

Échinococcose alvéolaire : prise en charge en 2023

Dre EMELINE GAUTHIEZ^a, Dre EMILIE ULDRY^b, Dre ALIX T. COSTE^c, Pr JOHN PRIOR^d, Pr MATTHIAS CAVASSINI^a et Dre ALINE MUNTING^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 708-12 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.822.708

L'échinococcose alvéolaire est une parasitose rare mais sévère. En Europe, il s'agit de l'infection parasitaire causant le plus de morbi-mortalité. Son incidence est en augmentation en Suisse dans les zones urbaines et rurales. L'échinococcose est donc un diagnostic différentiel à évoquer face à une lésion kystique hépatique. En outre, cette infection parasitaire est en augmentation chez les patients immunosupprimés, chez qui le diagnostic est plus complexe en raison de lésions atypiques et d'une évolution plus rapide. À l'heure actuelle, plusieurs modalités de traitements chirurgicaux et médicamenteux permettent d'offrir un bon pronostic aux patients tout en maintenant une bonne qualité de vie.

2023 update on alveolar echinococcosis

Alveolar echinococcosis is a rare but severe parasitic disease and is now in Europe the parasitic infection associated with the most morbidity and mortality. Its prevalence is increasing in Switzerland in both urban and rural areas. Echinococcosis is a differential diagnosis that should be considered when facing a cystic hepatic lesion. Moreover, this parasitic infection is increasing amongst immunocompromised patients, making the diagnosis more complex, because of atypic lesions and a more rapid evolution. At the current time, several treatment options, both surgical and medical, can offer patients a good prognosis and maintain a good quality of life.

INTRODUCTION

L'échinococcose alvéolaire (EA) est une infection causée par le métacestode (stade larvaire) du ténia *Echinococcus multilocularis* (figure 1). Le ver adulte réside dans l'intestin de l'hôte définitif, le renard, plus rarement le chien ou le chat. Ces hôtes excrètent dans leurs selles les œufs, qui sont ensuite ingérés par des rongeurs (hôte intermédiaire) via la consommation de végétaux contaminés. Dans l'intestin de l'hôte intermédiaire, les œufs éclosent et relâchent des oncosphères qui migrent, à travers la paroi intestinale, vers la circulation sanguine et les organes, le plus souvent le foie. Les oncosphères évoluent alors vers le stade larvaire en formant des lésions kystiques multiloculaires. Lorsque les métacestodes contenus dans les kystes sont ingérés par l'hôte définitif via la consommation des rongeurs, le métacestode mature en ver adulte dans l'intestin et perpétue le cycle parasitaire.

L'infection humaine survient quand l'être humain, hôte accidentel, ingère des aliments contaminés par des excréments contenant des œufs d'*E. multilocularis*, prenant la place du rongeur comme hôte intermédiaire. Cette infection représente donc une impasse pour le parasite.^{1,2}

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'EA est une maladie cantonnée à l'hémisphère nord, la majorité des cas déclarés venant de Chine et d'Asie centrale, mais aussi du Japon, d'Amérique du Nord et de la moitié nord de l'Europe (principalement la partie Est de la France, le Sud de l'Allemagne, la Suisse et l'Autriche). Dans les zones endémiques, on estime une incidence de 0,03 à 1,2 cas par an pour 100 000 habitants.³ Cette incidence est en augmentation en Europe, en lien avec une hausse de la population de renards⁴ mais aussi en raison d'une urbanisation de ceux-ci. Le rapport de l'OFSP de 2020 sur la surveillance des zoonoses indique une infection par *E. multilocularis* de près de 50% des renards dans la région de Zurich.⁴ Différents facteurs de risque individuels ont été mis en évidence, notamment la possession d'un chien ou d'un chat si ceux-ci sont laissés à l'extérieur ainsi que le fait d'avoir un potager, d'habiter à proximité de fermes ou de champs, ou de se promener régulièrement en forêt.⁵ Par ailleurs, de plus en plus de cas sont rapportés chez des patients immunosupprimés.⁶

