

Echinococcose alvéolaire et foie: A connaître en Valais!

Solange BRESSON-HADNI

*Service de Gastro-entérologie et Hépatologie, HUG, Genève
et*

*Centre National de Référence Echinococcoses
CHRU Besançon (France).*



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE



Hôpitaux
Universitaires
Genève

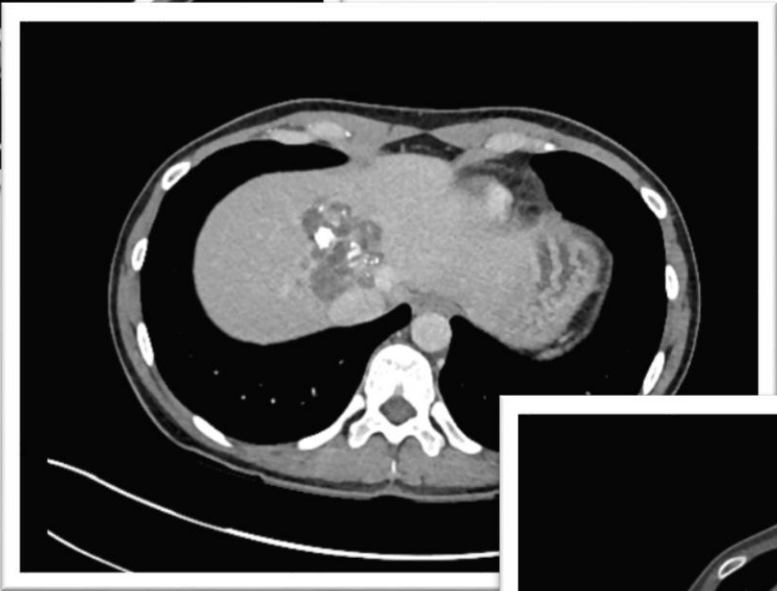
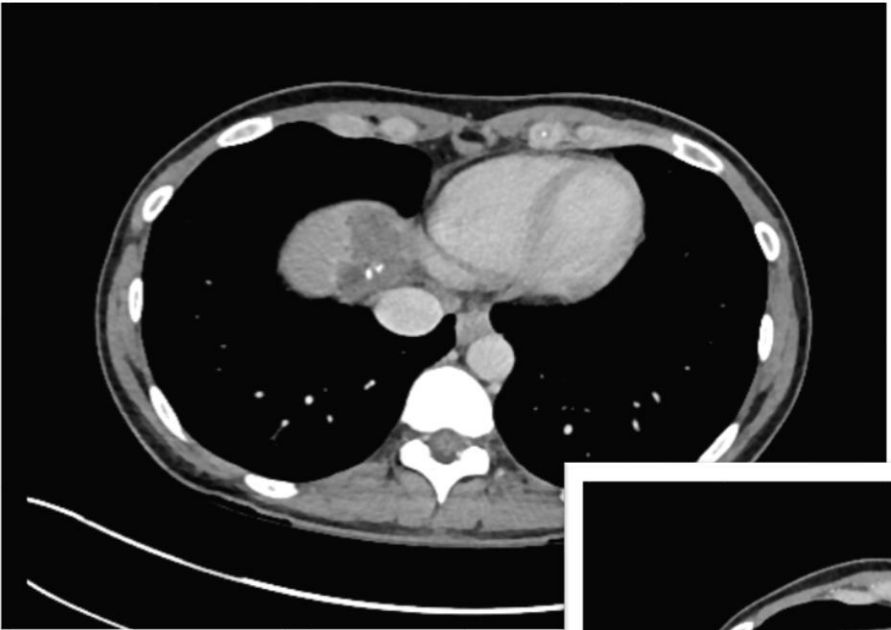
Journée Romande d'Hépatologie. Sion 18/06/2020

CNR Echinococcoses



Histoire de Mme I-C

- Patiente âgée de 40 ans, originaire du Valais
- Sans ATCD de santé , en bon état général
- Découverte en janvier 2016 lors d'une TDM pour douleurs thoracique d'une lésion d'échinococcose alvéolaire de la partie sup. du foie, d'emblée évoluée, inextirpable.



Histoire de Mme I-C

- Albendazole puis mébendazole (parasitostatiques) non tolérés (hépatite immuno-allergique)
- Transplantation hépatique en avril 2018
- Evolution favorable

ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE (EA)

- Zoonose parasitaire **rare**
(France: 822 pts 1982-2019
Suisse: 245 pts 1982-2010¹)
- Due au **lent** développement **dans le foie**
de la **larve du ténia *Echinococcus multilocularis***
- Endémique en Franche-Comté²
- Près de 400 patients pris en charge au CHRU de Besançon (1972-2019)

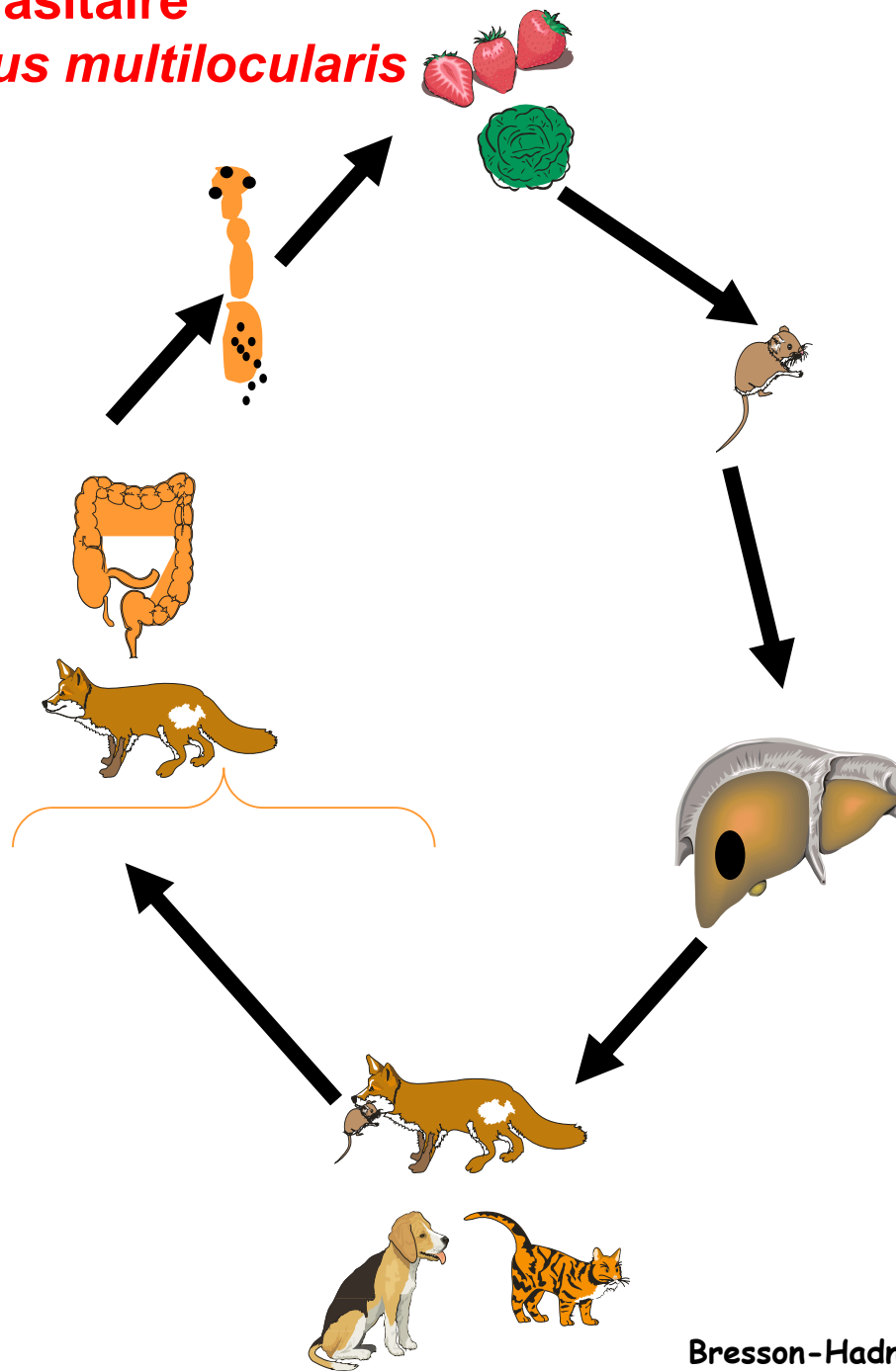
¹ Kern P *et al.* Emerging Infectious Diseases 2003;9:343-349

² Bresson-Hadni *et al.* Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000 ; 12 : 327-336

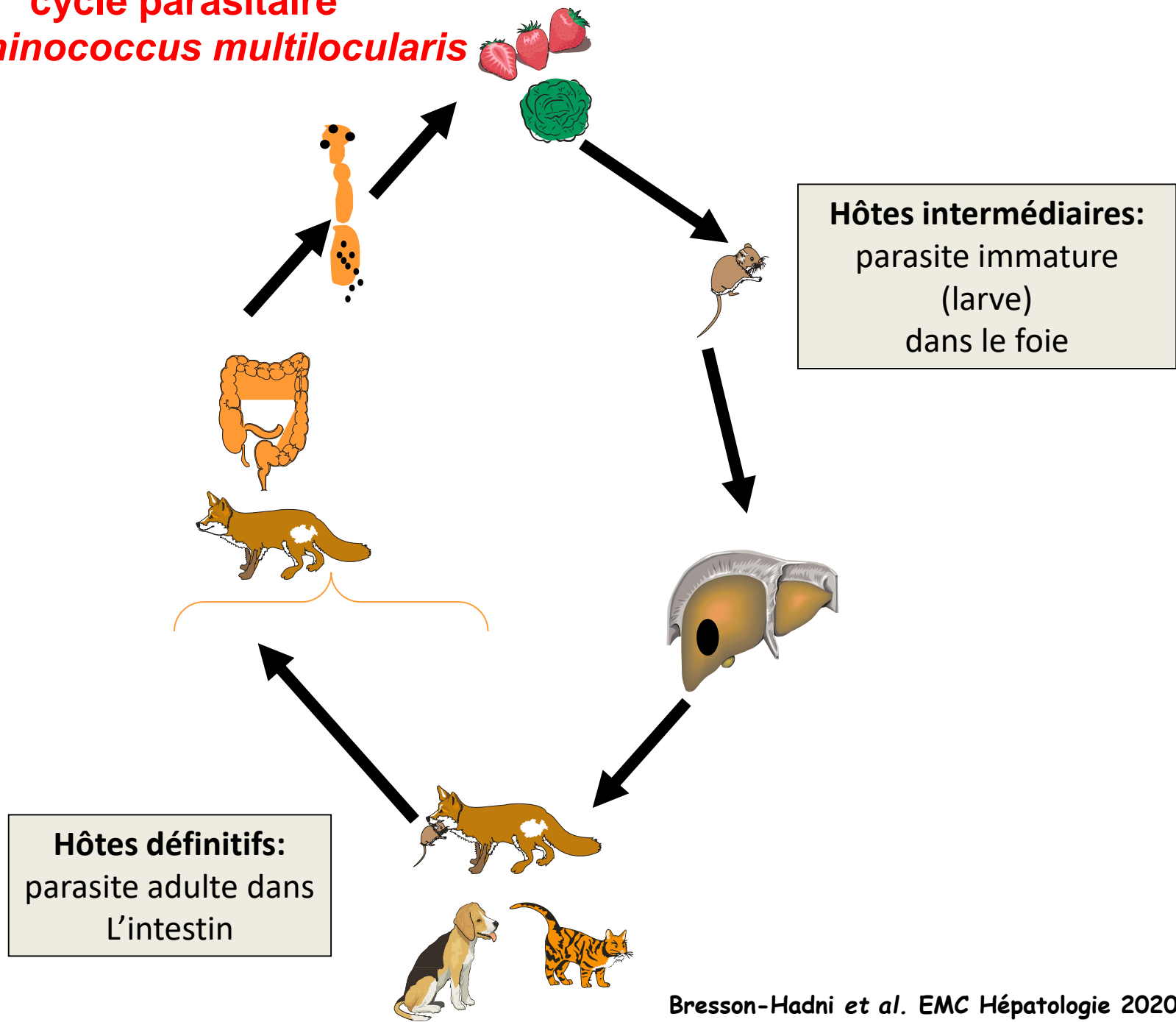
ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE (EA)

- **Zoonose parasitaire grave:**
 - grande latence clinique
 - progression comparable à celle d'une tumeur maligne
 - absence de médicament parasitolytique
 - nécessité d'une ablation chirurgicale encadrée par albendazole (parasitostatique)

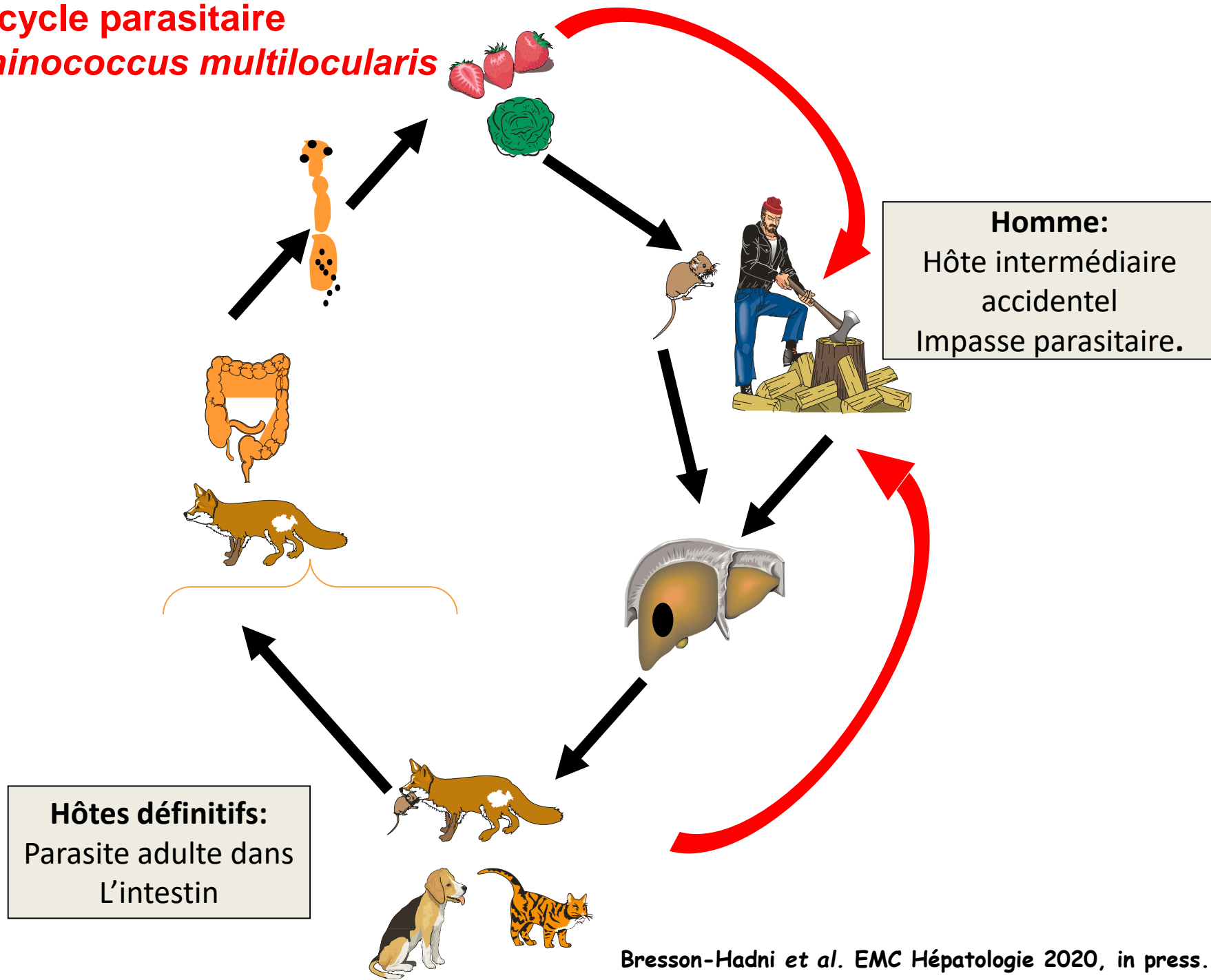
cycle parasitaire d'*Echinococcus multilocularis*



cycle parasitaire d'*Echinococcus multilocularis*



cycle parasitaire d'*Echinococcus multilocularis*



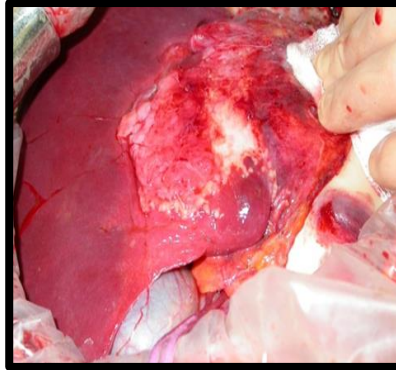
L'ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE :

PAS SEULEMENT UNE MALADIE PARASITAIRE...

