



Echinococcose alvéolaire : actualités 2016

Alveolar echinococcosis: update 2016

Solange Bresson-Hadni¹, Dominique Angèle Vuitton²

Centre National de Référence pour l'Echinococcose Alvéolaire et Centre Collaborateur de l'OMS pour la Prévention et le Traitement des Echinococcoses Humaines

1. Laboratoire de Parasitologie CHRU Jean Minjot, Besançon

2. Université de Bourgogne/Franche-Comté

dr.bresson.hadni@wanadoo.fr

Résumé

L'échinococcose alvéolaire (EA) est une cestodose larvaire rare, due au développement dans le foie de la larve d'*Echinococcus multilocularis*. Sa progression s'apparente à celle d'un cancer à marche lente. En France, les caractéristiques épidémiologiques de l'EA se sont modifiées récemment. Les foyers endémiques restent localisés à l'Est et au Centre du Territoire, mais la limite occidentale de la zone d'endémie française dépasse désormais Paris et concerne également les zones urbaines. Le registre français des cas indique par ailleurs une augmentation de l'incidence annuelle. Elle est probablement surtout la conséquence d'une amélioration significative des techniques de diagnostic, en particulier de l'échographie, examen de première ligne pour le diagnostic de cette affection. Le développement de thérapeutiques immunosuppressives (chimiothérapie, biothérapie) pour diverses pathologies peut fournir une deuxième explication, avec l'observation croissante de cas d'EA découverts en situation d'immunosuppression. La maladie est repérée plus tôt dans son cours évolutif, très souvent à un stade asymptomatique. L'ictère qui, par le passé, révélait l'EA dans la moitié des cas, n'est aujourd'hui que très rarement présent au diagnostic. La chirurgie est restée jusqu'à la fin des années 1980, la seule et unique solution pour son traitement, souvent palliatif. Des options complémentaires, ou distinctes, sont apparues au cours de ces trente dernières années : administration d'albendazole exerçant un effet parasitostatique, radiologie interventionnelle, transplantation hépatique en cas d'EA évoluées. Toutes ces acquisitions, associées à un diagnostic généralement plus précoce, aux progrès des techniques d'imagerie et de la chirurgie hépatobiliaire ainsi qu'à une approche multidisciplinaire de cette prise en charge, ont permis d'améliorer considérablement le pronostic.

Mots-clés

Echinococcose alvéolaire ; *Echinococcus multilocularis* ; Parasitose hépatique ; Benzimidazolés ; Albendazole ; Chirurgie ; Radiologie interventionnelle

Abstract

Alveolar echinococcosis (AE) is a rare larval cestodosis infestation caused by the intra-hepatic development of Echinococcus multilocularis larva. Its progression in the liver is similar to a slow-growing cancer. Recently in France, the epidemiological characteristics of AE evolved. The endemic areas are still located in the East and in the Center of the territory, but the western limit of the French endemic zone now extends beyond Paris and includes other urban areas. The French Registry also indicates an increase of the annual incidence rate. Above all, this phenomenon is probably due to the major improvement of the diagnostic techniques – especially liver ultrasound exam, that proved to be the first line exam to diagnose this parasitic disease. This could also be explained by the development of immunosuppressive therapeutics like chemotherapy or biotherapy to treat various pathological conditions, which is linked with the growing observation of AE discovered in immunosuppressive situations. Today, the disease is detected earlier in its course, most of the time at an asymptomatic stage. By the past, jaundice, which usually reflect an advanced disease was the revealing symptom in half of the cases; it is now very rarely present at the time of diagnosis. Until the 1980s, surgery remained the only solution for its treatment – which was often part of a palliative care. Additional or alternative options appeared during the last 30 years: administration of albendazole having a parasitostatic effect, interventional radiology, liver transplantation in case



of advanced AE. All these acquisitions, combined with an earlier diagnosis, the progress in imagery technology and in hepatobiliary surgery, and a multidisciplinary approach of the patient's care, contributed to improve significantly AE prognosis.

Keywords

Alveolar echinococcosis; *Echinococcus multilocularis*; Liver parasitosis; Benzimidazoles; Albendazole; Surgery; Interventional radiology

Introduction

L'échinococcose alvéolaire (EA) est une parasitose classiquement grave, rare en France. Elle est due au développement intra-hépatique de la larve du taenia *Echinococcus multilocularis* (*E.m*), proche parent d'*Echinococcus granulosus*, agent du kyste hydatique. Alors que les formes adultes de ces deux échinocoques sont très semblables, ces deux maladies diffèrent considérablement dans leur présentation clinique, leurs modalités évolutives et leur pronostic : l'échinococcose kystique, dénomination actuellement préconisée par l'OMS pour désigner le kyste hydatique, est volontiers comparée à une tumeur bénigne du foie, l'EA se comporte par contre comme une tumeur maligne, d'évolution très lente. Les lésions d'EA humaine sont remarquables par l'intensité de la réaction granulomateuse péri-parasitaire, témoin d'une réaction immunitaire cellulaire T-dépendante. Cette réaction est en particulier responsable de l'activation de la fibrogenèse, arme à double tranchant qui, d'une part, tente de limiter l'extension parasitaire, mais d'autre part, contribue aux complications obstructives de l'affection [1, 2]. Ces particularités font de l'échinococcose alvéolaire non seulement une maladie parasitaire, mais aussi un modèle de granulomatose et de fibrose hépatique irréversible [3].

Épidémiologie, et moyens diagnostiques

Une vieille histoire... qui s'accélère

Identifiée pour la première fois en Allemagne du sud dans les années 1850, d'abord considérée comme une forme étrange de cancer, puis rapidement correctement attribuée à un parasite, l'échinococcose alvéolaire (EA) a été diagnostiquée pour la première fois chez un patient français en Haute-Savoie en 1890 [4]. Depuis le début du 20^e siècle, le nombre des cas français a rapidement augmenté, en particulier en Franche-Comté. Le CHU de Besançon est centre Collaborateur de l'OMS depuis 1995 et Centre National de Référence depuis 2012. Depuis 1982, les cas français sont systématiquement recueillis dans un registre par l'équipe bisontine, avec la participation d'un réseau d'hôpitaux, universitaires ou non, situés en zone d'endémie, le réseau FrancEchino ; il est donc possible de suivre la progression des diagnostics [5]. De quelques dizaines de cas depuis le début du siècle et jusqu'en 1980, le nombre de cas est passé à quelques centaines entre 1980 et 2000, en moyenne une quinzaine de cas par an [6-8]. Même si la maladie reste rare, cela justifie encore plus l'intérêt des équipes régionales.