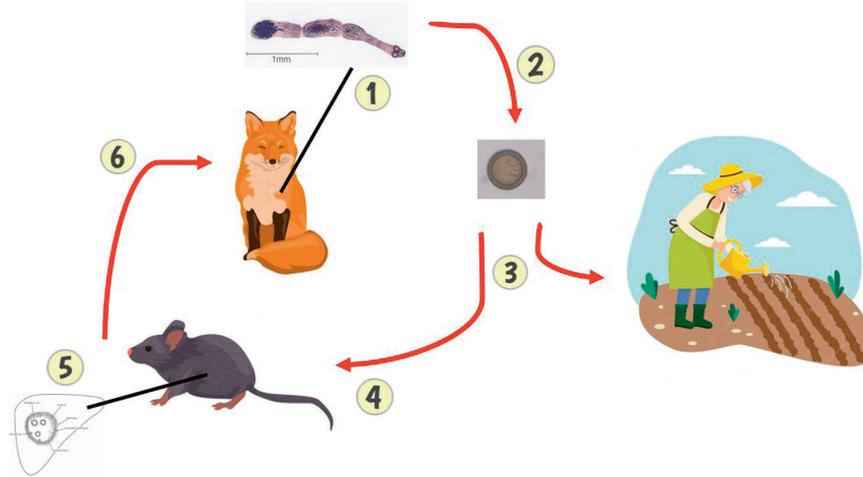
PRÉSENTATION CLINIQUE

L'EA se manifeste par une pseudotumeur parasitaire à croissance lente et peut rester asymptomatique jusqu'à quinze ans. L'immense majorité des lésions primaires sont localisées dans le foie. Une extension locale aux organes adjacents (péritoine, surrénales, diaphragme, péricarde, etc.) et une dissémination hémotogène, surtout dans le poumon, sont possibles. Au niveau hépatique, les symptômes surviennent lorsque la lésion devient volumineuse et comprime ou envahit les structures adjacentes. Ainsi, les symptômes peuvent se présenter sous forme de douleurs abdominales, d'ictère, d'hypertension portale ou d'un syndrome de Budd-Chiari. La migration de débris parasitaires au niveau des voies biliaires (VB) peut générer des épisodes de cholangite. Enfin, en cas de lésions de grande taille, une nécrose centrale peut apparaître, parfois associée à une surinfection bactérienne.^{3,7,8} Les symptômes lors d'atteinte extra-hépatique varient selon l'organe atteint et l'étendue de l'invasion.⁹ Chez les patients immunosupprimés, la croissance de la lésion est plus rapide. Néanmoins, le diagnostic est souvent plus précoce, la lésion d'échinococcose étant souvent retrouvée à l'occasion d'un bilan d'imagerie réalisé dans le cadre de pathologies sous-jacentes.¹⁰

^aService de maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bService de chirurgie viscérale et transplantation, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cInstitut de microbiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^dService de médecine nucléaire et imagerie moléculaire, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
emeline.gauthiez@chuv.ch | emilie.uldry@chuv.ch | alix.coste@chuv.ch
john.prior@chuv.ch | matthias.cavassini@chuv.ch | aline.munting@chuv.ch

FIG 1 Cycle parasitaire d'*Echinococcus multilocularis*

1: ver adulte dans l'intestin du renard; 2: excrétion des œufs dans l'environnement; 3: ingestion des œufs par les rongeurs (hôte intermédiaire) ou de manière accidentelle par l'être humain; 4: éclosion des œufs et migration des oncosphères vers les organes de l'hôte intermédiaire; 5: kyste dans le foie de l'hôte intermédiaire, contenant les métacestodes; 6: ingestion des métacestodes par le renard, via la consommation de rongeurs.



(Adaptée de réf.¹).

