d'hémorragies pulmonaires importantes et/ou de détresse respiratoire, le poumon n'étant plus alors un simple lieu de transit. Quant au syndrome larva currens, pathognomonique de l'anguillulose, il ne se voit que très rarement et essentiellement chez les Européens infectés de longue date par des souches asiatiques. Il n'est lié ni à l'hyperinfection ni à l'anguillulose systémique. Il se manifeste sous la forme d'une urticaire linéaire récidivante, très mobile et très fugace, et correspond probablement au passage sous la peau de larves auto-infectantes en cours de migration.

En cas d'atteinte systémique, la présence de larves dans les urines, le LCR, les sécrétions vaginales ou sur les biopsies, témoigne de la localisation du parasite au niveau des reins, de l'appareil génital, du système nerveux central ainsi que dans d'autres organes comme le foie ou la peau [101]. Dans certains cas, le parasite peut même « cultiver » au niveau des tissus, c'est-à-dire y accomplir un cycle pseudostercoraire, avec production de larves rhabditoïdes, strongyloïdes et d'adultes des deux sexes. Les anguilluloses systémiques, enfin, se compliquent presque toujours d'infections à germes Gram négatifs (septicémies et méningites) qui pèsent très lourdement sur le pronostic vital (80–90 % de mortalité) et que l'on doit impérativement tenter de prévenir par une antibiothérapie adaptée [12,48,100].

Si les hyperinfections sont fréquentes chez les co-infectés par l'HTLV-1, les vraies formes systémiques sont beaucoup plus rares, surtout si on compare leur fréquence à celle des accidents qui font suite, de manière apparemment aléatoire et sans lien direct avec la posologie et la durée du traitement [98], à l'administration de glucocorticoïdes. Dans ces cas, il s'agit, le plus souvent, d'une véritable explosion du nombre des larves qui passe de quelques centaines à des centaines de milliers en une dizaine de jours [39]. Pour de nombreuses raisons [23] qu'il serait trop long d'expliquer ici, il est difficile d'expliquer ces accidents par la seule baisse des défenses immunitaires induites par la corticothérapie. D'autres mécanismes ont donc été proposés soit comme *primum movens*, soit en appoint, mais ces propositions restent toujours à l'état d'hypothèses non confirmées. L'une d'elles avance la possibilité d'une fixation, dans certaines conditions, des métabolites résultant de la corticothérapie, sur les récepteurs de mue des larves d'anguillule, ce qui entraînerait la transformation d'un nombre considérable de rhabditoïdes en strongyloïdes auto-infectantes [23]. Il existe, en effet, des

similitudes structurales entre les métabolites des stéroïdes humains et les ecdystéroïdes, famille de stéroïde à laquelle appartient l'hydroxyecdysone, une hormone qui contrôle habituellement la mue des insectes, mais qui est également reconnue par les récepteurs des nématodes.

***S. stercoralis*, cofacteur leucémogène chez les co-infectés ?**

Moins de 4 % des individus infectés par le HTLV-1 développent une ATL [27,52,58,108] ou un lymphome à cellules T [105], et moins de 6 % une autre manifestation pathologique due ou associée à ce rétrovirus humain oncogène [103] : paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée au HTLV-1 (HAM/TSP) [3,25,30,38,69], uvéites récidivantes [8,56], pseudopolyarthrites rhumatoïdes [18,31,66], dermatites infectieuses récurrentes [45,51,68]... (Fig. 3). L'éventuelle apparition d'un clone malin qui caractérise les ATL ne se produit que très tardivement, plusieurs dizaines d'années après l'infection [52,103]. Elle est favorisée en partie par l'expansion polyclonale des lymphocytes infectés sous l'action, au moins dans un premier temps, de la protéine virale Tax [7]. Celle-ci a, entre autres [109], la propriété d'activer la boucle IL-2/IL-2R [93], tout en réprimant l'ensemble des systèmes régulateurs chargés de contrôler la réplication correcte du génome de la cellule hôte et d'éliminer les mutations et les erreurs de transcriptions : β -polymérase [36], p53 [4], protéine de contrôle mitotique MAD-1 [37] ou encore suppression du phénomène d'apoptose. Cette double action a pour conséquence l'accumulation de cellules porteuses d'anomalies diverses et multiples [55], et donc l'augmentation du risque de voir, à terme, l'une d'entre elles donner naissance à un clone malin. L'oncoprotéine virale Tax, cependant, n'est présente que dans 60 % des cas d'ATL et ses fonctions finissent par être réprimées dans une large mesure par l'expression du gène *HBZ* qui prend alors le relais pour promouvoir la multiplication des CD4. Le rôle de ce gène, de découverte relativement récente, reste à préciser. Il est probablement essentiel dans le processus de leucémogénèse, car il est exprimé dans tous les cas d'ATL proportionnellement à la charge provirale. Sa suppression, en culture de cellules, se traduit par une réduction du nombre des lymphocytes infectés et, chez l'animal, par une baisse des anticorps dirigés contre les protéines virales [53].