L'augmentation des cas au début des années 1980, conséquence des progrès diagnostiques

Il est vraisemblable que l'augmentation du nombre de cas observée à partir des années 1980 (Fig. 1) avec actuellement, en moyenne une trentaine de nouveaux cas par an, ait été surtout la conséquence d'une amélioration significative des techniques de diagnostic. L'introduction de l'échographie dans les années 1970 a totalement modifié les conditions du diagnostic (Fig. 2) qui n'était auparavant fait que devant des symptômes traduisant une maladie déjà très évoluée, ou par hasard lors d'interventions chirurgicales...à condition que le chirurgien y pense, et ne classe pas sa découverte comme un cancer (Fig. 3 A-B). La mise à disposition d'une sérologie spécifique a également contribué à une identification correcte des cas. L'introduction successive du scanner et de l'Imagerie en Résonance Magnétique (IRM) ont encore amélioré les performances diagnostiques, et surtout l'évaluation des possibilités opératoires et un diagnostic simplifié des complications biliaires (Fig. 4 A-B). Cet arsenal d'imagerie ainsi que des sérologies de bonne qualité sont en place depuis le milieu des années 1980 [8].

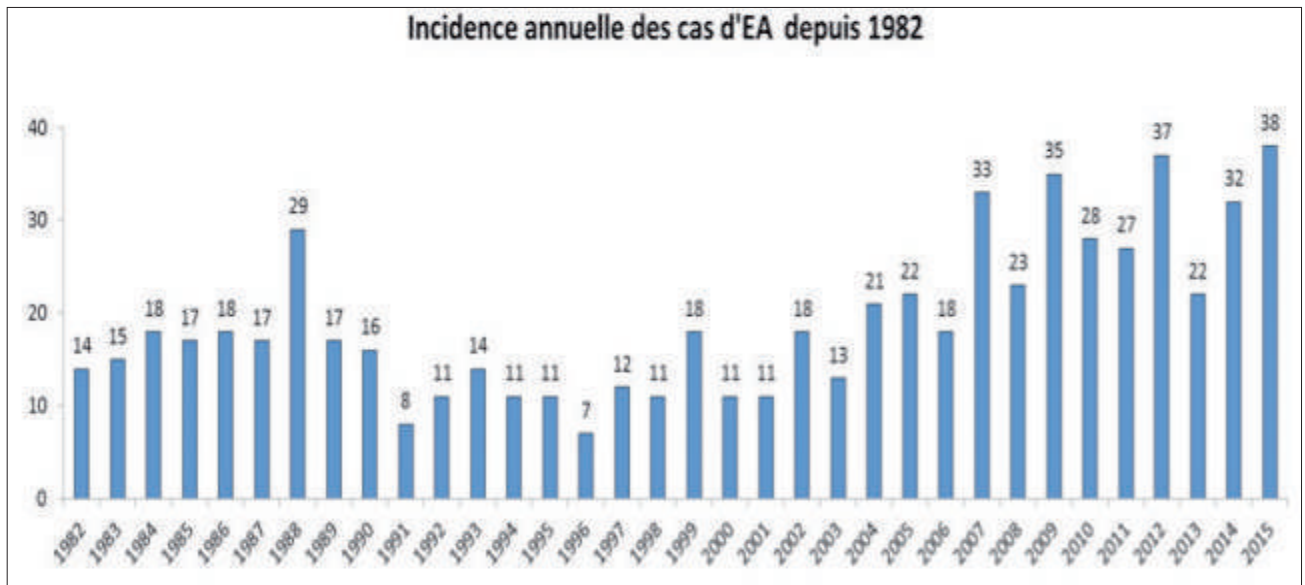


Figure 1

Evolution de l'incidence de l'échinococcose alvéolaire en France de 1982 à 2015 (réalisation : Florent Demonmerot, CNR Echinococcose Alvéolaire, laboratoire de Parasitologie, CHRU de Besançon).



Figure 2

Aspect échographique habituel de l'échinococcose alvéolaire hépatique : processus expansif pseudonéoplasique, de contours irréguliers, mal définis, d'échostructure hétérogène, associant des plages hyperéchogènes (tissu fibroparasitaire) contenant des calcifications et une plage de nécrose trans-sonore pseudoliquidienne.

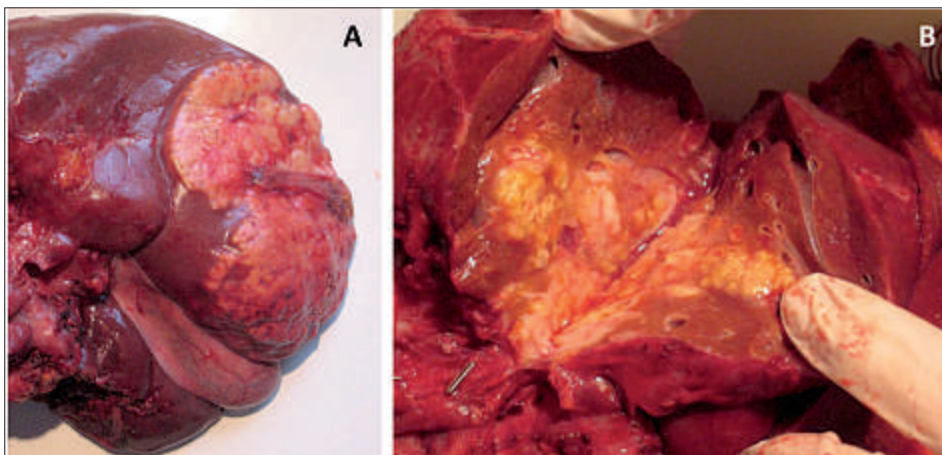


Figure 3 A-B

Aspects macroscopiques des lésions d'échinococcose alvéolaire.

A : en surface : placard blanc nacré de consistance pierreuse, pseudonéoplasique.

B : à la coupe : multiples alvéoles parasitaires.

