Evaluation des microorganismes pathogènes intestinaux au cours de l'infection VIH

E. RENE, L. SABBAGH, I. SOBHANI, P. JAIS, T. VALLOT & the AIDS GIT *
Centre Hospitalier Bichat Claude Bernard, Paris (France)

Evaluation of enteric pathogens during HIV infection

Evaluación de los micro-organismos patógenos intestinales en el curso de la infección HIV

RÉSUMÉ

Le déficit immunitaire du SIDA prédispose à de nombreuses infections à germes opportunistes et non opportunistes. Nombre de ces germes déterminent des affections gastro-intestinales conduisant à une diarrhée et à une malabsorption. Compte tenu du potentiel léthal de certains de ces pathogènes, il est souhaitable d'identifier les agents infectieux curables. La détection d'un certain nombre de pathogènes nécessite, pour des raisons théoriques, des biopsies orientées par l'endoscopie (*Mycobacterium avium*, CM). Le diagnostic d'autres bactéries (*salmonelles*, *Campylobacter*, *Shigelles*, *Clostridium difficile*) repose sur l'examen des selles sans examen endoscopique. Une troisième catégorie (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*) peut être identifiée soit par l'examen des selles, soit par l'examen du liquide d'aspiration jéjunale, soit enfin par des biopsies orientées endoscopiquement.

SUMMARY

The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) predisposes to numerous infections with opportunistic and non-opportunistic microorganisms. Many of these organisms induce gastrointestinal disease, leading to diarrhea and malabsorption. Taking in account the potential life-threatening consequences of some pathogens, their correct identification is mandatory when the gastrointestinal infection can be treated. Some microorganisms are only diagnosed on endoscopically guided biopsies (*Mycobacterium avium*, CM). The diagnosis of other bacteriae (*Salmonellae*, *Campylobacter*, *Shigellae*, *Clostridium difficile*) relies on stool culture, avoiding so the endoscopic procedures. A third category (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*) can be identified as well by stool examination, as by duodenal aspiration or by endoscopically guided biopsies.

RESUMEN

El déficit inmunitario del SIDA predispone a numerosas infecciones por gérmenes oportunistas y no oportunistas. Muchos de estos gérmenes determinan afecciones gastrointestinales que conducen a la diarrea y a la malabsorción. Tomando en cuenta el potencial letal de algunos de estos patógenos es importante identificar los agentes infecciosos curables. La detección de cierto número de patógenos necesita biopsias endoscópicas dirigidas (*Mycobacterium avium*, CM). El diagnóstico de otras bacterias (*Salmonelas*, *Campylobacter*, *Shigellas*, *Clostridium difficile*) reposa sobre el examen coprológico sin examen endoscópico. Una tercera categoría C (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Giardia*, *Entamoeba histolítica*) puede ser identificada por examen coprológico o del líquido yeyunal aspirado o por biopsias endoscópicas dirigidas.

Les infections intestinales sont un des problèmes les plus courants chez les patients atteints d'un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

La diarrhée, manifestation clinique la plus fréquente de la pathologie intestinale des malades atteints d'infection-VIH, est un signe clinique majeur puisque son caractère chronique est considéré, en association avec l'infection-VIH, comme une preuve suffisante du diagnostic de SIDA (Groupe IV CDC) [1]. En outre, l'apparition de la

diarrhée au cours du SIDA pose de considérables problèmes de diagnostic et de traitement.

* Physicians of the AIDS GIT involved in this work :

Balloul H., Brun-Vésinet C., Bure A., Cadiot G., Chevalien T., Clair B., Coulaud J.P., Deluol A.M., Durrbach A., Dutru-chis P., Elbaz P., Girard P.M., Lepout C., Lepout J., Marche C., Matheron S., Mignon M., Perrone C., René E., Régnier B., Roussel J.Y., Rozé C., Ruszniewski P., Saimot A.G., Sobha-ni I., Vachon F., Vallot T., Verdon R., Wilde, Wolff M.

Tirés à part : E. RENE, Groupe Hospitalier Bichat Claude Bernard, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris (France).

Mots-clés : déficit immunitaire, diarrhée, infection digestive.

Key-words : diarrhea, digestive infectious disease, immunode-ficiency syndrome.

Palabras claves : déficit inmunitario, diarrea, infección diges-tiva.

1. MICROORGANISMES INTESTINAUX PATHOGÈNES DANS LE SIDA (tableau I)

Au cours des premières études qui décrivent l'affection intestinale associée à l'infection VIH, les auteurs avaient observé de la diarrhée, une malabsorption et une perte pondérale chez de nombreux patients atteints de SIDA et pour lesquels aucun pathogène intestinal n'avait été trouvé [2, 3, 4]. Des études plus récentes, fondées sur une évaluation diagnostique approfondie, ont mis en évidence un ou plusieurs microorganismes pathogènes intestinaux chez 45 à 85 % des patients souffrant de SIDA [1, 5, 6, 7].

1.1. Protozoaires

1.1.a. Cryptosporidiose

Cryptosporidium est le protozoaire le plus fréquemment identifié au cours de la diarrhée des patients atteints de SIDA. Ce parasite est un membre de la famille des coccidies (de même que *Pneumocystis carinii* et *Toxoplasma gondii*) [8]. Le *Cryptosporidium* a une diffusion universelle et est capable d'infecter de nombreux hôtes mammifères. Après ingestion des oocystes, l'exocytose survient dans l'intestin grêle. Le sporozoïte pénètre dans la cellule épithéliale et reste logé au niveau de la bordure en brosse au cours du cycle de reproduction [9]. Celle-ci comporte des cycles asexués, qui conduisent à l'auto-infection, et des cycles sexués, qui conduisent à la formation d'oocystes, lesquels sont excrétés dans les matières fécales. La spécificité des différentes espèces en tant que hôte, est

discutée. Au cours du SIDA, le parasite a été identifié aux USA jusqu'à 15 % des patients atteints et symptomatiques [1, 5, 6], jusqu'à 30 % en Europe [7] et enfin jusqu'à 50 % des patients d'Afrique et de Haïti [10, 11]. D'autre part, *Cryptosporidium* peut provoquer des diarrhées limitées chez des sujets immunocompétents pour lesquels une transmission bidirectionnelle a été démontrée entre animaux de ferme et ceux qui les manipulent [12, 13]. Au cours du SIDA, la parasitose est associée à une diarrhée persistante, souvent volumineuse [7, 14, 15]. Toutefois, la sévérité des symptômes est variable. L'infection peut régresser spontanément et le parasite a été identifié chez des sujets asymptomatiques [7, 16, 25]. La majorité des patients présentent une atteinte diffuse de l'intestin grêle. La localisation principale des lésions histologiques est le grêle, avec des signes d'inflammation aiguë et chronique, parfois associés à une atrophie villositaire partielle. Une proportion moindre de patients présentent une colite à cryptosporidie sans atteinte jéjunale à la biopsie [17].

Le diagnostic de cryptosporidiose peut être posé par examen des selles ou du liquide duodénal. La détection nécessite des colorations spéciales, telles que la coloration Kenyon modifiée [18] ou une technique modifiée Ziehl-Neelsen [19]. La performance diagnostique est accrue en utilisant une méthode de concentration des oocystes [18]. Le diagnostic peut également être posé par la biopsie. Le microorganisme est déjà visible sur les colorations de routine, mais les colorations acides rapides peuvent faciliter sa mise en évidence. Le traitement de l'affection reste décevant. Les

TABLEAU I
AGENTS PATHOGÈNES INTESTINAUX DÉCELABLES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SIDA

	Opportunistes	Non-opportunistes	
		Agents reconnus responsables d'affections intestinales	Agents dont la signification est inconnue
Bactéries	<i>Mycobacterium avium complex</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>Salmonella enteritidis</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Shigella dysenteriae</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Shigella sonnei</i> <i>Clostridium difficile</i>	Intestinal <i>Spirochetes</i> <i>E. Coli LT</i>
Levures	<i>Candida albicans</i> <i>Toxoplasma gondii</i>		
Protozoaires	<i>Cryptosporidium</i> <i>Isopora belli</i> <i>Microsporidia</i> <i>Enterocytozoon bienewi</i>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i>	<i>Entamoeba coli</i> <i>Entamoeba hartmanni</i> <i>Entamoeba polechi</i> <i>Entamoeba gingivalis</i> <i>Endolimax nana</i> <i>Iodamoeba bütschlii</i> <i>Dientamoeba fragilis</i>
Virus	<i>Cytomegalovirus</i>	<i>Herpes simplex virus</i>	<i>Adenovirus</i> <i>Coxsackie virus</i> <i>Humanimmuno-deficiency virus</i>
Autres *		<i>Brachyspira aalborgi</i>	

* Isolats non clairement classés dans les espèces décrites et justifiant des études ultérieures en vue d'une classification taxonomique.

macrolides, la spiramycine (Rovamycine® Rhône-Poulenc) ont donné de bons résultats dans un nombre limité de patients, et aucun autre agent anti-parasitaire ne s'est avéré efficace. La réhydratation parentérale et/ou un support nutritionnel peuvent être employés chez les patients sévèrement atteints et la stabilisation de l'état clinique a permis des survies extra-hospitalières prolongées. Récemment, de bons résultats dans le traitement de la cryptosporidiose du SIDA ont été obtenus grâce à l'utilisation de colostrum hyperimmune bovin [20]. Toutefois, l'infection pouvant régresser spontanément ou au cours du traitement AZT [21], des études contrôlées en double insu sont nécessaires à la confirmation de ces résultats. Les opiacés, tel le diphénoxylate, l'éllixir parégorique ou la teinture d'opium, ont une certaine efficacité bien que les doses requises entraînent parfois une sédation excessive. Dans les formes sévères, la diarrhée profuse entraîne des pertes liquidiennes de 6 à 12 litres/jour, entraînant une hypovolémie avec urémie et hypokaliémie. Du point de vue clinique, l'affection ressemble à un choléra bien qu'aucune sécrétion d'entérotoxines n'ait été démontrée au cours de l'infection à cryp-

tosporidium. Des succès partiels ont été obtenus en utilisant de l'indométhacine, des phénothiazines, la chlorpromazine ou la trigluoperazine (Stelazine). Ces différents composés inhibent une sécrétion de chlore, telle celle observée sous l'effet de la toxine cholérique. Des succès thérapeutiques ont été rapportés, avec un analogue de la somatostatine [22]. En dépit de ces tentatives, des perfusions parentérales sont souvent nécessaires au maintien d'un état d'hydratation normal.

