



JNI 16^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie
Nancy et l'interrégion Est

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



**CNR-EA Echinococcose
alvéolaire**



Diagnostic biologique, épidémiologie et surveillance de l'échinococcose alvéolaire

Frédéric Grenouillet

CNR Echinococcose alvéolaire

Centre Collaborateur OMS Echinococcoses – CHRU Besançon





du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- Intérêts financiers : **NON**
- Liens durables ou permanents : **NON**
- Interventions ponctuelles : **NON**
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : **OUI**
Pfizer, MSD, Gilead (aucun lien avec les échinococcoses)

Les échinococcoses

Infections due au développement chez l'homme de la larve d'un cestode (taenia) du genre *Echinococcus*

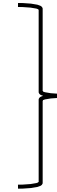
Cestodose larvaire, durée longue d'incubation avant diagnostic (5 à >15 ans)

Deux parasites proches... deux infections différentes

➤ *E. granulosus sensu lato* (complexe d'espèce, 10 génotypes)

Taenia des canidés (chiens errants +++)

HI : ovins, bovins, caprins, camelins, porcins, ...homme...

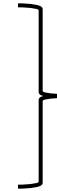


Echinococcose kystique
EK ou hydatidose

➤ *Echinococcus multilocularis*

Taenia du renard (chiens, +/- chats)

Hôte intermédiaire HI = rongeurs, accidentellement homme



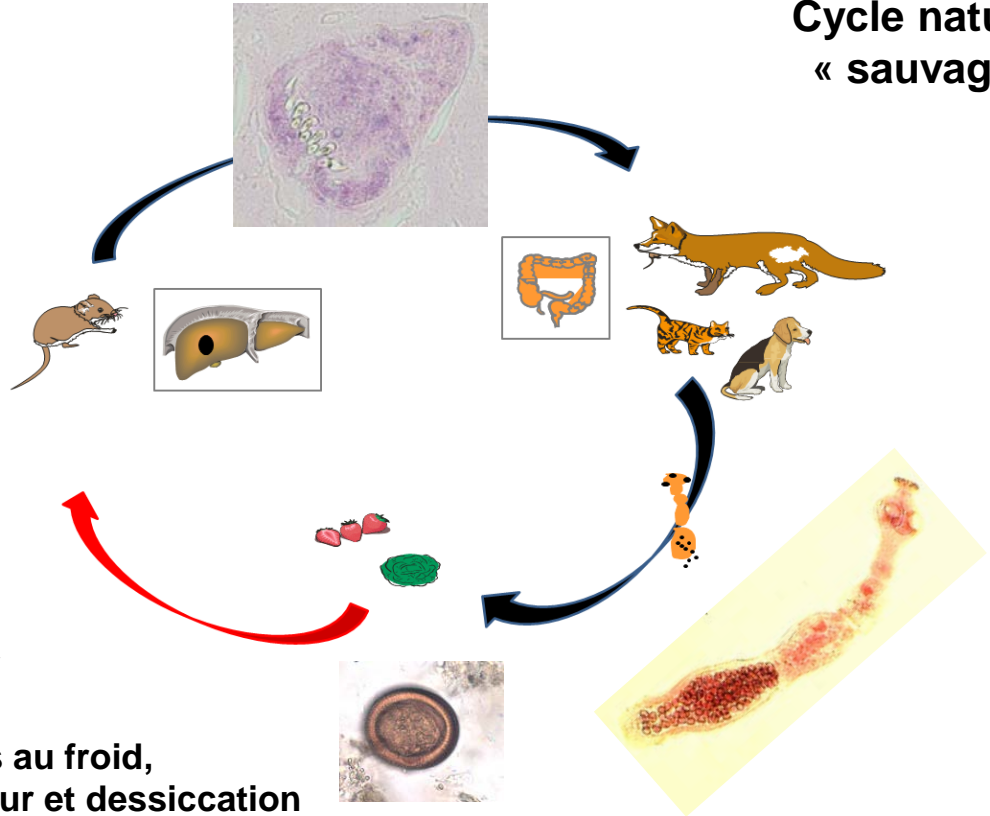
Echinococcose alvéolaire EA

Contamination humaine directe (contact avec canidés) ou indirecte (aliments souillés par déjections)

Echinococcus multilocularis



Campagnols
Microtus arvalis
Arvicola terrestris



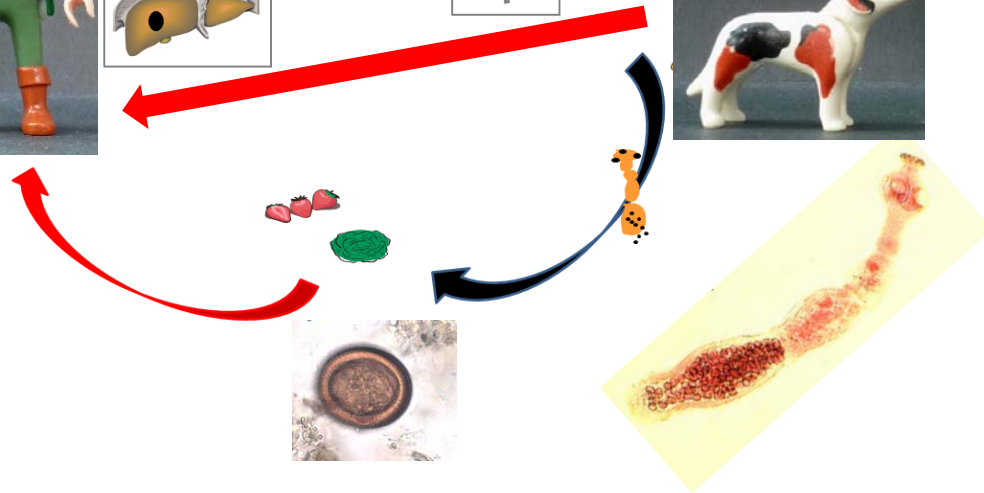
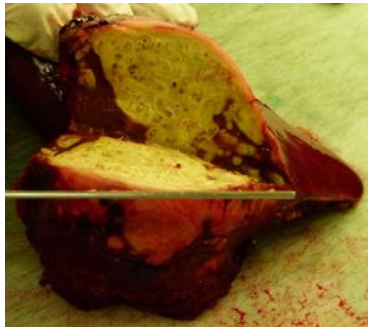
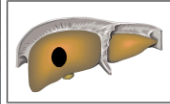
Echinococcus multilocularis