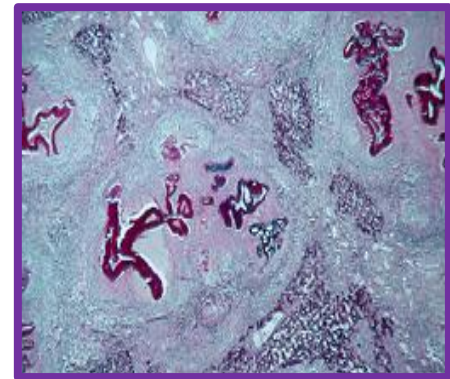
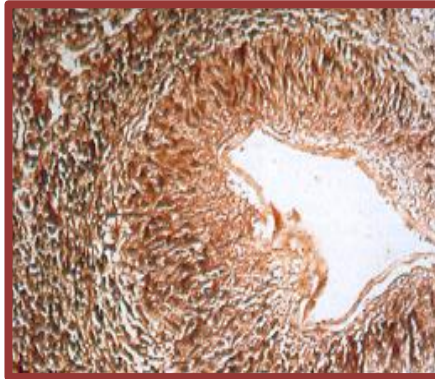
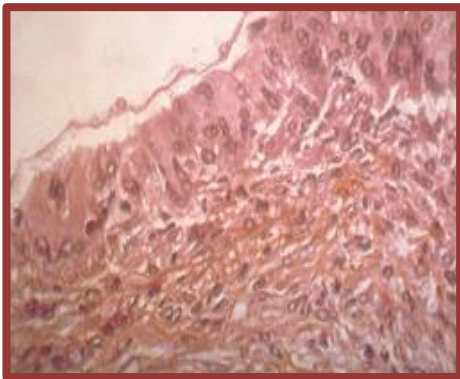
- Le développement du métacestode dans le foie s'apparente à celui d' un cancer à marche lente:
 - lésion infiltrante
 - tropisme parois vasculaires et biliaires
- Intense réaction granulomateuse péri-parasitaire
- Fibrose extensive

ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE

Lésion infiltrante, multi-alvéolée, aspect en pain bis:



Intense réaction granulomateuse péri-parasitaire...puis fibrose extensive:



Echinococcose alvéolaire : pathogénie

- La réponse de l'hôte « Homme » vis à vis d'*E.multilocularis* n'est pas univoque

- Concept de maladie polaire

- Différents profils de réponse¹ :

99%		. très efficace	→	cicatrice sérologique
		. efficace	→	EA abortive
1%:		. peu efficace	→	EA évolutive
				tolérance immunitaire

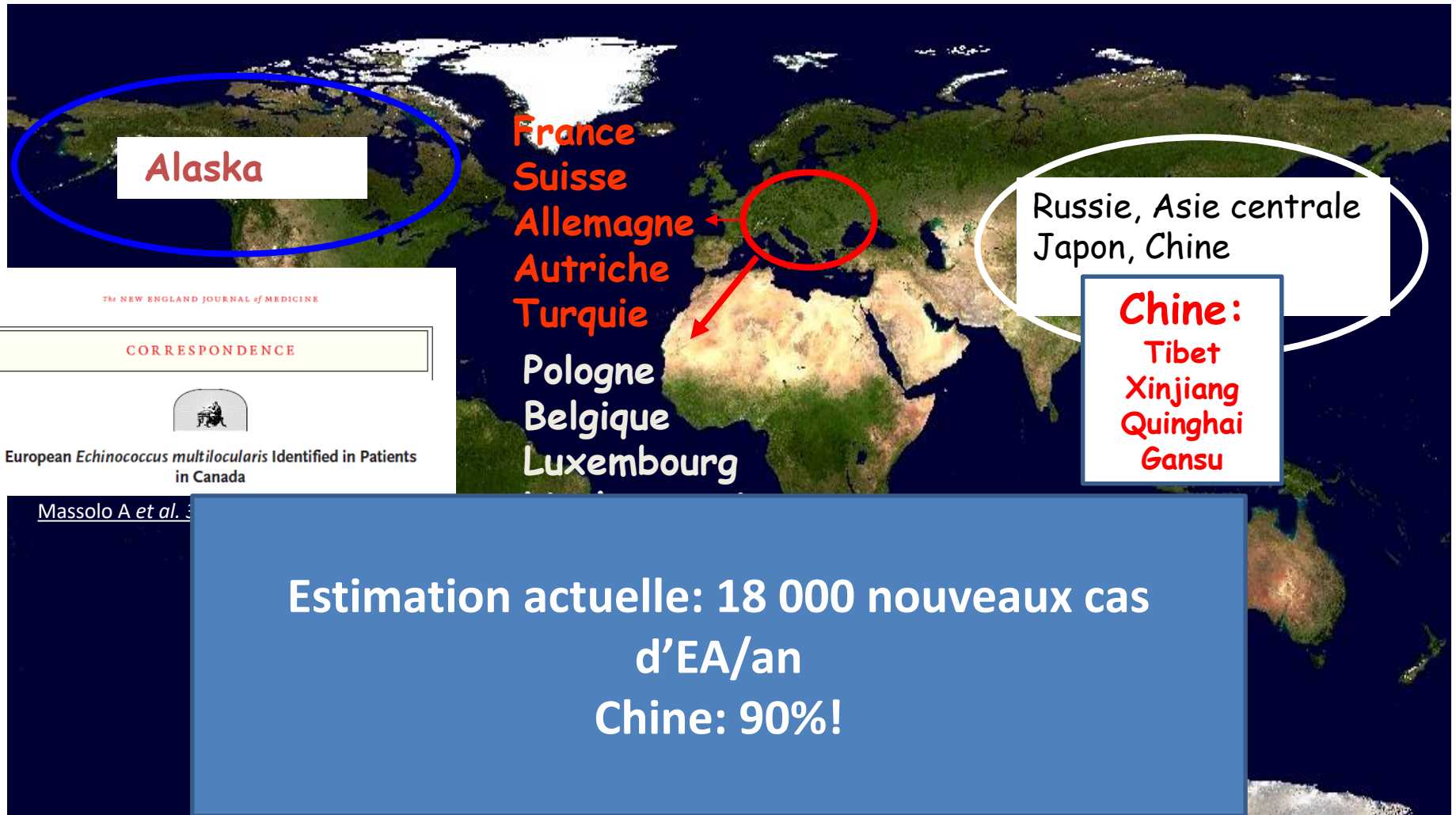


EA abortive

¹: Beldi G. Forum Médical Suisse 2017; 17 (36):760-766).

Echinococcose alvéolaire humaine:

Répartition géographique

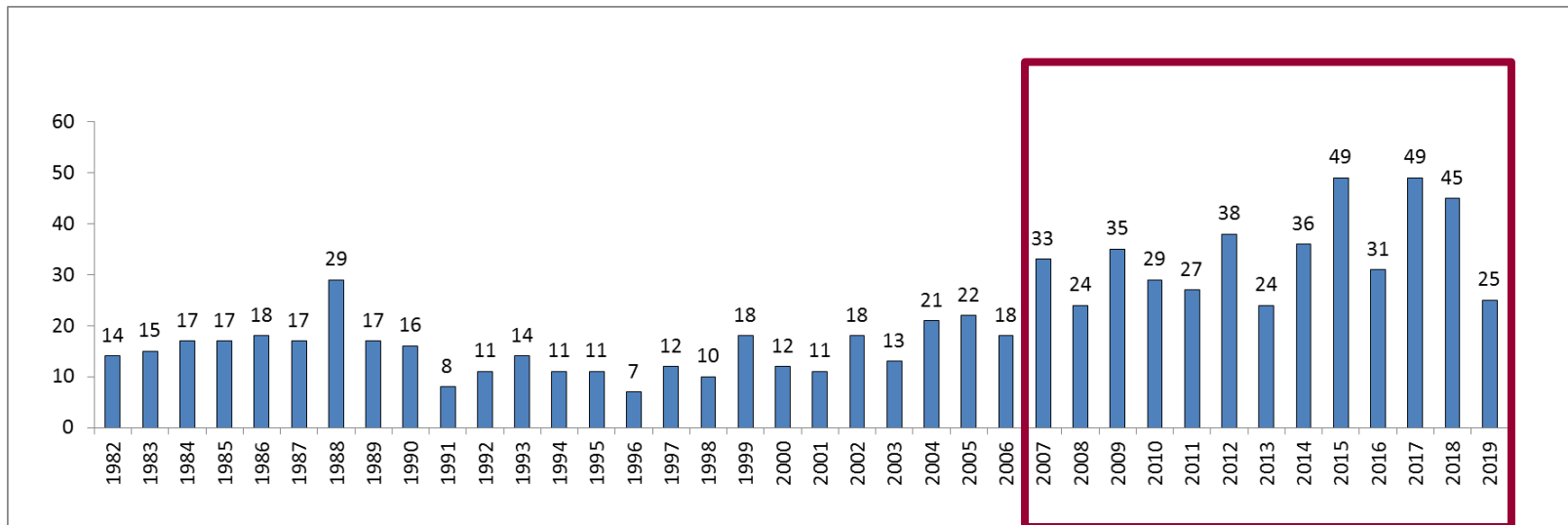


ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE: UNE PARASITOSE EMERGENTE EN EUROPE

- **DEPUIS 2000:**
 - Augmentation de l'incidence de l'EA dans les zones d'endémie historique: au moins x2.
 - Emergence de cas dans des zones jusqu'à présent indemnes de cette parasitose.

Registre français de l'EA (FrancEchino)

- **Cas incidents annuels (1982-2019) :**
 - **822 cas** enregistrés au 31/12/2019
 - 21,6 cas incidents /an (1982-2019). Age médian : 60 ans (10-91).
 - **14 cas /an** (1982-1999); 20,7 cas/an (2000-2009); **35,3 cas /an** (2010-2019)



Nombre de cas incidents annuels d'EA en France (1982-2019)

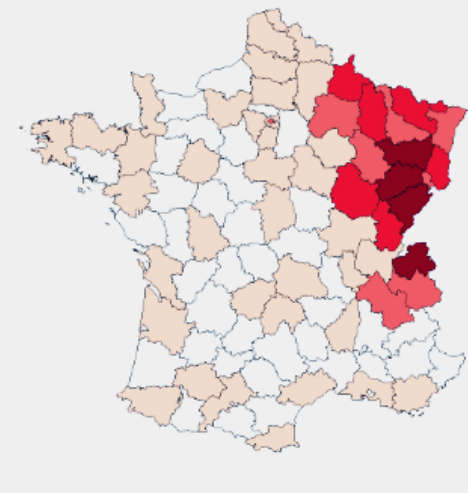
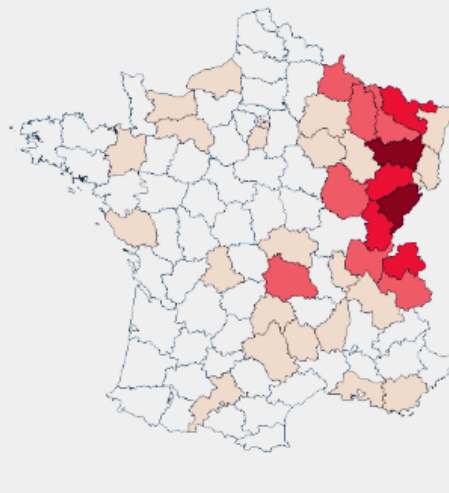
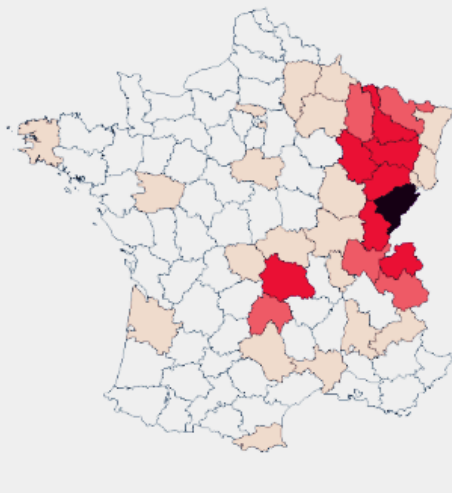
Evolution temporelle du nombre et de la répartition géographique des 882 cas d'EA diagnostiqués en France entre 1982 et 2019.

Registre FrancEchino.

1982 - 1999

2000 - 2009

2010 - 2019

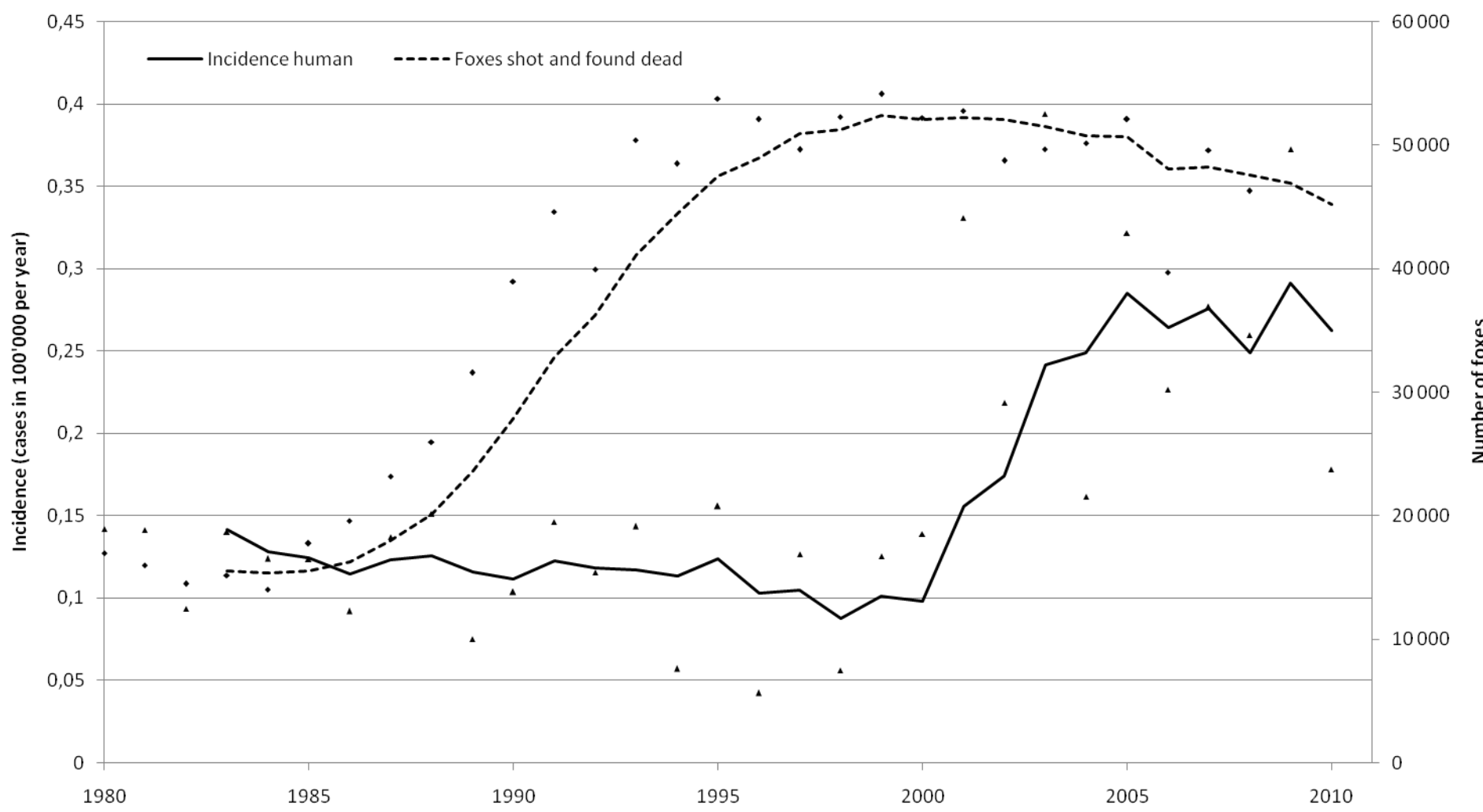


Incidence moyenne annuelle : 0,033 cas pour 100 000 habitants
(10 fois inférieure à celle de la Suisse).