Les antigènes de *S. stercoralis*, comme la protéine virale Tax, mais de façon encore plus marquée semble-t-il, seraient capables d'activer la boucle IL-2/IL-2R [93], ce qui se traduirait, chez les co-infectés, par une forte augmentation de la population des CD4+ et par une charge provirale cinq fois supérieure en moyenne à celle que l'on peut mesurer chez les sujets seulement infectés par l'HTLV-1 [22]. Pour certains cependant, cette activation n'intéresserait qu'un nombre

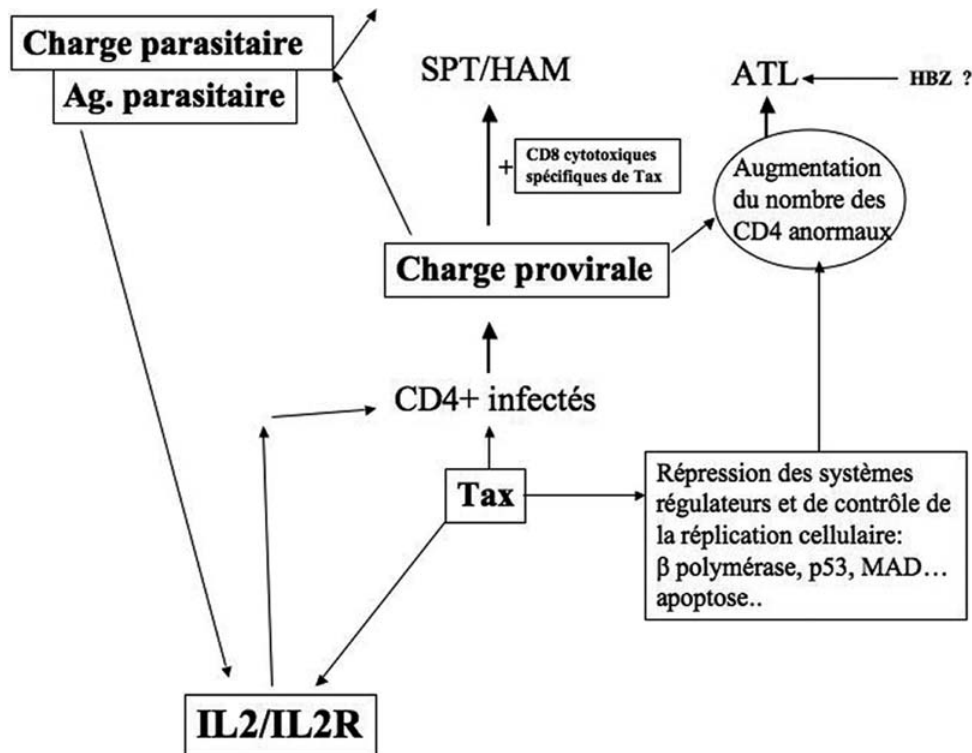


Fig. 3 Interactions HTLV-1/*Strongyloides stercoralis* en cas de co-infection / *HTLV-1/Strongyloides stercoralis* interactions during combined infections

restreint de clones, et l'expansion des cellules infectées deviendrait oligoclonale [22]. Pour d'autres, au contraire, elle resterait polyclonale [93].

L'expansion des lymphocytes résultant de l'action conjointe de la protéine virale Tax et des antigènes parasitaires aurait donc pour conséquence l'augmentation d'un double risque : d'une part, celui de voir apparaître un clone malin et, d'autre part, la charge parasitaire étant apparemment liée à la charge provirale [94], celui de voir l'anguillulose se manifester sous la forme d'une hyperinfection ou, beaucoup plus rarement, d'une anguillulose systémique. Le traitement de la parasitose, dans la mesure où il ne se solde pas par un échec, devrait entraîner logiquement un ralentissement de l'expansion des CD4 infectés, donc une réduction du premier risque et, mécaniquement, la disparition du second. Il semble bien que ce soit le cas, mais les observations, trop peu nombreuses, ainsi qu'un manque de recul, ne permettent pas de tirer de conclusion définitive sur ces deux points [82,93]. Le fait que les ATL soient plus fréquentes et leur survenue plus précoce chez les co-infectés [61,76] est un bon argument en faveur du rôle joué par le parasite comme cofacteur leucémogène.