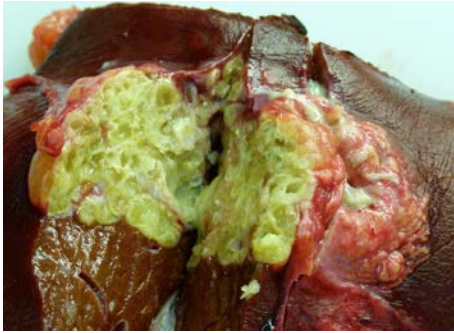
**Impasse
parasitaire**



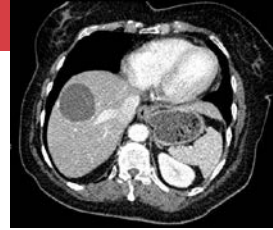
**Foie
>95%**



E. alvéolaire



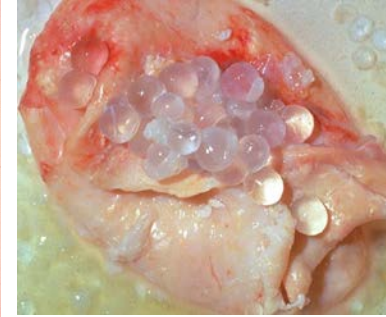
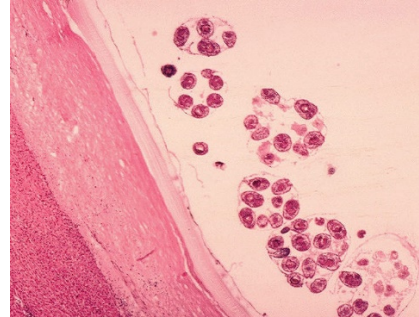
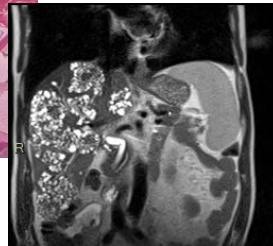
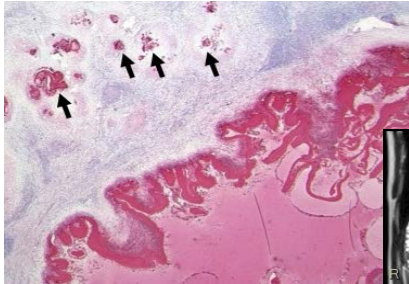
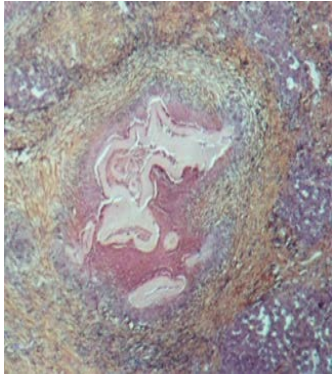
Lésion
infiltrante,
alvéolée
en pain bis



E. kystique

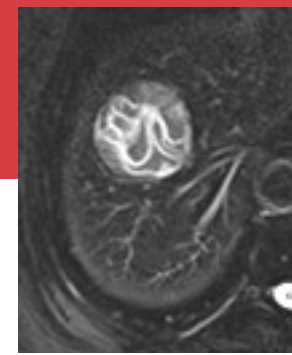


Granulome +++ ; bourgeonnement
permanent des membranes



Lésion kystique bien définie
Perikyste non parasitaire

Diagnostic

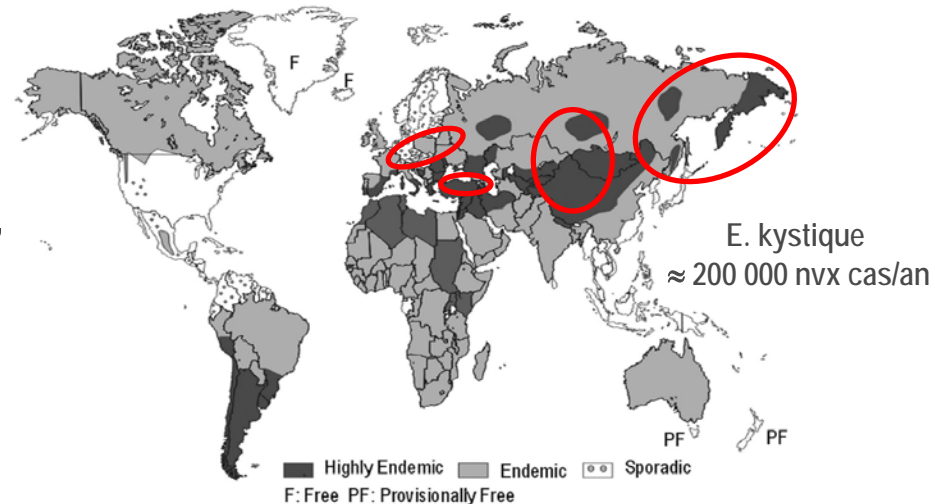


- ✓ Cas **possibles** ⇒ Epidémiologie ou clinique + sérologie ou imagerie
- ✓ Cas **probables** ⇒ Epidémiologie + clinique + sérologie + imagerie
- ✓ Cas **prouvés** ⇒ cas probables avec en ⊕ : modification échographique du kyste (EK : décollement membranes) ou MEE du parasite par
 - ✓ Histopathologie
 - ✓ et/ou PCR

Critères WHO-IWG 2010 (Brunetti et al.)

