

Nouveautés dans la prise en charge de l'échinococcose alvéolaire

Dr GAËTAN-ROMAIN JOLIAT^a, Dr DIDIER ROULIN^a, Dr ISMAIL LABGAA^a, Dre EMILIE ULDRY^a,
Pr NICOLAS DEMARTINES^a, Pr NERMIN HALKIC^a et Dr EMMANUEL MELLOUL^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 1192-5 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.831.1192

L'échinococcose alvéolaire est une parasitose endémique en Suisse. Cette pathologie touche principalement le foie et se développe telle une tumeur maligne, par sa propension à envahir le parenchyme hépatique et par sa capacité à développer des lésions à distance par voie hémotogène. Le traitement repose sur une exérèse chirurgicale complète couplée à un traitement d'albendazole. Récemment, des techniques de résection hépatique ex vivo avec auto-transplantation ont montré leur faisabilité en cas d'échinococcose alvéolaire avancée. De plus, de nouveaux marqueurs, comme le programmed death-ligand 1 (PD-L1), protéine jouant un rôle dans l'immunomodulation, ont montré leur potentiel impact pour le traitement et le suivi des patients atteints d'échinococcose alvéolaire.

Novelties on the management of alveolar echinococcosis

Alveolar echinococcosis is an endemic parasitosis in Switzerland. This pathology mainly infects the liver and develops similarly as a malignant tumor with its ability to spread into the hepatic parenchyma and its capacity of developing distant lesions via hematogenous dissemination. Treatment is based on complete surgical resection coupled with albendazole treatment. Recently, ex vivo liver resections with auto-transplantation have been shown to be feasible in case of end-stage alveolar echinococcosis. Moreover, new biomarkers such as programmed death-ligand 1 (PD-L1), a protein with immunomodulation property, have shown their potential impact on the treatment and follow-up of patients with alveolar echinococcosis.

INTRODUCTION

L'échinococcose alvéolaire est une parasitose due à *Echinococcus multilocularis*, un ver de la classe des cestodes et de la famille des taeniidae. Cette zoonose se conduit comme une tumeur maligne, tant au niveau hépatique par sa propension à envahir le parenchyme, qu'à distance par sa capacité à disséminer des foyers lésionnels par voie hémotogène dans différents organes. Si l'échinococcose alvéolaire n'est pas traitée, la mortalité à 10 ans s'élève autour des 90%.¹ Le traitement curatif de choix reste la chirurgie lorsqu'une résection complète de la lésion hépatique peut être réalisée.² Cet article fait le point sur l'état actuel, les dernières recommandations, les nouveautés et les questions en suspens par rapport à

l'épidémiologie, au diagnostic, à la prise en charge et au suivi de l'échinococcose alvéolaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE

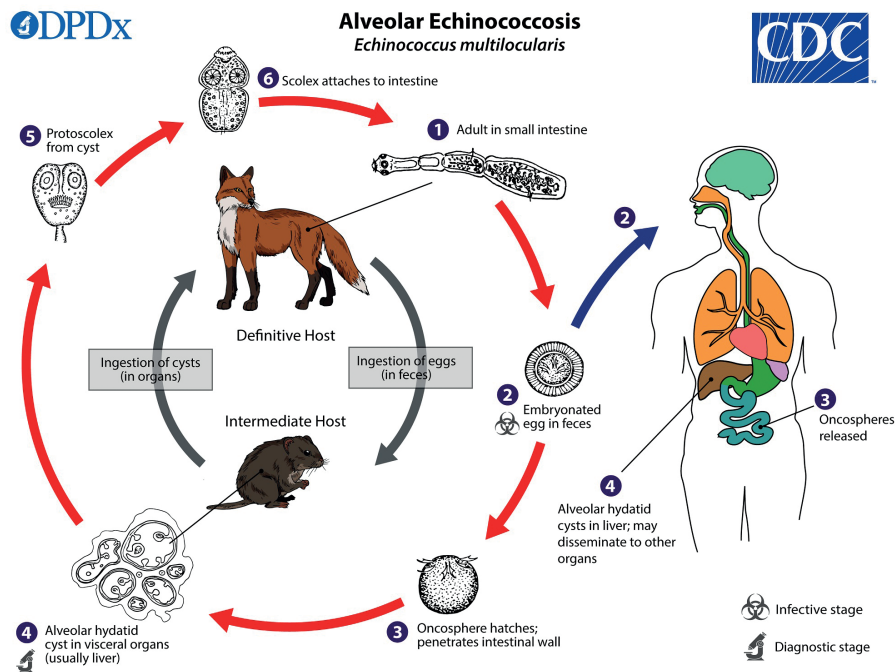
L'échinococcose alvéolaire touche seulement l'hémisphère nord, dont la majorité des cas provient de Chine.¹ En Europe, la Suisse, le sud de l'Allemagne, l'ouest de l'Autriche et l'est de la France sont des régions endémiques.¹ La **figure 1** résume le cycle parasitaire d'*Echinococcus multilocularis*. De plus, des cas d'échinococcose alvéolaire ont été décrits ces dernières années dans des pays qui n'en avaient jamais eu, comme par exemple les pays baltiques.³ Il a été montré que le nombre de renards contaminés par le parasite *Echinococcus multilocularis* a augmenté ces dernières années.⁴ Cette augmentation est, en partie, à l'origine de l'augmentation récente du nombre de cas d'échinococcose alvéolaire diagnostiqués chez l'homme. En Suisse, il a été montré que l'augmentation récente des cas d'échinococcose alvéolaire est principalement due à l'augmentation de renards porteurs d'*Echinococcus multilocularis*, qui sont estimés à 30-70% chez la population de renards du Plateau et du Jura.⁵ Le fait que la présence de renard ne se cantonne plus seulement en campagne, mais également dans des zones urbaines explique le développement de cas en milieu urbain et rural. En outre, l'échinococcose alvéolaire est de plus en plus diagnostiquée accidentellement lors d'un examen radiologique, comme un ultrason ou un scanner, effectué pour une autre raison. Ces diagnostics précoces augmentent les chances d'effectuer un traitement curatif chirurgical qui reste le choix préférentiel lorsque la résection complète de la lésion hépatique est possible.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose sur les dosages sérologiques et sur une imagerie par ultrason, scanner ou résonance magnétique. Le test sérodiagnostique de screening de première intention est un test ELISA ou une hémagglutination indirecte utilisant un antigène d'*Echinococcus granulosus*, responsable de l'échinococcose kystique hépatique (EKH), anciennement appelée kyste hydatique.¹ Ces tests ne permettent pas de différencier une échinococcose alvéolaire d'une EKH. Ils ont une bonne sensibilité, mais une spécificité limitée. Pour préciser le diagnostic, des tests ELISA spécifiques à *Echinococcus multilocularis*, utilisant l'antigène Em2 et l'antigène reEm18 sont en général réalisés.¹ Ces tests peuvent encore être complétés par un immunoblot qui permet d'augmenter encore la sensibilité diagnostique.¹ Les images radiologiques sont assez typiques

^a Service de chirurgie viscérale, Département de chirurgie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
gaetan.joliat@gmail.com | didier.roulin@chuv.ch | ismail.labgaa@chuv.ch
emilie.uldry@chuv.ch | demartines@chuv.ch | nermin.halkic@chuv.ch
emmanuel.melloul@chuv.ch

FIG 1 Cycle parasitaire d'*Echinococcus multilocularis*



(Source: Centers for Disease Control and Prevention – www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis).