DIAGNOSTIC Imagerie

Plusieurs modalités d'imagerie sont utilisées dans le diagnostic de l'EA (figure 2). L'ultrason hépatique permet souvent de poser le diagnostic en mettant en évidence des lésions hétérogènes hyperéchogènes, aux bords irréguliers, avec une composante kystique et souvent des calcifications, ainsi qu'un centre non vascularisé au doppler. Le scanner (CT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) apportent des informations importantes, notamment quant à la morphologie de la lésion et sa relation avec les VB, les vaisseaux et les organes adjacents.

En plus de l'imagerie hépatique, le bilan devra comprendre un scanner thoracique et une IRM cérébrale pour évaluer la présence de lésions à distance. Dans le cas de lésions calcifiées, le PET/CT (tomographie par émission de positons avec scanner) au ¹⁸F-fluorodéoxyglucose (FDG) peut être utilisé pour déterminer le degré d'activité métabolique de la lésion. Le remboursement dans le cadre des prestations à charge de l'assurance obligatoire des soins (OPAS) est prévu pour la mesure de l'activité et de l'extension de l'infection en vue d'un éventuel arrêt du traitement médicamenteux.

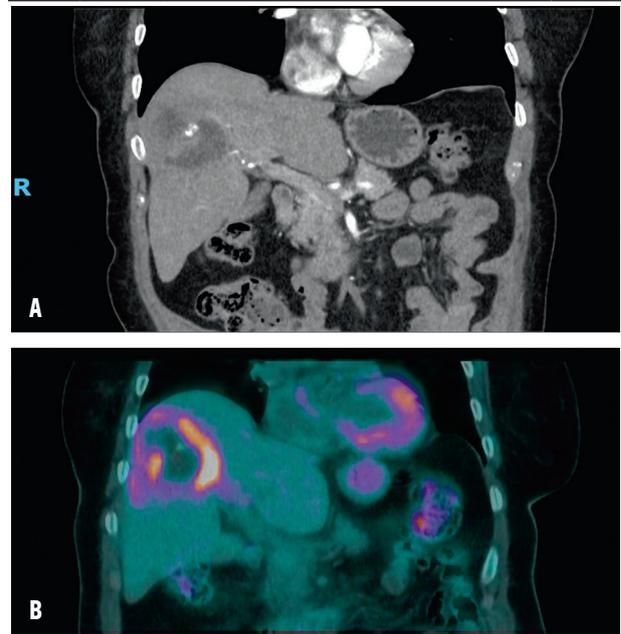
Le bilan radiologique permet de réaliser le staging de l'EA hépatique selon une classification PNM adaptée des classifications TNM utilisées dans le cancer: «P» pour «parasite» (taille de la lésion et relation avec les VB et les vaisseaux), «N» pour «neighbouring organs» (envahissement des organes adjacents) et «M» pour «métastases» (lésions à distance).⁸

Sérologie

La sérologie est le test de choix aussi bien pour le dépistage que pour le suivi de l'EA. La détection d'anticorps est plus

FIG 2 Kyste d'échinococcose alvéolaire (EA)

A: image CT montrant une volumineuse lésion kystique du foie droit avec nécrose et une calcification centrale; B: image de PET/CT au ¹⁸F-FDG montrant un hypermétabolisme important au pourtour de la lésion, typique dans les lésions d'EA sur la vue à 1 heure post injection (SUVmax 12 g/ml).



sensible que celle d'antigènes, puisqu'environ 50% des patients avec des kystes n'ont pas d'antigènes circulants.¹¹ L'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) et l'immunodot semblent être les techniques sérologiques les plus sensibles (80-98%) et spécifiques (98-100%).¹² Les antigènes les plus utilisés sont EgHF, EmVF, Em2 et Em18, qui sont réalisés séquentiellement ou en combinaison pour augmenter la sensibilité et la spécificité du diagnostic.¹² L'EgHF est un