Modifications épidémiologiques: rôle des renards.

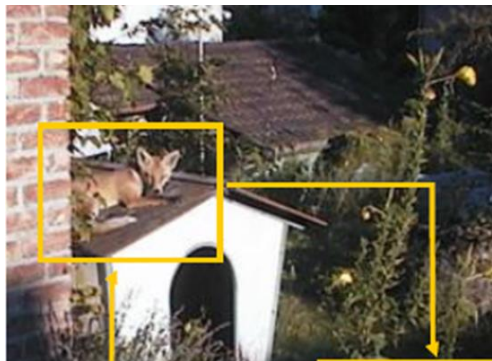
- Augmentation des populations de renard.

Incidence of human AE in comparison to foxes shot and found dead:
1984-2010.



Modifications épidémiologiques: rôle des renards.

- Augmentation des populations de renard.
- Augmentation de la prévalence de l'infection par E.m chez les renards, dépassant les zones d'endémie classiques de l'EA.
- Installation des renards dans l'espace urbain



16h30 Après des canards sur les trottoirs de Paris, ce sont cette fois des renardeaux qui pointent le bout de leur nez dans le cimetière du Père-Lachaise. Une portée a été photographiée, ce samedi 25 avril 2020, par le conservateur du cimetière.



Des renardeaux photographiés dans le cimetière du Père-Lachaise à Paris

MODES DE REVELATION

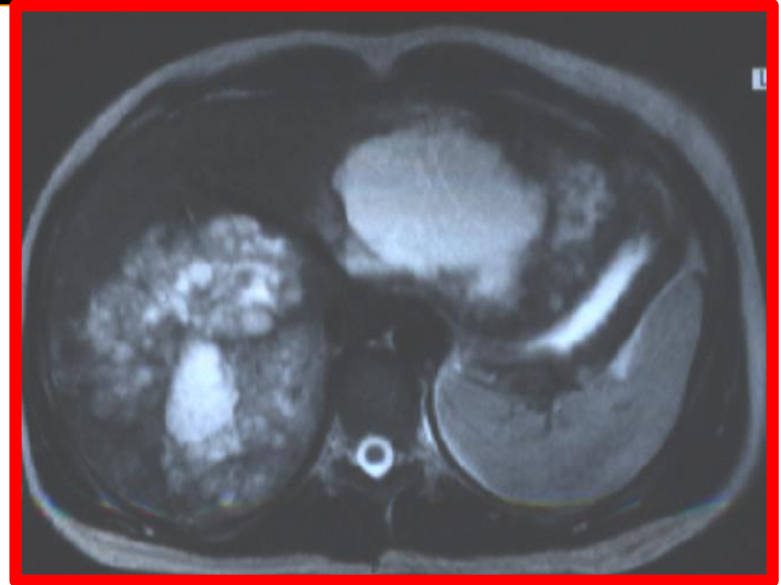
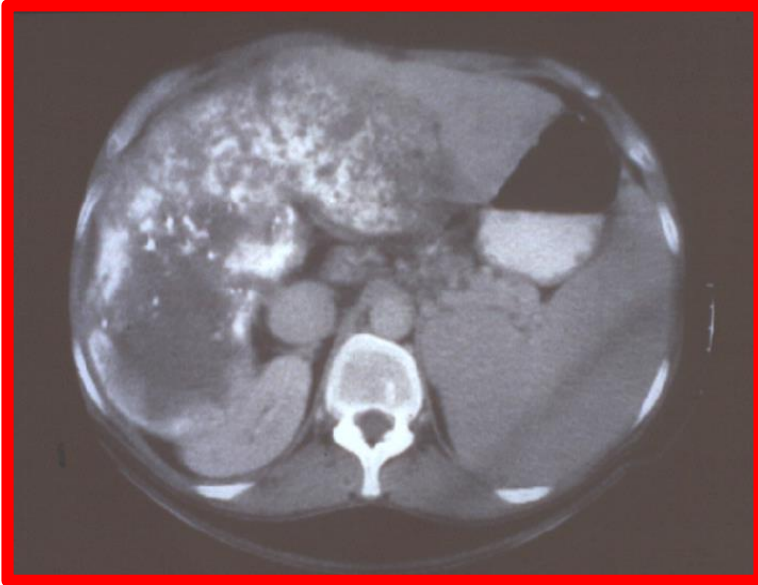
DE L' ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE :

- Les symptômes révélateurs peuvent traduire une lésion volumineuse ou une complication par compression/envahissement de structures vasculaires ou biliaires.
- L'EA peut provoquer tous les symptômes de la pathologie hépatique.

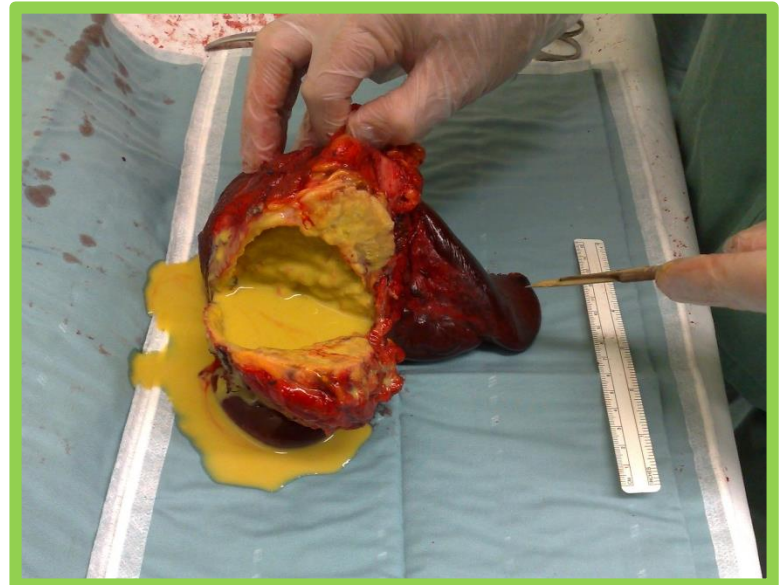
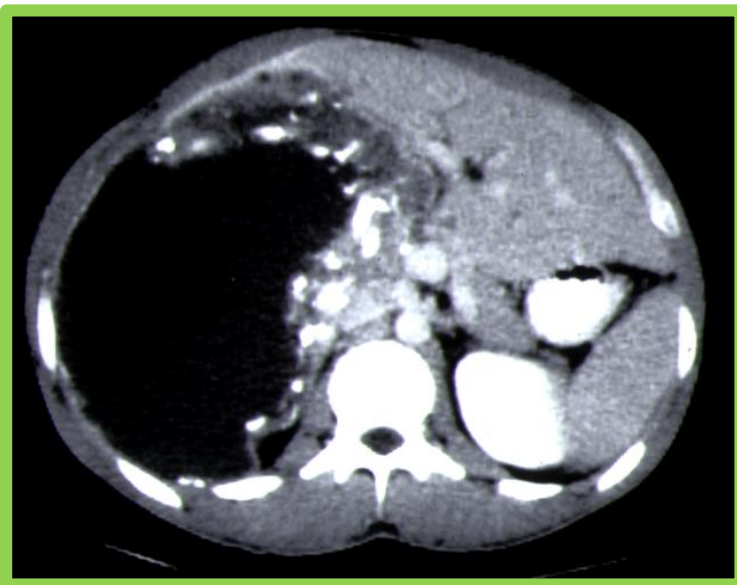
Modes de révélation de l'EA

- Douleurs abdominales
- Hépatomégalie: pseudo-tumorale
contrastant avec un EG conservé
- Abscès hépatique
- Ictère:
 - . Isolé
 - . Angiocholite
 - . Parfois précédé d'un prurit
- Manifestations d'obstruction veineuse :
portale, sus-hépatique

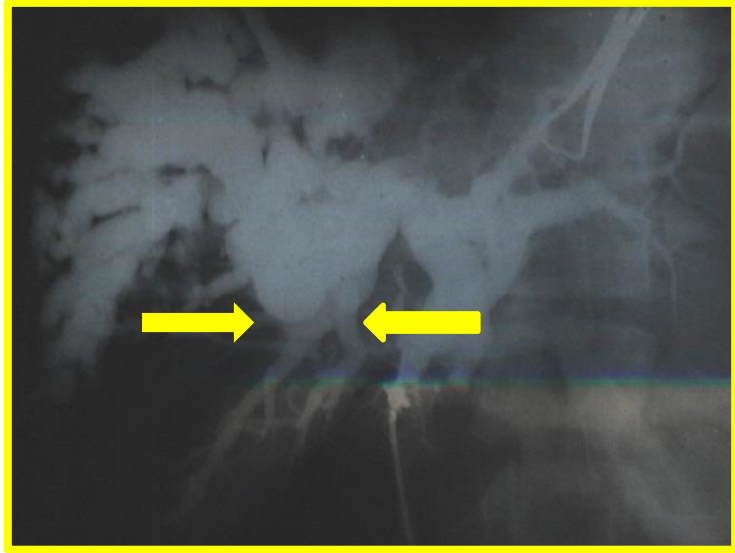
Hépatomégalie « tumorale »



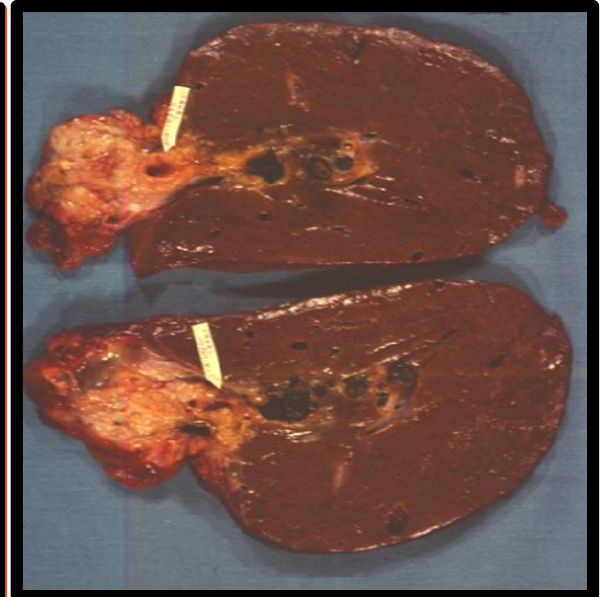
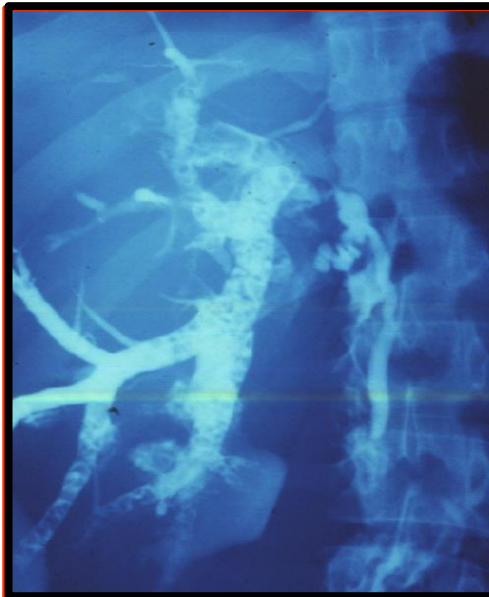
Abcès du foie



Angiocholites



Maladie lithiasique
intra-hépatique
↓
cirrhose biliaire II

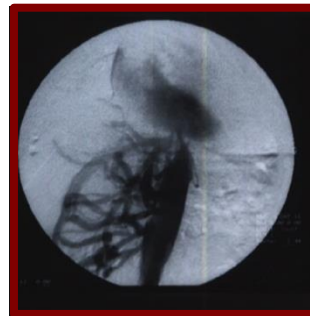
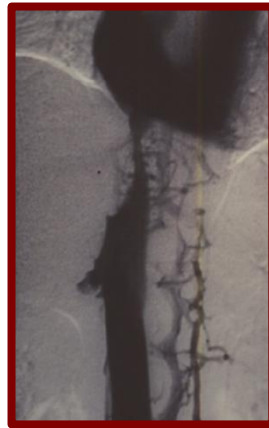
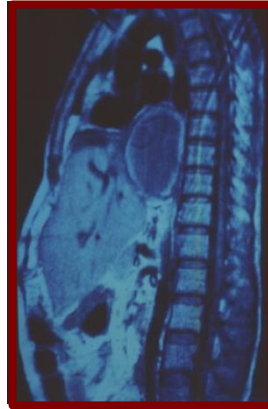


Envahissements vasculaires

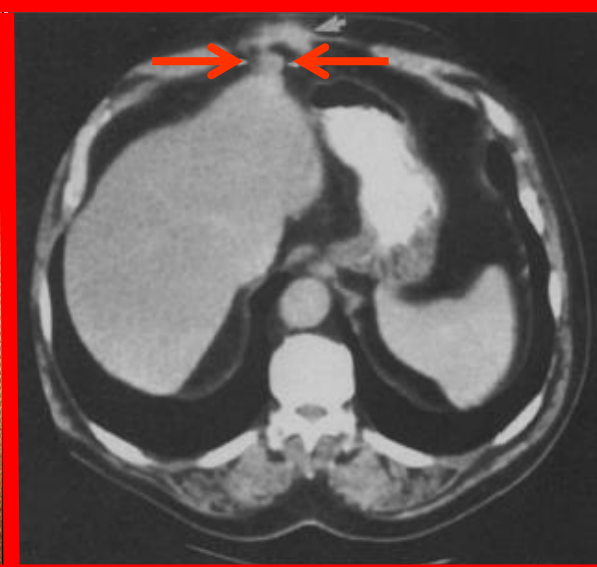
CAVERNOME PORTE



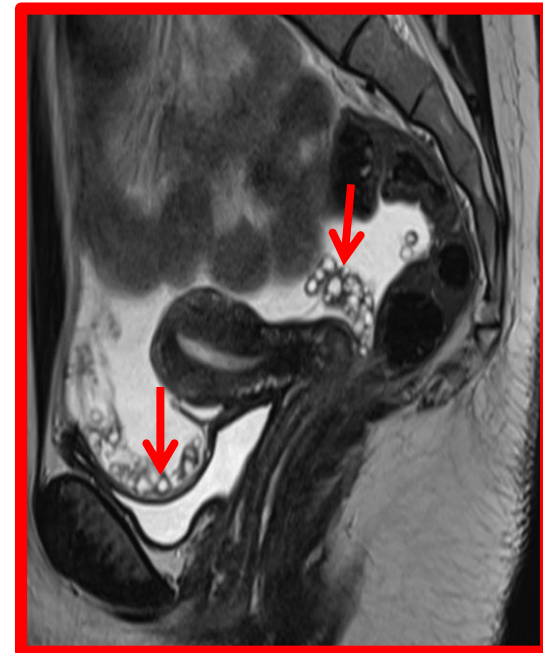
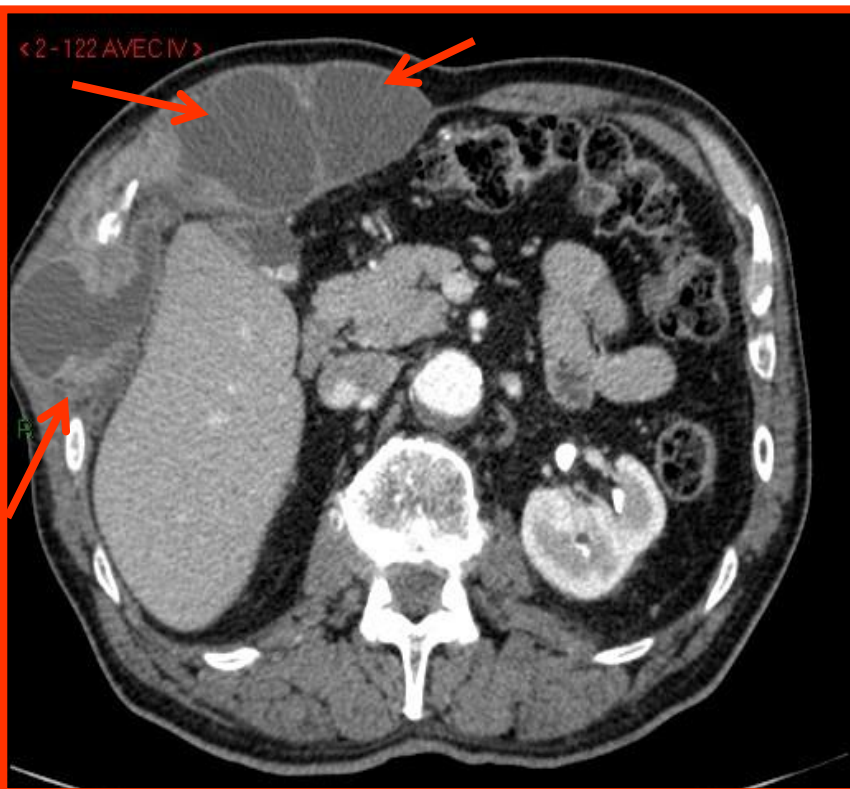
SYNDROME DE BUDD CHIARI CHRONIQUE