1.1.b. Microsporidiose

La microsporidiose est un important et nouveau pathogène. Les microsporidies sont des protozoaires dont la pathogénicité a été établie chez l'homme et chez l'animal [23]. Au cours du SIDA, elle peut entraîner une atteinte significative de l'intestin mais sa prévalence dans cette catégorie de patients reste inconnue. Cependant, une étude récente en microscopie électronique de biopsies de l'intestin grêle chez des patients atteints de SIDA et de diarrhée inexplicée, a révélé 20 cas de microsporidiose [24]. Le diagnostic est fondé sur des anomalies cytologiques des cellules entérocytaires, en particulier au sommet des villosités, anomalie qui revêt un caractère pathognomonique. La microsporidiose intestinale a été décrite en association avec une atrophie villositaire partielle de la muqueuse jéjunale, une malabsorption du xylose, ce qui implique le rôle pathogène du microorganisme. D'un point de vue clinique, l'infection à microsporidia est associée à une diarrhée aqueuse, avec perte pondérale. Elle ressemble à l'infection à cryptosporidie, à d'autres affections diffuses de l'intestin grêle ou à un syndrome du grêle court. Le processus pathogénique et la relation avec l'immunodéficience est probablement semblable à celui de la cryptosporidiose. On sait peu de chose du cycle vital du microorganisme. Il n'existe pas de traitement efficace.

1.1.c. Isosporiase

Comme le *Cryptosporidium*, *Isospora belli* provoque chez les sujets immuno-compétents une diarrhée à caractère limité [27, 28] qui peut être contractée par les patients atteints de SIDA. La maladie est caractérisée par une diarrhée aqueuse profuse, des nausées, des crampes abdominales, tous symptômes indistincts de ceux déclenchés par *Cryptosporidium*. *Isospora belli* a été identifié aux Etats-Unis chez moins d'1 % des patients atteints de SIDA et de diarrhée, mais par contre chez 15 % des patients souffrant de diarrhée dans les pays en voie de développement, tel Haïti [10].

Le diagnostic peut être posé par examen des selles ou du liquide duodénal, en utilisant les mêmes méthodes de concentration que celles employées dans la cryptosporidiose. Le microorganisme peut également être mis en évidence sur biopsies intestinales, mais le microscope électronique est nécessaire à son identification définitive. *Isospora* est sensible au traitement antimicrobien (Triméthoprim, sulfaméthoxazol (deux grammes/

TABLEAU II
AGENTS PATHOGENES INTESTINAUX TRAITABLES
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SIDA

Schémas thérapeutiques antimicrobiens	Pathogènes	Commentaires
Ampicilline 500 mg 4 fois/jour	<i>Shigella flexneri</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	Pour les microorganismes résistants
Thimethoprim 160 mg Sulfaméthoxazole 800 mg 4 fois/jour - 14 jours	<i>Isospora belli</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	
Erythromycine 250 mg 4 fois/jour - 7 jours	<i>Campylobacter jejuni</i>	Pour les microorganismes résistants
Tetracycline 500 mg 4 fois/jour - 7 jours Metronidazole 250 mg 2 fois/jour	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Giardia lamblia</i>	
Qinacrine 100 mg 2 fois/jour - 5 jours Metronidazole 750 mg 2 fois/jour	<i>Entamoeba histolytica</i>	
Dilodoguin Diloxamide 500 mg 2 fois/jour - 7 jours		
Nystatine wash toutes les 4 heures Clotrimazole 1 losange toutes les 4 heures 7 jours	<i>Candida albicans</i>	Pour les lésions orales
Ketoconazole 200 mg 2 fois/jour Amphotéricine BO 3 mg/kg/j 14 jours	<i>Candida albicans</i>	Pour l'œsophagite
Acyclovir 5 mg/kg 2 fois/jour	<i>Herpes simplex</i>	Indication du maintien d'un traitement d'entretien
Gancyclovir 5 mg/kg 2 fois/jour - 14 jours	<i>Cytomegalovirus</i>	Indication du maintien d'un traitement d'entretien

jour)). Après interruption du traitement, la récurrence clinique est habituelle et les patients nécessitent habituellement des cures répétées ou un traitement chronique.

1.1.d. Giardiase

L'infection intestinale à *Giardia lamblia* a été communément reconnue chez les homosexuels masculins au cours des années 70 et au début des années 80, au point que l'infection a été considérée comme une cause fréquente de « gay bowel syndrome ». Aux Etats-Unis et en Europe Occidentale, le parasite a été mis en évidence chez 4 à 15 % des sujets symptomatiques atteints de SIDA [5, 6, 7]. Il entraîne une diarrhée aiguë semblable à celle observée chez les sujets immuno-compétents [26]. L'infection est acquise au cours de l'ingestion de kystes présents dans l'eau contaminée, ou dans la pratique sexuelle avec contact oro-anal. La giardiase est une cause habituelle d'infection intestinale chez les patients atteints de SIDA (plus de 7 % en Europe Occidentale [7] et plus de 15 % aux Etats-Unis [6]). Les kystes sont reconnus dans les selles ou le liquide duodénal ainsi que sur les biopsies intestinales. La chimiothérapie est indiquée chez les patients symptomatiques porteurs de kystes ou de trophozoïtes, bien que d'autres étiologies méritent fortement d'être prises en considération. Le traitement par quina-crone (100 mg deux fois/jour pendant 5-7 jours) et le metronidazole à doses variables, sont efficaces. La cure d'antibiotique doit être répétée si les symptômes cliniques ne sont pas améliorés mais le patient doit également être investigué pour recherche d'autre pathogènes.

Entamoeba histolytica est rarement mis en évidence chez les patients atteints de SIDA aux Etats-Unis et en Europe de l'ouest [5, 6, 7]. Néanmoins, il est présent chez plus de 25 % des homosexuels sains [31]. Aucun cas d'amibiase invasive n'a été rapporté chez les patients atteints de SIDA et dans notre service hospitalier, nous avons observé que, seul un petit nombre de patients symptomatiques atteints de SIDA avaient bénéficié d'une amélioration après éradication d'*Entamoeba histolytica*. Par conséquent, bien qu'*Entamoeba histolytica* soit un parasite fréquemment transmis chez les homosexuels masculins [32], son rôle comme agent pathogène de la diarrhée des malades atteints de SIDA, reste discutable.

1.2. Levures

Candida mycelia, souvent associé à la phase pathogène invasive de la candidose intestinale [33], n'est pas retrouvé dans les selles de patients symptomatiques atteints de SIDA.

1.3. Bactéries

1.3.a. *Shigella flexneri* peut entraîner une diarrhée accompagnée de douleurs abdominales, de fièvre

et dans quelques cas, de selles diarrhéiques avec bactériémie [34, 35, 36]. La présence de l'un de ces symptômes chez un patient atteint de SIDA doit faire envisager la possibilité d'une shigellose.

1.3.b. *Salmonella typhimurium* cause également de la diarrhée avec bactériémie [37, 38, 39, 40]. La bactériémie peut précéder les signes cliniques de SIDA, survenir en l'absence de symptômes intestinaux et est caractérisée par des rechutes avec émergence de bactéries multi-résistantes.

1.3.c. *Campylobacter jejuni* peut soit donner une infection asymptomatique [5, 6] soit un tableau caractérisé par de la diarrhée aqueuse, des crampes abdominales et de la fièvre.

1.3.d. *Mycobacterium tuberculosis* (MT), au nombre des localisations intestinales exceptionnelles au cours d'une forme miliaire de tuberculose, MT ne pose pas un problème clinique fréquent en pathologie du tractus gastrointestinal chez les patients souffrant de SIDA.

1.3.e. *Mycobacterium avium intracellulaire* (MAI) est une cause commune d'affection gastrointestinale dans le SIDA. MAI est un mycobactérium atypique probablement acquis par ingestion d'eau contaminée. Les germes pénétrant dans l'organisme sont phagocytés par les macrophages, qui ne parviennent pas à le lyser. Cet échec de la fonction macrophagique est probablement consécutif à un dérèglement fonctionnel des cellules T. Du point de vue clinique, le complexe *Mycobacterium avium* entraîne une infection gastrointestinale associée à une diarrhée modérément sévère, de la fièvre et une perte pondérale [41, 42]. La responsabilité de MAI reste discutée tant que d'autres pathogènes sont présents, mais le bacille acido-résistant peut être le seul pathogène mis en évidence chez certains patients symptomatiques. Sur échantillons biopsiques de patients asymptomatiques, la lamina propria est souvent infiltrée par un grand nombre de macrophages spumeux, gorgés de bactéries, ce qui donne une image histologique comparable à la maladie de Whipple [43]. Le diagnostic d'infection mycobactérienne est posé par la culture et l'histologie. L'hémoculture, les cultures médullaires et ganglionnaires sont sensibles et la bactériémie est souvent mise en évidence avant l'apparition des symptômes cliniques. L'identification histologique des bacilles acido-résistants au niveau du tissu intestinal ou hépatique, a une valeur diagnostique dans le SIDA, bien que la culture de MAI sur biopsies intestinales soit habituellement inefficace. Des techniques d'hybridation moléculaire ont été développées afin de permettre l'identification des espèces sur coupes histologiques. Le traitement habituel de MAI est inadéquat. Toutefois, certains médicaments ont une efficacité in vitro contre MAI, notamment des produits en cours d'expérimentation, ansamycine (Rifabutine) et clofazamine (Lamprene). D'autres médicaments sont efficaces à la fois in vitro et in

vivo, parmi lesquels amikacine, ciprofloxacine, cycloserine, ethambutol et ethionamide. La réponse à ces plurithérapies est lente et l'affection ne répond pas toujours malgré une stabilisation clinique avec prolongation de la survie.