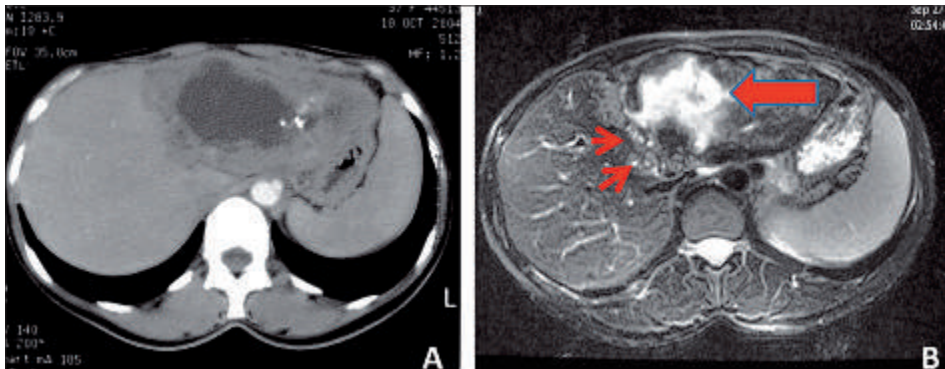


Figure 4 A-B

Aspects radiologiques d'une vaste lésion d'échinococcose alvéolaire du lobe hépatique gauche. A : la tomodensitométrie montre un aspect typique avec cavité centro-parasitaire, foyer de calcifications, zone périphérique non rehaussée par le produit de contraste, aux contours irréguliers.

B : Imagerie par résonance magnétique nucléaire. En pondération T2, visualisation de la plage de nécrose centrale en franc hyper-signal (large flèche). En périphérie de la lésion, on repère les multiples vésicules parasitaires hyper-T2, réalisant un aspect en « grappes de raisin », pathognomonique de l'échinococcose alvéolaire (flèches fines).

Progression et émergence des cas d'échinococcose alvéolaire en Europe au 21^e siècle, conséquence de modifications environnementales et comportementales

Ces progrès diagnostiques, cependant, n'expliquent pas le doublement des cas diagnostiqués annuellement depuis 2000, en France (Fig. 1), mais aussi dans les pays voisins comme l'Allemagne, la Suisse ou l'Autriche. Alors qu'on avait prédit la disparition progressive de l'EA, en raison des bouleversements survenus dans le monde agricole, le plus touché alors, et de l'augmentation des conditions d'hygiène générale, il semble bien en effet qu'on assiste à une ré-émergence de cas, à laquelle on peut trouver plusieurs explications [8]. Les premières tiennent au fonctionnement du cycle parasitaire (Fig. 5), qui nécessite un hôte définitif, le renard, qui héberge les vers adultes d'*Echinococcus multilocularis* dans son intestin, et va en disséminer les œufs par ses crottes, et un hôte intermédiaire, le rongeur (surtout des campagnols) qui, en hébergeant la larve du parasite dans son foie, fait la même maladie que l'homme, et va contaminer le renard qui le mangera [2]. L'extinction de la rage par la vaccination, mais aussi

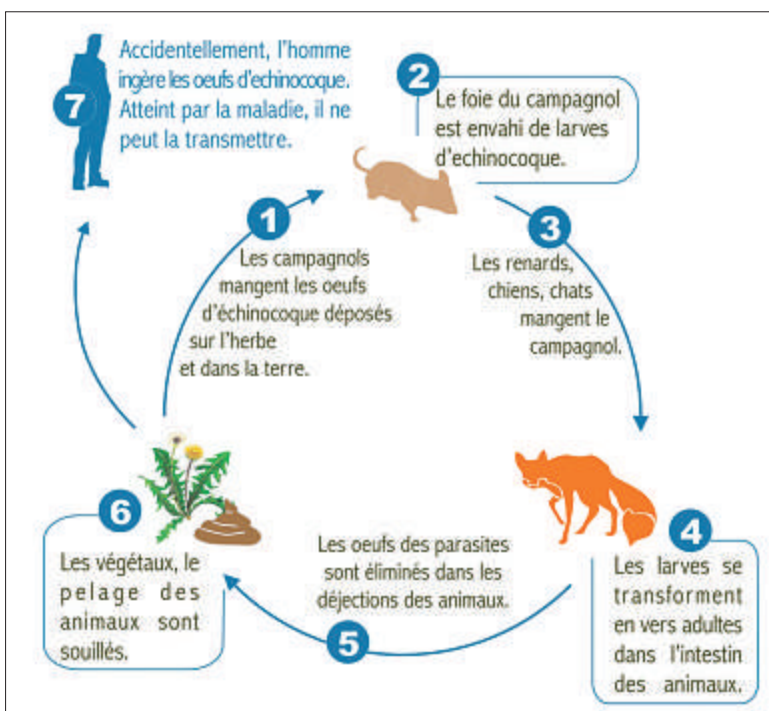


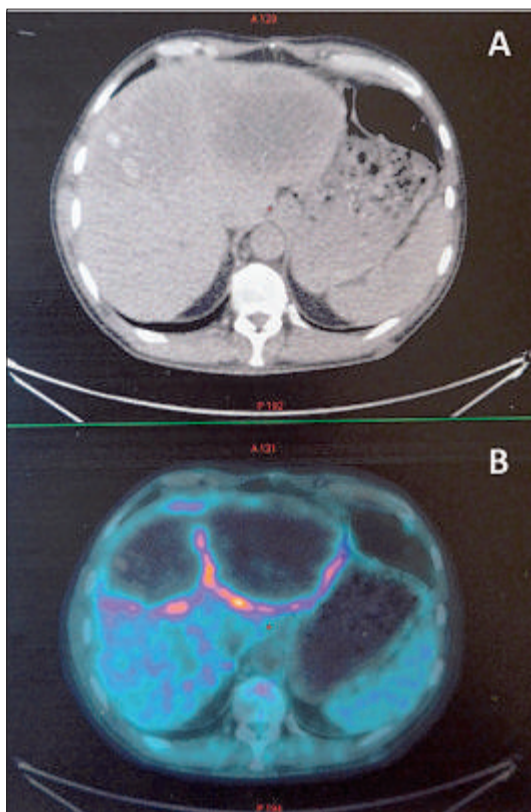
Figure 5
Le cycle parasitaire d'*Echinococcus multilocularis* et les circonstances de contamination de l'homme, hôte intermédiaire accidentel
(Réalisation : Sophie Muraccioli, cellule de communication du CHRU de Besançon)



d'autres causes environnementales et comportementales humaines, ont contribué à la multiplication (environ par 5) des populations de renards, possiblement contaminés, et aussi à leur migration et à leur installation dans nos villes. Ces renards sont infectés par le parasite dans des zones qui ne l'étaient pas auparavant, en France où les limites géographiques sont désormais très étendues, puisqu'elles atteignent les rivages atlantiques, et où de nombreuses villes (dont la banlieue parisienne) sont sites de résidence de renards infectés [9], mais aussi dans presque tous les pays d'Europe [8]. Depuis 2000, la présence de renards contaminés a été signalée dans les pays scandinaves ; des cas humains ont été déclarés dans toute l'Europe centrale. On assiste à une émergence considérable de cas dans les pays baltes, et à une « urbanisation » des renards infectés. Entre autres modifications environnementales, les conséquences de la politique agricole commune européenne, avec les destructions des haies, le passage au « tout élevage » dans les zones de moyenne montagne, ont contribué à des proliférations cycliques de rongeurs, augmentant de ce fait le « réservoir » de parasites susceptibles d'infecter les renards [7, 10, 11] ; de nouveaux hôtes intermédiaires sont aussi observés (comme le ragondin) mais aussi les primates des zoos [8, 12] ! Pour la Chine qui constitue le plus important foyer au monde d'EA, ce sont à la fois les progrès des techniques diagnostiques et des modifications environnementales (déforestation, privatisation des pâturages communaux...) qui sont responsables de l'émergence des cas humains d'EA [7, 13-16].