Extension Loco-régionale

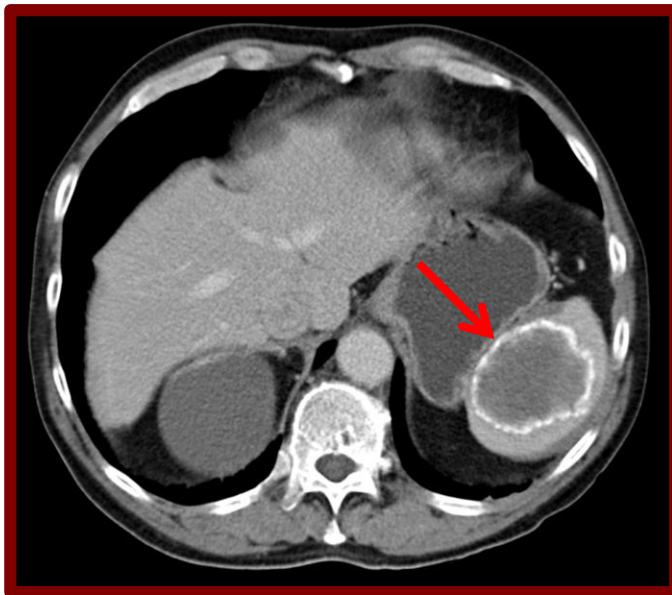
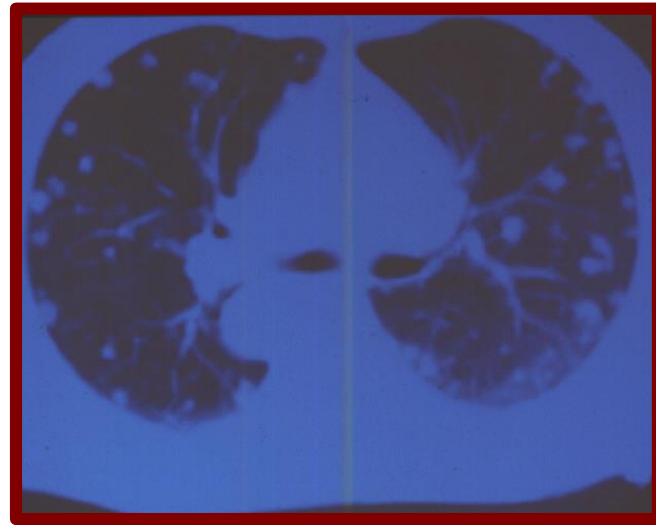
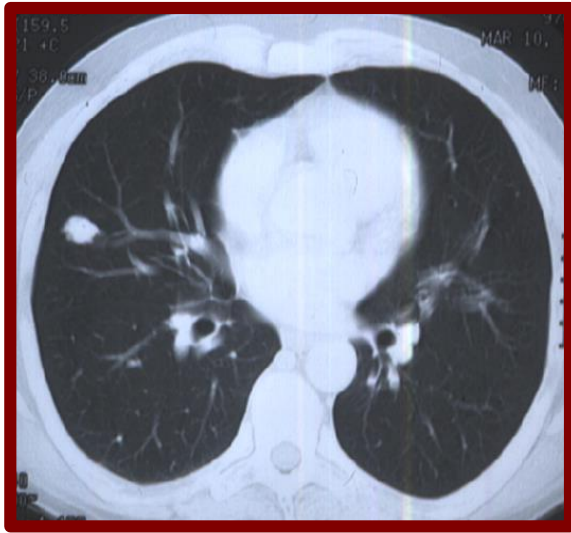


Bresson-Hadni *et al.* J Am Ac Dermatol 1996;34:873-7.



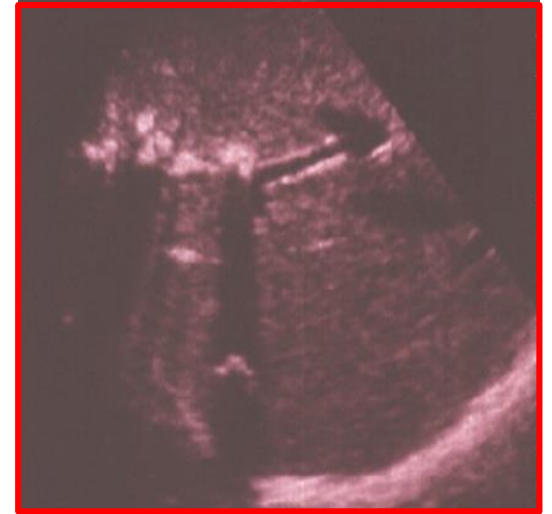
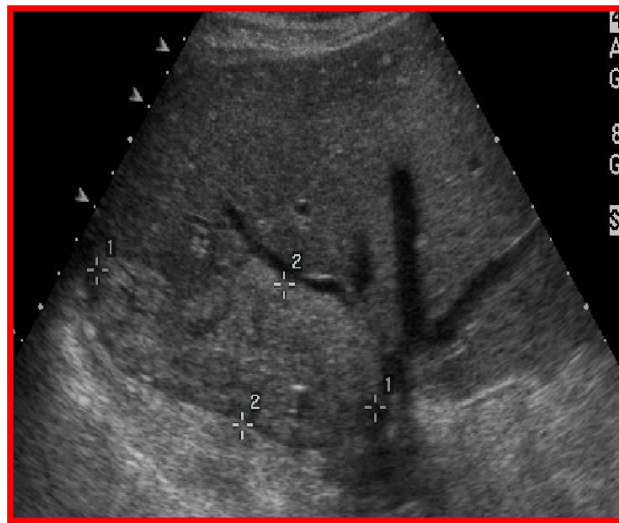
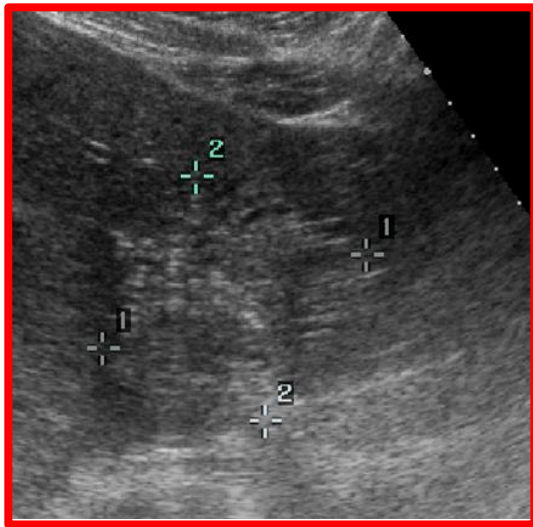
Beaissant-Cohen S *et al.*
Diagn.Interv.Imaging 2018.

métastases à distance



DIAGNOSTIC DE L'ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE

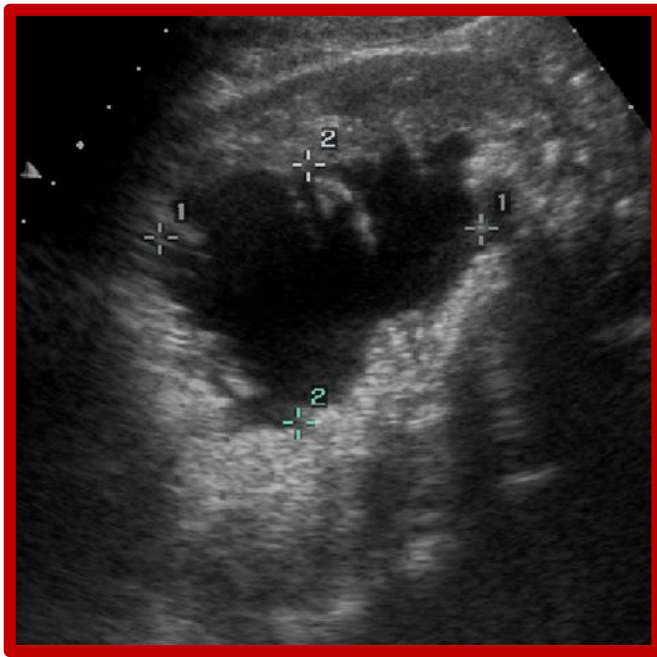
- Repose sur l'échographie abdominale : aspect typique dans 75% des cas



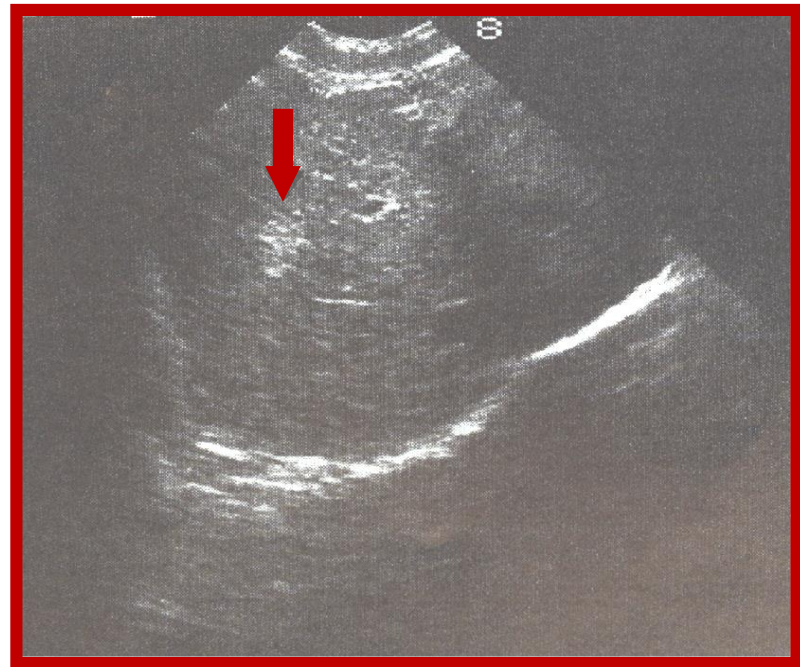
- Lésions hétérogènes à prédominance hyperéchogène
- Contours irréguliers
- Possibilité de plage de nécrose de siège central
- Calcifications
- Envahissement vasculaire et/ou biliaire.

DIAGNOSTIC ECHOGRAPHIQUE DE L'ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE

- Aspects atypiques dans 25% des cas :



**Lésion pseudo-kystique : nécrose ++
paroi irrégulière ++**



**Petite lésion nodulaire homogène :
angiome?**

DIAGNOSTIC DE L' ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE

- **Tests sérologiques spécifiques :**
 - . **1^{ère} ligne:**
 - Hémagglutination indirecte (HAI Eg)
 - et
 - Elisa Em2 ^{plus} (Ag Em2 + Ag Em18)
 - . **Un test de confirmation:** Western-Blot
- **confirmation diagnostique dans 95% des cas**

ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE : LES AUTRES EXAMENS MORPHOLOGIQUES

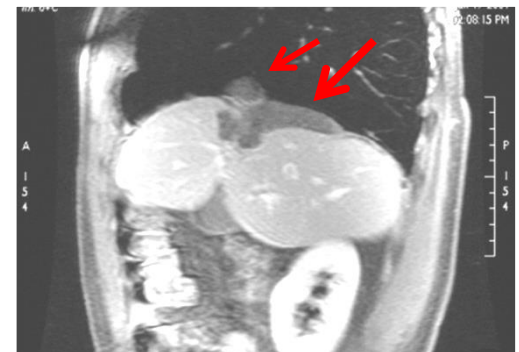
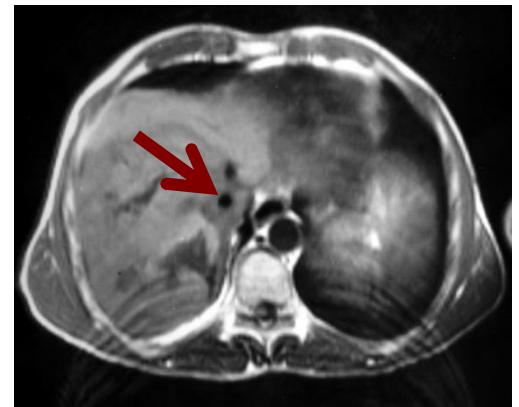
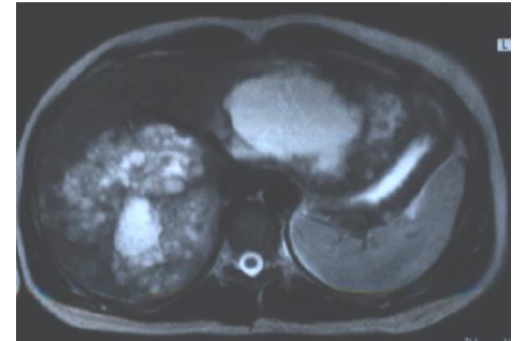
Tomodensitométrie (TDM) abdominale :

- . Intérêt en cas de lésions fortement calcifiée
(EA abortive vs floride?)
- . Précision taille, topographie
- . Repérage autres localisations de petite taille
- . Rapports vasculo-biliaires

ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE : LES AUTRES EXAMENS MORPHOLOGIQUES

L'IRM abdominale :

- . Méconnaît les calcifications
- . Permet une analyse précise :
 - du contenu lésionnel
nécrose/tissu fibro-parasitaire
 - des envahissements :
 - vasculaires (veine cave /veines sus-hépatiques)
 - diaphragmatiques



UN AUTRE INTERET DE L'IRM



- aide au diagnostic en cas de lésion atypique et/ou sérologie négative

UN AUTRE INTERET DE L'IRM

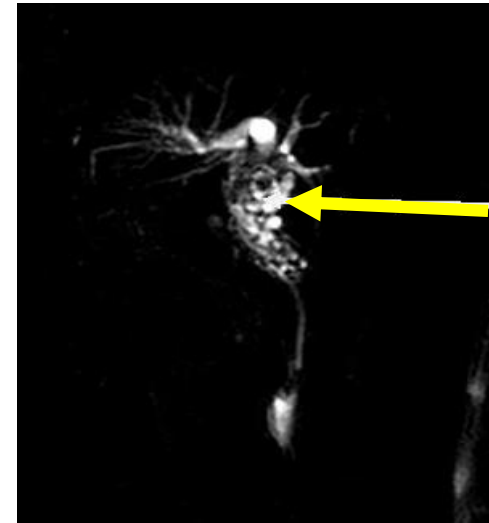
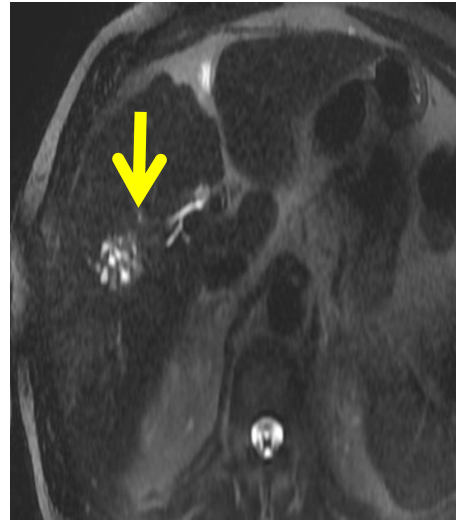


- aide au diagnostic en cas de lésion atypique et/ou sérologie négative



**Aspect de « grappes »
hyper intense T2**

UN AUTRE INTERET DE L'IRM



**Aspect de « grappes »
hyper intense T2**

DIAGNOSTIC DE L' ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE

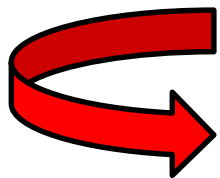
- **Ponctions/biopsies :**

- ne sont habituellement pas nécessaires

- peuvent être indiquées:

- en cas d'imagerie atypique et/ou
sérologie négative

- en cas de localisation extra-hepatique^{1,2}



**Anatomo-pathologie + biologie moléculaire
(*E.multilocularis* PCR++).**

¹ Frossard *et al.* Am J Gastroenterol 1997; 92:2117-9.