1.3.f. Le rôle des *Spirochetes* comme pathogènes chez les patients atteints de SIDA avec diarrhée reste douteux, puisque ces microorganismes ont également été identifiés chez des sujets sains immuno-compétents [44, 45].

1.3.g. La colite post-antibiotique, en rapport avec la toxine du *Clostridium difficile*, a été mise en évidence chez plusieurs patients souffrant de SIDA et d'un syndrome diarrhéique aigu. Les patients atteints de SIDA sont particulièrement vulnérables à cette complication, qui survient après antibiothérapie prolongée, par exemple à la clindamycine lors du traitement de la toxoplasmose cérébrale. Le syndrome clinique produit par la toxine de *Clostridium difficile* est le même chez les patients atteints ou non de SIDA et se caractérise par une colite aiguë. Elle est suspectée par le contexte clinique et le diagnostic est confirmé par mise en évidence de la toxine dans les selles et par les biopsies rectales. Le traitement comporte l'administration de vancomycine (125 mg 4 fois/jour) comme chez les patients non atteints de SIDA. Une alternative moins coûteuse est le metronidazole (500 mg 4 fois/jour).

1.4. Virus

1.4.a. *Cytomegalovirus* (CMV) est un membre de la famille du virus herpès [46]. L'infection primaire est suivie d'une dissémination du virus qui reste latent pendant toute la vie chez les sujets immuno-compétents. La prévalence sérologique est commune dans la population générale et extrêmement fréquente chez les homosexuels et les drogués, principaux groupes à haut risque d'atteinte du SIDA. Au cours du SIDA, surviennent des épisodes répétés de réactivation virale, comme l'ont montré la disparition du virus et la réapparition d'anticorps sériques Igm anti-CMV [47]. A l'autopsie, les inclusions à CMV s'observent dans de nombreux organes, principalement les glandes surrénales, les poumons et le tractus gastrointestinal. Plusieurs syndromes gastrointestinaux sont associés au CMV, tels les ulcères œsophagiens, l'œsophagite, la gastrite, les ulcérations intestinales isolées, l'iléite terminale et la colite [46, 50]. Une perforation intestinale spontanée et une colite nécrosante peuvent survenir, mais elles sont rares et leur fréquence est sans doute inférieure à 1 % des patients infectés par CMV [50].

Les symptômes d'affection intestinale vont d'une diarrhée modérée jusqu'à une diarrhée sévère, persistante accompagnée d'une perte pondérale modérée [48, 49, 50]. L'atteinte colique doit être suspectée en présence de selles répétées, défaites, mêlées de mucus, survenant à intervalles réguliers,

de jour comme de nuit. La diarrhée peut être spécifique dans certains cas. Le diagnostic est fondé sur la mise en évidence histologique du CMV dans la muqueuse colique. L'aspect de la colite à CMV est variable. La muqueuse peut paraître normale, ou plus souvent atteinte par des degrés variables d'érythème focal, de pétéchies hémorragiques, de fines vésicules ou d'érosions et dans les cas les plus avancés, de multiples ulcérations éparses [50]. Le signe distinctif histologique de l'infection à CMV est l'inclusion virale. La forme la plus caractéristique est une inclusion intra-nucléaire, entourée d'un halo, entraînant un net élargissement nucléaire.

Bien que les inclusions virales soient fréquemment identifiées au niveau de la muqueuse du tractus intestinal des sujets atteints de SIDA, les patients souffrant d'une entéropathie symptomatique à CMV présentent habituellement à la biopsie, un infiltrat inflammatoire à mononucléaires, avec ou sans vasculite, entourant les inclusions virales [50].

Depuis 1986, plusieurs médicaments ont démontré leur capacité d'inhiber la replication virale du CMV. Le plus largement étudié est le ganciclovir [51]. Ce composé est structurellement apparenté à l'acyclovir, il inhibe la croissance du virus herpes simplex. Différentes études ont démontré le bénéfice clinique du traitement par ganciclovir chez les patients souffrant d'affection gastrointestinale à CMV avec pour résultat, une stabilisation clinique et une prolongation de survie [12, 52, 53]. Le médicament présente une toxicité hématologique, caractérisée par une neutropénie, en particulier lorsque le traitement AZT est associé, raison pour laquelle les comptages leucocytaires doivent être répétés et la cure AZT éventuellement interrompue. Sous sa présentation actuelle, le ganciclovir peut être administré par voie intra-veineuse. Le traitement comporte une phase d'induction (5 mg/kg 5 fois/semaine) afin de prévenir la récurrence. Dans la plupart des cas, un cathéter à demeure doit être maintenu en place. Foscarnet est un agent antiviral également actif contre le CMV. Un bénéfice thérapeutique a été rapporté [54]. Comme le ganciclovir, ce médicament peut être administré par voie intra-veineuse. Le développement ultérieur de schémas thérapeutiques est attendu. Les indications du traitement anti-CMV sont encore controversés [55].

En cas d'affection gastrointestinale, la mise en évidence histologique d'une replication virale locale, n'est pas par elle-même un signe suffisant d'atteinte tissulaire. Par contre, lorsque les inclusions sont associées à un infiltrat inflammatoire mononucléaire et à une vasculite, cet aspect histologique représente un risque sérieux de maladie locale ou d'une réactivation étendue, avec altérations, justifiant un traitement.

L'emploi de médicaments antiviraux chez les patients avec dépérissement idiopathique, surtout lorsqu'il est associé à une virémie à CMV, et de

même l'emploi de ces médicaments à titre prophylactique, nécessitent des études ultérieures.

1.4.b. Herpes simplex est une cause fréquente de maladie périanale et de proctite. L'infection à virus Herpes simplex (VHS) est un problème courant chez les patients à risque de SIDA, et le plus souvent, il se limite à l'apparition transitoire de vésicules virales. Dans le SIDA, la forme clinique majeure de VHS est une ulcération chronique périanale très douloureuse, superficielle, lentement extensive. Elle peut se situer dans le canal anal, sur la peau péri-anale, ou à d'autres niveaux du périnée. L'infection du rectum et du colon distal peut être associée à une diarrhée modérée [6]. Le diagnostic est posé à l'inspection. Le virus Herpes simplex peut être isolé aisément sur culture d'écouvillon. Le plus souvent, les biopsies ne sont pas nécessaires. Par contre, si elles sont réalisées, elles mettent en évidence les inclusions virales de VHS au niveau des cellules de l'épithélium cutané. Une infection périanale à VSH est traitée par acyclovir intra-veineux (5 mg/kg toutes les 8 heures) ou par voie orale (400 mg 4 fois/jour). Le traitement topique de la lésion est insuffisant. D'habitude, la lésion guérit complètement. L'administration orale d'acyclovir est poursuivie de façon continue afin de prévenir la récurrence.

1.4.c. Virus d'Immunodéficience Humaine

L'impossibilité de mettre en relation les symptômes gastrointestinaux, la malabsorption, avec les agents pathogènes ou avec une affection maligne du tractus gastrointestinal, suggère l'existence d'une entéropathie associée à VIH [3]. Le virus VIH a été localisé au niveau de la muqueuse intestinale par hybridation moléculaire et techniques immunohistochimiques [55, 62]. Une étude prospective de patients souffrant de SIDA grade IV n'est pas parvenue à mettre en relation d'une part la présence, au niveau de la muqueuse intestinale, de cellules infectées par virus VIH et d'autre part, des signes gastrointestinaux, des infections par germes opportunistes ou encore, une lésion digestive du sarcome de Kaposi [59, 60, 61]. Néanmoins, Ulbrich et al [62] ont suggéré que l'infection intestinale à virus VIH peut causer des modifications structurelles et fonctionnelles en l'absence d'infections opportunistes. Actuellement, on ignore si l'agression intestinale agit directement à la suite d'une altération cellulaire induite par le virus, indirectement sous l'effet d'une réaction immunitaire anti-VIH, ou encore comme un facteur spécifique [63] intégré dans un processus inflammatoire systémique.

2. STRATÉGIE D'INVESTIGATION DE LA DIARRHÉE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SIDA

L'investigation de la diarrhée des patients atteints de SIDA est difficile et décevante. Néan-

moins, des études récentes montrent une évaluation diagnostique précise qui permet l'identification de pathogènes chez la majorité des malades. Dans notre approche des infections intestinales au cours du SIDA, nous avons, en pratique courante, utilisé systématiquement trois analyses microbiologiques : l'examen des selles, du liquide d'aspiration duodénal, et les biopsies endoscopiques (duodénales + rectales + caecales). Sur la base de cette expérience, nous pouvons dégager les faits suivants.