Progression et émergence des cas d'échinococcose alvéolaire en Europe au 21^e siècle, conséquence inattendue des progrès thérapeutiques médicaux !

Parallèlement à ces modifications de fonctionnement du cycle parasites, la deuxième explication à l'augmentation des cas d'EA depuis 2000 a sa base dans l'immunité contre le parasite. Si la maladie est si rare, alors que les possibilités de contamination dans les zones géographiques où le parasite est présent (zones dites « d'endémie ») sont grandes, c'est parce que les défenses immunitaires de l'espèce humaine contre le parasite (contrairement à certains rongeurs, hôtes dans la nature) sont très puissantes [17, 18]. On pourrait dire que les patients atteints d'EA sont l'exception qui confirme la règle : ils ont, pour des raisons génétiques, ou à la faveur d'une baisse momentanée de leurs défenses, une tolérance vis-à-vis du parasite qui lui permet de s'installer dans leur foie et d'y progresser lentement [19]. Le suivi des patients transplantés en raison de leur EA a appris aux médecins combien le traitement immunosuppresseur pouvait rendre « hyper-sensibles » les patients à la récurrence de la maladie après la greffe, quand des reliquats même infimes étaient présents [20]. Ces constatations ont entraîné une



diminution des indications de greffe (réservée maintenant à des cas très sélectionnés), et surtout ont conduit à l'indication impérative d'un traitement anti-parasitaire (albendazole) à ré-introduire immédiatement après la greffe [21, 22]. Les greffés du foie ne sont pas les seuls patients à recevoir un traitement immunosuppresseur : les traitements anti-rejet chez les patients greffés du rein, du cœur, les chimiothérapies anti-cancéreuses, ainsi que les traitements de plus en plus puissants contre les maladies inflammatoires chroniques, en particulier les biothérapies pour les MICI, peuvent aussi mettre les patients dans un état de fragilité vis-à-vis de l'échinococcose. C'est ainsi que l'on a vu augmenter le nombre de diagnostics d'EA chez des patients recevant ces médicaments, depuis le début des années 2000, où ils sont plus couramment utilisés [23]. Ces patients peuvent être diagnostiqués tôt, car ils bénéficient généralement d'un suivi régulier par les examens conventionnels d'imagerie, mais aussi, depuis 2003 à Besançon, de la Tomographie par Émission de Positons (TEP), utilisée pour le suivi des patients atteints de cancer, et qui est aussi positive quand les lésions d'EA

Figure 6 A-B

Étude en TEP-TDM d'une vaste lésion d'échinococcose alvéolaire occupant la partie gauche et médiane du foie.

A : aspect tomodensitométrique. Quelques calcifications périphériques.

B : TEP au 18-FDG mettant en évidence une activité hyper-métabolique au pourtour des lésions, reflet indirect de l'activité du métacestode.



sont actives [24]. C'est un nouveau challenge pour les médecins, comme cela est exposé plus loin. L'introduction de la TEP au [18F] fluoro-deoxyglucose (FDG) pour le suivi des patients atteints d'EA a été à l'origine de plusieurs travaux des équipes de radiologie et de médecine nucléaires du CHU de Besançon, visant à affiner les conditions de réalisation de la TEP pour cette indication particulière (acquisition 'retardée' des images, à 3 H, en plus de l'acquisition classique à 1 H) (Fig. 6 A-B) [25] et à préciser les relations entre TEP positive et structures parasitaires « alvéolaires » détectées en IRM [26].

Circonstances de diagnostic

La maladie est actuellement repérée plus tôt dans son cours évolutif

Actuellement, le diagnostic d'échinococcose alvéolaire est régulièrement porté plus précocement que par le passé (sensibilisation des praticiens exerçant en zone d'endémie, information des populations exposées, généralisation de l'échographie...). Les diagnostics fortuits sont beaucoup plus fréquents qu'il y a 30 ans : découverte de la maladie à l'occasion d'un bilan de santé sanguin indiquant une discrète anomalie des enzymes hépatiques, repérage d'un foyer parasitaire lors d'une échographie abdominale motivée pour un autre problème de santé... De ce fait, la moitié des patients est aujourd'hui asymptomatique au diagnostic [2, 5]. Il y a 30 ans, cette situation ne concernait que 20 % des patients [27]. En effet, la maladie était habituellement révélée par des symptômes cliniques. Dans la moitié des cas, il s'agissait d'un ictère traduisant habituellement une maladie déjà très avancée avec une gêne à l'écoulement de la bile. Aujourd'hui, un ictère n'est révélateur de la parasitose que dans 5 % des cas en Europe. Ce n'est pas le cas en Chine, où la situation diagnostique ressemble plutôt à ce qui était observé en France dans les années 1980 [28].

Les caractéristiques particulières de l'échinococcose alvéolaire en situation d'immunodépression