La réponse Th2, qui est de règle chez les individus infestés par *S. mansoni*, régresse également, comme dans l'anguillulose, au profit d'une réponse Th1 en cas de co-infection avec l'HTLV-1. Par contre, et sous réserve d'études

plus approfondies, la présence de *S. mansoni* ne semble pas avoir d'incidence sur l'évolution de l'infection virale ni augmenter le risque de survenue d'une ATL. La présence de HTLV-1 semble même influencer favorablement l'évolution de la fibrose hépatique, complication majeure des bilharzioses à *S. mansoni*. Cette action bénéfique pourrait être mise au crédit de l'augmentation de la production d'IFN γ [83] soit directement, soit indirectement, par l'induction par cette dernière d'une diminution de la production d'IL-4 et d'IL-13, interleukines fortement impliquées dans le processus de fibrose [10,35]. Par ailleurs, la réduction du nombre des œufs retrouvés dans les selles des co-infectés témoigne d'une moindre fécondité des femelles, donc d'une diminution du nombre des œufs susceptibles de s'emboliser dans les veinules hépatiques et d'être à l'origine d'autant d'îlots de fibrose en devenir que sont les granulomes inflammatoires périovulaires présinusoidaux.

Une augmentation de la charge provirale a été également rapportée chez les patients atteints de HAM/TSP et d'uvéite [26,59]. Le risque de voir apparaître une HAM/TSP augmenterait même de manière exponentielle avec le logarithme de la charge provirale à partir du moment où celle-ci dépasserait 1 % des cellules mononuclées du sang [44]. La vitesse de progression de l'affection serait également proportionnelle à l'importance de la charge provirale du sang et du LCR [67], et sa sévérité, au nombre des cellules infectées et des CD8

ayant une toxicité spécifique pour l'oncoprotéine Tax du virus [107].

Contrairement à ce que l'on peut observer dans les ATL, la fréquence de l'anguillulose chez les patients atteints d'HAM/TSP semble très inférieure à celle retrouvée chez les individus simplement porteurs du virus [75,80]. Au Brésil, une étude portant sur 32 HAM/TSP n'a détecté qu'un seul cas de co-infection par *S. stercoralis* ou *S. mansoni* (non précisé), alors que l'un ou l'autre de ces parasites, ou les deux, étaient présents chez 71 HTLV-1 séropositifs sur 310. Les auteurs attribuent la rareté des co-infections HTLV-1/helminthes (anguillules et/ou bilharzies) chez les patients atteints d'HAM/TSP à une protection des porteurs du virus contre ce type d'affection par le biais d'une production plus faible de cytokines Th1 chez les individus co-infectés par rapport aux individus infectés uniquement par le virus. Le même travail a montré par ailleurs que la charge provirale de 35 HTLV-1 séropositifs co-infectés par *S. stercoralis* et/ou par *S. mansoni* était en moyenne plus basse que celle de ceux qui n'étaient infectés que par l'HTLV-1 [80], remettant ainsi en question, du moins en partie, ce qui semblait acquis et complexifiant encore davantage les rapports entre certaines verminoses, notamment l'anguillulose, et les infections par l'HTLV-1...

Co-infection et résistance aux anthelminthiques

La difficulté qu'il y a à déparasiter les co-infectés, quels que soient le médicament et la posologie utilisés, contribue à la surprévalence de l'anguillulose chez les porteurs du virus et augmente naturellement le risque de survenue d'hyperinfections. Une étude concernant l'utilisation de l'albendazole, à la dose de 400 mg/j pendant trois jours, deux cures à deux semaines d'intervalle, et portant sur 32 co-infectés versus 47 porteurs d'anguillules, fait état de 59,4 % d'échecs chez les co-infectés contre 34 % chez les témoins [89].

La pleine efficacité de l'albendazole n'étant obtenue, comme le montre la pratique, qu'avec des doses quotidiennes deux fois supérieures à celles qui ont été utilisées, il convient de relativiser ces résultats qui ont toutefois le mérite de faire apparaître un lien significatif entre échec du traitement chez le co-infectés et augmentation de la production d'IFN γ et de TGF- β 1 responsables d'une baisse de la production des IgE ainsi que de la neutralisation des fonctions des mastocytes et des éosinophiles [92].

L'ivermectine est habituellement efficace à court terme dans les hyperinfections et les formes systémiques, mais les rechutes sont fréquentes. Une anguillulose récidivant à plusieurs reprises après un traitement bien conduit doit faire rechercher une co-infection avec le HTLV-1 [84]. Une étude menée sur 12 mois, avec recherche des larves à la quatrième semaine et au 12^e mois par culture sur gélose en

boîte de pétri après administration de deux doses de 200 μ g d'ivermectine à 15 jours d'intervalle l'une de l'autre, fait état de 28 échecs sur 56 traitements, soit 50 % chez les co-infectés, et de seulement sept échecs sur 96, soit 7,3 % chez ceux qui ne l'étaient pas [34]. Plusieurs autres études ont confirmé par la suite ces résultats décevants sur le long terme [95,97,110].