antigène provenant du fluide kystique de lésions d'*E. granulosis*. L'EgHF-ELISA ne permet pas de différencier une infection à *E. granulosis* d'une infection à *E. multilocularis* et peut aussi présenter des réactions croisées avec d'autres helminthes,¹³ mais il a une excellente sensibilité, ce qui en fait un bon test de screening à compléter par des tests plus spécifiques. Les antigènes Em2 et Em18 sont des antigènes recombinants d'*E. multilocularis* et sont, eux, très spécifiques (94-99%) pour le diagnostic de l'EA.^{12,14} L'Em18 permet en outre d'évaluer la viabilité du parasite avec une sensibilité de 45 à 80% et une spécificité proche des 100%.¹⁰ Il est donc utilisé avec Em2 dans l'ELISA Em2+ pour le suivi des patients traités. L'immunodot utilisant l'antigène EmVF est quant à lui utile pour détecter les EA inactives qui pourraient être manquées avec les autres tests sérologiques.^{12,13}

À noter que la sensibilité et la spécificité des tests sérologiques diminuent chez le patient immunosupprimé.¹⁰ Une sérologie réalisée dans un centre de référence avec deux antigènes positifs, dont au moins un spécifique, associée à une imagerie, une clinique et une épidémiologie compatibles suffisent à poser le diagnostic.⁸

Diagnostic moléculaire et histopathologie

Si l'imagerie et/ou la sérologie ne permet pas d'établir un diagnostic clair, il est important d'obtenir un fragment de la lésion par biopsie. L'examen pathologique montrera une nécrose centrale avec au pourtour les vésicules parasitaires ainsi que des possibles granulomes. La PCR permettra également d'identifier l'ADN du parasite dans la lésion.³ De nombreuses PCR ont été développées pour détecter *E. multilocularis* dans différents prélèvements (biopsies, fèces, prélèvements

environnementaux)¹⁵ avec une bonne sensibilité, qui dépend toutefois de la charge parasitaire des échantillons, et une excellente spécificité (> 95%). À ce jour, la majorité des tests moléculaires disponibles en Suisse et en Europe sont des tests «home-made», mais certains panels PCR pour la détection des helminthes commencent à apparaître sur le marché et on peut espérer que les échinocoques y seront intégrés.

TRAITEMENT

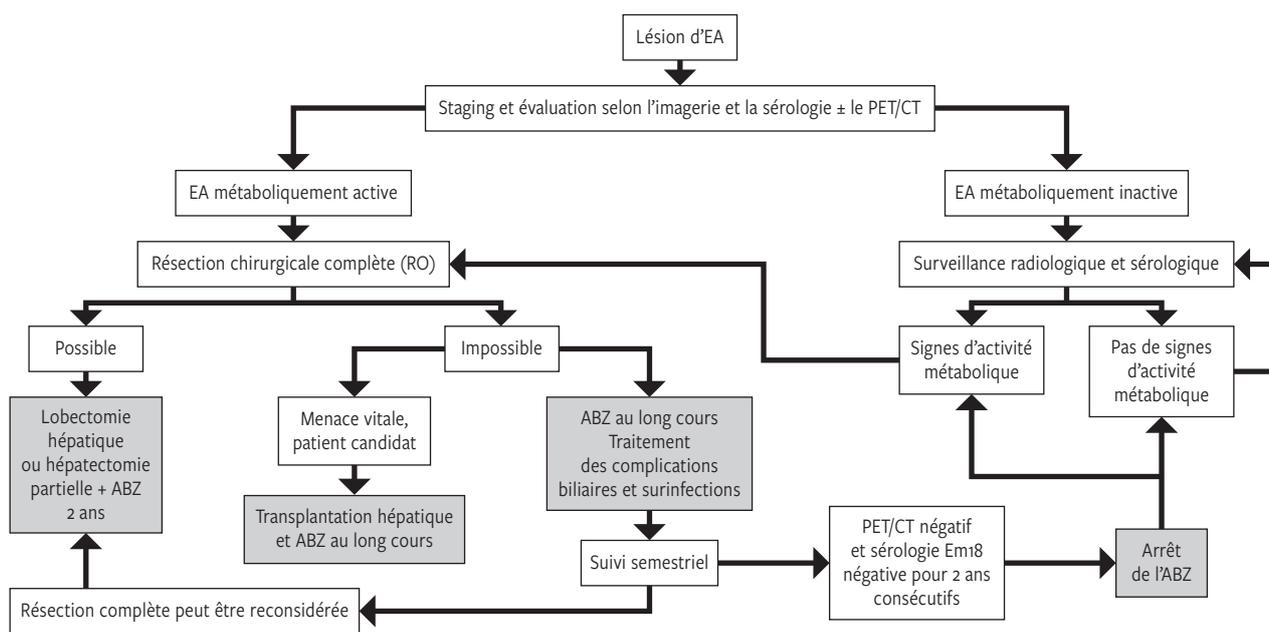
Le traitement de l'EA (figure 3) repose sur deux piliers: la résection chirurgicale et le traitement antiparasitaire par les benzimidazoles. L'amélioration des techniques chirurgicales, l'essor de différentes techniques de radiologie interventionnelle et d'endoscopie, et le traitement antiparasitaire ont permis d'améliorer drastiquement le pronostic des patients, y compris dans les lésions inopérables.^{7,16}