2.1. Moyens diagnostiques

L'utilisation de ces trois méthodes chez 119 patients atteints de SIDA a permis de diagnostiquer 76 agents infectieux chez 62 patients. L'analyse de ces données nous permet de conclure de la façon suivante :

- 1) le recours exclusif à l'examen microbiologique des selles a permis en gros, d'identifier la moitié des 76 pathogènes ;
- 2) si nous considérons exclusivement les résultats de l'examen microbiologique du liquide duodénal, nous identifions environ un cinquième des 76 pathogènes ;
- 3) les données exclusivement fondées sur l'examen histologique (duodénales + rectales + caecales) identifient grosso modo la moitié des 76 pathogènes [87].

En considérant nos données sous un autre point de vue, chez les patients atteints de SIDA, environ 40 % des agents pathogènes digestifs identifiés (CMV, VHS, *Mycobacterium avium complex*) justifient des biopsies endoscopiques pour permettre le diagnostic. Environ 10 % des autres pathogènes digestifs sont identifiés uniquement par l'examen microbiologique des selles. Enfin, à peu près la moitié des pathogènes digestifs peuvent être identifiés par l'une des trois méthodes : biopsie, examen microbiologique du liquide duodénal et des selles [87].

2.2. Stratégie diagnostique

Ces données montrent bien que l'utilisation simultanée des trois méthodes de diagnostic conduit à des redondances (source de dépenses inutiles) et qu'un choix plus restreint doit être recommandé. Néanmoins, le principal problème est de définir la « meilleure » stratégie diagnostique possible. La « meilleure » qualité dépend du point de vue choisi par l'investigateur. Nous pensons que cinq points de vue différents peuvent être considérés :

1. L'aspect du patient

Les patients en mauvais état général, polyinfectés, multitraités, ne sont en général pas améliorés par des médicaments d'habitude inefficaces sur les pathogènes concernés ; chez de tels

patients, l'investigation diagnostique est limitée à l'examen des selles. Au contraire, lorsque la diarrhée se présente comme un symptôme invalidant, au cours d'un SIDA par ailleurs bien toléré, il est conseillé de réaliser une exploration complète, dirigée moins contre *Cryptosporidium* (dont la cure par spiramycine chez certains patients atteints de SIDA suggère que son emploi doit être tenté) que visant les virus CMV et *Herpes simplex*, actuellement traitables.

2. Le degré d'inconfort provoqué par la méthode

L'intubation duodénale est mieux tolérée que l'endoscopie gastrointestinale.

3. Le gain potentiel de l'investigation considéré du point de vue du diagnostic des infections intestinales associées

Le diagnostic de CMV, *Mycobacterium avium complex*, virus *Herpes simplex*, *Cryptococcus Neoformans*, nécessite la preuve histologique de leur localisation digestive.

4. La sécurité de la décontamination du matériel utilisé

Le virus VIH peut persister plus de 72 heures dans des débris protéiques desséchés [88]. Cette persistance ne s'observe qu'en utilisant des endoscopes et accessoires qui n'ont été aucunement décontaminés. Ceci suppose des erreurs majeures de manipulation ; en effet, la plupart des désinfectants utilisés en endoscopie, ont la propriété d'inactiver le virus VIH [88, 89, 90] et la majorité de l'activité transcriptase révers est perdue après 5 minutes d'immersion dans la glutaraldéhyde à une concentration 100 fois inférieure à celle utilisée dans les préparations commerciales [90].

Bien que l'activité transcriptase résiduelle ne soit pas évaluée de façon quantitative, il est très vraisemblable que l'emploi correct de ces préparations [91] suffit à inactiver le virus VIH au niveau du matériel endoscopique. L'aspiration duodénale offre l'avantage d'utiliser un matériel à usage unique.

5. Prix de revient des méthodes

Calculé sur la base de la Sécurité Sociale française, il est réparti de la façon suivante :

examen des selles : \$ 61.5 ;

aspiration duodénale : \$ 128 ;

endoscopie gastroduodénale et biopsies : \$ 813.

La comparaison des différentes stratégies nous a permis, chez les patients externes, d'adopter la meilleure séquence en vue d'identifier les monoinfections [87] : en premier lieu, l'examen des selles, s'il est négatif, pratiquer l'aspiration duodénale, et enfin, en cas de négativité de celle-ci, réaliser les biopsies endoscopiques. Cette stratégie donne les

meilleurs résultats sur la base des critères suivants : le nombre de pathogènes identifiés par l'examen le plus simple, le rapport coût/bénéfice, l'emploi optimal d'un matériel à usage unique et enfin, le confort du patient. Toutefois, si cette stratégie convient à l'identification des monoinfections, elle expose au risque d'un diagnostic incomplet, puisque l'investigation s'arrête dès que le premier pathogène a été mis en évidence. Une alternative à cette stratégie diagnostique a été proposée en vue de la détection de la colite à CMV [87]. Elle comporte la pratique d'une rectoscopie parallèlement à l'examen des selles. Cette stratégie réduit le nombre de biopsies endoscopiques, permet une réduction de coût comparée à la stratégie du diagnostic des monoinfections et augmente le score de diagnostics de la colite à CMV. La mauvaise acceptation du rectoscope rigide est le facteur limitant de cette stratégie [87].

Le principal inconvénient de cette approche par investigations successives, examen des selles, du liquide duodénal et finalement, biopsies endoscopiques, est évidemment d'allonger de plusieurs jours la mise au point d'un patient hospitalisé. Le supplément de coût d'hospitalisation est compensé par le fait de ne pas accabler le malade par des examens redondants.

CONCLUSION

L'immunodéficience associée au SIDA prédispose à de nombreuses infections par germes opportunistes ou non-opportunistes. Nombre de ces microorganismes provoquent une maladie gastrointestinale, et provoquent une altération de l'état général, de la diarrhée et une malabsorption. Afin d'éviter le risque léthal potentiel de ces divers pathogènes, des efforts ont été consentis en vue de déceler les agents infectieux traitables et responsables des maladies gastrointestinales de ces patients. Certains de ces pathogènes sont diagnostiqués exclusivement par les biopsies endoscopiques orientées (*Mycobacterium avium complex*, *Cytomegalovirus*, virus *Herpes simplex*). Le diagnostic d'autres agents pathogènes (*Salmonella typhimurium*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Clostridium difficile*) repose sur l'examen des selles et ne nécessite pas les investigations endoscopiques. Une troisième catégorie (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*) peut être identifiée tant par examen des selles que du liquide d'aspiration duodénal, ou encore par les biopsies endoscopiques sélectives. La décision de recourir à l'endoscopie dépend de l'état clinique du malade, de l'avantage potentiel du diagnostic d'une autre infection entérique associée, du caractère invasif de l'investigation endoscopique, de la sécurité des procédés de décontamination, et enfin de l'effort humain et du prix de revient entraînés par ces types d'exploration.