Sérologie : détection Acs par technique très sensible,
confirmé par une autre technique très spécifique

E. alvéolaire
≈ 20 000 nvx cas/an – 90% en Chine



Brunetti et al. Acta Trop. 2010;114(1):1-16
Eckert & Deplazes, Clin Microbiol Rev 2004,17:107-135
Torgerson P et al. PLoS Negl Trop Dis 2010;4(6):e722

Diagnostic



- ✓ Cas **possibles** ⇒ Epidémiologie ou clinique + sérologie ou imagerie
- ✓ Cas **probables** ⇒ Epidémiologie + clinique + **sérologie** + imagerie
- ✓ Cas **prouvés** ⇒ cas probables avec en ⊕ : modification échographique du kyste (EK : décollement membranes) ou **MEE du parasite par**

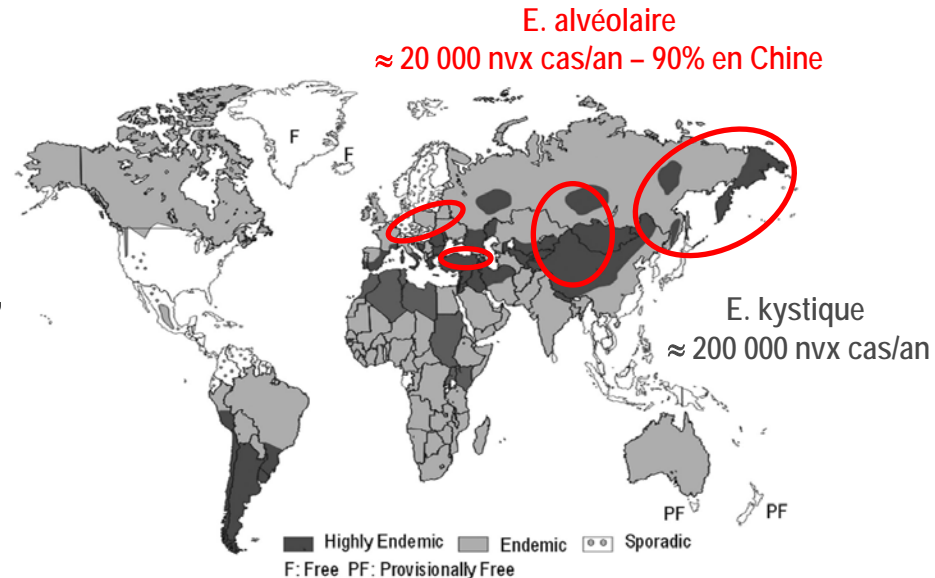
✓ **Histopathologie**

✓ **et/ou PCR**

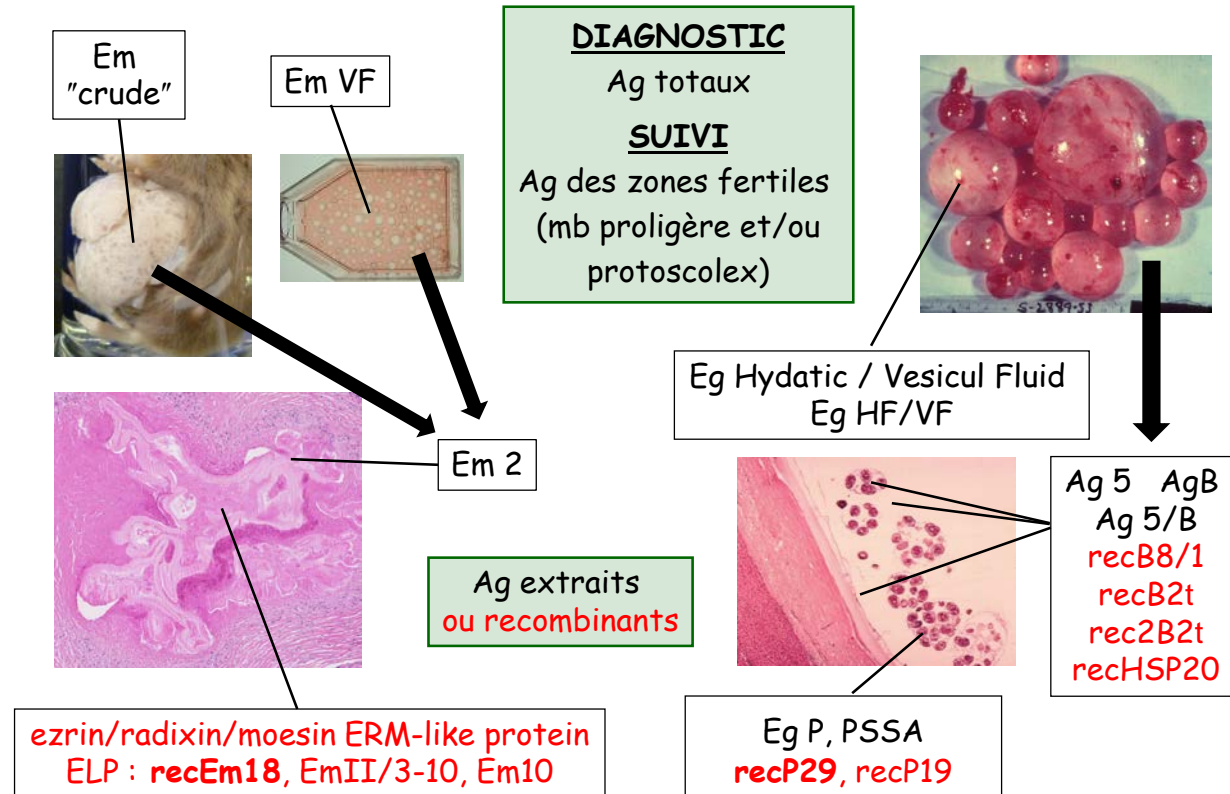
Critères WHO-IWG 2010 (Brunetti et al.)