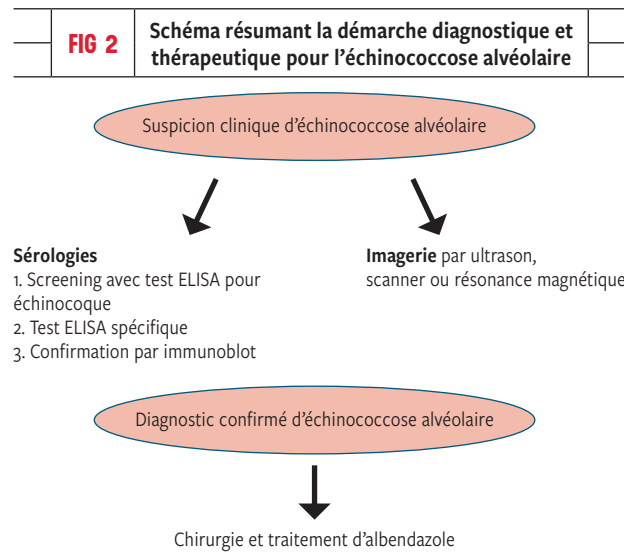
sur l'ultrason, le scanner ou la résonance magnétique. Sans rentrer dans les détails, des lésions hépatiques hétérogènes et irrégulières avec des calcifications en leur sein sont souvent pathognomoniques. Le PET-CT peut apporter des précisions quant à la viabilité – l'activité métabolique parasitaire – des lésions présentes. Le PET-CT au FDG (fluorodésoxyglucose) permet, notamment en cas de grande lésion calcifiée, de différencier une forme inactive (abortive) d'une lésion active. La biopsie percutanée n'est pas réalisée de manière routinière. Elle peut, cependant, être utile en cas d'images radiologiques atypiques ou de sérologies négatives. Une fois le diagnostic posé, un bilan d'extension avec un scanner thoracique et une IRM cérébrale est recommandé.¹

si le PET-CT ne retrouve pas d'activité métabolique au niveau hépatique et que le taux d'anticorps Em-18 est indétectable.⁸ Dans ce sens, une durée du traitement adjuvant d'albendazole à la carte peut être discutée chez des jeunes patients ayant eu une résection mineure avec de bonnes marges de sécurité, avec possible arrêt précoce (avant deux ans) du traitement d'albendazole en cas de sérologie et d'imagerie nucléaire négatives. Des résultats similaires par rapport à la discontinuation du traitement d'albendazole ont également été démontrés pour des patients inopérables.⁹ La **figure 2** synthétise la démarche diagnostique et thérapeutique en cas d'échinococcose alvéolaire.

PRISE EN CHARGE

La prise en charge de l'échinococcose alvéolaire hépatique est une résection hépatique avec marge de sécurité. La marge chirurgicale recommandée par l'OMS est de 2 cm, comme en chirurgie oncologique.⁶ Cette marge large a, cependant, été remise en question récemment et certaines études ont montré que même une marge de 1 mm pourrait être suffisante pour éviter le risque de récidive.⁷ Ces résultats doivent être confirmés, mais il est possible qu'une marge de sécurité plus petite soit tout aussi sûre en termes de récidive et de survie si un traitement adjuvant d'albendazole est réalisé.

Le traitement d'albendazole est recommandé après la chirurgie, pour une durée de 2 ans en cas de résection R0 et à plus long terme en cas de résection R1/R2 ou chez des patients inopérables. Une étude a même montré que l'arrêt de l'albendazole après résection chirurgicale pourrait se faire plus rapidement



Au niveau chirurgical, le but étant d'obtenir une résection en marge saine, des résections étendues sont parfois nécessaires. Une équipe chinoise, menée par le Pr Wen Hao, a démontré la faisabilité d'effectuer une hépatectomie ex vivo avec auto-transplantation dans des cas d'échinococcose alvéolaire très avancée. Dans une étude de cohorte prospective, 69 patients avec échinococcose alvéolaire hépatique avancée ont bénéficié d'une résection hépatique ex vivo avec auto-transplantation.¹⁰ Aucun patient n'est décédé pendant l'opération et la durée médiane d'opération était de 16 heures (écart interquartile 8-24 heures). La mortalité à 30 jours était de 7,2% (5/69 patients) et le taux de complications majeures s'élevait à 10 patients sur 69, avec une durée moyenne de séjour de 34,5 jours. Après un suivi médian de 22,5 mois, aucune récurrence n'a été retrouvée. Cette technique reste bien sûr réservée à des équipes expertes dans ce domaine. Pour des cas particuliers d'échinococcose alvéolaire à un stade avancé, la transplantation hépatique combinée à un traitement d'albendazole peut être discutée,¹¹ mais les indications pour une allotransplantation en Europe ont drastiquement diminué ces dernières années, au vu de la pénurie d'organes, de la mortalité relative, du risque de récurrence, de la nécessité d'un traitement immunosuppresseur et de résultats à long terme mitigés, par rapport aux bons résultats d'un traitement médicamenteux et endoscopique si nécessaire.¹²