Les informations fournies par le registre français des cas d'EA qui attiraient l'attention, à partir du début des années 2000, sur une très nette augmentation de l'incidence de l'EA chez des patients immunodéprimés a permis à l'équipe bisontine d'analyser cette nouvelle situation dans ses différents aspects, diagnostiques et thérapeutiques. Une étude multicentrique rétrospective a permis d'étudier les particularités de l'EA diagnostiquée en situation d'immunodépression chez 50 patients pris en charge entre 1982 et 2012 (dont 42 entre 2002 et 2012) [23]. Parmi ces 50 patients, 5 étaient greffés (3: rein ; 1: cœur ; 1: moelle), 9 avaient une hémopathie, 14 présentaient une maladie inflammatoire chronique (dont 7 une polyarthrite rhumatoïde), 30 étaient pris en charge pour une affection cancéreuse, un patient avait un SIDA. Neuf patients cumulaient 2 situations d'immunosuppression. Des difficultés, en raison d'images hépatiques atypiques (dans plus de la moitié des cas) évoquant plus des abcès du foie ou des métastases de la maladie cancéreuse ont été source d'errance et de retard au diagnostic dans la moitié des cas. Cette difficulté était accentuée par la fréquente négativité de la sérologie parasitaire (20 % des patients) expliquée par ce contexte d'immunodépression. Deux examens sont apparus particulièrement utiles au diagnostic dans cette situation particulière : l'IRM d'une part, permettant de visualiser, au sein du nodule hépatique, des vésicules parasitaires typique d'EA (Fig. 4B), la recherche du génome du parasite à l'aide d'une sonde moléculaire spécifique (technique de Polymerase Chain Reaction, disponible dans le laboratoire de Parasitologie du CHU de Besançon) sur une partie du produit de ponction percutanée du nodule, d'autre part. L'évolution de la maladie parasitaire est accélérée chez ces patients immunodéficients : en effet, une imagerie antérieure réalisée 1 à 5 ans avant l'installation de cette situation d'immunodépression a pu être retrouvée et faire l'objet d'une relecture chez 15 patients : elle n'indiquait pas d'anomalies au niveau du foie. Un travail de sensibilisation a été mis en place auprès, non seulement des hépato-gastroentérologues et des radiologues, mais aussi de tous les praticiens en charge de ces pathologies associées à un traitement immunosuppresseur (cancérologues, hématologues, rhumatologues, internistes, infectiologues...).

Traitement

L'EA est une parasitose sévère, nécessitant une prise en charge thérapeutique adaptée. En effet, sans traitement spécifique, l'évolution est fatale chez 94 % des patients dans les 10 ans suivant le diagnostic.



Le pronostic de l'EA restait sombre jusqu'au début des années 1980, en raison, d'une part d'un diagnostic souvent trop tardif, rendant impossible une résection chirurgicale complète et, d'autre part, de l'absence de traitements médicamenteux efficaces. Ainsi, de 1960 à 1972, le risque de décès était de 70 % et 94 % à 5 et 10 ans [2]. Les études plus récentes, portant sur des patients pris en charge à partir des années 1980, ont indiqué une très nette amélioration de la survie. Ainsi, une étude suisse publiée en 2008 montre que pour un patient « type » de 54 ans, la diminution de survie passait de 18,2 ans pour les hommes et 21,3 ans pour les femmes en 1970, à 3,5 et 2,6 ans respectivement en 2005 [29]. Les données issues du registre français FrancEchino publiées peu après confirment cela : la survie à long terme est devenue quasiment identique à celle de la population générale [6]. Cette évolution est liée à des diagnostics plus précoces, à la mise à disposition de l'albendazole et du mébendazole, au progrès de la chirurgie hépato-biliaire, au développement des techniques de radiologie et/ou endoscopie interventionnelles. Ces progrès sont également le fruit d'une approche désormais multidisciplinaire, faisant intervenir hépato-gastroentérologues, infectiologues, parasitologues, spécialistes de l'imagerie, pharmacologues et chirurgiens autour de chaque dossier, pour le choix de la meilleure option thérapeutique [30]. La prise en charge de l'EA avait fait l'objet en 1996 de recommandations thérapeutiques issues des réflexions du Groupe de Travail Informel sur l'Echinococcose de l'OMS, réuni à Arc-et-Senans en 1992 puis à Al-Aïn en 1995 [21]. Elles ont été révisées, suite à une nouvelle réunion, à Besançon en 2007, de ce groupe de travail, sous l'égide de l'OMS, et ces recommandations font foi au plan mondial comme règles de bonne pratique thérapeutique [22].

Une classification clinique de l'EA a aussi été établie par le groupe de travail sur l'échinococcose de l'OMS, à l'initiative des équipes d'Ulm (Allemagne) et Besançon [31]. Elle s'inspire de la classification TNM utilisée en cancérologie. Cette classification PNM (P pour parasite, N pour neighbouring organs et M pour metastasis) permet une évaluation pronostique des patients au moment du diagnostic et le suivi des traitements mis en œuvre. Elle vise également à uniformiser la stratégie thérapeutique de l'EA dans les différents centres assurant la prise en charge de ces patients.

Un dénominateur commun : l'albendazole

Le traitement par albendazole est le dénominateur commun de toutes les options thérapeutiques [2, 532]. Sous la forme d'Eskazole®, il a une AMM depuis 1999 dans cette indication. Sa délivrance est hospitalière. Ce composé de la famille des benzimidazolés agit sur les larves d'EA en bloquant leur consommation de glucose. Dans la grande majorité des cas, l'effet n'est que parasitostatique. L'administration cyclique, recommandée par le passé, est aujourd'hui abandonnée au profit d'un traitement continu qui apparaît, avec la même innocuité, plus efficace que les schémas séquentiels. La posologie recommandée est de 10 à 15 mg/kg/jour en deux prises au cours d'un repas riche en graisses afin d'en améliorer l'absorption digestive [30]. Dans ce même but, des formulations lipidiques et liposomales d'albendazole, non disponibles en France, sont utilisées en Chine. Le principal métabolite de l'albendazole, l'albendazole sulfoxide peut être dosé dans le plasma. Il existe de grandes variations d'un malade à l'autre. La concentration optimale, 4 heures après la prise du matin, doit se situer entre 1 et 3 µmol/l. Seul un centre (CHU de Besançon) pratique ce dosage en France. Sa réalisation régulière (1 à 3 fois par an) est recommandée dans tous les cas nécessitant un traitement prolongé pour personnaliser au mieux la posologie journalière [5].

Si une ablation chirurgicale limitée et a priori curative est réalisée, le traitement benzimidazolé est maintenu au moins 2 ans après le geste opératoire. Lorsque la lésion est inextirpable, l'albendazole devra, en principe, être poursuivi à vie. Nous avons rapporté récemment le cas d'un patient atteint d'une forme d'EA à localisations multiples (foie, poumon, orbite, cerveau, os), en dehors de tout contexte d'immunosuppression [33]. Par une approche combinant chirurgie (pour les localisations accessibles à une exérèse) et maintien d'un traitement par albendazole au très long cours, une évolution finalement favorable a été obtenue, avec un recul actuel de trente ans. L'albendazole a été également déterminant pour la survie de plusieurs patients greffés qui avaient fait une récurrence dans le greffon hépatique [34].