Sérologie : détection Acs par technique très sensible,
confirmé par une autre technique très spécifique

Brunetti et al. Acta Trop. 2010;114(1):1-16
Eckert & Deplazes, Clin Microbiol Rev 2004,17:107-135
Torgerson P et al. PLoS Negl Trop Dis 2010;4(6):e722



Sérologie : quels Ags pour la détection d'Acs ?



≠ antigènes :
Se ≅ mais spécificité
Ag recombinants > à >>

Croisement +++
entre *Eg* et *Em*

Commercialement
« accessibles » :
Eg VF et Em 2plus
(mix Em 2 et Em 18)

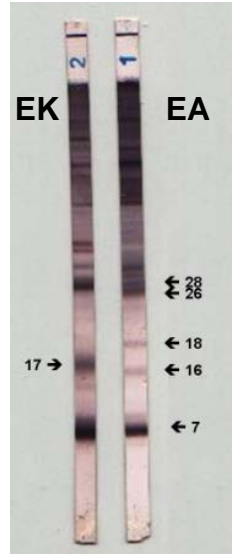
Sérologie : en pratique

✓ Techniques de dépistage / 1^{ère} intention (sensibles ++)

- ❖ Techniques utilisées : Hémagglutination indirecte, Immunochromatographie, Elisa
- ❖ Réactifs commercialisés ou techniques avec antigènes "maison"
- ❖ NABM : Nécessairement 2 techniques dont une avec un antigène d'*E. multilocularis* (en théorie...)
- ❖ Une seule technique commercialisée avec Ag *Em* : **Elisa Em2+ Bordier**
Seuil : 1...mais seuil 0,6 au CNR EA ➔ déclenchement Western Blot
- ❖ Elisa *E granulosus* : globalement les ≠ Elisa sont équivalents

✓ Techniques de confirmation / 2^{ème} intention (spécifiques)

- ❖ Blot LDBio (> 95% des labos français) ➔ ⊕ = diagnostic d'échinococcose
- ❖ Bande 16 et 18 : EA ; bande 17 : EK ➔ diagno séro différentiel difficile
- ❖ A réclamer si dépistage négatif mais clinique-imagerie-épidémio en faveur !!!!



Sérologie : en pratique... suite....

✓ Spécificité des sérologies

- Basée sur le **Blot**. Dépistage : réactions croisées EA –EK – helminthes
- **95% des EA sont séro ⊕ en Blot**
- **Patients « contacts »** : atteinte abortive (EA calcifiée) / autorésolutive

Campagne de screening sérologique EA : 5 à 10% des séro⊕ ont une lésion active, 5 à 10% une lésion abortive (calcifiée), 80-90% sont sans lésion !!

⇒ **Une sérologie positive isolée ne veut pas dire échinococcose maladie !!!!!**

✓ Diagnostic d'espèce (EA versus EK)

- Distinction présomptive basée sur réactivité des ≠ Ag testés... très difficile
- **Important** : être sensible ... car imagerie ≠ entre AE et CE

Anatomopathologie

Aspect très différent EA versus EK

Granulome +++, nécrose périparasitaire, fibrose

Membrane anhiste fine, PAS positive

Lésions humaines rarement fertiles (\emptyset protoscolex)

Pas de granulome

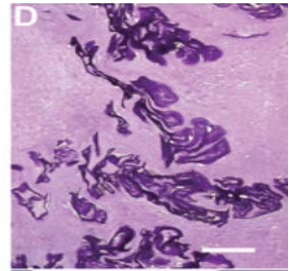
Membrane anhiste épaisse, PAS positive

Lésions humaines volontiers fertiles (protoscolex, crochets)

EA

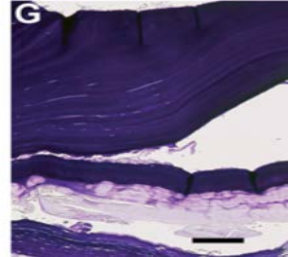
EK

E. multilocularis



PAS

E. granulosus

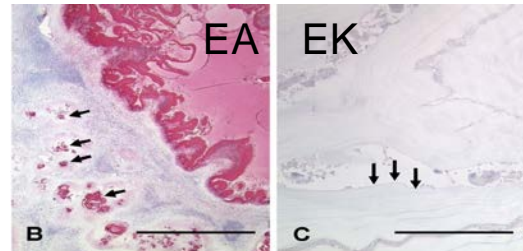


Attention les pathologistes disent volontiers hydatidose pour les deux maladies !