Au vu de la capacité immunomodulatrice d'*Echinococcus multilocularis*, de potentiels futurs traitements d'immunothérapie qui pourraient compléter les traitements anti-infectieux sont en cours d'évaluation, tels que, entre autres, FoxP3 ou PD-1/PD-L1.⁴

SUIVI ET RÉCIDIVE

Le PET-CT a démontré ces dernières années son rôle dans le suivi de l'échinococcose alvéolaire. Plusieurs équipes utilisent le PET-CT pour évaluer la présence résiduelle d'échinococcose alvéolaire active. Dans les cas d'échinococcose alvéolaire inopérable et chez les patients opérés, le PET-CT au FDG permet de définir la durée du traitement de benzimidazole en fonction de l'activité métabolique.⁸ En cas d'absence d'activité métabolique sur le PET-CT et un taux indétectable d'anticorps anti-Em18, le traitement d'albendazole peut être arrêté sans risque augmenté de récurrence.^{8,13}

Des données précliniques sur la souris ont récemment montré que la voie de signalisation de PD-1/PD-L1, régulatrice et modulatrice du système immunitaire, jouait un rôle dans la réponse immunitaire de l'hôte, en cas d'échinococcose alvéolaire. Il a notamment été montré que le blocage de PD-1/PD-L1 permettait de contrôler et diminuer la prolifération de l'échinococcose alvéolaire dans des modèles murins.¹⁴ Chez l'homme, il a été démontré que l'expression de PD-L1 dans le sérum chutait rapidement après la chirurgie et pourrait servir dans le suivi des patients opérés pour une échinococcose alvéolaire.¹⁵

Suite aux résultats mentionnés ci-dessus, notre équipe a cherché à analyser s'il existait un lien entre l'expression de PD-L1 sur les pièces de résection hépatique pour échinococcose alvéolaire et le risque de récurrence. Pour cela, une étude case-match a été réalisée avec 8 patients ayant présenté une récurrence qui ont été matchés avec 16 patients sans récurrence.¹⁶ Nous avons pu démontrer que PD-L1 était surexprimé chez les patients avec récurrence. De plus, les patients avec une expression de PD-L1 < 1% avaient une meilleure médiane de survie sans maladie comparés à ceux avec expression de PD-L1 ≥ 1% (120 mois, IC 95%: 104-135 versus 74 mois, IC 95%: 44-104; p = 0,05). Ces résultats prometteurs suggèrent l'importance de PD-L1 dans la réponse de l'hôte en cas d'échinococcose alvéolaire chez l'homme et ouvrent potentiellement la voie au test de médicaments contre PD-L1 (anti-PD-L1) pour diminuer le risque de récurrence.

SWISS ECHINOCOCCOSIS NETWORK

Depuis octobre 2020, un réseau multidisciplinaire intitulé *Swiss Echinococcosis Network* a été créé. Ce groupe, visant à couvrir l'ensemble de la Suisse, se réunit régulièrement par vidéoconférence (6 réunions ont déjà été réalisées) afin de discuter de la prise en charge de cas complexes et de développer un projet de guidelines de prise en charge. Ce groupe devrait permettre à l'avenir de créer des synergies afin d'uniformiser la prise en charge de l'échinococcose alvéolaire en Suisse, de développer des projets de recherche communs et de faciliter la création d'un registre national.