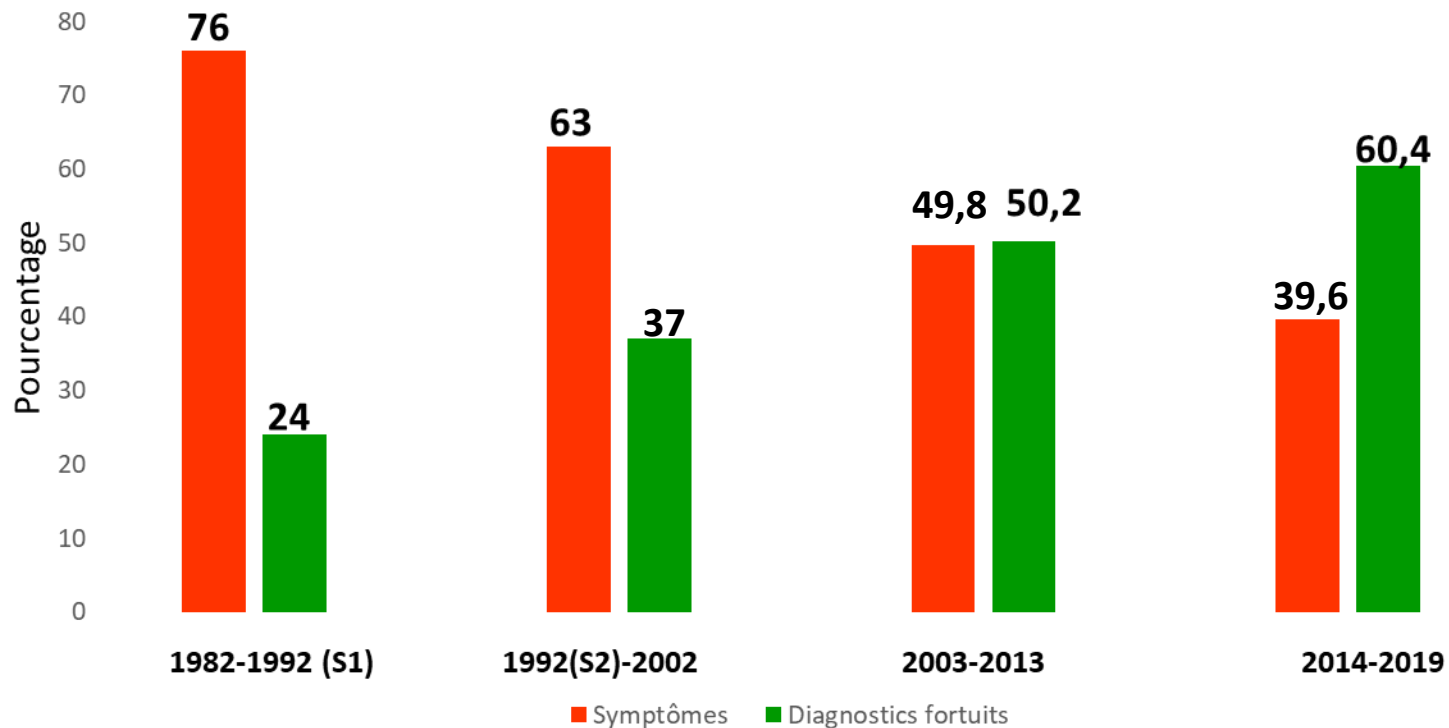
² Piarroux *et al.* J Hepatol 2011; 55 : 1025-33.

MODES DE PRESENTATION ACTUELS DE L'EA

- Le diagnostic est régulièrement porté plus précocement que par le passé.
- Emergence de formes opportunistes d'EA.

CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC DE L'EA

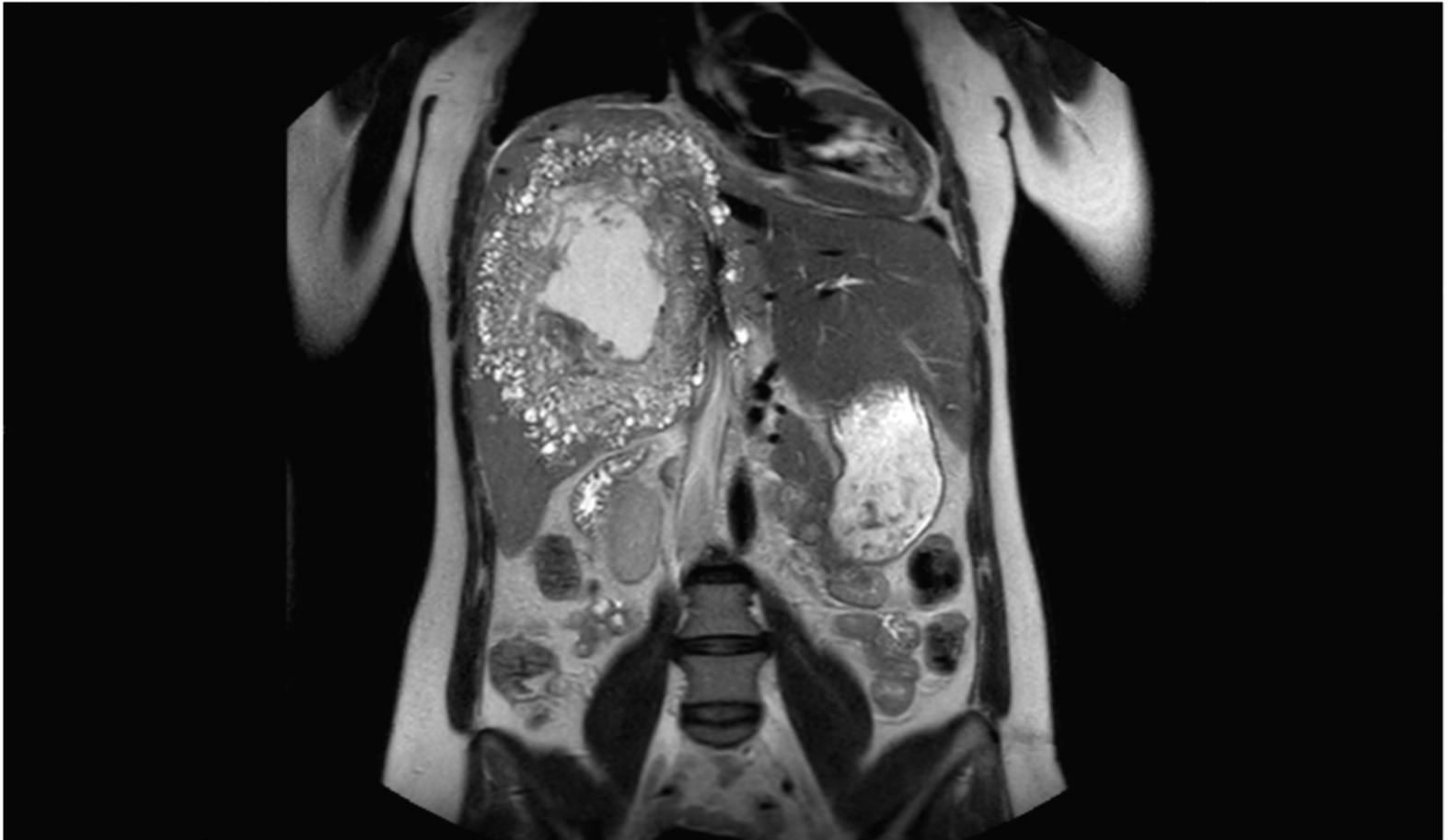
FrancEchino 1982-2019 (822 cas).



Bresson-Hadni S *et al.* EMC-Hépatologie 2020; in press.
Vuitton D *et al.* Rev. Prat. 2020; in press.

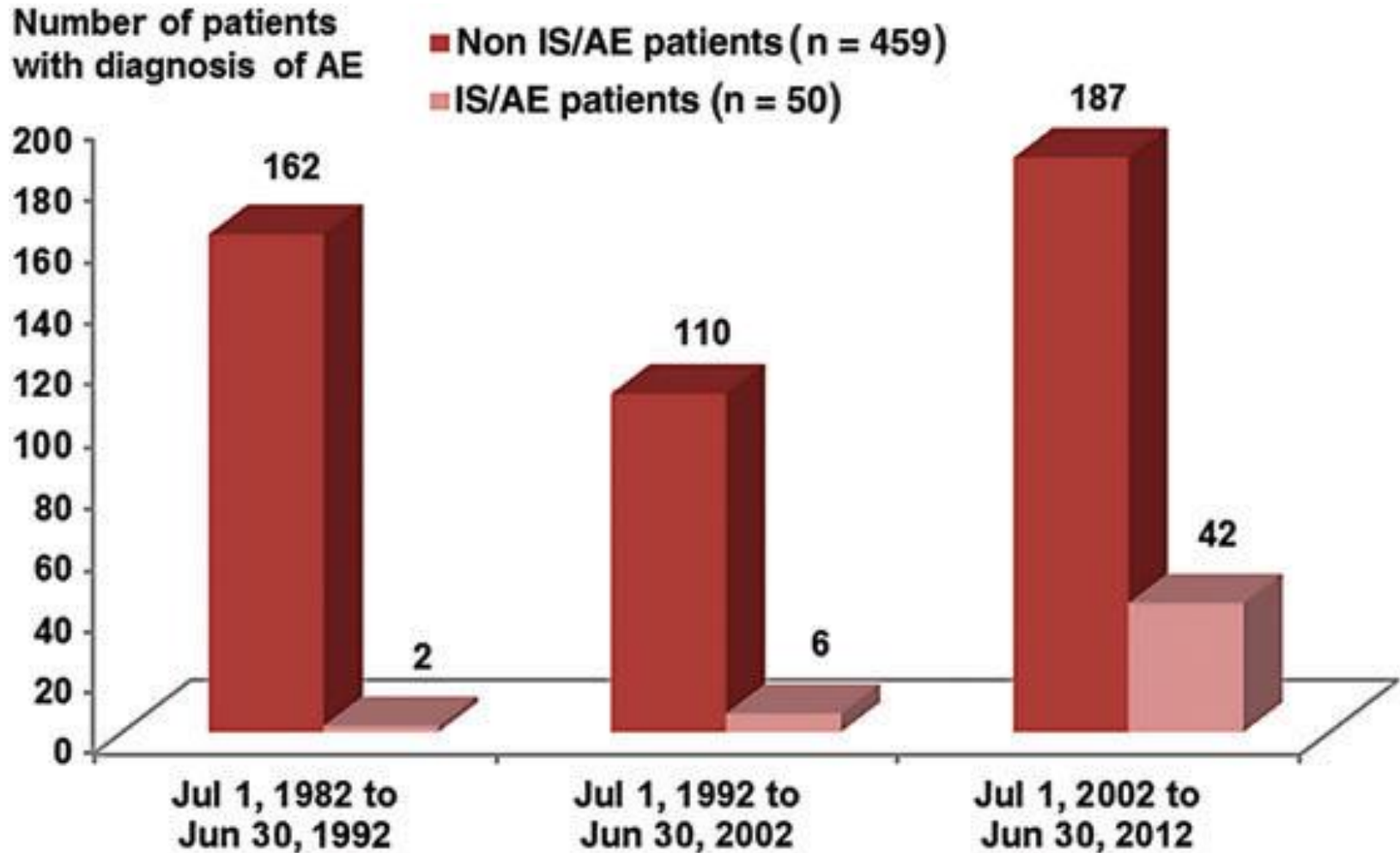
MODE DE PRESENTATION ACTUEL DE L'EA

- Le diagnostic est régulièrement porté plus précocement que par le passé.
- Emergence de formes opportunistes d'EA.