Immunohistochimie avec Acs Em2G11

Marquage +++ Em, marquage neg. Eg

Pas en France



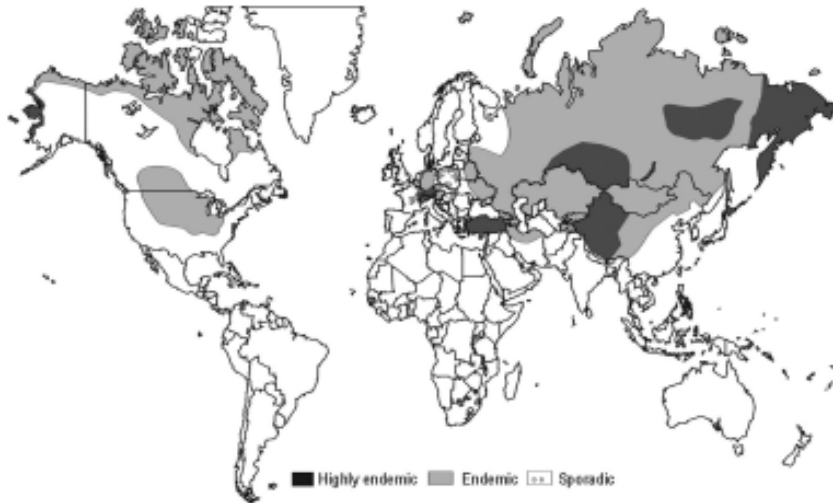
Barth et al. PLoS Negl Trop Dis. 2012; 6(10): e1877.
Stijnis et al. Emerg Infect Dis. 2015; 21(3): 528–530.

Diagnostic moléculaire

- ✓ Réalisable sur pièces opératoires, tissus... frais, ou fixés en paraffine
- ✓ Complément de l'analyse histopathologique ⇒ diagnostic de certitude
- ✓ Ponction intéressante si imagerie en faveur EA et sérologie négative, proscrite si suspicion EK (risque métastase, choc...)
- ✓ 2 approches (Sensibilité \cong)
 - ❖ PCR spécifiques d'espèces (cible : 12S rDNA mitochondrial)
 - ❖ PCR de genre ou PCR cestodes puis séquençage pour identification d'espèce (gènes mitochondriaux ++ comme *CoxI*, *NAD1*, ...)
- ✓ Tissus paraffinés : moins sensibles, cibles PCR courtes adaptées

Epidémiologie de l'EA

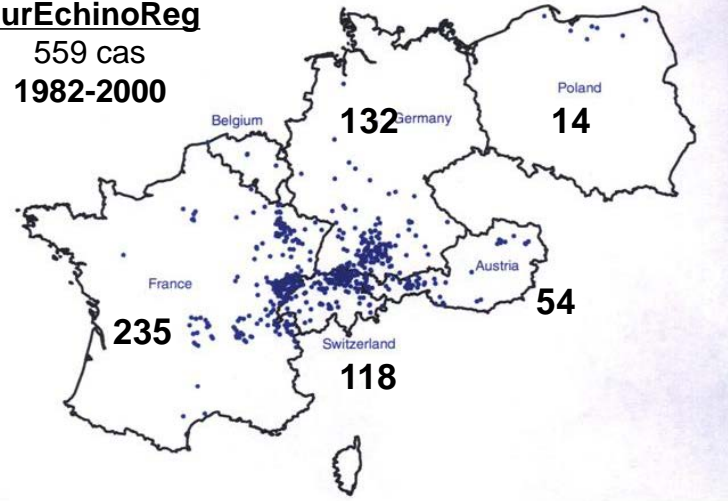
≈ 20 000 nouveaux cas/an – 90% en Chine



Eckert & Deplazes, Clin Microbiol Rev 2004; ;17(1):107-35
Kern et al., Emerging Infectious Diseases 2003, 9 (3) : 343-9

EurEchinoReg

559 cas
1982-2000



EurEchino Workshop Besançon 2015

↗ voire ↗ ↗ nombre cas rapportés

Allemagne 30 - 40 cas/an

Suisse 20 cas/an ; Autriche 10 cas/an

Pologne, Lituanie +++ 10-20 cas/an

Pays Bas, Slovénie, Slovaquie, Rép. Tchèque, Grèce...