L'ablation chirurgicale de la lésion parasitaire, quand elle est possible, est le meilleur traitement de l'EA

La résection chirurgicale à visée curative reste la règle chaque fois qu'elle apparaît possible [30]. Elle s'apparente à une chirurgie carcinologique et doit être précédée d'une évaluation morphologique très précise, pour laquelle la réalisation d'un angio-scanner est indispensable, permettant de renseigner le chirurgien sur l'extension du processus parasitaire aux vaisseaux du foie et aux canaux biliaires. Pour réduire le risque de récurrence et assurer la guérison, une marge de sécurité de 2 centimètres est



recommandée au niveau de la tranche de section. La définition de cette marge de sécurité s'appuie sur des travaux anciens et limités. Elle mérite d'être réévaluée, dans le contexte actuel d'une meilleure utilisation du traitement par albendazole qui lui est aujourd'hui systématiquement associé, afin d'éviter de priver d'une chance de guérison un certain nombre de patients. Le type habituel de résection des lésions correspond à une hépatectomie réglée dont l'importance est adaptée au volume et à la topographie de la lésion avec un taux de mortalité variant de 0 à 2 %. L'analyse rétrospective de 117 cas franc-comtois pris en charge au CHU de Besançon entre 1972 et 1993 a montré que les résections curatives avaient concerné 24 % des malades traités dans la période récente de cette étude (1983-1993) [27]. Dans la décennie précédente, seulement 3 % des malades avaient pu bénéficier d'un tel traitement. Aujourd'hui, une ablation chirurgicale à visée curative est possible dans 30 % des cas colligés dans le cadre du réseau national FrancEchino [6]. Pour cette récente période, des équipes japonaises et chinoises ont rapporté des taux d'hépatectomies partielles encore plus élevés, de l'ordre de 50 à 60 % [35]. Cette évolution est liée aux progrès de la chirurgie hépatique qui permet des exérèses radicales éventuellement élargies aux organes de voisinage (diaphragme, glande surrénale droite) avec reconstructions biliaires ou vasculaires (veine porte, veine cave inférieure rétro-hépatique) plus ou moins complexes permettant de rendre complètement extirpables des formes déjà évoluées. Dans les formes diagnostiquées à un stade asymptomatique (dépistage des populations exposées), l'ablation chirurgicale totale des lésions assure la guérison dans pratiquement 100 % des cas. La seule évaluation thérapeutique à long terme réalisée par le groupe de Zurich analysant le suivi de 113 patients atteints d'EA de 1976 à 2003 a indiqué une survie significativement supérieure chez les patients traités par résection hépatique à visée curative, y compris dans le cas d'exérèses élargies, par rapport aux patients traités médicalement [36].

Comme indiqué plus haut, un traitement adjuvant par albendazole, pour une durée de 2 ans au décours d'une résection à prétention curative, est essentiel pour éviter la poursuite de la maladie parasitaire. En son absence, une reprise évolutive est observée dans 20 à 30 % des cas [37].

Une nouvelle prouesse chirurgicale pour repousser les limites de la résection complète des lésions d'EA

Récemment en Chine, ont été réalisées avec succès des auto-transplantations après hépatectomie totale et résection ex-vivo de toutes les zones hépatiques et extra-hépatiques envahies par la larve parasitaire [38]. Cette piste prometteuse, permettant d'élargir l'exérèse sans être limité par des contraintes anatomiques, mérite sûrement d'être développée dans les années à venir pour des formes à première vue inextirpables et symptomatiques d'EA. Cette technique chirurgicale pourrait en effet constituer une alternative à la transplantation hépatique, permettant une ablation radicale des lésions tout en soustrayant le patient à la contrainte d'une immunosuppression thérapeutique à vie.

La prise en charge des lésions inextirpables d'EA

L'abandon des gestes chirurgicaux palliatifs

Les gestes chirurgicaux palliatifs, représentés par des hépatectomies partielles palliatives, dites « réductionnelles », très habituellement réalisées dans les années 1970-1980, n'ont plus de place dans cette pathologie [39]. Elles sont souvent génératrices de complications propres, en particulier de sténoses ou de fistules biliaires, amenant à des ré-interventions itératives et favorisant le développement d'infections bactériennes rapidement multi-résistantes, pouvant considérablement handicaper la réalisation d'une éventuelle transplantation hépatique ultérieure. Il en est de même des gestes chirurgicaux de dérivation ou drainages biliaires, ou de drainage de la cavité nécrotique qui se développe dans les formes très évoluées de la maladie. L'avènement des techniques interventionnelles percutanées et per-endoscopiques ont permis d'abandonner également ces gestes chirurgicaux palliatifs [22].

La radiologie interventionnelle : surtout indiquée pour le drainage des cavités nécrotiques dans les lésions « anciennes »

Le recours à cette technique est aujourd'hui un complément précieux du traitement benzimidazolé pour le traitement palliatif de l'EA [40]. Ces drainages percutanés évitent désormais les laparotomies itératives. Ils peuvent permettre de stabiliser la situation, voire dans certains cas, d'aborder une transplantation hépatique dans d'assez bonnes conditions. Ils sont maintenant surtout indiqués pour le drainage des cavités nécrotiques développées au centre des lésions et qui peuvent communiquer avec les voies biliaires. Avec la pose d'un drain externe temporaire, et associés à une antibiothérapie ciblée, ils ont pu sauver des situations qui pouvaient devenir rapidement catastrophiques. Ces techniques peuvent



également être envisagées dans les formes « vasculaires » (avec invasion des vaisseaux hépatiques) : une équipe allemande a rapporté la mise en place avec succès d'un stent dans une veine sus-hépatique englobée par le processus parasitaire [41].

L'endoscopie biliaire interventionnelle : indiquée pour le traitement des complications biliaires et le « recalibrage » des canaux biliaires envahis par les lésions d'EA

Depuis quelques années, les centres prenant en charge des patients atteints de formes « biliaires » d'EA avec atteinte hilare, responsable d'angiocholites à répétition, se tournent également vers le recours aux drainages biliaires endoscopiques [40, 42, 43]. Le caractère extrêmement dur, pierreux des lésions parasitaires, la situation intra-hépatique des sténoses parfois très serrées, la crainte de majorer le tableau infectieux en cas d'échec, avaient pendant les années 1990 fait privilégier les drainages biliaires percutanés. Les progrès techniques actuels permettent aujourd'hui de proposer ce geste. Il est désormais possible de réaliser par voie endoscopique une désobstruction des canaux biliaires envahis par les lésions parasitaires, d'évacuer les débris qui transitent par ces canaux, et les calculs qui s'y sont formés, et de poser des stents en plastique pour rétablir leur perméabilité. Pour restaurer définitivement cette perméabilité, la mise en place de plusieurs stents à la fois, disposés « en fagots » et la répétition de cette mise en place de stents, sont indispensables. C'est ce que vient de montrer une enquête rétrospective européenne initiée par le service de gastroentérologie-endoscopie digestive du CHU de Besançon qui révèle aussi que cette technique est désormais de pratique courante dans les centres européens en charge des patients atteints d'EA [44].