Chirurgie

La chirurgie avec résection complète (résection en marges saines d'au minimum 1 mm ou Ro) associée à deux ans de traitement antiparasitaire est le seul traitement curatif. La chirurgie palliative avec résection partielle n'est plus recommandée.⁸ La greffe hépatique est une option en cas de lésions inopérables avec menace vitale, mais elle est réservée à des candidats très sélectionnés au vu du haut taux de récurrence après transplantation.^{7,17} Des équipes chinoises ont décrit des résultats intéressants avec une technique nommée autotransplantation, qui consiste à explanter le foie atteint, résecter les lésions sur l'organe explanté, et le réimplanter ensuite de manière analogue à une greffe hépatique.¹⁸

FIG 3 Algorithme de prise en charge pour l'échinococcose alvéolaire (EA)

ABZ: albendazole.



(Adaptée de réf.⁷).

Traitements percutanés et endoscopiques

En cas de surinfection de lésions d'EA, le drainage percutané est une approche validée et peut être une étape avant la résection de la lésion. Des approches par cholangiopancréatographie rétrograde (ERCP) pour le traitement des complications biliaires, notamment les sténoses des VB et les cholangites, sont également possibles.^{7,19} L'ablation par radiofréquence a été utilisée par une équipe chinoise pour des lésions de petite taille chez 45 patients, avec un taux de récurrence à deux ans de 13% et pas de complications majeures, et ce sans traitement antiparasitaire. Davantage d'études sont nécessaires, mais cette approche pourrait représenter une option thérapeutique pour les patients inopérables.²⁰

Thérapie antiparasitaire

Les benzimidazoles, et surtout l'albendazole (ABZ), sont le traitement de choix pour l'EA. L'ABZ est administré par voie orale à une dose de 10-15 mg/kg/j répartie en deux prises (chez l'adulte, en général 400 mg 2x/jour), à prendre avec un repas gras pour faciliter l'absorption. La durée du traitement est de deux ans après une résection R0 et au long cours pour les lésions non opérables. L'ABZ est généralement bien toléré mais peut causer une toxicité hépatique et hématologique. La formule sanguine complète et les tests hépatiques sont donc à surveiller deux semaines après l'introduction du traitement, puis tous les mois durant la première année de traitement et ensuite tous les trois mois. Une contraception est fortement recommandée chez la femme en âge de procréer en raison du haut risque de tératogénicité. Le métabolisme de l'ABZ varie entre les individus: un dosage des taux d'ABZ sulfoxyde, métabolite actif de l'ABZ, permet d'ajuster le dosage et d'assurer l'efficacité du traitement tout en limitant la toxicité: il est réalisé un mois après le début du traitement. En cas de toxicité de l'ABZ, l'alternative est le mébendazole.^{2,3,7}

SUIVI

Pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de résection complète associée à deux ans de traitement antiparasitaire, l'ABZ pourra être stoppé si l'imagerie hépatique (US, CT ou IRM) ne montre pas de signes de récurrence et si les sérologies (Em2, Em18) sont négatives. Un suivi est ensuite recommandé durant dix ans de manière annuelle avec la réalisation d'une imagerie hépatique et de sérologies. Le suivi peut être plus rapproché en cas d'immunosuppression.