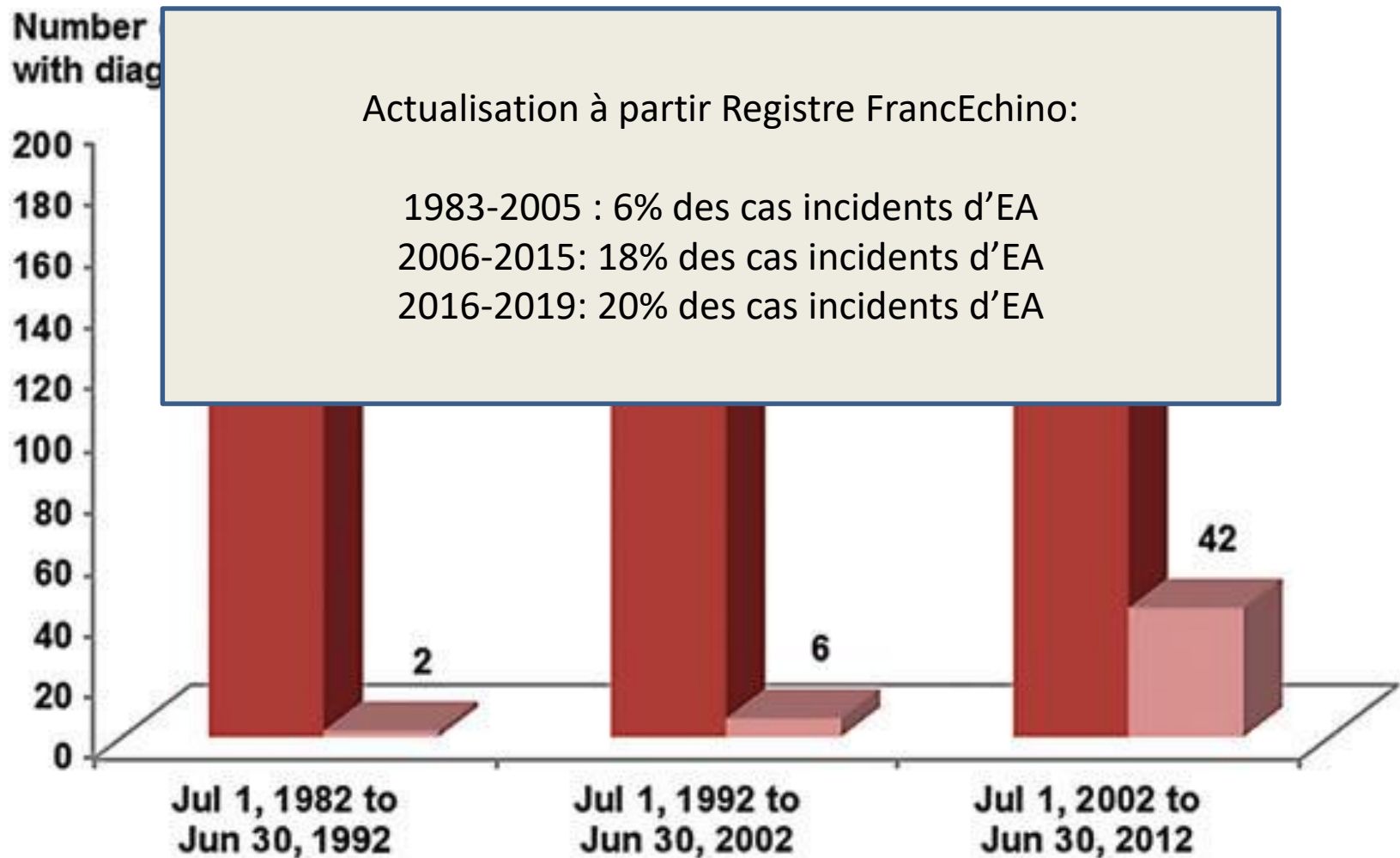


**Forme très floride d'échinococcose alvéolaire chez une femme de 45 ans.
Contexte de carcinome bronchique.**

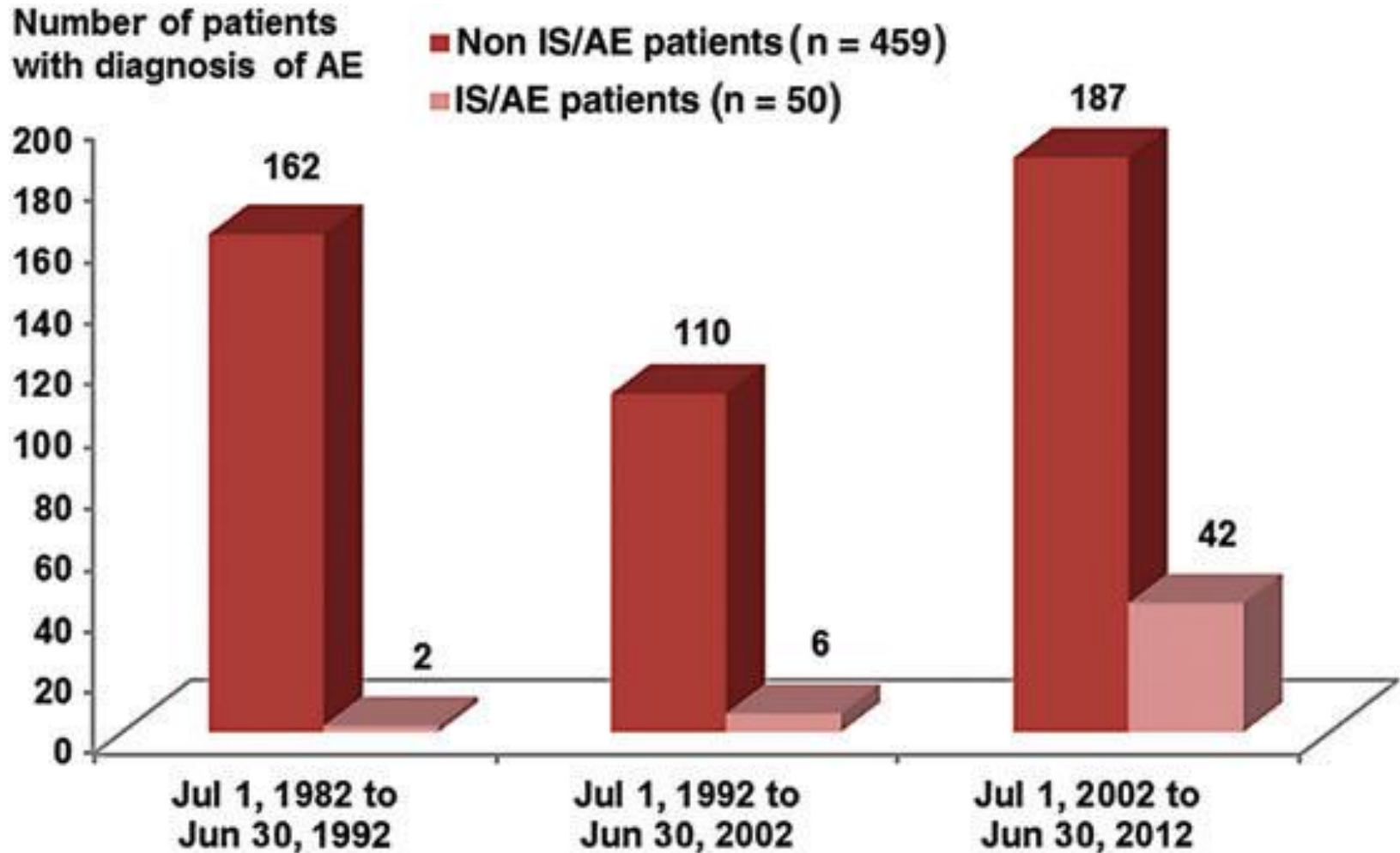
INCIDENCE DES CAS D'EA EN CONTEXTE D'IMMUNODEPRESSION



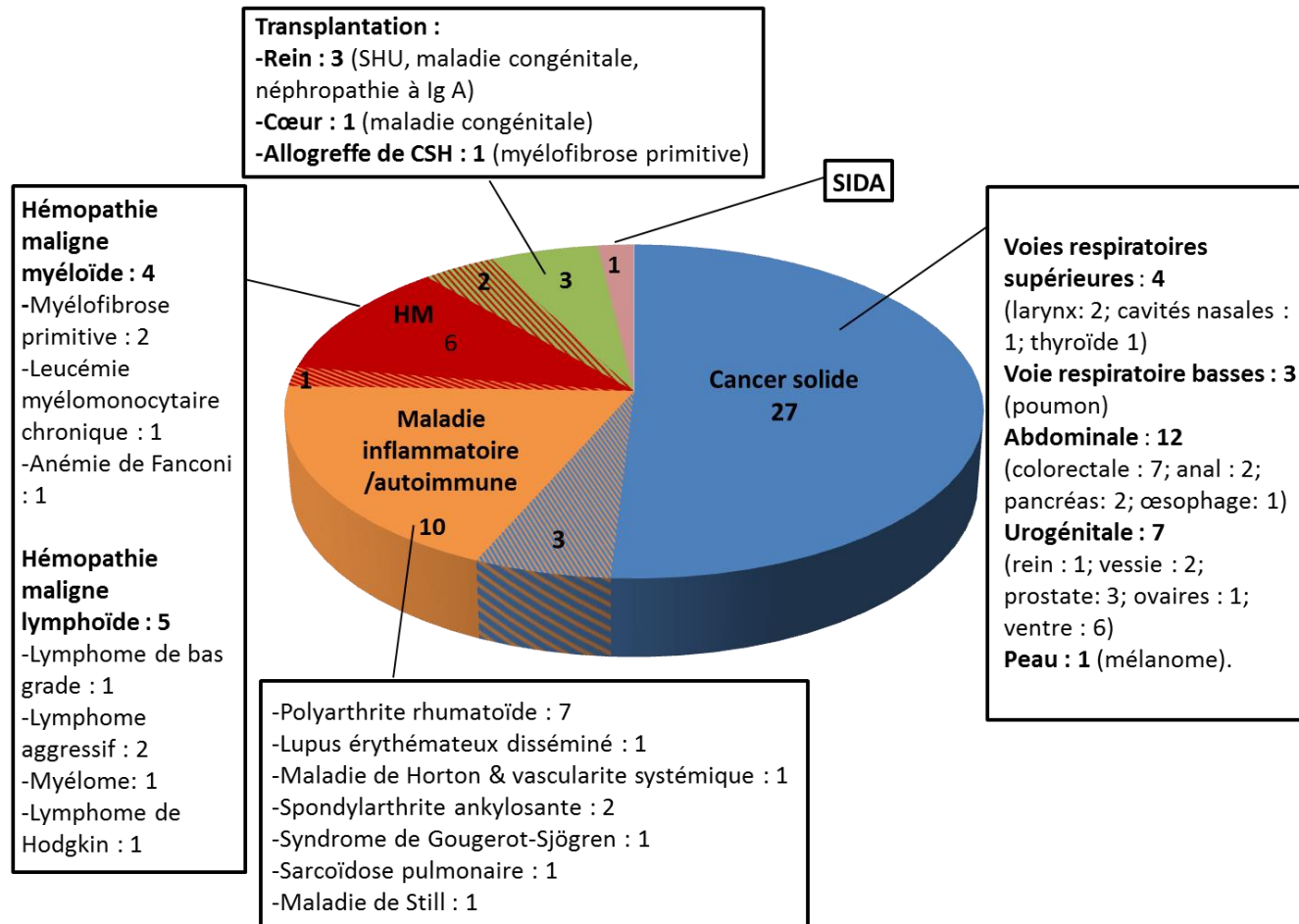
INCIDENCE DES CAS D'EA EN CONTEXTE D'IMMUNODEPRESSION



INCIDENCE DES CAS D'EA EN CONTEXTE D'IMMUNODEPRESSION

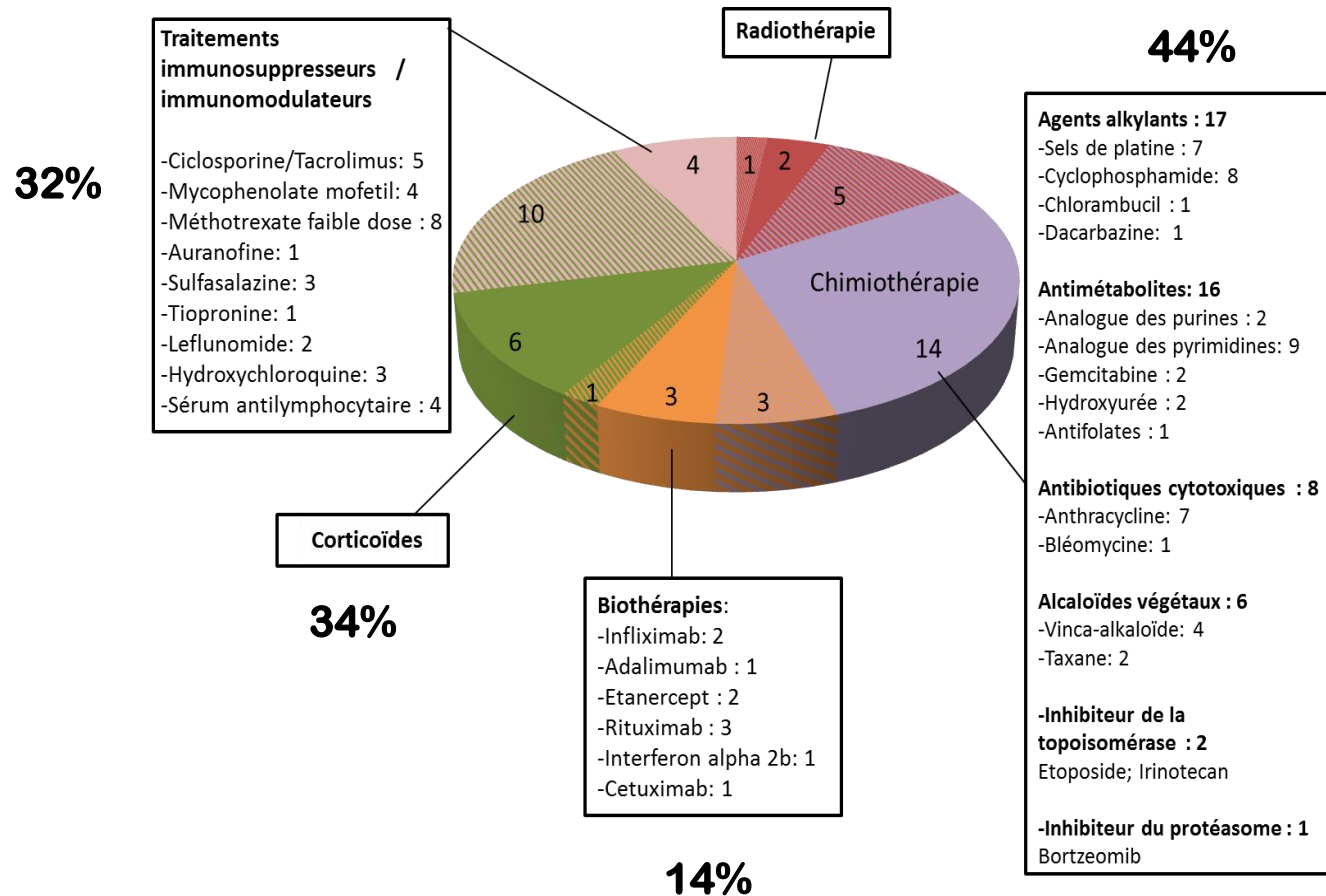


Caractéristiques des pathologies immunosuppressives



- 2 pathologies immunosuppressives associées : 9 patients

Caractéristiques des traitements immunosuppresseurs



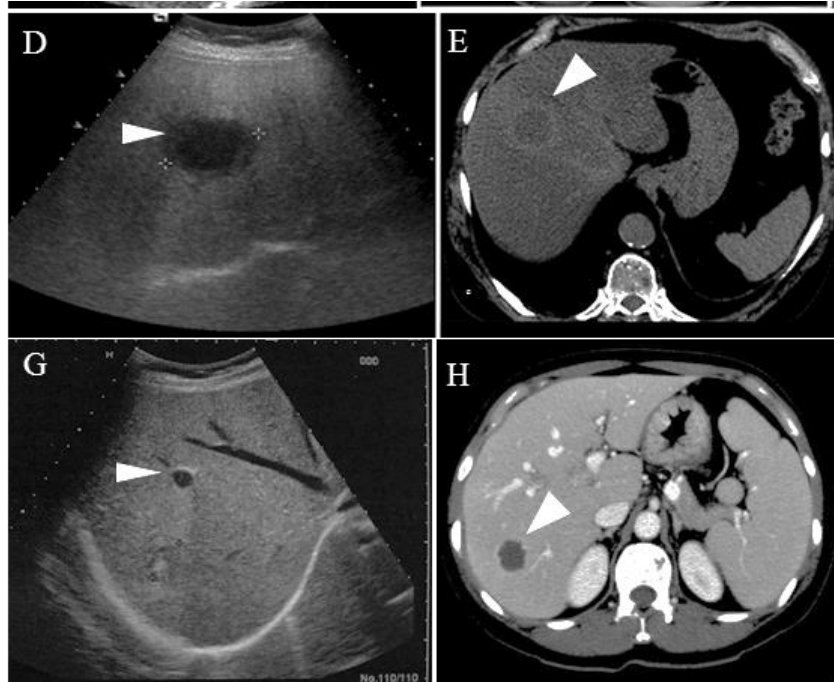
- Durée médiane des traitements immunosuppresseurs administrés : **54 mois.**
- Traitements immunosuppresseurs multiples (2-5) : **40%**

Echinococcose alvéolaire opportuniste : les messages.

- Evolution accélérée de la parasitose dans ce contexte .
(imagerie disponible chez 15 patients 1 à 5 ans avant diagnostic d'EA : RAS).
- Diagnostic fortuit dans 75% des cas.
- Difficultés diagnostiques :
 - imagerie atypique (48% des cas) : abcès? Métastase?
 - source d'errance diagnostique :
 - **diagnostic retardé dans la moitié des cas.**
 - délai médian: 5 mois (2-72).**

Echographie

Scanner



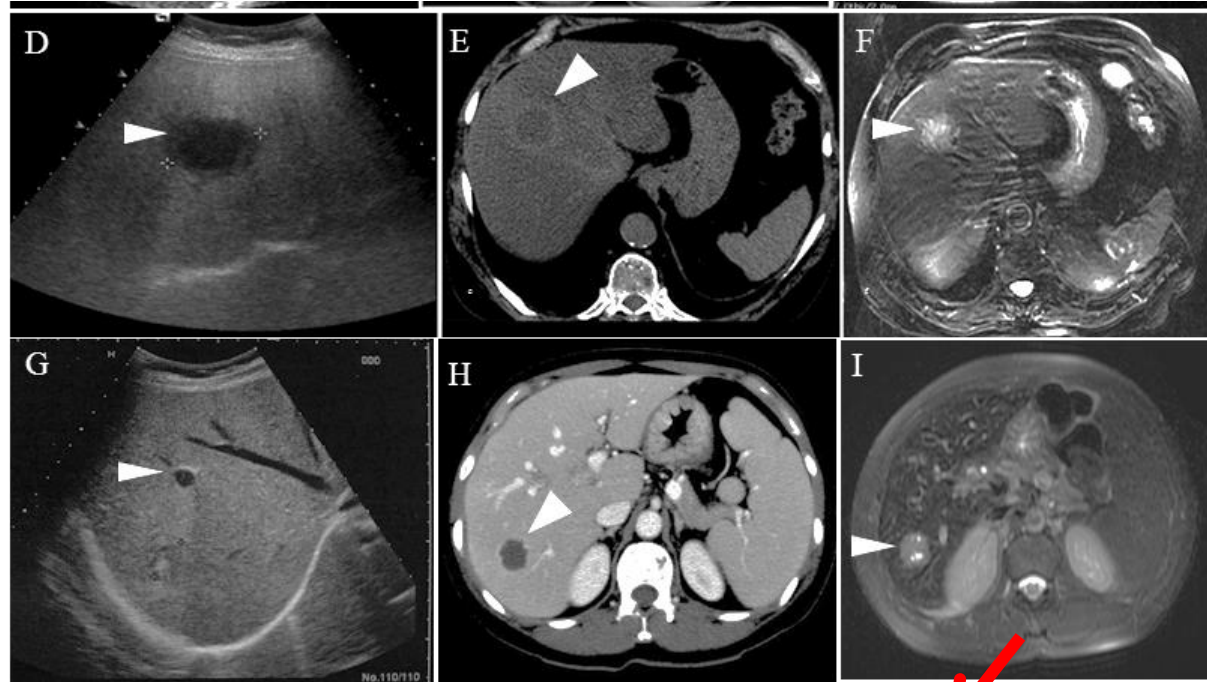
- Images atypiques d'EA :
24 pts(48%)
 - Pseudo-métastases
(18 patients)
 - Pseudo-abcès
(6 patients)

Echographie

Scanner

IRM

- Images atypiques d'EA :
24 pts(48%)
 - Pseudo-métastases
(18 patients)
 - Pseudo-abcès
(6 patients)



**L'IRM permettait de confirmer/rectifier le
diagnostic chez
14/24 patients avec présentation
radiologique atypique**

Echinococcose alvéolaire opportuniste : les messages.