Apprécier l'efficacité d'un anthelminthique sur l'anguillulose n'est pas chose aisée. Une séroréversion et, à plus forte raison, une baisse, même conséquente, du taux des anticorps ne donnent pas la certitude d'une guérison définitive. Il en va de même en ce qui concerne la négativation des examens de selles dont la sensibilité dépend d'au moins trois paramètres : la répétition des examens, le nombre des larves et les techniques utilisées pour les mettre en évidence [17]. Les concentrations par les méthodes diphasiques de routine ou par celle de Baermann, performante seulement si les selles sont semi-liquides, ne détectent les parasites au mieux que dans 50 à 70 % des cas, alors que la culture sur gélose en boîte de pétri proposée par Arakaki et al. est créditée d'une sensibilité moyenne de 95 % [1,90]. Véritable *gold standard* des examens directs en matière d'anguillulose, cette méthode devrait donc être systématiquement utilisée lors des travaux portant sur l'épidémiologie des co-infections ou l'efficacité à court et long terme des traitements, ce qui est loin d'être toujours le cas.

L'absence d'hyperéosinophilie chez les co-infectés est à l'origine de nombreux diagnostics manqués [63]. En effet, une hyperéosinophilie en dents de scie et au long cours, après un bilan parasitaire négatif chez un patient HTLV-1 négatif, évoque en premier lieu une anguillulose et incite à tout mettre en œuvre pour trouver le parasite [49]. De plus, en cas d'anguillulose chronique hors co-infection un retour à la normale de l'éosinophilie sanguine, stable pendant un an et obtenu six semaines après traitement, est un excellent argument en faveur d'une guérison définitive. On ne peut donc que regretter doublement l'absence d'hyperéosinophilie chez les co-infectés.

Une prophylaxie secondaire par l'ivermectine (200 μ g/kg) toutes les six semaines a été proposée [73] pour pallier les échecs répétés du traitement, avec une double finalité :

- diminuer le risque de voir apparaître un clone malin en diminuant l'expansion polyclonale des CD4 infectés stimulée par les antigènes parasitaires de concert avec l'oncoprotéine Tax du virus ;
- éviter tout risque d'hyperinfection en ramenant, après chaque prise, la charge parasitaire au voisinage de zéro.

L'intérêt pratique de cette prophylaxie n'a pas encore été évalué sur une large échelle et le long terme.

Des échecs thérapeutiques ont également été signalés lors du traitement des bilharzioses à *S. mansoni* chez les co-infectés, dans des proportions toutefois moindres que

dans l'anguillulose (quatre échecs, malgré des tentatives de traitement répétées, essentiellement par le praziquantel, sur 20 co-infectés, versus un seul échec sur 44 témoins), mais les résultats sont difficiles à exploiter en raison d'irrégularités dans le suivi. Comme pour l'anguillulose, ces échecs sont imputés à une réponse immunitaire inappropriée liée à la présence du HTLV-1, notamment à une absence de production et d'activation des éosinophiles, à une neutralisation des fonctions des mastocytes ainsi qu'à une baisse, voire une absence, de production d'IgE [20,79]. Mais de l'aveu même des auteurs qui se sont penchés sur le problème, le mécanisme de résistance au traitement des anguillules, comme des bilharzies, chez les patients co-infectés par le HTLV-1, est loin d'être explicité [9,92].

Conclusion

Les interférences entre infections à HTLV-1 et anguillulose mettent en jeu des mécanismes complexes. Il y a peu d'espoir de les comprendre avant de connaître, beaucoup mieux que nous ne les connaissons aujourd'hui, les différents paramètres qui régissent l'équilibre hôte/parasite dans la strongyloïdose ainsi que la physiopathologie et la pathogénie des infections à HTLV-1.

Il existe indiscutablement une surprévalence de l'anguillulose chez les individus infectés par ce rétrovirus oncogène. Celle-ci n'est due qu'en partie à l'accroissement du nombre de larves présentes dans les selles et au manque de sensibilité des moyens diagnostiques mis en œuvre, bien qu'aucune autre explication avancée n'ait pu être vérifiée jusqu'à présent. Le phénomène de co-infection qui interfère avec le traitement de l'anguillulose en multipliant le nombre des échecs thérapeutiques, immédiats ou à terme, se traduit par une bascule de la balance Th1/Th2 en faveur de Th1. Cette bascule a pour conséquence, entre autres, une augmentation de la production d'IFN γ . Celle-ci, par l'intermédiaire de la baisse de production des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 qu'elle entraîne, se traduit par une baisse importante des IgE totales et spécifiques, une stagnation du nombre des éosinophiles qui restent inactivés et une augmentation du risque de voir apparaître une forme grave d'anguillulose. Un tel risque est apparemment corrélé au taux des anticorps anti-HTLV-1 et à la charge provirale des lymphocytes périphériques dont l'expansion oligopolyclonale pourrait être due, pour une partie dont l'importance reste à déterminer, à l'activation du système IL-2/IL-2R par les antigènes parasitaires, conjointement à l'action de la protéine virale Tax. L'expansion monoclonale qui caractérise les ATL semble, par contre, être plutôt sous la dépendance de l'expression du gène *HBZ*. Le fait que la survenue des ATL soit nettement plus précoce et plus fréquente chez les co-infectés est un bon argument en faveur du rôle joué par le parasite comme cofacteur leucémogène. Il