Pour les patients qui n'ont pas pu être opérés (ou dont la résection n'était pas complète), un suivi semestriel des sérologies (Em2, Em18) et de l'imagerie hépatique doit être effectué, tout en maintenant le traitement d'ABZ. Dans certains cas, on observe une excellente réponse à l'ABZ, qui a alors un effet parasiticide et non pas uniquement parasitostatique. En cas de négativation des sérologies un PET/CT peut être réalisé afin d'évaluer la présence de signes d'activité parasitaire. Le PET/CT devra comprendre une acquisition tardive à trois heures post injection du ¹⁸F-FDG afin d'exclure toute activité métabolique résiduelle.^{21,22} En cas de sérologies négatives durant deux ans avec un PET/CT négatif à deux reprises, l'ABZ pourra être stoppé, avec par la suite un suivi

semestriel puis annuel par sérologie et imagerie pendant dix ans.⁷

PRÉVENTION ET DÉPISTAGE

La prévention de la transmission de l'EA à l'être humain implique une intervention à plusieurs niveaux. Tout d'abord, un déparasitage de l'hôte définitif, par l'emploi de vermifuge chez les animaux domestiques et d'appâts pour les renards, est une étape importante mais qui nécessite des moyens importants. Ensuite, au niveau individuel, il est recommandé d'éviter le contact direct avec les renards et de protéger les potagers. Le lavage et la cuisson des aliments issus de la cueillette ou du potager sont recommandés. À noter que les œufs d'*E. multilocularis* résistent à la congélation à -20 °C.^{2,3}

À l'heure actuelle, il n'existe pas de stratégie de dépistage à l'échelle populationnelle. Dans les zones endémiques et en cas de comportements à risque, un dépistage par US hépatique ou sérologie peut être conseillé, surtout en cas d'immunosuppression. Enfin, en raison de susceptibilités individuelles, avec une possible composante génétique et une similitude des habitudes et lieux de vie, il est recommandé lors du diagnostic d'une échinococcose de dépister la famille proche.^{2,3,7}

CONCLUSION

L'EA est une infection dont la prévalence est en augmentation en Suisse. Elle doit être évoquée dans le diagnostic différentiel de toute masse hépatique d'allure tumorale. Les personnes à risque devraient également être informées et éventuellement dépistées, un diagnostic précoce étant la meilleure façon de bénéficier d'un traitement curatif.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID

E. Gauthiez: <https://orcid.org/0000-0002-8634-9515>

E. Uldry: <https://orcid.org/0000-0002-2493-0750>

A. T. Coste: <https://orcid.org/0000-0001-9481-9778>

J. Prior: <https://orcid.org/0000-0003-1429-1374>

M. Cavassini: <https://orcid.org/0000-0003-0933-7833>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'échinococcose alvéolaire (EA) est une infection dont la prévalence est en augmentation en Suisse.
- L'EA doit être évoquée devant toute masse hépatique d'allure tumorale.
- Le diagnostic de l'EA repose surtout sur l'imagerie associée à la sérologie, en prenant en compte les données cliniques et épidémiologiques.
- La chirurgie avec résection complète (résection en marges saines d'au minimum 1 mm (R0)) associée à deux ans de traitement antiparasitaire est le seul traitement curatif.