Surveillance de l'EA en France : CNR EA

Centre Collaborateur OMS Prévention et traitement des Echinococcoses 1995

Registre EurEchinoReg 1997

Réseau FrancEchino-InVS depuis 2003

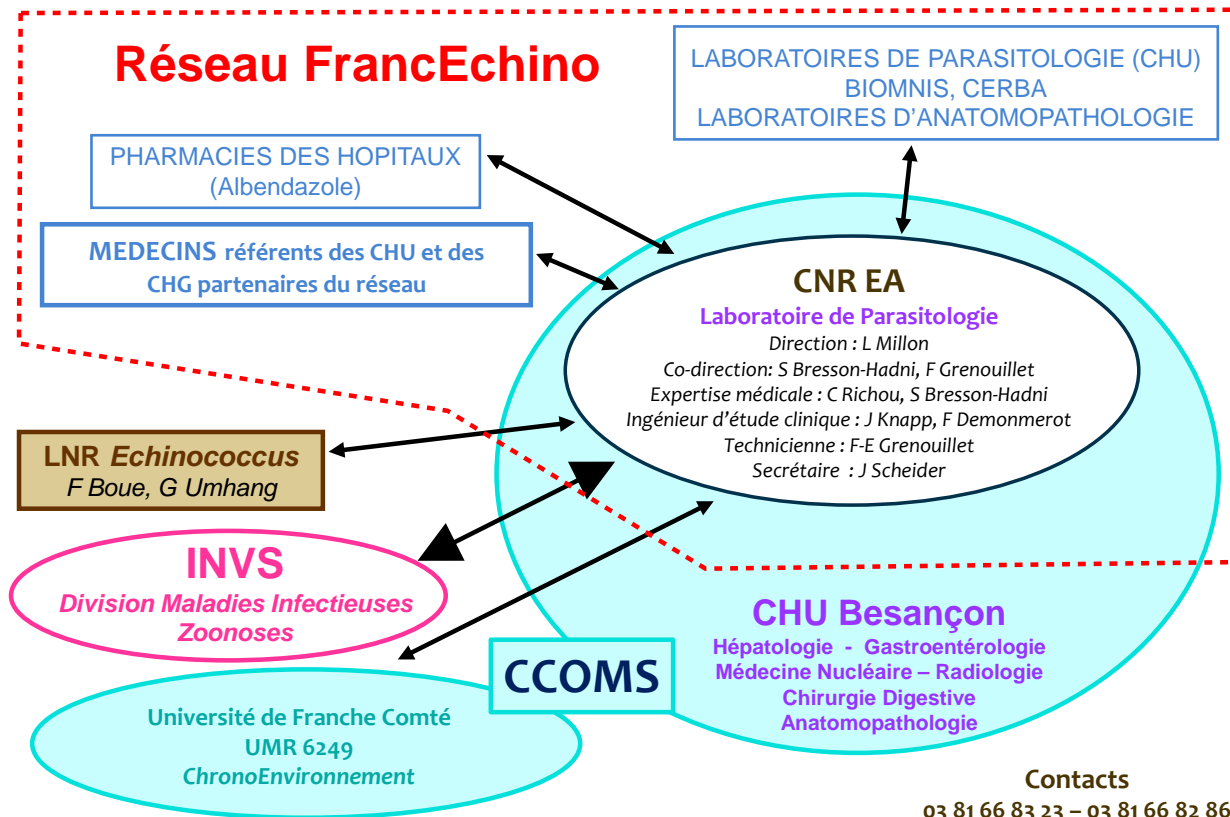
Registre français des cas 1982 – 2015

EA : n'est pas une maladie à déclaration obligatoire

CNR Echinococcose alvéolaire 2012-16

4 Missions des CNR

- Expertise biologique
- **Surveillance**
- Alerte
- Conseil /information



Contacts

03 81 66 83 23 – 03 81 66 82 86
cnr-echino@chu-besancon.fr

Surveillance de l'EA en France : CNR EA

Nouveaux cas observés par les membres du réseau FrancEchino et/ou spontanément signalés au CNR



Prise de contact avec le médecin en charge du patient signalé

Obtention de l'accord du patient

Recueil informations médicales et épidémiologiques (questionnaires)

Validation du cas par le groupe d'experts CCOMS



Autres sources de cas incidents - vérification de l'exhaustivité

Laboratoires de parasitologie des CHU (+ Cerba, Biomnis) tous les ans

Laboratoires d'anatomie pathologique (Hospitaliers et Libéraux) tous les 2 ans

Pharmacies hospitalières délivrant de l'albendazole tous les 2 ans

Laboratoire de Pharmacologie CRU Besançon (dosage albendazole)

Situation épidémiologique en France

607 cas enregistrés dans la base FrancEchino 1982-2014

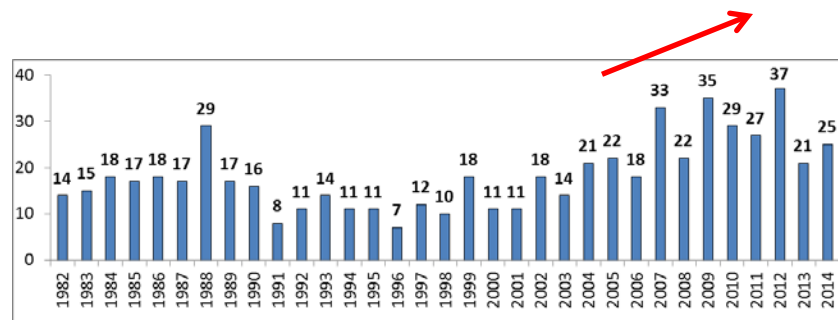
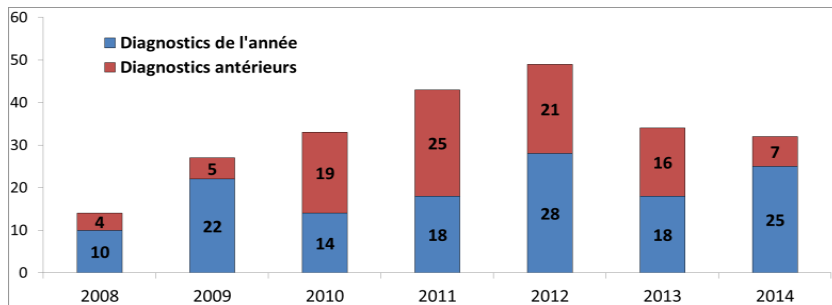
18,4 cas/an [bornes : **7** ; **37**]

Période entre 2005 et 2014 : **26,9** cas/an [bornes : **18** ; **37**]