Quelles sont les indications de la transplantation hépatique en 2016 ?

Depuis 1986, la transplantation a été salvatrice chez des malades atteints de formes « biliaires » d'échinococcose alvéolaire, très symptomatiques (angiocholites à répétition, chocs septiques voire cirrhose biliaire secondaire compliquée) ainsi que dans plusieurs cas où les lésions parasitaires avaient envahi la zone de confluence des vaisseaux sus-hépatiques avec la veine cave. Une enquête européenne que nous avons initiée avait montré que 45 malades avaient bénéficié d'une transplantation hépatique pour cette indication entre 1985 et 1998. La survie actuarielle dans cette série était de 71 % à 5 ans et la survie à 5 ans sans récurrence de 58 %, mais une réinfection du greffon avait été observée dans 6 cas. Cinq décès tardifs étaient directement liés à la poursuite de la maladie parasitaire [45]. Ce risque très accru de récurrence parasitaire, ainsi que l'amélioration des stratégies thérapeutiques et le diagnostic plus précoce ont passablement freiné l'indication de greffe, du moins en Europe, et en particulier en France, car la transplantation reste d'indication plus courante en Chine et en Turquie, où des formes très avancées de la maladie sont plus couramment diagnostiquées [46, 47]. L'observation de survies très prolongées chez plusieurs patients, en dépit de la récurrence parasitaire, au prix d'un traitement à vie par albendazole, justifie ces indications de transplantation en cas d'impasse thérapeutique, à condition que des métastases distantes (en particulier cérébrales) ne soient pas présentes, et que le traitement par albendazole soit possible et très strictement suivi [34, 48].

Conclusion

Stratégie thérapeutique personnalisée, prise en charge multidisciplinaire et suivi à très long terme des patients ont changé le pronostic de l'EA entre 1986 et 2016

En dépit de l'absence de toute alternative à l'albendazole (ou au mébendazole, en cas d'intolérance isolée à l'albendazole), car les recherches académiques de nouveaux traitements, bien que nombreuses, sont restées sans résultat, et il n'y a eu aucune mobilisation de l'industrie pharmaceutique dans cette voie, le pronostic général de l'EA s'est considérablement amélioré. Cependant, cette maladie au long cours impose de nombreuses contraintes aux patients : pour certains une intervention chirurgicale majeure, ou des gestes opératoires non chirurgicaux répétés, pour la plupart, la prise d'un traitement médicamenteux à vie, et pour tous, un suivi médical au moins annuel. Les patients atteints de formes inextirpables d'EA sont informés des éventuelles complications de leur parasitose et savent qu'un simple frisson doit les alerter et les amener à contacter rapidement leur médecin. Chacun reçoit les conseils adaptés à sa propre situation car la complexité de la maladie impose une personnalisation de la prise en charge. Ce suivi



a certainement contribué à l'amélioration de la survie des patients au cours des 30 dernières années ; il a été rendu possible par une réelle coopération entre soignants et patients, qui s'est concrétisée par la création il y a plus de 10 ans de l'Association pour l'Information et la Recherche sur l'Echinococcose Alvéolaire (AIREA). Cette association se mobilise notamment pour mieux faire connaître l'EA dans notre pays et les moyens d'éviter la contamination (Fig. 7).



Figure 7
Les moyens d'éviter la contamination par *Echinococcus multilocularis*
(réalisation : Association pour l'Information et la Recherche sur l'Echinococcose Alvéolaire).

Références

1. Bresson-Hadni S, Chauchet A, Vuitton D.A, et al. Echinococcose alvéolaire. EMC Hépatologie 2014; 7-023-A-20.
2. Vuitton D, S Bresson-Hadni, Giraudoux P, et al. L'échinococcose alvéolaire: d'une maladie rurale incurable à une infection urbaine sous contrôle. Presse Médicale. 2010;39:216-30.
3. Ricard-Blum S, Bresson-Hadni S, Guerret S, et al. Mechanism of collagen network stabilization in humans irreversible granulomatous liver fibrosis. Gastroenterology 1996;111:172-182.
4. Vuitton DA, Wang Q, Zhou H-X, et al. A historical view of alveolar echinococcosis, 160 years after the discovery of the first case in humans: part 1. What have we learnt on the distribution of the disease and on its parasitic agent? Chin Med J (Engl) 2011;124(18):2943-53.
5. Grenouillet F, Chauchet A, Richou C, et al. Échinococcose alvéolaire : épidémiologie, surveillance et prise en charge. J Antifectieux 2013;10:204-14.
6. 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;55(5):1025-33.
7. Vuitton DA, Zhou H, Bresson-Hadni S, et al. Epidemiology of alveolar echinococcosis with particular reference to China and Europe. Parasitology 2003;127 Suppl:S87-107.
8. Vuitton DA, Demonmerot F, Knapp J, et al. Clinical epidemiology of human AE in Europe. Vet Parasitol 2015;213 (3-4):110-20.
9. Combes B, Comte S, Raton V, Raoul F, et al. Westward spread of *Echinococcus multilocularis* in foxes, France, 2005-2010. Emerg Infect Dis. 2012 Dec;18(12):2059-62.
10. Giraudoux P. Utilisation de l'espace par les hôtes du ténia multiloculaire (*Echinococcus multilocularis*): conséquences épidémiologiques. Dijon: Université de Bourgogne; 1991.