RÉFÉRENCES

1. Centers for Disease Control. — revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, 1987, 36 (suppl 1S) : 1S-15S.
2. GILLIN J.S., SHIKE M., ALCOCK N., et al. — Malabsorption and mucosal abnormalities of the small intestine in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 619-622.
3. KOTLER D.P., GAEK H.P., LANGE M., et al. — Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 421-427.
4. RENÉ E., RÉGNIER B., SAIMOT A.G., et al. — Gastrointestinal infections during AIDS. *Lancet*, 1984, i, 915 (letter).
5. LAUGHON B.E., DRUCKMAN D.A., VERNON A., et al. — Prevalence of enteric pathogens in homosexual men with and without acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology*, 1988, 94, 984-993.
6. SMITH P.D., LANE C., GILL V.J., et al. — Intestinal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann. Intern. Med.*, 1988, 108, 328-333.
7. RENÉ E., MARCHE C., RÉGNIER B., et al. — Intestinal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome : A prospective study in 132 patients. *Dig. Dis. Sci.*, 1989, 34, 773-780.
8. LEVINE N.D. — A newly revised classification of the protozoa. *J. Protozool.*, 1980, 27, 37-42.
9. MARCIAL M.A., MADARA J.L. — Cryptosporidium localization, structural analysis of absorptive cell-parasite membrane-membrane interactions in guinea pigs, and suggestion of protozoan transport by M cells. *Gastroenterology*, 1986, 90, 583-585.
10. DEHOVIK J.A., PAPE J.W., BONCY M., et al. — Clinical manifestations and therapy of isospora belli infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 87-90.
11. MALEBRANCHE R., ARNOUX E., GUERIN J.M., et al. — Acquired immunodeficiency syndrome with severe gastrointestinal manifestations in Haiti. *Lancet*, 1983, i, 873-878.
12. CHACHOUA A., DIETERICH D., KRASINSKI D., et al. — 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine (Ganciclovir) in the treatment of cytomegalovirus gastrointestinal disease with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 107, 133-137.
13. FRIEDMAN S.L., WRIGHT T.L., ALTMAN D.F. — Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome-endoscopic and autopsy findings. *Gastroenterology*, 1985, 89, 102-108.
14. NAVIN T.R., JURANEK D.D. — Cryptosporidiosis : Clinical, epidemiologic, and parasitologic review. *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 313-327.
15. PITLIK S.D., FAINSTEIN V., GARZA D., et al. — Human cryptosporidiosis : Spectrum of disease. *Arch. Intern. Med.*, 1983, 143, 2269-2275.
16. SOAVE R., DANNER R.L., HONIG C.L., et al. — Cryptosporidiosis in homosexual men. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 504-511.
17. HELLER TODD D., TIERNEY A.R., KOTLER D.P. — Variable localization of intestinal cryptosporidiosis in AIDS. In : « V International Conference on AIDS. Abstracts Book ». International AIDS Society Ed. Ottawa (Ontario), p. 358.
18. CASEMORE D.P., ARMSTRONG M., STANDS R.L. — Laboratory diagnosis of cryptosporidiosis. *J. Clin. Pathol.*, 1985, 38, 1337-1341.
19. HENRIKSEN S.A., POHLENZ J.F.L. — Staining of Cryptosporidia by a modified Ziehl-Neelsen technique. *Acta Vet. Scand.*, 1981, 22, 594-596.
20. TZIPORI S., ROBERTON D., CHAPMAN C. — Remission of diarrhoea due to cryptosporidiosis in an immunodeficient child treated with hyperimmune bovine colostrum. *Brit. Med. J.*, 1986, 293, 1276-1278.
21. GREENBERG E., BANK M.I.R., SIEGAL P. — Resolution of intestinal cryptosporidiosis after treatment of AIDS with AZT. *Gastroenterology*, 1989, 97, 1327-1330.
22. COOK D.J., KELTON J.G., STANISZ A.M., COLLINS S.M. — Somatostatin treatment for cryptosporidial diarrhea in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1988, 108, 708-716.
23. CANNING E.U., LOM J. — The microsporidia of vertebrates. New York, Academic Press, 1986.
24. ORENSTEIN J., JANNOTTA F., STEINBERG W., KEISER J., SMITH P., KOTLER D.P., ROTTERDAM H., CHIANG J. — Gastrointestinal microsporidiosis in HIV infection. *Lab. Invest.*, 1989, 60, 68A.
25. ZAR F., GEISELER P.J., BROWN V.A. — Asymptomatic carriage of Cryptosporidium in the stool of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Infect. Dis.*, 1985, 151, 195.
26. JANOFF E.N., SMITH P.D., BLASER M.J. — Acute antibody response to giardia lamblia are depressed in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *J. Infect. Dis.*, 1988, 157, 798-804.
27. CURRENT W.L., REESE N.C., ERNST J.V., et al. — Human cryptosporidiosis in immunocompetent and immunodeficient person : studies of an outbreak and experimental transmission. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 308, 1252-1257.
28. SOAVE R., JOHNSON W.D. — Cryptosporidium and Isospora belli infections. *J. Infect. Dis.*, 1988, 157, 225-229.
29. DESPORTES I., CHARPENTIER Y., LE GALIAN A., et al. — Occurrence of a new microsporidan : Enterocytozoon bieuneusi n.g., n. sp., in the enterocytes of human patient with AIDS. *J. Protozool.*, 1985, 32, 250-254.
30. DWORKIN B., WORMSER G.P., ROSENTHAL W.S., et al. — Gastrointestinal manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. A review of 22 cases. *Am. J. Gastroenterol.*, 1985, 80, 774-778.
31. QUINN T.C., STAMM W.E., GOODELL S.E., et al. — The polymicrobial origin of intestinal infections in homosexual men. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 576-582.
32. MARKELL E.K., HAVENS R.F., KURITSUBO R.A. — Intestinal parasitic infections in homosexual men at a San Francisco health fair. *West. J. Med.*, 1983, 139, 177-178.
33. ERAS P., GOLDSTEIN M.J., SHERLOCK P. — Candida infection of the gastrointestinal tract. *Medicine*, 1972, 51, 367-378.
34. BASKIN D.H., LAX J.D., BARENBERG D. — Shigella bacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Gastroenterol.*, 1987, 82, 338-341.
35. MANDELL W., NEU H.C. — Shigella bacteremia in adults. *JAMA*, 1986, 255, 3116-3117.
36. WHIMBEY E., GOLD J.W.M., POLSKY B., et al. — Bacteremia and fungemia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1986, 104, 511-514.
37. GLASER J.B., KUTE-MORTON L., BERGER S.R., et al. — Recurrent salmonella typhimurium bacteremia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 189-193.
38. JACOBS J.L., GOLD J.W.M., MURRAY H.W., et al. — Salmonella infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 186-188.
39. SMITH P.D., MACHER A.M., BROOKMAN M.A., et al. — Salmonella typhimurium enteritis and bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 207-208.
40. SPERBER S.J., SCHLEUPNER C.J. — Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus. *Rev. Infect. Dis.*, 1987, 9, 925-934.
41. DAMSKER B., BOTTON E.J. — Mycobacterium avium-intracellulare from the intestinal tracts of patients with the acquired immunodeficiency syndrome : Concepts regarding

- acquisition and pathogenesis. *J. Infect. Dis.*, 1985, 151, 179-181.
42. ROTH R.I., OWEN R.L., KEREN D.F., et al. — Intestinal infection with *Mycobacterium avium* in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Histological and clinical comparison with Whipples disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1985, 30, 497-504.
 43. GILLIN J.S., URMACHER C., WEST R., et al. — Disseminated mycobacterium avium-intracellulare infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet*, 1983, 1, 956-958.
 44. HOVIND-HOUGEN K., BRICHE-ANDERSEN A., HENRIK-NIELSEN R., et al. — Intestinal spirochetosis: Morphological characterization and cultivation for the spirochete *brachyspira aalborgi* gen. nov, sp. nov. *J. Clin. Micro.*, 1982, 16, 1127-1136.
 45. JONES J.M., MILLER J.N., GEORGE W.L. — Microbiological and biochemical characterization of spirochetes isolated from the feces of homosexual males. *J. Clin. Micro.*, 1986, 24, 1071-1074.
 46. WELLER T.H. — The cytomegalovirus: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 203.
 47. LANGE M., KLEIN E.B., KORNFELD H., et al. — Cytomegalovirus isolation from healthy homosexual men. *JAMA*, 1984, 252, 1908-1915.
 48. JACOBSON M.A., MILLS J. — Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-clinical findings, diagnosis, and treatment. *Ann. Intern. Med.*, 1988, 108, 585-594.
 49. MEISELMAN M.S., CELLO J.P., MARGARETTEN W. — Cytomegalovirus colitis: Report of the clinical, endoscopic, and pathologic findings in two patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Gastroenterology*, 1985, 88, 171-175.
 50. RENE E., MARCHE C., CHEVALIER T., et al. — Cytomegalovirus colitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, 1988, 33, 741-750.
 51. KORETZ S.H., BUHLES W.C., BREWIN A., et al. — Treatment of serious cytomegalovirus infections using 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 801-806.
 52. Collaborative DHPG Treatment Study Group. — Treatment of serious cytomegalovirus infections with DHPG in patients with AIDS and other immunodeficiencies. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 801-805.
 53. KOTLER D.P., CULPEPPER-MORGAN J., TIERNEY A.R., KLEIN E.B. — Treatment of disseminated cytomegalovirus infection with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine: evidence of prolonged survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS Research*, 1987, 2, 299.
 54. WEBER J.N., THOM S., BARRISON I., et al. — Cytomegalovirus colitis and esophageal ulceration in the context of AIDS: clinical manifestations and preliminary report of treatment with Foscarnet. *Gut*, 1987, 28, 482-487.
 55. CULPEPPER-MORGAN J., KOTLER D., TIERNEY A.R., SCHOLES J.V. — Evaluation of diagnostic criteria for disseminated cytomegalovirus infection in the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Gastroenterol.*, 1987, 82, 1264-1270.
 56. FOX C.H., KOTLER D.P., TIERNEY A.R., WILSON C.S., FAUCI A.S. — Detection of HIV-1 RNA in intestinal lamina propria of patients with AIDS and gastrointestinal disease. *J. Inf. Dis.*, 1989, 159, 467-472.
 57. NELSON J.A., WILEY C.A., REYNOLDS-KOHLER C., et al. — Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. *Lancet*, 1988, 2, 259-262.
 58. MATHIJS J.M., HING M., GRIERSON J., DWYER D.E., et al. — HIV infection of rectal mucosa. *Lancet*, 1988, 1, 1111-1120.
 59. RENÉ E., JARRY A., BROUSSE N., et al. — Demonstration of HIV infection of the gut in AIDS patients: relation with symptoms and other digestive infection. *Gastroenterology*, 1988, 94, 373A.
 60. JARRY A., CORTEZ A., RENÉ E., MUZEAU A., BROUSSE N. — Infected cells and immune cells in the gastrointestinal tract of AIDS patients. An immunohistochemical study in 127 cases. *Histopathol.*, 1990, 16, 133-140.
 61. RENÉ E., JARRY A., CORTEZ A., MUZEAU F., BROUSSE N., and the AIDS GIT: HIV proteins immunohistochemical detection in the gut mucosa during AIDS: relation with gastrointestinal disease and immunecells abnormalities. *Manuscript. in preparation.*
 62. ULLRICH R., ZEITZ M., HEISE W., L'AGE M., HOFFKEN G., RIECKEN O. — Small intestinal structure and function in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV): evidence for HIV-induced enteropathy. *Ann. Intern. Med.*, 1989, 111, 15-21.
 63. ELSON C.O., REILLY R.W., ROSENBERG I.H. — Small intestinal injury in the graft versus host reaction: an innocent bystander phenomenon. *Gastroenterology*, 1977, 72, 886-894.
 64. CAMPBELL P.N., CURRENT W.L. — Demonstration of serum antibodies to *Cryptosporidium* spp. in normal and immunodeficient humans with confirmed infection. *J. Clin. Microbiol.*, 1983, 18, 165-169.
 65. FAYER R., UNGAR B.L.P. — *Cryptosporidium* spp. and cryptosporidiosis. *Microbiol. Rev.*, 1986, 50, 458-483.
 66. UNGAR B.L.P., SOAVE R., FAYER R., et al. — Enzyme immunoassay detection of immunoglobulin M and G antibodies to *Cryptosporidium* in immunocompetent and immunocompromised persons. *J. infect. Dis.*, 1986, 153, 570-578.
 67. FAUCI A.S. — The human immunodeficiency virus: Infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*, 1988, 239, 617-622.
 68. SLOPER K.S., DOURMASHKIN R.R., BIRD R.B., et al. — Case report: chronic malabsorption due to cryptosporidiosis in a child with immunoglobulin deficiency. *Gut*, 1982, 23, 80-85.
 69. HERMANS P.E., DIAZ-BUXO J.C., STOBO J. — Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. *Am. J. Med.*, 1976, 61, 221-237.
 70. AMMAN A.J., SCHIFFMAN G., VOLBERDING P., et al. — B-cell immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. *JAMA*, 1984, 251, 1447-1449.
 71. JANOFF E.N., RELLER L.B. — *Cryptosporidium* species, a protean protozoan. *J. Clin. Microbiol.*, 1987, 25, 967-975.
 72. KOTLER D.P., SCHOLES J.V., TIERNEY A.R. — Intestinal plasma cell alterations in acquired immunodeficiency syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, 1987, 32, 129-138.
 73. ROOK A.H., MASUR H., LANE H.C., et al. — Interleukin-2 enhances the depressed natural killer cell and cytomegalovirus specific cytotoxic activities of lymphocytes from patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1983, 73, 398.
 74. AMENT M.E., OCHS H.D., DAVIS D.D. — Structure and function of the gastrointestinal tract in primary immunodeficiency syndromes: a study of 39 patients. *Medicine*, 1973, 52, 227-248.
 75. RODGERS V.D., FASSETT R., KAGNOFF M.F. — Abnormalities in intestinal mucosal T-cells in homosexual populations including those with the lymphadenopathy syndrome and acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology*, 1986, 90, 552.
 76. NOSSAL G.J.V. — Current concepts: immunology — the basic components of the immune system. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 1320-1327.
 77. HILL D.R., BURGE J.J., PEARSON R.D. — Susceptibility of *Giardia lamblia* trophozoites to the lethal effect of human serum. *J. immunol.*, 1984, 132, 2046-2052.
 78. HUANG K.L., RUBEN F.L., RINALDO C.R. Jr., et al. — Antibody responses after influenza and pneumococcal