convient donc, en pratique, de tout mettre en œuvre pour déparasiter les co-infectés malgré les difficultés que cela comporte et de ne pas refuser l'éventualité diagnostique d'une anguillulose en l'absence d'hyperéosinophilie. Dans tous les cas d'anguillulose chronique sans hyperéosinophilie ainsi que chez les porteurs d'anguillule en échec répété de traitement, la recherche d'une co-infection avec le HTLV-1 devra être systématique. Les corticoïdes et les immunosuppresseurs, enfin, ne devront être utilisés qu'avec prudence chez les HTLV-1 positifs apparemment non co-infectés, même après traitement de sécurité.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Arakaki T, Hasegawa H, Asato R, et al (1988) A new method to detect *Strongyloides stercoralis* from human stool. *Jap J Trop Med Hyg* 16:11–7
2. Arakaki T, Asato R, Ikeshiro T, et al (1992) Is the prevalence of HTLV-1 infection higher in *Strongyloides* carriers than in non-carriers? *Trop Med Parasitol* 43(3):199–200
3. Araujo AQ, Silva MT (2006) The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol* 5(12):1068–76
4. Ariumi Y, Kaida A, Lin JY, et al (2000) HTLV-1 Tax oncoprotein represses the p53-mediated trans-activation function through coactivator CBP sequestration. *Oncogene* 19(12):1491–9
5. Bleay C, Wilkes CP, Paterson S, Viney ME (2007) Density-dependent immune responses against the gastrointestinal nematode *Strongyloides ratti*. *Int J Parasitol* 37(13):1501–9. *Epub* 2007 May 18
6. Brigandi RA, Rotman HL, Nolan TJ, et al (1997) Chronicity in *Strongyloides stercoralis* infections: dichotomy of the protective immune response to infective and autoinfective larvae in a mouse model. *Am J Trop Med Hyg* 56(6):640–6
7. Boxus M, Twizere JC, Legros S, et al (2008) The HTLV-1 Tax interactome. *Retrovirology* 5:76
8. Buggage RR (2003) Ocular manifestations of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Current Opin Ophthalmol* 14(6):420–5
9. Carvalho EM, Da Fonseca Porto A (2004) Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol* 26(11–12):487–97
10. Chiamonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, Wynn TA (1999) An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response. *J Clin Invest* 104(6):777–85
11. Chieffi PP, Chiattoni CS, Feltrim EN, et al (2000) Co-infection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in São Paulo City, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 95(5):711–2
12. Chiu HH, Lai SL (2005) Fatal meningoencephalitis caused by disseminated strongyloidiasis. *Acta Neurol Taiwan* 14(1):24–27
13. Clerici M, Shearer GM (1994) The Th1/Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol Today* 15(12):575–81
14. Clerici M, Shearer GM (1993) A Th1/Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today* 14(3):107–11