- Evolution accélérée de la parasitose dans ce contexte .
(imagerie disponible chez 15 patients 1 à 5 ans avant diagnostic d'EA : RAS).
 - Diagnostic fortuit dans 75% des cas.
 - Difficultés diagnostiques :
 - imagerie atypique (48% des cas) : abcès? Métastase du cancer?
 - sérologie spécifique : négative dans 14% des cas
(vs 1% chez non IS)
- intérêt de la biopsie écho-guidée (PCR *E.m*) +++**

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ACTUELLE DE L'EA : Une approche multidisciplinaire

Traitement par albendazole



**résection hépatique
partielle**



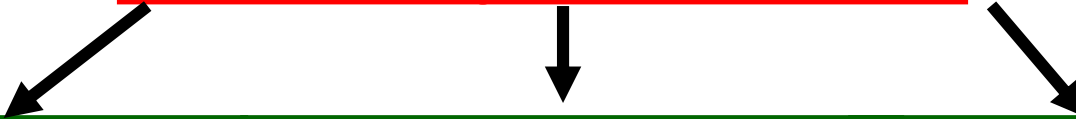
**traitements
instrumentaux**



**transplantation
hépatique**

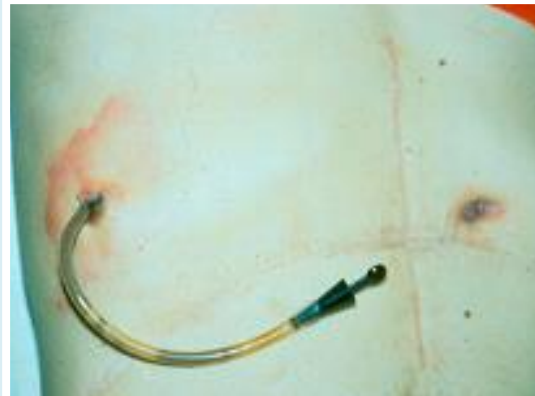
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ACTUELLE DE L'EA : Une approche multidisciplinaire

Traitement par albendazole



résection hépatique
partielle

~ 40% des cas



traitements
instrumentaux



transplantation
hépatique

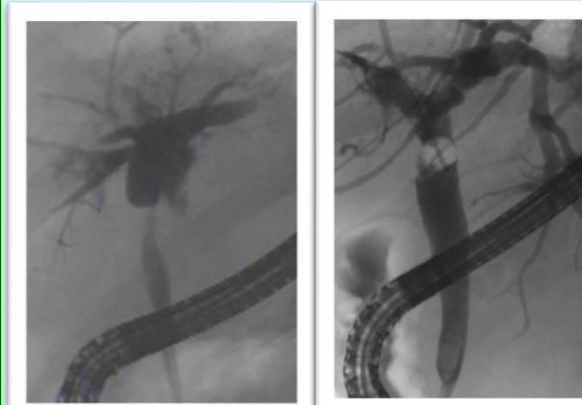
Très
exceptionnelle

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ACTUELLE DE L'EA : Une approche multidisciplinaire

Traitement par albendazole



**résection hépatique
partielle**



**endoscopie
interventionnelle ***



**transplantation
hépatique**

*Ambregna S. et al. Expert.Rev.Anti.Inf.Ther.2017;15:79-88
Vuitton DA et al. Expert.Rev.Anti.Inf.Ther.2016;14:1179-94

BENZIMIDAZOLES ET EA

- Albendazole (Eskazole[®] Zentel[®]) : 10mg/kg/jour
- Mébendazole (Vermox[®]) : 4,5 g/jour
- Parasitostatiques
- Effets secondaires :
 - Dyspepsie, nausées, diarrhée (4 à 15 %)
 - alopécie (< 3 %)
 - ↗ ALAT (3 à 15 %)
 - neutropénie (5 %)
- Contraception si femme en âge de procréer ++

BENZIMIDAZOLES ET EA : RESULTATS

Absence d'études contrôlées, mais faisceau d'arguments en faveur d'une efficacité :

- survie est passée de 0-25 % à 90 % à 10 ans.
- stabilisation lésions dans 80 % des cas en moyenne.
- régression dans 3 % des cas en moyenne
- négativations sérologiques possibles à très long terme.

EA INOPERABLE: ALBENDAZOLE AU LONG COURS

- Implication du médecin référent +++
- Education thérapeutique:
 - . Modalités prise (pendant repas, matière grasse)
 - . Observance
 - . Interactions métaboliques:
 - co-médications
 - habitudes de vie¹ :
 - . tabac, cannabis: ↑ métabolisme ABZ
 - . pamplemousse, réglisse ↓ métabolisme ABZ

1: Bresson-Hadni S et al. J Hepatol 2020, soumis.

EA INOPERABLE: ALBENDAZOLE AU LONG COURS

Personnalisation du traitement:

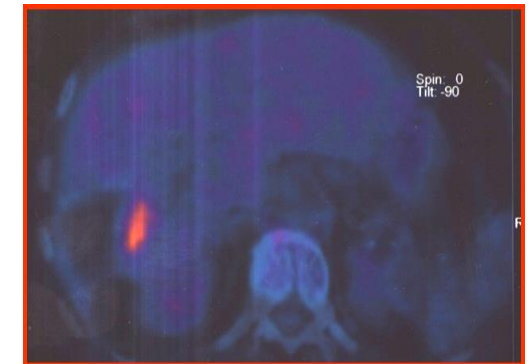
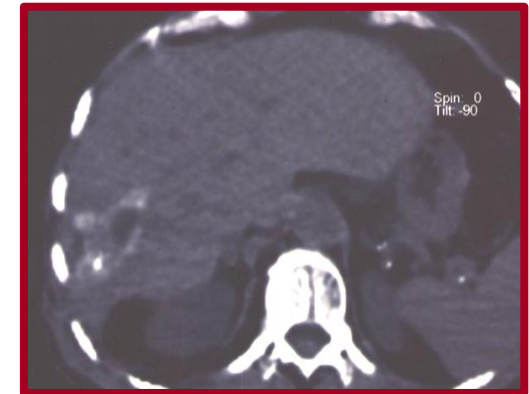
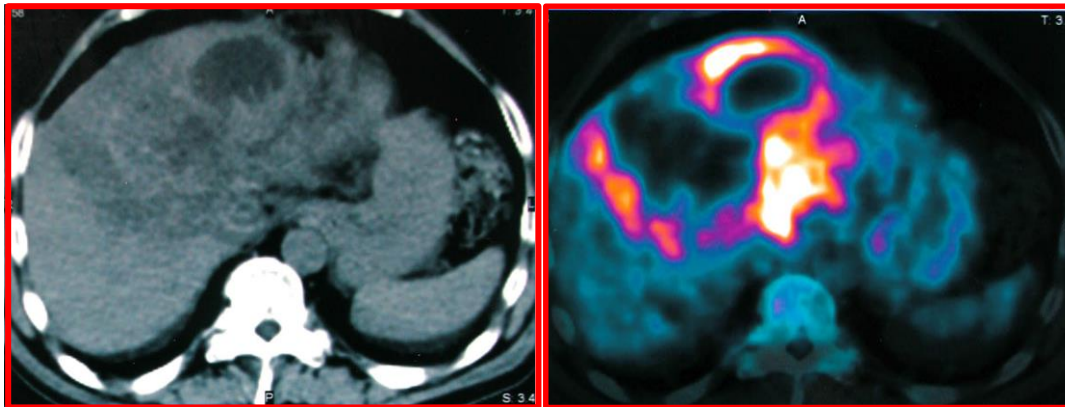
- Suivi thérapeutique pharmacologique +++
(ABZ-Sulfoxyde T+4h: 1 à 3 μ mol/L)
- Suivi de la viabilité parasitaire:
 - . Sérologie¹: Elisa Em18
 - . FDG-PET/TDM²:

1: Crouzet J. et al. J.Microbiol. Infect.2010; 16:788-91;

2: Caoduro C. et al. J. Nucl. Med 2013;54:358-63.

ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE: TEP-TDM au [18F] fluoro-déoxyglucose (FDG)

- Le traceur est incorporé dans les cellules métaboliquement actives de la réaction inflammatoire péri-parasitaire.

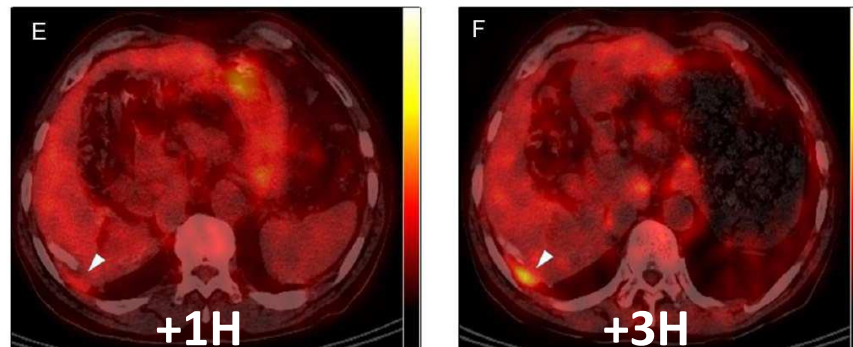


—————> **Analyse morpho-fonctionnelle**

EA INOPERABLE: ALBENDAZOLE AU LONG COURS

Personnalisation du traitement:

- Suivi thérapeutique pharmacologique +++
(ABZ-Sulfoxyde T+4h: 1 à 3 $\mu\text{mol/L}$)
- Suivi de la viabilité parasitaire:
 - . Sérologie¹: Elisa Em18
 - . FDG-PET/TDM²: **avec acquisitions tardives++**

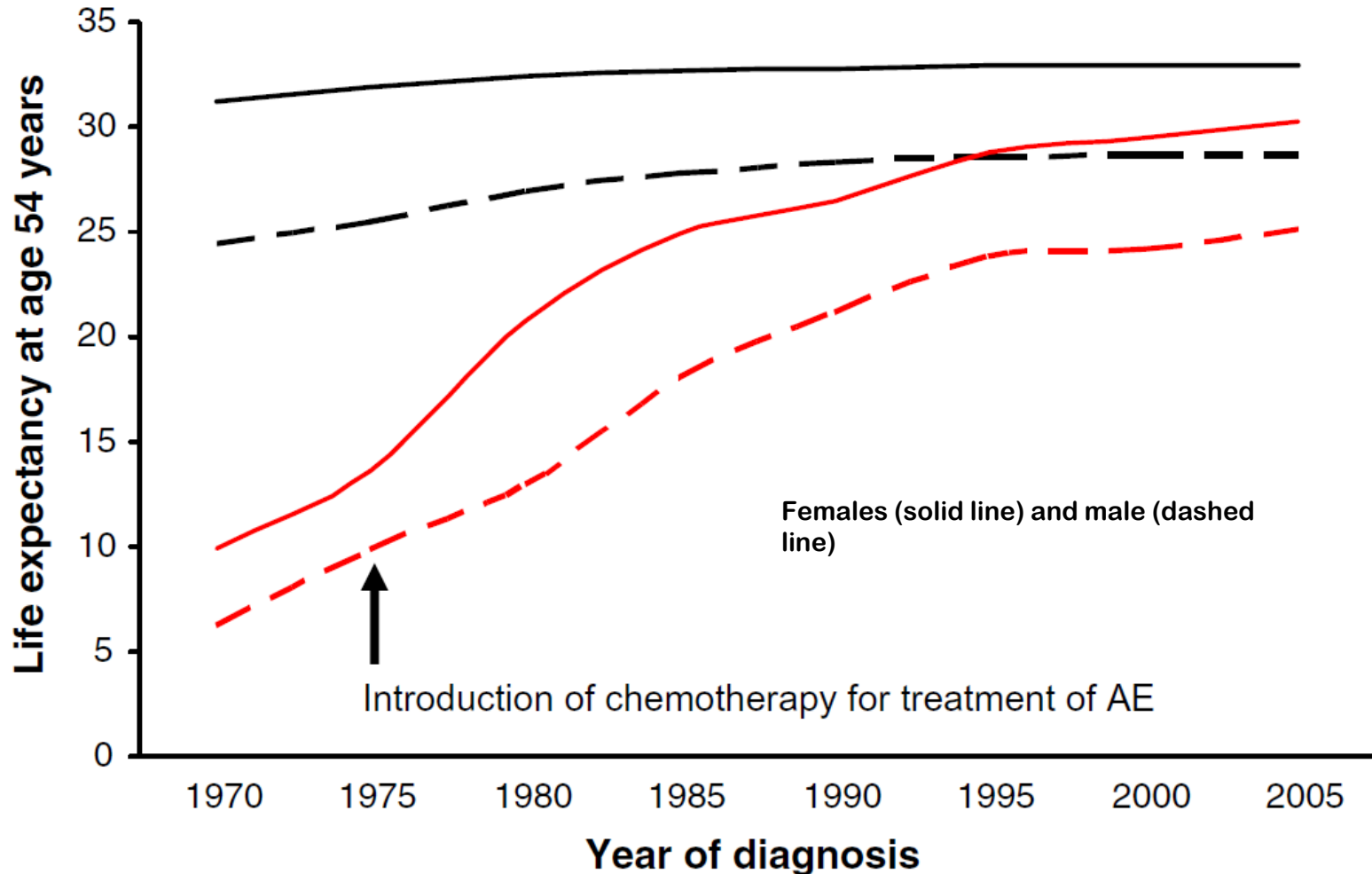


1: Crouzet J. et al. J. Microbiol. Infect. 2010; 16:788-91;

2: Caoduro C. et al. J. Nucl. Med 2013;54:358-63.

Amélioration de l'espérance de vie des patients atteints d'échinococcose alvéolaire

P.R. Torgerson *et al.* Journal of Hepatology 2008; 49:72-77.



Même constatations en France: Piarroux M *et al.* J. Hepatol 2011; 55 : 1025-33.



CONCLUSIONS (1)

- **L'EA n'est plus une maladie confidentielle touchant le monde rural de zones géographiques limitées.**
- **Même si cette affection hépatique potentiellement sévère reste rare, son incidence est en augmentation.**



CONCLUSIONS (2)

- **Le pronostic de cette parasitose redoutable s'est considérablement amélioré.**
- **Le traitement repose sur la chirurgie d'exérèse, encadrée par l'albendazole.**
- **En situation palliative, l'albendazole au long cours, les traitements instrumentaux sont très utiles.**
- **Une TH est exceptionnellement indiquée.**



CONCLUSIONS (3)

- **Les praticiens, généralistes et spécialistes doivent être sensibilisés à l'EA en raison:**
 - **de son extension hors des zones d'endémie classique.**
 - **de sa découverte plus régulièrement faite à un stade asymptomatique**
 - **de son émergence en situation d'IS.**

CENTRE NATIONAL DE REFERENCE ECHINOCOCCOSES
Besançon – FRANCE .

Parasitologie

L.Millon
F.Grenouillet
AP.Bellanger
E.Scherer

Hépatologie

S.Bresson-Hadni
C.Richou

**Médecine
nucléaire**

O. Blagosklonov

**Biologie
Environnementale**

P.Giraudoux
F.Raoul

Radiologie

E.Delabrousse
E..Brumpt

Immunologie

D.A Vuitton

Chirurgie viscérale

B. Heyd
C.Turco

Registre Français

F.Demonmerot
J.Knapp

Anatomopathologie

S.Felix

Pharmacologie

D.Montange

Interventional

Endocopy
S.Koch
L.Vuitton

MERCI !



Gustave Courbet, *Renard dans la neige*, 1860.
Dallas museum of Art.