immunization in HIV-infected homosexual men. *JAMA*, 1987, 257, 2047-2050.

79 KATZ I.R., KROWN S.E., SAFAI B., et al. — Antigen-specific and polyclonal B-cell responses in patients with acquired immunodeficiency disease syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1986, 39, 359-367.

80. LANE H.C., DEPPER J.M., GREENE W.C., et al. — Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: Evidence for a selective defect in soluble antigen recognition. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 79-84.

81. PETERS C.S., SABLE R., JANDA W.M., et al. — Prevalence of enteric parasites in homosexual patient attending an outpatient clinic. *J. Clin. Microbiol.*, 1986, 24, 684-685.

82. PHILLIPS S.C., MILDVAN D., WILLIAM D.C. et al. — Sexual transmission of enteric protozoa and helminths in a venereal disease clinic population. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 603-606.

83. QUINNAN G.V. Jr., MASUR H., ROOK A.H., et al. — Herpesvirus infections in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA*, 1984, 252, 72-77.

84. JACOBSON M.A., MILLS J. — Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clinical findings, diagnosis, and treatment. *Ann. Intern. Med.*, 1988, 108, 585-594.

85. PETERSON P.K., BALFOU H.H. Jr., MARKER S.C., et al. — Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: A prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine*, 1980, 59, 283-300.

86. MIRELMAN D. — Ameba-bacterium relationship in ameobiasis. *Microbiol. Rev.*, 1987, 51, 272-284.

87. RENÉ E., DURRBACH A., BOUALI R., et al. — Digestive infections during AIDS, diagnostic strategy and cost. *Gastroenterology*, 1989, 96, A 413.

88. RESNICK L., VEREN K., SALAHUDDIN Z.S., et al. — Stability and inactivation of HTLV-III/LAV under clinical and laboratory environments. *JAMA*, 1986, 255, 1887-1891.

89. MARTIN L.S., MCDOUGLAL J.S., LOSKOSKI S.L. — Desinfection and inactivation of the human T-lymphotropic virus 111 (HTLV-III). *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1.

90. SPIRE B., MONTAGNIER L., BARRE-SINOUSSE F., et al. — Inactivation of lymphadenopathy-associated virus by chemical disinfectants. *Lancet*, 1984, 1, 899.

91. Centers for Disease Control. — Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR*, 1987, 36, 15.

Enteric diseases are among the most common problems in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Diarrheal illness, the most common manifestation of enteric disease in HIV-infected persons, is a major clinical issue, since chronic diarrhea is considered when associated with HIV infection, a sufficient evidence for the diagnosis of AIDS (group IV CDC) [1]. Furthermore, the emergence of diarrhea during AIDS often rises considerable diagnostic and therapeutic problems.

1. ENTERIC PATHOGENS IN AIDS (table I)

In the early studies of gastrointestinal illness associated with HIV infection, investigators described diarrhea, malabsorption, and weight loss in many AIDS patients in whom enteric pathogens could not be found [2, 3, 4]. More recent studies indicate that a thorough diagnostic evaluation leads to the recovery of one or more enteric pathogens in 45 to 85 per cent of patients with AIDS [1, 5, 6, 7].

TABLE I
ENTERIC PATHOGENS DETECTABLE IN PATIENTS WITH AIDS

	Opportunistic	Non-opportunistic	
		Recognized Agents of enteric disease	Agents of uncertain significance
Bacteria	<i>Mycobacterium avium complex</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>Salmonella enteritidis</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Shigella dysenteria</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Shigella sonnei</i> <i>Clostridium difficile</i>	Intestinal <i>Spirochetes</i> <i>E. Coli LT</i>
Fungi	<i>Candida albicans</i> <i>Toxoplasma gondii</i>		
Protozoa	<i>Cryptosporidium</i> <i>Isospora belli</i> <i>Microsporidia</i> <i>Enterocytozoon bienueux</i>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i>	<i>Entamoeba coli</i> <i>Entamoeba hartmanni</i> <i>Entamoeba polechi</i> <i>Entamoeba gingivalis</i> <i>Endolimax nana</i> <i>Iodamoeba bütschlii</i> <i>Dientamoeba fragilis</i>
Virus	Cytomegalovirus	<i>Herpes simplex virus</i>	<i>Adenovirus</i> <i>Coxsackie virus</i> <i>Humanimmuno-deficiency virus</i>
Others isolates *		<i>Brachyspira aalborgi</i>	

* Isolates who do not clearly belong to described species and are being studied further for taxonomic classification.

TABLE II
TREATABLE ENTERIC PATHOGENS
IN PATIENTS WITH AIDS

Antimicrobial regimens	Pathogen	Comments
Ampicillin 500 mg QID 14 days	<i>Shigella flexneri</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	For resistant organisms
Thimethoprim 160 mg Sulfamethoxazole 800 mg QID 14 days	<i>Isospora belli</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	
Erythromycin 250 mg QID 7 days	<i>Campylobacter jejuni</i>	For resistant organisms
Tetracycline 500 mg QID 7 days	<i>Campylobacter jejuni</i>	
Metronidazole 250 mg TID Qinacrine 100 mg TID 5 days	<i>Giardia lamblia</i>	
Metronidazole 750 mg TID Dilodoguin Diloxamide 500 mg TID 7 days	<i>Entamoeba histolytica</i>	
Nystatin wash Q4H Clotrimazole 1 Lozenge Q4H 7 days	<i>Candida albicans</i>	For oral lesions
Ketoconazole 200 mg BID Amphotericin BO 3 mg/kg/d 14 days	<i>Candida albicans</i>	For esophagitis
Acyclovir 5 mg/kg TID	<i>Herpes simplex</i>	Maintenance therapy indicated
Gancyclovir 5 mg/kg BID 14 days	<i>Cytomegalovirus</i>	Maintenance therapy indicated

1.1. Protozoans

1.1.a. Cryptosporidiosis

Cryptosporidium is the most frequently identified protozoan in patients with AIDS and diarrhea. *Cryptosporidium* is a member of the family of coccidia (altogether with *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii*) [8]. The organism has a worldwide distribution and is capable of infecting many mammalian hosts. After ingestion of the oocyst, excystation takes place in the small intestine. The sporozoite penetrates the epithelial cell where it remains beneath the brush border during its reproductive cycle [9]. There are asexual cycles, which lead to autoinfection, and sexual cycles, which leads to the formation of oocysts that are excreted in the feces. The host specificity of the different species is controversial. During AIDS, the parasite is identified in up to 15 per cent of symptomatic AIDS patients in the USA [1, 5, 6] in up to 30 per cent in Europ [7] and up to 50 per cent of patients in Africa and Haiti [10, 11]. Although *Cryptosporidium* can cause a self-limited diarrheal illness in immunocompetent persons where bidirectional transmission between farm animals and their handlers has been documented [12, 13]. During AIDS,

the parasite is associated with persistent, often voluminous, diarrhea [7, 14, 15]. However, the severity of the symptoms may vary. Infection may resolve spontaneously, and the parasite may be identified in asymptomatic patients [7, 16, 25]. A majority of patients have diffuse small intestinal disease. The major histologic localisation involves in the small intestine with marked acute and chronic inflammation sometimes associated with partial villus atrophy. A smaller percentage of patients have a cryptosporidial colitis with no evidence of jejunal disease on biopsy [17]. The diagnosis of cryptosporidiosis can be made by stool or duodenal fluid examination. The detection require special stains such as the modified Kenyon stain [18] or the modified Ziehl-Neelsen technique [19]. The yield is increased using methods to concentrate the oocysts [18]. The diagnosis also can be made by biopsy. The organisms are readily apparent on routine stains, though an acid fast stain may enhance the ease of recognition. Drug therapy for the disease have been disappointing. The macrolide, spiramycin, (Rovamycine® - Rhone-Poulenc) has been successful in a minority of patients, and no other antiparasitic agent has been found to be efficacious. Parenteral hydration and/or nutritional support has been employed in several patients and clinical stabilization has allowed prolonged survival outside of the hospital. Recently, a successful therapy with hyperimmune bovine colostrum [20] to treat cryptosporidiosis in AIDS has been reported. However because the infection may resolve spontaneously or during AZT therapy [21] it will be necessary to confirm this result in double blind studies. Opiates such as diphenoxylate, paregoric, or tincture of opium may be effective, though the dose required sometimes causes excessive sedation. In severe form, diarrhea may becomes overwhelming with fluid loss of up to 6-12 liters/day and rapid volume depletion with azotemia and hypokalemia. The disease resembles cholera clinically, though secretory enterotoxins have not been reported to be associated with cryptosporidium infection. Partial success has been obtained using indomethacin or the phenothiazines, chlorpromazine or trigluoperazine (Stelazine). These compounds inhibit chloride secretion such as is induced by cholera toxin. Reports of successful therapy with a somatostatin analogue have been published [22]. Despite these approaches, parenteral fluids often are required to maintain a normal state of hydration.