15. Concha R, Harrington W Jr, Rogers AI (2005) Intestinal strongyloidiasis: recognition, management and determinants of outcome. *J Clin Gastroenterol* 39(3):203–11
16. Courouble G, Rouet F, Herrmann-Storck C, et al (2004) Epidemiologic study of the association between human T-cell lymphotropic virus type 1 and *Strongyloides stercoralis* infection in female blood donors (Guadeloupe, French West Indies). *West Indian Med J* 53(1):3–6
17. Dreyer G, Fernandes-Silva E, Alves S, et al (1996) Patterns of detection of *Strongyloides stercoralis* in stool specimens: implications for diagnosis and clinical trials. *J Clin Microbiol* 34(10):2569–71
18. Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, et al (1996) High seroprevalence of anti-HTLV-1 antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39(3):463–6
19. Faust EC (1933) Experimental studies on human and primate species of *Strongyloides*. II. The development of *Strongyloides* in the experimental host. *Am J Hyg* 18:114–32
20. Fallon PG, Cooper RO, Probert AJ, Doenhoff MJ (1992) Immune-dependent chemotherapy of schistosomiasis. *Parasitology* 105:S41–8
21. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR (1989) Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 170(6):2081–95
22. Gabet AS, Mortreux F, Talarmin A, et al (2000) High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene* 19(43):4954–60
23. Genta RM (1992) Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. *Clin Microbiol Rev* 5(4):345–55
24. Gemmill AW, Viney ME, Read AF (1997) Host immune status determines sexuality in a parasitic nematode. *Evolution* 51(2):393–40
25. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al (1985) Antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2(8452):407–10
26. Gessain A, Saal F, Gout O, et al (1990) High human T-cell lymphotropic virus type 1 proviral DNA load with polyclonal integration in peripheral blood mononuclear cells of French West Indian, Guianese, and African patients with tropical spastic paraparesis. *Blood* 75(2):428–33
27. Gessain A, de Thé G (1994) Épidémiologie clinique et moléculaire du virus HTLV-1 et des maladies associées. *Med Mal Inf* 24:543–7
28. Goldhill J, Morris SC, Maliszewski C, et al (1997) Interleukin-4 modulates cholinergic neural control of mouse small intestinal longitudinal muscle. *Am J Phys* 272(5 Pt 1):G1135–G40
29. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, et al (1999) *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type 1 infection in Peru. *Amer J Trop Med Hyg* 60(1):146–9
30. Grindstaff P, Gruener G (2005) The peripheral nervous system complications of HTLV-1 myelopathy (HAM/TSP) syndromes. *Semin Neurol* 25(3):315–27
31. Hasunuma T, Sumida T, Nishioka K (1996) Human T cell leukemia virus type 1 and rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol* 17(5–6):291–307
32. Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, et al (1997) Correlation between human T cell lymphotropic virus type 1 and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 56(1):71–5
33. Harvey SC, Gemmill AW, Read AF, Viney ME (2000) The control of morph development in the parasitic nematode *Strongyloides ratti*. *Proc Biol Sci* 267(1457):2057–63
34. Hirata T, Uchima N, Kishimoto K, et al (2006) Impairment of host immune response against *Strongyloides stercoralis* by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg* 74(2):246–9
35. Jankovic D, Kullberg MC, Noben-Trauth N, et al (1999) Schistosome-infected IL-4 receptor knockout (KO) mice, in contrast to IL-4 KO mice, fail to develop granulomatous pathology while maintaining the same lymphokine expression profile. *J Immunol* 163(1):337–42
36. Jeang KT, Widen SG, Semmes OJ 4th, Wilson SH (1990) HTLV-1 trans-activator protein, Tax, is a trans-repressor of the human beta-polymerase gene. *Science* 247(4946):1982–4
37. Jin DY, Spencer F, Jeang KT (1998) Human T cell leukemia virus type 1 oncoprotein Tax targets the human mitotic checkpoint protein MAD1. *Cell* 93(1):81–91
38. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, et al (1990) The risk of development of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* (11):1096–101
39. Kaslow JE, Novey HS, Zuch RH, Spear GS (1990) Disseminated strongyloidiasis: an unheralded risk of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 86(1):138
40. Keiser PB, Nutman TB (2004) *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev* 17(1):208–17
41. Kerepesi LA, Nolan TJ, Schad GA, et al (2004) Human immunoglobulin G mediates protective immunity and identifies protective antigens against larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Infect Dis* 189(7):1282–90. Epub 2004 Mar 12
42. Kobayashi T, Tsuchiya K, Hara T, et al (1998) Intestinal mast cell response and mucosal defence against *Strongyloides venezuelensis* in interleukin-3-hyporesponsive mice. *Parasite Immunol* 20(6):278–84
43. Kreis H (1932) Studies on the genus *Strongyloides* (Nematoda). *Am J Hyg* 16:450–91
44. Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, et al (1998) Demonstration of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) Tax-specific CD8 + lymphocytes directly in peripheral blood of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients by intracellular cytokine detection. *J Immunol* 161(1):482–8
45. Lee R, Schwartz RA (2011) Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infections. *J Am Acad Dermatol* 54(1):152–60
46. Leelarasamee A, Nimmanit S, Na Nakorn S, et al (1978) Disseminated strongyloidiasis: report of seven cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 9(4):539–42
47. Ligas JA, Kerepesi LA, Galio AM, et al (2003) Specificity and mechanism of immunoglobulin M (IgM)- and IgG-dependent protective immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *Infect Immun* 71(12):6935–43
48. Lim S, Hatz K, Krajden S, et al (2004) Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. *CMAJ* 171(5):479–84
49. Loutfy MR, Wilson M, Keystone JS, Kain KC (2002) Serology and eosinophil count in the diagnosis and management of strongyloidiasis in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 66(6):749–52
50. Lucas SB (1990) Missing infections in AIDS. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84(Suppl 1):34–8
51. Mahé A, Meertens L, Ly F, et al (2004) Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type 1-associated infective dermatitis in Africa: a report of five cases from Senegal. *Br J Dermatol* 150(5):958–65
52. Mahieux R, Gessain A (2007) Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma and HTLV-1. *Curr Hematol Malig Rep* 2(4):257–64
53. Matsuoka M, Green PI (2009) The HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis. *Retrovirology* 6:71
54. Mir A, Benahmed D, Igual R, et al (2006) Eosinophil-selective mediators in human strongyloidiasis. *Parasite Immunol* 28(8):397–400