11. Delattre P, Giraudoux P, Baudry J, Truchetet D, et al. Land use patterns and types of common vole (*Microtus arvalis*) population kinetics. *Agric Agrosystems Environ* 1992;39:153-69.
12. Umhang G, Lahoreau J, Hormaz V, et al. Surveillance and management of *Echinococcus multilocularis* in a wildlife park. *Parasitol Int* 2016;65(3):245-50.
13. Giraudoux P, Raoul F, Afonso E, et al. Transmission ecosystems of *Echinococcus multilocularis* in China and Central Asia. *Parasitology* 2013;140(13):1655-66.
14. Giraudoux P, Raoul F, Pleydell D, et al. Drivers of *Echinococcus multilocularis* transmission in China: small mammal diversity, landscape or climate? *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(3):e2045.
15. Cadavid Restrepo AM, Yang YR, McManus DP, et al. The landscape epidemiology of echinococcoses. *Infect Dis Poverty* 2016;5:13.
16. Wang Q, Vuitton DA, Xiao Y, et al. Pasture types and *Echinococcus multilocularis*, Tibetan communities. *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):1008-10.
17. Vuitton DA. The ambiguous role of immunity in echinococcosis: protection of the host or of the parasite? *Acta Trop* 2003;85(2):119-32.
18. Vuitton DA, Zhang SL, Yang Y, et al. Survival strategy of *Echinococcus multilocularis* in the human host. *Parasitol Int* 2006;55 Suppl:S51-55.
19. Vuitton DA, Gottstein B. *Echinococcus multilocularis* and its intermediate host: a model of parasite-host interplay. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:923193.
20. Bresson-Hadni S, Koch S, Beurton I, et al. Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: long-term evaluation in 15 patients. *Hepatology* 1999;30(4):857-64.
21. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull World Health Organ* 1996;74(3):231-42.
22. 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;114(1):1-16.
23. 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;59(8):1095-104.
24. Reuter S, Grüner B, Buck AK, Blumstein N, Kern P, Reske SN. Long-term follow-up of metabolic activity in human alveolar echinococcosis using FDG-PET. *Nucl Med* 2008;47(4):147-52.
25. 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 Off Publ Soc Nucl Med* 2013;54(3):358-63.
26. Azizi A, Blagosklonov O, Lounis A, et al. Alveolar echinococcosis: correlation between hepatic MRI findings and FDG-PET/CT metabolic activity. *Abdom Imaging* 2015;40(1):56-63.
27. Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Bartholomot B, et al. A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Mar;12(3):327-36.
28. Ayifuhan A, Tuerganaili A, Jun C, Ying-Mei S, Xiang-Wei L, Hao W. Surgical treatment for hepatic alveolar echinococcosis: report of 50 cases. *Hepatogastroenterology* 2012;59(115):790-3.
29. 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;49(1):72-7.
30. Vuitton D, Bresson-Hadni S. Alveolar echinococcosis: evaluation of therapeutic strategies. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014;2(1):67-86.
31. Kern P, Wen H, Sato N, et al. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. *Parasitol Int* 2006;55 Suppl:S283-287.
32. Bresson-Hadni S, Miguet J, Manton G, Vuitton D. Echinococcosis of the liver. In: *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice 3rd Edition*. Blackwell Publishing. Oxford: Rodes J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M. 2007. p. 1047-57.
33. Bardonnat K, Vuitton DA, Grenouillet F, et al. 30-yr course and favorable outcome of alveolar echinococcosis despite multiple metastatic organ involvement in a non-immune suppressed patient. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013;12:1.
34. Bresson-Hadni S, Blagosklonov O, Knapp J, et al. Should possible recurrence of disease contraindicate liver transplantation in patients with end-stage alveolar echinococcosis? A 20-year follow-up study. *Liver Transplant* 2011;17(7):855-65.
35. Kawamura N, Kamiyama T, Sato N, et al. Long-term results of hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: a single-center experience. *J Am Coll Surg* 2011;212(5):804-12.
36. Kadry Z, Renner EC, Bachmann LM, Attigah N, Renner EL, Ammann RW, et al. Evaluation of treatment and long-term follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis. *Br J Surg* 2005;92(9):1110-6.
37. Ammann RW. Improvement of liver resectional therapy by adjuvant chemotherapy in alveolar hydatid disease. Swiss Echinococcosis Study Group (SESG). *Parasitol Res* 1991;77(4):290-3.
38. Wen H, Dong JH, Zhang TH, et al. Ex vivo liver resection followed by autotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis. *Chin Med J (Engl)* 2011;123:2813-17.
39. Buttenschoen K, Gruener B, Carli Buttenschoen D, Reuter S, Henne-Bruns D, Kern P. Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks Arch* 2009;394(1):199-204.
40. Tamarozzi F, Vuitton L, Brunetti E, Vuitton DA, Koch S. Non-surgical and non-chemical attempts to treat echinococcosis: do they work? *Parasite* 2014;21:75.
41. Vogel J, Görlich J, Kramme E, Merkle E, Sokiranski R, Kern P, et al. Alveolar echinococcosis of the liver: percutaneous stent therapy in Budd-Chiari syndrome. *Gut* 1996;39(5):762-4.
42. Bresson-Hadni S, Delabrousse E, Blagosklonov O, et al. Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. *Parasitol Int* 2006;55 Suppl:S267-272.
43. Vuitton DA, Azizi A, Richou C, et al. Current interventional strategy for the treatment of hepatic alveolar echinococcosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016 Sep 30. [Epub ahead of print].
44. Ambregna S, Koch S, Sulz MC, et al. A European survey of per-endoscopic treatment of biliary complications in patients with alveolar echinococcosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016, in press



45. Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet J-P, et al. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45-case European collaborative report. *Transplantation*. 2003;75(6):856-63.
46. Aydinli B, Ozturk G, Arslan S, Kantarci M, Tan O, Ahiskalioglu A, et al. Liver transplantation for alveolar echinococcosis in an endemic region. *Liver Transplant* 2015;21(8):1096-102.
47. Chen Z-Y, Yan L-N, Zeng Y, Wen T-F, Li B, Zhao J-C, et al. Transdiaphragmatic exposure for direct atrioatrial anastomosis in liver transplantation. *Chin Med J (Engl)* 2010;123(24):3515-8.
48. Hand J, Huprikar S. Liver transplantation for alveolar echinococcosis: Acceptable when necessary but is it preventable? *Liver Transplant* 2015;21(8):1013-5.

Remerciements : *Le travail accompli par les équipes franc-comtoises associées au sein du Centre Collaborateur de l'OMS pour la Prévention et le Traitement des Echinococcoses Humaines et du Centre National de Référence pour l'échinococcosse alvéolaire n'aurait pas pu faire l'objet de cette rétrospective 1986-2016 sans la participation active des patients réunis au sein de l'AIREA et des professionnels de santé, acteurs de ces centres de référence (ccoms@chu-besancon.fr) :*

Laurence Millon, Frédéric Grenouillet, Jenny Knapp, Anne Pauline Bellanger, Emeline Scherrer, Florent Demonmerot, Jennifer Scheider (Laboratoire de Parasitologie), Carine Richou (Service d'Hépatologie), Bruno Heyd, Georges Manton (Service de Chirurgie Viscérale), Eric Delabrousse, Amel Azizi, Philippe Manzoni, Nicolas Saille (Service de Radiologie Viscérale), Oleg Blagosklonov, Clémence Porot (Service de Médecine Nucléaire), Stéphane Koch, Lucine Vuitton (Endoscopie digestive interventionnelle, Service de Gastro-entérologie), Marie-Pascale Brientini, Damien Montange (Laboratoire de Pharmacologie Clinique), Séverine Degano, Sophie Felix (Service d'Anatomie-Pathologique), Patrick Giraudoux, Francis Raoul (Biologie Environnementale).

Lien d'intérêt : aucun