1.1.b. Microsporidiosis

Microsporidiosis is an important and newly recognized pathogen. Microsporidia are protozoa known to cause disease in other animals than man [23]. During AIDS it may be a significant cause of enteric disease although its prevalence in patients with AIDS is unknown. However a recent electron microscopic study of small intestinal biopsies from patients with AIDS and unexplained diarrhea revealed 20 cases of microsporidiosis [24]. The diagnosis relies on the cytopathic changes in

villus epithelial cells, especially in the upper villus, which is a clue to the diagnosis. Intestinal microsporidiosis was found to be associated with partial villus atrophy in the jejunum and xylose malabsorption, implying a pathogenic role for this organism. Clinically, infection with microsporidia is associated to watery diarrhea and weight loss. It resembles infection with cryptosporidium, others diffuse small intestinal diseases, or short bowel syndrome. The pathogenic process and the relationship to immune deficiency likely are similar to cryptosporidiosis. Little is known of the life cycle of the organism. There is no known effective therapy.

1.1.c. Isosporiasis

Similarly to *Cryptosporidium*, *Isospora belli* causes in immunocompetent persons a self-limited diarrheal illness [27, 28], which may be protected in AIDS patients. This illness is characterized by profuse watery stools, nausea, cramping abdominal pain, indistinguishable from those induced by *Cryptosporidium*. *Isospora belli* is identified in less than 1 per cent of AIDS patients with diarrhea in the USA but in 15 per cent of patients with diarrhea in developing countries, such as Haiti [10].

The diagnosis can be made by stool or duodenal fluid examination, using the same concentration methods that are used for cryptosporidiosis. The organism also can be seen on small intestinal biopsy though electron microscopy may be necessary for definitive identification. *Isospora* is sensitive to antimicrobial therapy (Trimethoprim sulfamethoxazol (two tablets BID)). Clinical recurrence is common following discontinuation of therapy so that patients usually require repeated courses or chronic therapy.

1.1.d. Giardiasis

Enteric infection with *Giardia lamblia* has been recognized commonly in sexually active homosexual men during the 1970s and early 1980s and the infection was felt to be frequent cause of the « gay bowel syndrome ». This parasite is identified in 4 to 15 per cent of symptomatic AIDS patients in the USA and Western Europe [5, 6, 7]. It causes an acute diarrheal illness similar to that observed in immunocompetent persons [26]. The infection is acquired during ingestion of cysts in contaminated water, or through sexual activity with oral-anal contact. Giardiasis is a rather uncommon cause of enteric infection in patients with AIDS (up to 7 % in western Europe [7] and up to 15 % in the United States [6]). Cysts can be identified on stool or duodenal fluid examination or on intestinal biopsies. Drug therapy is indicated if cysts or trophozoites are found in symptomatic patients, though suspicion of other etiologies should be high. Therapy with quinacrine (100 mg TID for 5-7 days) or metronidazole at various doses is efficacious. A course of antibiotic therapy may be repeated if clinical symptoms are not improved but the patient also should be evaluated for other pathogens.

Entamoeba histolytica is rather infrequently identified in AIDS patients in the USA and Western Europe [5, 6, 7]. However, it may be present in up to 25 per cent of healthy homosexuals [31]. Invasive amebiasis has not been reported in AIDS patients, and we observed in our hospital that only few symptomatic AIDS patients with *Entamoeba histolytica* did improve following eradication of the parasite. Thus, although *Entamoeba histolytica* is a common, sexually transmitted enteric parasite in homosexual men [32], its role as an etiologic agent of diarrhea in AIDS patients is controversial.

1.2. Fungi

Candida mycelia, which are associated with the pathogenetic phase of invasive intestinal candidiasis [33], are not present in stool specimens from symptomatic AIDS patients.

1.3. Bacteria

1.3.a. *Shigella flexneri* may cause a diarrheal illness accompanied by abdominal pain, fever, and, in some cases, bloody diarrhea and bacteremia [34, 35, 36]. The presence of either of the latter two findings in a patient with AIDS should raise the possibility of shigellosis.

1.3.b. *Salmonella typhimurium* also causes diarrheal illness and bacteremia [37, 38, 39, 40]. The bacteremia, which may precede the onset of clinical AIDS and occur in the absence of intestinal symptoms, is characterized by relapse with emergence of multidrug-resistant bacteria.

1.3.c. *Campylobacter jejuni* may cause an asymptomatic infection [5, 6] or an illness characterized by watery diarrhea, abdominal cramps, and fever.

1.3.d. *Mycobacterium tuberculosis* (MT), a part of exceptional intestinal involvement among other instances of miliary tuberculosis, MT is not a frequent clinical problem in the luminal gastrointestinal tract in AIDS.

1.3.e. *Mycobacterium avium* intracellulare (MAI) is a common cause of gastrointestinal disease in AIDS. MAI is an atypical mycobacterium probably acquired through the ingestion of contaminated water. The organisms that enter the body are phagocytosed by macrophages, which fail to lyse the organism. The macrophage failure is probably due to diminished T cell regulatory function. Clinically, *Mycobacterium avium* complex infection of the gastrointestinal tract is associated with moderately severe diarrhea, fever, and weight loss [41, 42]. The responsibility of MAI is questionable when other enteric pathogens are present, but acid-fast bacilli alone may be the only pathogen found in some symptomatic patients. The lamina propria of biopsy specimens from symptomatic patients

often show massive numbers of foamy macrophages that are filled with bacilli, histologically resembling Whipple's disease [43]. The diagnosis of mycobacterial infection is made by culture or histology. Blood, medullary or ganglionic culture are sensitive and bacteriemia is often detected prior to the development of clinical symptoms. Histologic demonstration of acid fast bacilli in intestinal or liver tissue is diagnostic in AIDS, though attempt to culture MAI from gut biopsy are commonly inefficient. Molecular hybridization techniques are being developed to allow species identification on tissue sections. Current therapy of MAI is inadequate. Although, several drugs have *in vitro* efficacy against MAI including the experimental agents, ansamycin (Rifabutin) and clofazamine (Lamprène). Other drugs with *in vivo* or *in vitro* efficacy include amikacin, ciprofloxacin, cycloserine, ethambutol and ethionamide. The response to these multidrug regimens is slow and the disease does not always respond to therapy though clinical stabilization, and prolonged survival.

1.3.f. The role of Spirochetes as pathogens in AIDS patients with diarrhea is doubtful, because these organisms also are identified in healthy immunocompetent immunodeficient persons [44, 45].

1.3.g. Antibiotic-associated colitis, related to elaboration of *C. difficile* toxin has been demonstrated in several AIDS patients with acute diarrheal syndromes. AIDS patients are particularly vulnerable to this complication, since they often receive prolonged courses of antibiotics, such as clindamycin for the treatment of cerebral toxoplasmosis. The clinical syndrome produced by *C. difficile* toxin is similar in AIDS and non-AIDS patients and is an acute colitis. Suspicion should be raised by the clinical situation and diagnosis confirmed by stool toxin assay and rectal biopsies. Treatment requires vancomycin (125 mg po qid) as in non-AIDS patients. A less expensive alternative is metronidazole (500 mg po qid).

1.4. Viruses

1.4.a. Cytomegalovirus (CMV) is a member of the herpes virus family [46]. Primary infection is followed by a virus dissemination which remains latent life long in immunocompetent person. This serologic prevalence is common in the general population and extremely frequent in homosexual and IVDA, major groups at high risk for contracting AIDS. During AIDS, repeated episodes of viral reactivation occur, as demonstrated by virus shedding and the reappearance of anti-CMV IgM antibodies in the serum [47]. At autopsy, CMV inclusions may be found in many organs, the most common being the adrenal glands, the lungs and the GI tract. Several GI syndromes have been associated with CMV including esophageal ulcers, esophagitis, gastritis, isolated intestinal ulcers, terminal ileitis, and colitis [46, 50]. Spontaneous intestinal perforation and necrotizing colitis occur but they are uncommon probably less than a few per cent of patients infected with CMV [50]. Symptoms of enteric disease range from a mild diarrheal illness to a severe and persistent diarrhea accompanied by moderate weight loss [48, 49, 50]. Colonic involvement may be suspected in the presence of multiple unformed or mucoid bowel movements of small volume, which occur at regular intervals throughout the day and night. However, diarrhea may be unspecific in those case. The diagnostic relies on gross or histological demonstration of CMV colonic involvement. The colonic picture of CMV is quite variable. The mucosa may appear normal but more likely is affected by variable degrees of focal erythema or petechial hemorrhage, fine vesicles or erosions or in more advanced cases, scattered ulcers are visible [50]. The hallmark of CMV infection on histologic examination is the viral inclusion. The most characteristic form is an intranuclear inclusion, surrounded by a halo, producing a frank nuclear enlargement.