55. Miyake H, Suzuki T, Hirai H, Yoshida M (1999) Trans-activator Tax of human T-cell leukemia virus type 1 enhances mutation frequency of the cellular genome. *Virology* 253(2):155–61
56. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al (1992) Uveitis associated with human T lymphotropic virus type 1: seroepidemiologic, clinical, and virologic studies. *J Infect Dis* 166(4):943–4
57. Montes M, Sanchez C, Verdonck K, et al (2009) Regulatory T cell expansion in HTLV-1 and strongyloidiasis co-infection is associated with reduced IL-5 responses to *Strongyloides stercoralis* antigen. *PLoS Negl Trop Dis* 3(6):e456
58. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, et al (1989) Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type 1. *Int J Cancer* 43(2):250–3
59. Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al (1998) Analysis of HTLV-1 proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-1 carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 4(6):586–93
60. Nakada K, Kohakura M, Komoda H, Hinuma Y (1984) High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. *Lancet* 1(8377):633
61. Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S (1987) Monoclonal integration of HTLV-1 proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer* 40(2):145–8
62. Negrão-Corrêa D (2001) Importance of immunoglobulin E (IgE) in the protective mechanism against gastrointestinal nematode infection: looking at the intestinal mucosae. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 43(5):291–9
63. Nera FA, Murphy EL, Gam A, et al (1989) Antibodies to *Strongyloides stercoralis* in healthy Jamaican carriers of HTLV-1. *N Engl J Med* 320(4):252–3
64. Neva FA, Filho JO, Gam AA, et al (1998) Interferon-gamma and interleukin-4 responses in relation to serum IgE levels in persons infected with human T lymphotropic virus type 1 and *Strongyloides stercoralis*. *J Infect Dis* 178(6):1856–9
65. Newton RC, Limpuangthip P, Greenberg S (1992) *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a carrier of HTLV-1 virus with evidence of selective immunosuppression. *Amer J Med* 92(2):202–8
66. Nishioka K, Maruyama I, Sato K, et al (1989) Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-1. *Lancet* 1(8635):441
67. Olindo S, Lézin A, Cabre P, et al (2005) HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 237(1–2):53–9
68. Oliveira Mde F, Brites C, Ferraz N, et al (2005) Infective dermatitis associated with the human T cell lymphotropic virus type 1 in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis* 40(11): e90–6. Epub 2005 Apr 27
69. Osame M, Usuku K, Izumo S, et al (1986) HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1(8488):1031–2
70. Patey O, Gessain A, Breuil J, et al (1992) Seven years of recurrent severe strongyloidiasis in an HTLV-1-infected man who developed adult T-cell leukaemia. *AIDS* 6(6):575–9
71. Petithory JC, Derouin F (1987) AIDS and strongyloidiasis in Africa. *Lancet* 1(8538):921
72. Petithory JC (1998) Les éosinophilies familiales : apports de la parasitologie à leur diagnostic. *Bull Acad Natl Med* 182(9):1823–35
73. Peters L, McCarthy AE, Faught C (2009) Secondary *Strongyloides stercoralis* prophylaxis in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection: report of two cases. *Int J Infect Dis* 13(6):e501–3. Epub 2009 Jun 4
74. Pillay SV (1978) Hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*. A report of 3 cases. *S Afr Med J* 54(16):670–2
75. Plumelle Y, Edouard A (1996) *Strongyloides stercoralis* dans la leucémie/lymphome T de l'adulte et le syndrome d'immunodéficience acquise. *Rev Med Int* 17(2):25–9
76. Plumelle Y, Gonin C, Edouard A, et al (1997) Effect of *Strongyloides stercoralis* infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. *Am J Clin Pathol* 107(1):81–7
77. Porto AF, Neva FA, Bittencourt H, et al (2001) HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasite Immunol* 23(9):503–7
78. Porto MA, Muniz A, Oliveira Júnior J, Carvalho EM (2002) Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 35(6):641–9. Epub 2003 Feb 26 (article en portugais)
79. Porto AF, Santos SB, Alcantara L, et al (2004) HTLV-1 modifies the clinical and immunological response to schistosomiasis. *Clin Exp Immunol* 137(2):424–9
80. Porto AF, Santos SB, Muniz AL, et al (2005) Helminthic infection down-regulates type 1 immune responses in human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) carriers and is more prevalent in HTLV-1 carriers than in patients with HTLV-1-associated/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 191(4):612–8. Epub 2005 Jan 10
81. Quiñones Soto RA, Harrington PT, Gutiérrez Núñez JJ, et al (1981) Strongyloidiasis in the immunologically compromised patient. *Bol Asoc Med PR (Puerto Rico)* 73(11):562–6 (article en espagnol)
82. Ratner L, Grant C, Zimmerman B, et al (2007) Effect of treatment of *Strongyloides* infection on HTLV-1 expression in a patient with adult T-cell leukemia. *Am J Hematol* 82(10):929–31
83. Rezende SA, Oliveira VR, Silva AM, et al (1997) Mice lacking the gamma interferon receptor have an impaired granulomatous reaction to *Schistosoma mansoni* infection. *Infect Immun* 65(8):3457–61
84. Richter J, Schwarz U, Duwe S, et al (2005) Recurrent strongyloidiasis as an indicator of HTLV-1 infection. *Dtsch Med Wochenschr* 130(16):1007–10 (article en allemand)
85. Rivera E, Maldonado N, Vélez-García E, et al (1970) Hyperinfection syndrome with *Strongyloides stercoralis*. *Ann Med Int* 72(2):199–204
86. Robinson RD, Lindo JF, Neva FA, et al (1994) Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type 1 infections in Jamaica. *J Infect Dis* 169(3):692–6
87. Rotman HL, Yutanawiboonchai W, Brigandi RA, et al (1996) *Strongyloides stercoralis*: eosinophil-dependent immune-mediated killing of third stage larvae in BALB/cByJ mice. *Exp Parasitol* 82(3):267–78
88. Sato Y, Shiroma Y (1989) Concurrent infections with *Strongyloides* and T-cell leukemia virus and their possible effect on immune responses of host. *Clin Immunol Immunopath* 52(2):214–24
89. Sato Y, Shiroma Y, Kiyuna S, et al (1994) Reduced efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-1 infection among strongyloidiasis patients in Okinawa, Japan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88(1):59
90. Sato Y, Kobayashi J, Toma H, Shiroma Y (1995) Efficacy of stool examination for detection of *Strongyloides* infection. *Am J Trop Med Hyg* 53(3):248–50
91. Satoh M, Tsukidate S, Fujita K, Yamamoto K (1991) Strongyloidiasis influences the elevation of adult T-cell leukemia-associated antigen antibody titer. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 96(1):95–6
92. Satoh M, Toma H, Sato Y, et al (2002) Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta1. *Clin Exp Immunol* 127(2):354–9
93. Satoh M, Toma H, Sugahara K (2002) Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal

- expansion of CD4(+)25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis*. *Oncogene* 21(16): 2466–75
94. Satoh M, Kiyuna S, Shiroma Y, et al (2003) Predictive markers for development of strongyloidiasis in patients infected with both *Strongyloides stercoralis* and HTLV-1. *Clin Exp Immunol* 133(3):391–6
 95. Shikiya K, Zaha O, Nimura S (1994) Clinical study on ivermectin against 125 strongyloidiasis patients. 68(1):13–20 (article en japonais)
 96. Tajima K, Tominaga S, Suchi T, et al (1986) HTLV-1 carriers among migrants from an ATL-endemic area to ATL non-endemic metropolitan areas in Japan. *Int J Cancer* 37(3):383–7
 97. Terashima A, Alvarez H, Tello R, et al (2002) Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-1 infection. *Int J Infect Dis* 6(1):28–30
 98. Thomas MC, Costello SA (1998) Disseminated strongyloidiasis arising from a single dose of dexamethasone before stereotactic radiosurgery. *Int J Clin Prat* 52(7):520–1
 99. Trajman A, MacDonald TT, Elia CC (1997) Intestinal immune cells in *Strongyloides stercoralis* infection. *J Clin Pathol* 50(12): 991–5
 100. Troncoso García E, Muñoz Medina L, Callejas Rubio JL, et al (2000) *Klebsiella pneumoniae* meningitis, *Strongyloides stercoralis* infection and HTLV-1. *Med Clin (Barc)* 115(4):158 (article en espagnol)
 101. Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G (2006) Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin Mol Allergy* 4:8
 102. Viney ME, Brown M, Omoding NE, et al (2004) Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis? *J Infect Dis* 190(12):2175–80. Epub 2004 Nov 16
 103. Watanabe T (1997) HTLV-1-associated diseases. *Int J Hematol* 66(3):257–78
 104. Yamaguchi K, Seiki M, Yoshida M, et al (1984) The detection of human T cell leukemia virus proviral DNA and its application for classification and diagnosis of T cell malignancy. *Blood* 63(5):1235–40
 105. Yamaguchi K, Yoshioka R, Kiyokawa T, et al (1986) Lymphoma type adult T-cell leukemia--a clinicopathologic study of HTLV related T-cell type malignant lymphoma. *Hematol Oncol* 4(1):59–65
 106. Yamaguchi K, Matutes E, Catovsky D, et al (1987) *Strongyloides stercoralis* as candidate cofactor for HTLV-I-induced leukaemogenesis. *Lancet* 2(8550):94–5
 107. Yamano Y, Nagai M, Brennan M, et al (2002) Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8(+) T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood* 99(1):88–94
 108. Yasunaga J, Matsuoka M (2007) Human T-cell leukemia virus type 1 induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. *Cancer Control* 14(2):133–40
 109. Yoshida M (2000) Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol* 19:475–96
 110. Zaha O, Hirata T, Uchima N, et al (2004) Comparison of anthelmintic effects of two doses of ivermectin on intestinal strongyloidiasis in patients negative or positive for anti-HTLV-1 antibody. *J Infect Chemother* 10(6):348–51