Recommandations et mesures de précaution générales

- Toujours **se laver les mains** soigneusement après avoir jardiné, travaillé la terre ou après avoir été en contact avec un chien.
- **Laver** soigneusement les légumes du jardin et les plantes ramassées près du sol (ex : pissenlits et champignons). Les consommer de préférence **cuits**. La congélation à -20°C n'est pas suffisante pour tuer les œufs du parasite.
- **Emballer et jeter** les excréments de renard si vous en trouvez dans un jardin ou une aire de jeu (ne pas jeter dans le compost).
- Manipuler les cadavres de renards avec des gants en plastique et les **emballer dans un sac** prévu pour le transport des cadavres d'animaux.
- Précautions pour les **propriétaires de chiens** : voir le dépliant spécial (traitement tous les mois avec un vermifuge à base de Praziquantel)

En dépit d'une légère augmentation du nombre de cas d'échinococcose alvéolaire en France, il n'y a aucune raison pour que les personnes en bonne santé, avec une exposition exceptionnelle, subissent un dépistage de précaution.

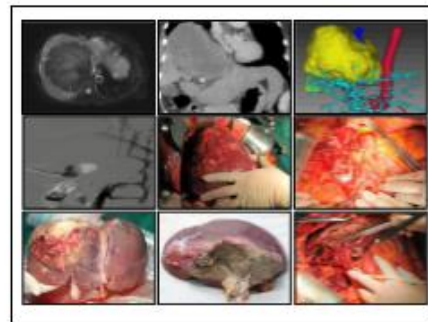
Ex-vivo Liver Resection and Auto-transplantation (ELRA): une alternative à la TH??

Research Article
Transplantation

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Ex vivo liver resection and autotransplantation as alternative to allotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis

Graphical abstract



Authors

Tuerganaili Aji, Jia-Hong Dong, Ying-Mei Shao, ..., Yi-Biao He, Jie-Fu Huang, Hao Wen

Correspondence

jeffrey1301@hotmail.com (J.-F. Huang),
Dr.wenhao@163.com (H. Wen)

Lay summary

Ex vivo liver resection and autotransplantation was performed in a large series of patients with end-stage hepatic alveolar echinococcosis. The results showed that this surgical option was feasible, with acceptable postoperative mortality, but 100% disease-free survival in survivors. Careful patient selection, as well as precise assessment for size and quality of the remnant liver are key to successful surgery.

Highlights

- Radical resection associated with albendazole is the best treatment for advanced hepatic alveolar echinococcosis.
- Liver transplantation is considered in selected advanced cases, although post-operative recurrence remains a risk.
- Present large series of ELRA describe a feasible surgical option, with 100% disease-free survival in survivors.

- Mortalité globale : 12%
- Pas de comparaison avec bras ABZ au long cours

Beldi G. *et al.*



Is ex vivo liver resection and autotransplantation a valid alternative treatment for end-stage hepatic alveolar echinococcosis in Europe?

To the Editor:

The authors of the article "Ex vivo liver resection and autotransplantation (ELRA) as alternative to allotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis" describe an overall mortality rate of 12% after a mean follow-up of 22 months.¹ The authors come to the conclusion that ELRA is an effective alternative to liver transplantation and is a feasible surgical option for patients with end-stage alveolar echinococcosis (AE).

The contents of article have to be regarded with caution, especially by European clinicians, given that essential information is missing. Although the selection process used to propose this procedure to patients, with very advanced AE, is properly described, comparison of its outcome with that of patients from the same center with standard in vivo resection and with anti-

infective treatment, without surgery, is not available in this article. The conclusions are based on the assumption that liver transplantation is the only therapeutic alternative to resection in these patients and that such high mortality is acceptable. Results after allotransplantation are indeed associated with significant mortality, recurrence of disease, and the procedure is limited by the organ shortage that affects all countries, including China.^{2,3} However, indications for liver allotransplantation for AE have considerably decreased in the European endemic areas of AE (only 1/111 in Bern [Switzerland] and 2/172 since 2000 in Besançon [France]), and the results of non-surgical treatment strategies in Europe are far better than presumed by the authors. Long-term treatment using albendazole alone or in conjunction with miconazole tablets (Lamisil) is a

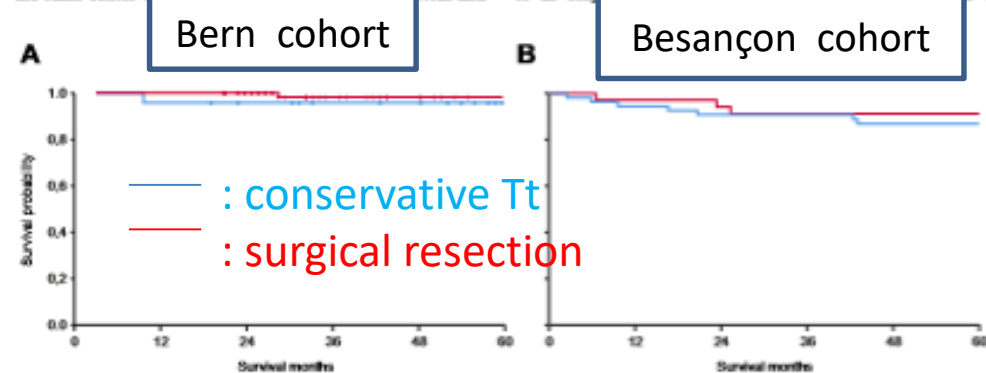
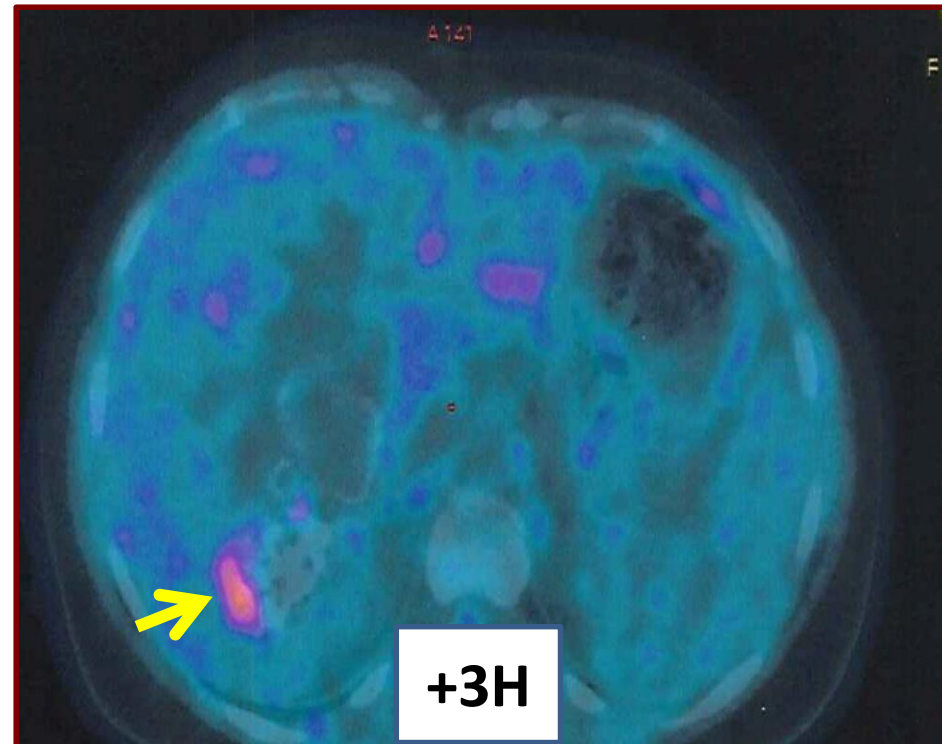


Fig. 1. Survival after conservative (blue curves) and surgical treatment (red curves) in Europe. (left panel) Bern, Switzerland and (right panel) Besançon, France. 5-yr survival in 67 patients with diagnosis and follow-up in Bern from 1 Jan 1993 to 31 Dec 2015; 68.7% of patients had radical surgery, no deaths were related to AE. 5-yr survival in 85 patients with diagnosis and follow-up in Besançon from 1 Jan 2003 to 31 Dec 2011; 38% of patients had radical surgery; only 1 death (1.2%) was related to AE. No death was directly related to the surgical procedure in either center, and all other deaths were related to associated conditions. AE, alveolar echinococcosis. (This figure appears in colour on the web.)

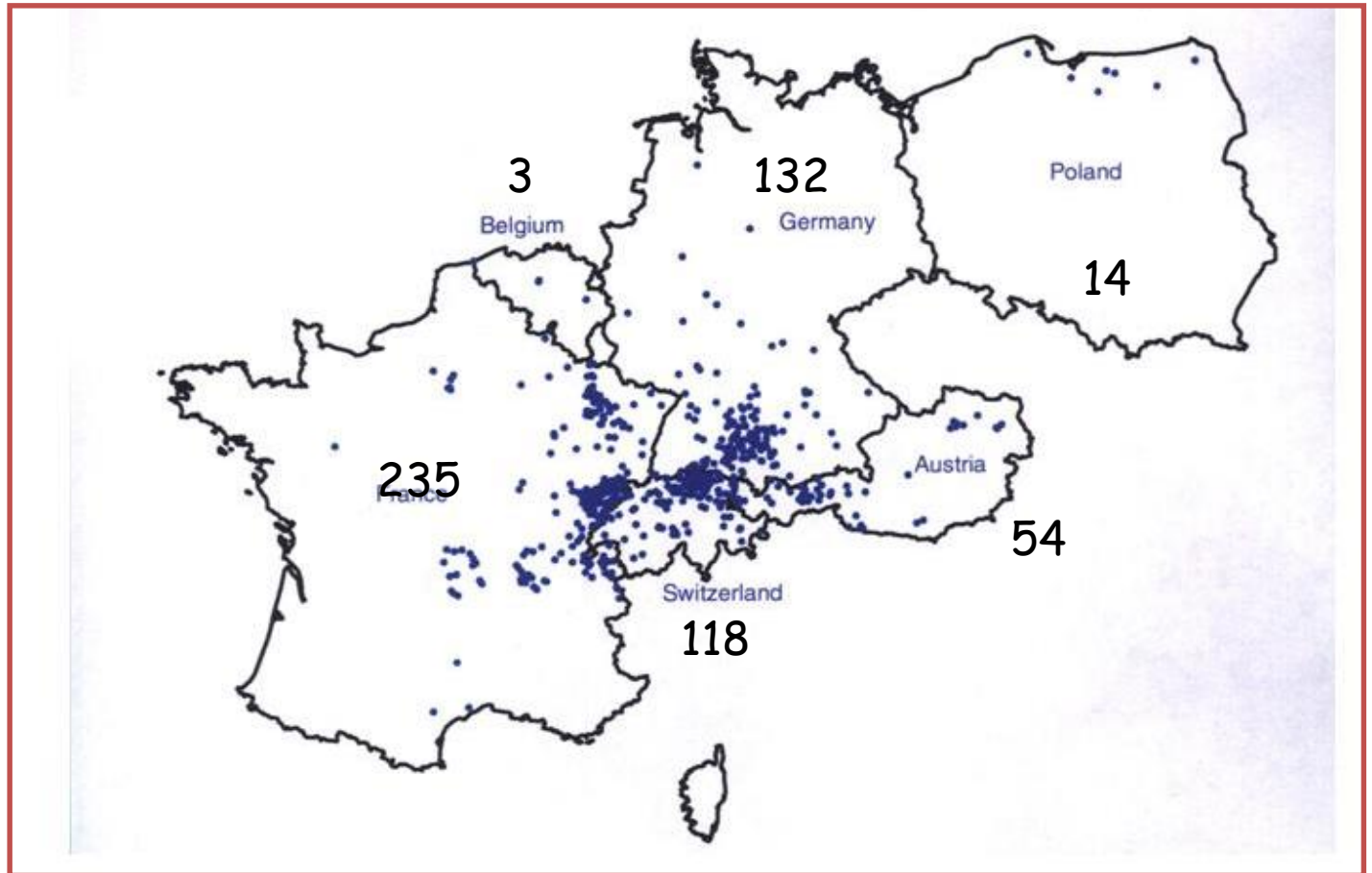
ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE: TEP-TDM au [18F] fluoro-déoxyglucose (FDG)



**Intérêt en cas de lésion massivement calcifiée:
Abortive? Active?**

Human AE in Europe 1982-2000.

EurEchinoReg
559 cases
1982-2000.

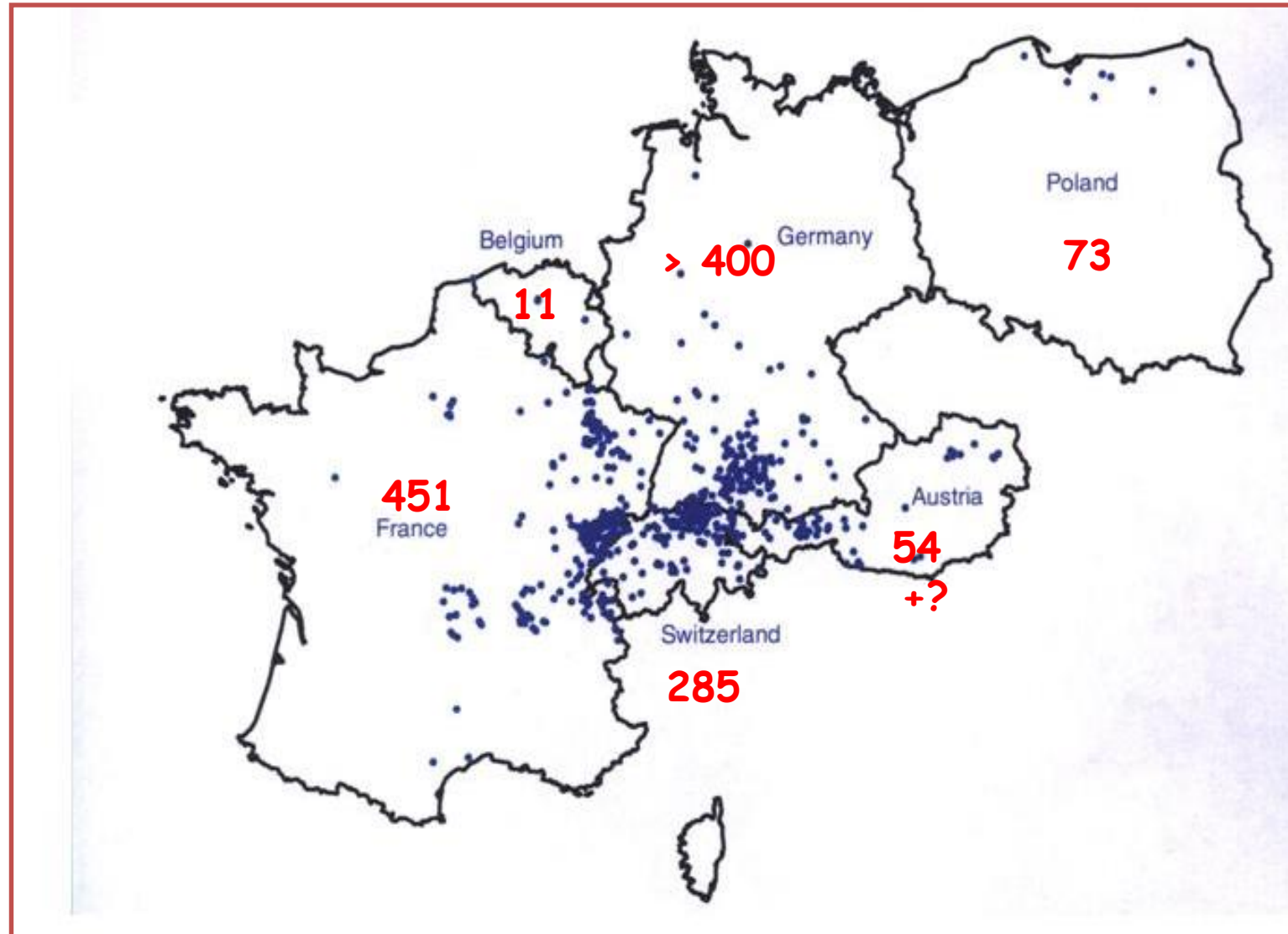


EurEchinoReg Registry

Kern et al., Emerging Infectious Diseases 2003, 9 (3) : 343-9

Human AE in Europe 1982-2010.

~1500 cases.



Meeting report:

« Epidemiology of Alveolar Echinococcosis in Europe » P. Kern- Nancy (France) - December 2010.