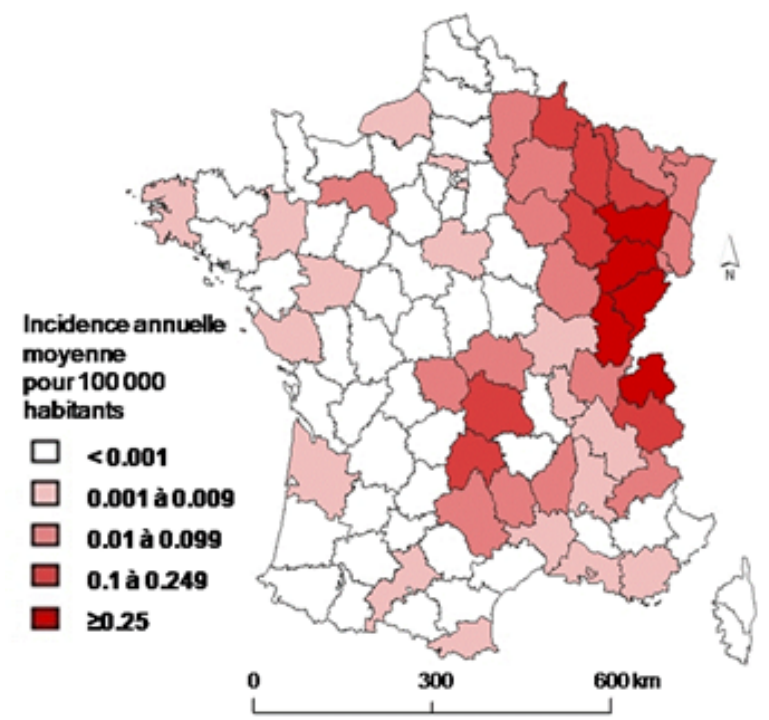
Incidence annuelle : **0,028/100 000** habitants par an [bornes : **0,010** ; **0,056**]

Suisse : $\approx 0,2/100\ 000$

Diagnostics fortuits (patients asympto.): **25%** entre **1983 et 1992**; **38%** entre **1993 et 2002**; **49%** entre **2003 et 2012**; **55%** entre **2007 et 2014**



Situation épidémiologique en France



1982 - 2014	2010 - 2014
➤ Franche-Comté (34%)	➤ Franche-Comté (24,5%)
➤ Lorraine (22%)	➤ Lorraine (22,5%)
➤ Rhône-Alpes (17%)	➤ Rhône-Alpes (21%)
➤ Champagne-Ardenne (7%)	➤ Champagne-Ardenne (9%)
➤ Auvergne (6%)	➤ Alsace (7%)
➤ Alsace (3%)	➤ Auvergne (4%)
➤ Bourgogne (3%)	➤ Bourgogne (4%)
➤ Île-de-France (2%)	➤ Île-de-France (4%)
➤ Autres régions (6%)	➤ Autres régions (4%)

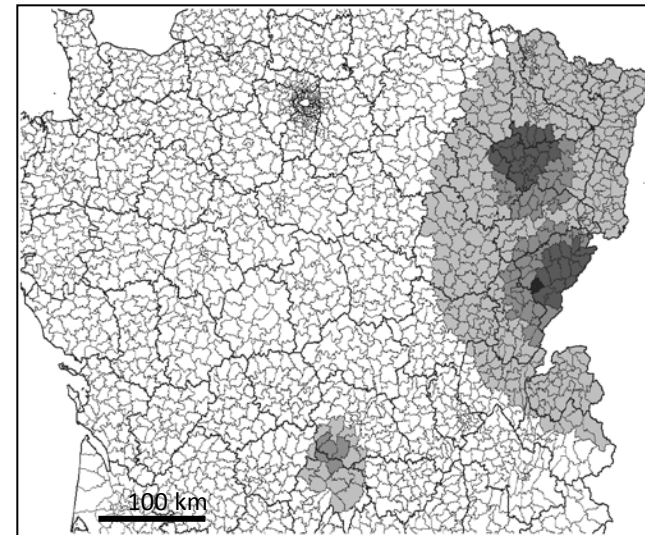
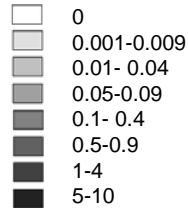
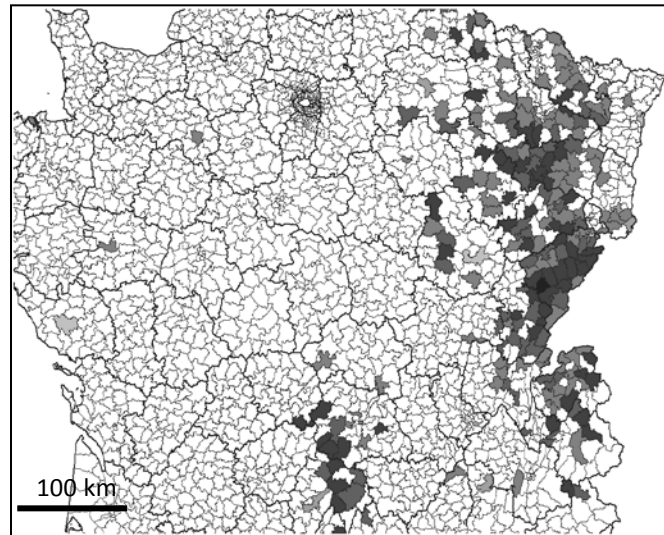
Facteurs de risque d'EA en France

Said Ali et al

Parasitology 140(13):1693-700

Définition de zones/périodes à risque (méthode de Kulldorff) ; 1982-2012

Cluster de cas (zones à risque majoré), inclus (« emboîtés ») : 4 niveaux successifs de clusters (ratio cas observés / cas attendus variant de 7 à 264)



Facteurs de risque

22 départements à risques

Résidence en milieu rural et profession agricole : OR 66,67 vs 6,98 autres populations

52% des patients vivent dans une commune sous climat montagnard

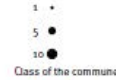
(= 3% de la population française, incidence ratio = 133)