CONCLUSION

L'échinococcose alvéolaire est une maladie endémique en Suisse qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Le traitement curatif reste la résection chirurgicale complète de la lésion hépatique couplée à un traitement d'albendazole. De nouveaux marqueurs, tels que PD-L1, ont été récemment investigués et pourraient permettre, dans le futur, d'adapter le traitement ou le suivi des patients atteints d'échinococcose alvéolaire.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'échinococcose alvéolaire est endémique en Suisse.
- Le traitement curatif associe une résection hépatique avec un traitement d'albendazole.
- La voie de signalisation de PD-1/PD-L1 joue un rôle dans la réponse de l'hôte à l'infection.

1 **Bresson-Hadni S, Spahr L, Chapuis F. Hepatic Alveolar Echinococcosis. *Semin Liver Dis.* 2021 Aug;41(3):393-408.

2 Joliat GR, Melloul E, Petermann D, et al. Outcomes After Liver Resection for

Hepatic Alveolar Echinococcosis: A Single-Center Cohort Study. *World J Surg.* 2015 Oct;39(10):2529-34.

3 Vuitton DA, Demonmerot F, Knapp J, et al. Clinical epidemiology of human AE

in Europe. *Vet Parasitol.* 2015 Oct 30;213(3-4):110-20.

4 **Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev.* 2019

Mar 20;32(2):e00075-18.

5 Combes B, Comte S, Raton V, et al. Westward Spread of *Echinococcus multilocularis* in Foxes, France, 2005-2010. *Emerg Infect Dis.*

- 2012 Dec;18(12):2059-62.
- 6 *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.
- 7 Hillenbrand A, Gruener B, Kratzer W, et al. Impact of Safe Distance on Long-Term Outcome After Surgical Therapy of Alveolar Echinococcosis. *World J Surg.* 2017 Apr;41(4):1012-8.
- 8 *Husmann L, Muehlethaler UJ, Grimm F, et al. PET/CT helps to determine treatment duration in patients with resected as well as inoperable alveolar echinococcosis. *Parasitol Int.* 2021 Aug;83:102356.
- 9 Deibel A, Stocker D, Meyer Zu Schwabedissen C, et al. Evaluation of a structured treatment discontinuation in patients with inoperable alveolar echinococcosis on long-term benzimidazole therapy: A retrospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022 Jan;16(1):e0010146.
- 10 **Aji T, Dong JH, Shao YM, et al. Ex vivo liver resection and autotransplantation as alternative to allotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis. *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1037-46.
- 11 Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JP, et al. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45-case European collaborative report. *Transplantation.* 2003 Mar 27;75(6):856-63.
- 12 Beldi G, Vuitton D, Lachenmayer A, et al. Is ex vivo liver resection and autotransplantation a valid alternative treatment for end-stage hepatic alveolar echinococcosis in Europe? *J Hepatol.* 2019 May;70(5):1030-1.
- 13 Ammann RW, Stumpe KDM, Grimm F, et al. Outcome after Discontinuing Long-Term Benzimidazole Treatment in 11 Patients with Non-resectable Alveolar Echinococcosis with Negative FDG-PET/CT and Anti-Em1/3-10 Serology. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 Sep 21;9(9):e0003964.
- 14 *Wang J, Jebbawi F, Bellanger AP, et al. Immunotherapy of alveolar echinococcosis via PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade in mice. *Parasite Immunol.* 2018 Dec;40(12):e12596.
- 15 *Bellanger AP, Wang J, Gbaguidi-Haore H, et al. Investigating new serological and tissue markers for the follow-up of patients operated for alveolar echinococcosis. *Parasite Immunol.* 2021 Jun;43(6):e12827.
- 16 *Joliat GR, Martins-Filho SN, Haefliger S, et al. Programmed death-ligand1 is a determinant of recurrence in alveolar echinococcosis. *Int J Infect Dis.* 2023 Apr;129:285-8.

* à lire

** à lire absolument