- 1 Center for Disease Control and Prevention. DPDx. Echinococcosis [En ligne]. 2019. (Cité le 21 janvier 2023). Disponible sur: www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/index.html
- 2 **Chappuis F. [Echinococcosis: the threat of the urban fox]. *Rev Med Suisse*. 2012 May 9;8(340):989-90, 992-3.
- 3 **Bresson-Hadni S, Spahr L, Chappuis F. Hepatic Alveolar Echinococcosis. *Semin Liver Dis*. 2021 Aug;41(3):393-408.
- 4 Schweiger A, Ammann RW, Candinas D, et al. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2007 Jun;13(6):878-82.
- 5 Conraths FJ, Probst C, Possenti A, et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLOS Negl Trop Dis*. 2017 Jul;11(7):e0005801.
- 6 *Chauchet A, Grenouillet F, Knapp J, et al. Increased incidence and characteristics of alveolar echinococcosis in patients with immunosuppression-associated conditions. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59(8):1095-104.
- 7 **Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Feb 13;32(2):e00075-18.
- 8 **Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010 Apr;114(1):1-16.
- 9 Reuter S, Seitz HM, Kern P, Jungghans T. Extrahepatic alveolar echinococcosis without liver involvement: a rare manifestation. *Infection*. 2000 May-Jun;28(3):187-92.
- 10 *Autier B, Gottstein B, Millon L, et al. Alveolar echinococcosis in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Dec 15;S1198-743X(22)00630-9.
- 11 Sadjjadi SM, Sedaghat F, Hosseini SV, Sarkari B. Serum antigen and antibody detection in echinococcosis: application in serodiagnosis of human hydatidosis. *Korean J Parasitol*. 2009 Jun;47(2):153-7.
- 12 Gottstein B, Lachenmayer A, Beldi G, et al. Diagnostic and follow-up performance of serological tests for different forms/courses of alveolar echinococcosis. *Food Waterborne Parasitol*. 2019 May 8;16:e00055.
- 13 Müller N, Frei E, Nuñez S, Gottstein B. Improved serodiagnosis of alveolar echinococcosis of humans using an in vitro-produced Echinococcus multilocularis antigen. *Parasitology*. 2007 Jun;134(Pt 6):879-88.
- 14 Schweiger A, Grimm F, Tanner I, et al. Serological diagnosis of echinococcosis: the diagnostic potential of native antigens. *Infection*. 2012 Apr;40(2):139-52.
- 15 Knapp J, Lallemand S, Monnier F, et al. Real-time multiplex PCR for human echinococcosis and differential diagnosis. *Parasite*. 2023;30:3. DOI: 10.1051/parasite/2023003.
- 16 Torgerson PR, Schweiger A, Deplazes P, et al. Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. *J Hepatol*. 2008 Jul;49(1):72-7.
- 17 Bresson-Hadni S, Koch S, Miguet JP, et al. Indications and results of liver transplantation for Echinococcus alveolar infection: an overview. *Langenbecks Arch Surg*. 2003 Sep;388(4):231-8. DOI: 10.1007/s00423-003-0394-2.
- 18 Wen H, Dong JH, Zhang JH, et al. Ex vivo liver resection followed by autotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Sep;124(18):2813-7.
- 19 *Piarroux M, Piarroux R, Giorgi R, et al. Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France from 1982 to 2007: results of a survey in 387 patients. *J Hepatol*. 2011 Nov;55(5):1025-33.
- 20 Deng X, Wang JJ, Wang ZX, et al. Effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic alveolar echinococcosis. *BMC Med Imaging*. 2022 Feb 12;22(1):27.
- 21 *Caoduro C, Porot C, Vuitton DA, et al. The role of delayed 18F-FDG PET imaging in the follow-up of patients with alveolar echinococcosis. *J Nucl Med*. 2013 Mar;54(3):358-63.
- 22 Husmann L, Deibel A, Skawran S, et al. Follow-up PET/CT of alveolar echinococcosis: Comparison of metabolic activity and immunodiagnostic testing. *PLoS One*. 2022 Jun 29;17(6):e0270695.

* à lire

** à lire absolument