Although isolated viral inclusions are frequently identified in the intestinal tract mucosa of AIDS patients, patients with symptomatic cytomegaloviral intestinal disease exhibits commonly on tissue biopsy specimens mononuclear inflammatory cells with or without vasculitis surrounding viral inclusions [50]. Since 1986, several agents have been shown to be inhibit CMV replication. The most widely studied is ganciclovir [51]. This compound is structurally related to acyclovir, which inhibits the growth of herpes simplex virus. Several studies have demonstrated clinical benefit from ganciclovir therapy in patients with gastrointestinal disease due to CMV, including clinical stabilization, and prolonged survival [12, 52, 53]. The drug has hematologic toxicity, the most relevant of which is neutropenia, especially when AZT is coprescribed so that blood counts must be followed and AZT might have to be discharged. As presently formulated, ganciclovir must be administered intravenously. Treatment is given by an induction phase (5 mg kg 5 times week) to prevent disease recurrence. In most cases, a chronic indwelling catheter must be placed. Foscarnet is an antiviral agent with activity against CMV. Evidence of clinical benefit has been reported [54]. Like ganciclovir, the drug must be given by intravenous infusion. Further development of treatment regimens is expected. The indications for anti-CMV therapy are contraversed [55]. In the case of gastrointestinal disease, the histopathologic evidence of local viral replication infection, alone does not represent by itself a sufficient hallmark of tissue injury. Alternatively, when inclusions are associated with mononuclear inflammatory cells and vasculitis, such histopathologic features represent a risk of serious local disease or widespread reactivation with wasting, thus justify therapy.

The potential use of antiviral agents in patients with idiopathic wasting, especially if accompanied by CMV viremia, or even as a prophylactic agent, requires further study.

1.4.b. Herpes simplex is a frequent cause of perianal disease and proctitis. Herpes simplex virus (HSV) infection is a common problem in patients at risk for developing AIDS, among whom it is limited to the transient appearance of vesicles. The major clinical form of HSV in AIDS is a chronic perineal ulcer which is painful, shallow and slowly spreading. It may be found in the anal canal, perianal skin or in other sites in the perineum. Distal colonic and rectal infection may be associated with mild diarrhea [6]. The diagnosis is made by inspection. Herpes simplex virus can be isolated from a swab culture. Biopsies usually are not necessary. If done, they may show the viral inclusion of HSV in skin epithelial cells. Perineal HSV is treated with acyclovir given either by vein (5 mg/kg q8h) or orally (400 mg qid). Topical therapy is insufficient for this lesion. The lesions usually heal completely. Oral acyclovir therapy should be continued indefinitely to prevent disease recurrence.

1.4.c. Human Immunodeficiency Virus

The inability to correlate gastrointestinal symptoms and malabsorption to known pathogens or malignancies of the gastrointestinal tract suggests the existence of an HIV associated enteropathy [3]. HIV has been localized to the intestinal mucosa by molecular hybridization and immunohistologic techniques [55, 62]. In a prospective study of grade IV AIDS patients we failed to show any correlation between the presence of HIV infected cells in the intestinal mucosa and gastrointestinal symptoms, opportunistic infection, or digestive kaposi sarcoma [59, 60, 61]. However, Ulbrich et al suggest that HIV gut infection may cause structural and functional changes in the absence of opportunistic infections [62]. Actually, it is not clear whether intestinal injury occurs as a direct result of virus-induced cytopathy, as an indirect effect of anti-HIV immunity, or as an innocent bystander [63] in a systemic inflammatory process.

2. STRATEGY FOR EVALUATION OF DIARRHEA IN AIDS PATIENTS

The evaluation of diarrhea in AIDS patients is difficult and frustrating. However, recent studies indicate that a thorough diagnostic evaluation can result in the identification of pathogens in most patients. In our prospective approach of enteric infections during AIDS, we currently use systematically three diagnostic means for the microbiological analysis: stool collection, duodenal fluid aspiration, endoscopic biopsies (duodenal + rectal + caecal). From our experience, we can presently assess the following facts.

2.1. Diagnostic means

Using all three diagnostic methods in 119 AIDS patients, we diagnosed 76 infectious agents in 62

patients. The analysis of these data allows to conclude that: 1. If we had relied exclusively on the microbiological examination of stool, we would have identified roughly half of the 76 pathogens. 2. If we had relied exclusively on the microbiological examination of duodenal fluid, we would have identified about one fifth of the 76 pathogens. 3. If we had relied exclusively on the histological examination of endoscopic biopsies (duodenal + caecal + rectal), we would have identified roughly half of the 76 pathogens [87].

Taking the data from another point of view, we observed in our experience of AIDS patients that approximately forty per cent of the digestive pathogens (including CMV, HSV, Mycobacterium avium complex) warranted endoscopic biopsies for their diagnosis. About ten per cent of the digestive pathogens were identified only by microbiological examination of stool. Finally, about half of the digestive pathogens could be identified by any of the three means: biopsy, duodenal fluid, and stool microbiological examination [87].

2.2. Diagnostic strategy

It appears from these data that the systematic use of the three diagnostic means leads to some redundancy (generating overcosts), and that a shorter choice would be advisable. The main problem, however, is to define what should be the « best » diagnostic strategy. This « best » can depend upon the point of view that is chosen by the experimenter. We think that five different points of view should be taken in account:

1) Presentation of the patient. Debilitated, poly-infected, and polytreated patients will predictably not be ameliorated by chemotherapeutic agents, that are generally known as not being always effective against the pathogen; in such patients, the diagnostic search should be limited to stool examination. In contrast, unrelenting and disabling diarrhea as a presenting symptom, in an otherwise well tolerated AIDS, should lead to a full exploration, directed less towards *Cryptosporidium* (though the reported apparent cure with spiramycin in some AIDS patients suggests that a course of spiramycin should be tried in these patients) than towards CMV and Herpes simplex virus since we currently have active drugs for these pathogens.

2) Degree of inconfort produced by the procedure. Duodenal intubation is much better tolerated than gastrointestinal endoscopy.

3) Potential gain brought on by the procedure concerning the diagnosis of associated enteric infections. The diagnosis of CMV, Mycobacterium avium complex, Herpes simplex virus, *Cryptococcus Neoformans* infections requires the histopathological proof of their digestive localization.

4) Security of the decontamination procedure of the material. HIV can remain viable for up to 72 hours in dried proteinaceous debris [88]. To occur, this event would in fact require the use of totally undecontaminated endoscopes or accessories. This

would need major handling errors since most commonly available disinfectants for endoscopes have been found to inactivate HIV [88, 89, 90] and that most of the reverse transcriptase activity is lost after a 5 minutes immersion in glutaraldehyde at a concentration 100-fold less than that used in commercial preparations [90]. Though the remaining transcriptase activity has not been quantified, it is highly likely that the proper use [91] of these preparations will inactivate HIV on endoscopic equipment. Duodenal aspiration tubes offers the advantage of being disposable.

5) *Economical cost of the procedure.* Calculated according to the french health service, it is as follows : stool : \$ 61.5, duodenal aspirate : \$ 128, gastrointestinal endoscopy and biopsy : \$ 813.

Comparing different possible strategies, we have shown [87] that the following sequence was the best one to identify monoinfections in out patients : stool examination, then if negative duodenal fluid examination, then if negative endoscopic biopsies. This strategy gave the best results on the basis of the following criteria : the number of pathogens identified by the simplest procedures, the cost/efficiency ratio, the optimal use of disposable material, the patient comfort. However this strategy, adequate to identify monoinfections, exposes to an incomplete diagnosis, since the search stops as soon as the first pathogen is encountered. We showed that an alternative diagnostic strategy including CMV colitis detection can be proposed [87]. It includes the use of rigid rectoscopy at the time of the stool examination. This strategy reduces the number of endoscopic biopsies, allows a few per cent reduction of the cost as compared to the strategy for the diagnostic of monoinfections, and improves the diagnosis of CMV colitis. Poor acceptability of rigid rectoscopy is the limitation of this

strategy [87]. However, the limit of such stepwise approach of stool examinations duodenal fluid aspirates, and endoscopic biopsies is that it obviously may delay completing the work up by several days in the inpatient. The extra cost of hospitalization in this case will overwhelm the savings related to avoiding redundant exams.

CONCLUSION

The immune defect in persons with AIDS predisposes them to numerous infections by opportunistic and non-opportunistic organisms. Many of these organisms induce gastrointestinal disease, leading to debilitating diarrhea and malabsorption. In view of the potentially life-threatening consequences of many of the pathogens, efforts should be exerted to identify the treatable infectious causes of gastrointestinal disease in these patients. Some of these pathogens can be diagnosed only on endoscopically oriented biopsies (*Mycobacterium avium* complex, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus). The diagnosis of other pathogens (*Salmonella typhimurium*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Clostridium difficile*) relies on stool culture with no requirement for endoscopic procedures. A third category (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*) can be identified as well by stool examination, as by duodenal aspiration, or by endoscopically oriented biopsies. The decision to use endoscopic procedures relies on the patient's clinical status, the potential advantage of diagnosing another associated enteric infection, the invasiveness of the endoscopic investigations, the security of the decontamination procedures, the human effort and the economical cost of repeated investigations.