Habitation proche de forêts ou de pâtures

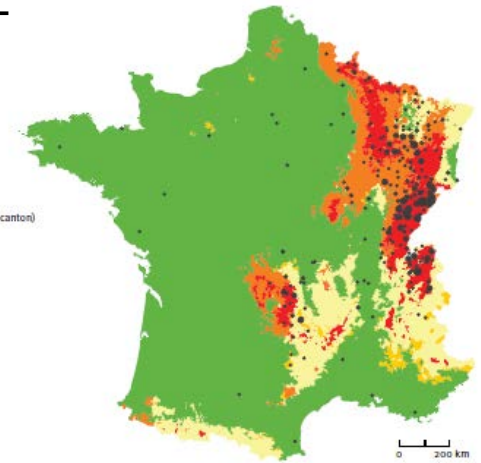
Risques \nearrow : hiver froid (>25j à $<-5^{\circ}$ C), paysage pentu, précipitations ++ hiver

Analyse CART

Cumulative incidence from 1982 to 2017 (per canton)



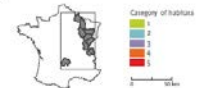
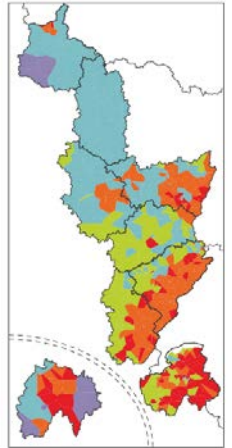
Class of the commune



0 200 km

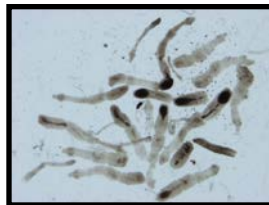
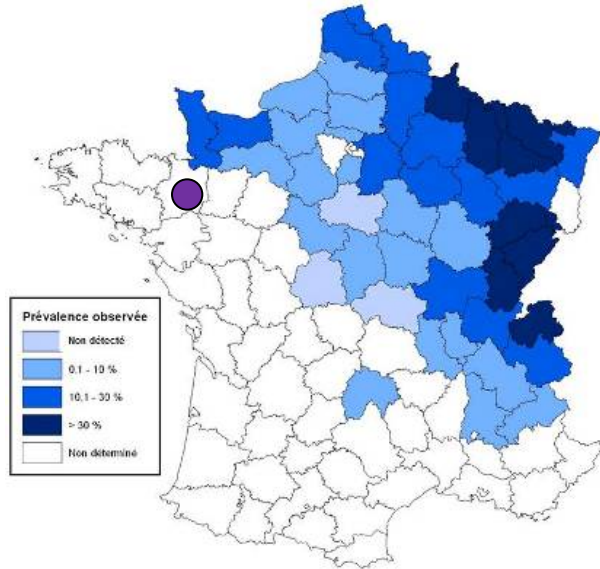
Hierarchical clustering on principle components analysis determined five categories of habitats. Significant disparities were observed between the residence location of cases and controls even at this fine scale. Category 1 is the reference class (habitats where residents were least at risk of developing avian influenza).

Persons living in Category 4- and 5-type habitats were at higher risk of contracting AE compared with individuals residing in the rest of the area (see Tables 2 and 3). For ethical reasons, a Voronoi polygon map is shown instead of buffers.



Piarroux et al. Euro Surveill. 2015 May 7;20(18)
Piarroux et al. Emerg Infect Dis. 2013;19(5):721-8.

E. multilocularis et infestation vulpine

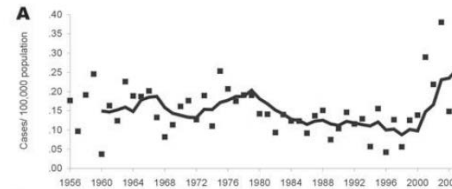


Elargissement de la zone d'endémie vulpine en France

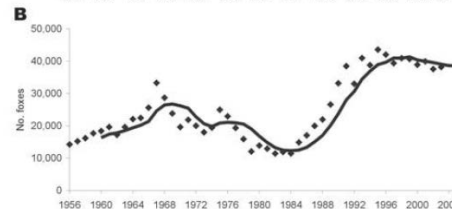
↗ prévalence d'*E.m.* chez renard

Génotypage : migration vers ouest non récente

Lien +++ entre ↗ population renard et
émergence de l'EA humaine en Suisse
avec décalage 10-15 ans



EA humaine



Populations
renards

Boue et coll. Bull Epidemiol Hebd 14 septembre 2010
Combes et al. Emerg Infect Dis. 2012;18(12):2059-62
Schweiger et al. Emerg Inf Dis 2007;13:878

Hôtes définitifs : impact épidémiologique

RENARDS

Hétérogénéité +++ : 7,5% renards porteurs de $\frac{3}{4}$ des vers !

Jeunes renards + souvent porteurs & en quantité supérieure

Urbanisation des renards

- ➔ contact avec homme
- ➔ implante le cycle en ville (conta. animaux domestiques)
- ➔ ↗ x20 nb renards † Zurich 1985-97, 47% Em ⊕

CHIENS Rôle ++ dans la transmission à l'homme

Prévalence Em 0.5-1%. Vermifuger (praziquantel (ttes les 5 sem.)

CHATS

Se contamine mais taenia immature : rôle épidémio. quasi nul



Eckert & Deplazes, Clin Microbiol Rev 2004; ;17(1):107-35
Umhang et al. Parasitol Res. 2014;113(6):2219-22.
Umhang et al. Vet Parasitol 2015 in press

Remerciements

Toute l'équipe du CNR EA et du CCOMS
Pr D.A. Vuitton, Pr S. Bresson-Hadni
Pr L. Millon, Dr C. Richou
F. Demonmerot, J. Knapp
F.-E. Grenouillet, J. Scheider...

LNR Echinococcoses (ANSES Nancy) : F. Boue, G. Umhang

Tous les contributeurs du Réseau FrancEchino



<http://cnr-echino-alveolaire-ccoms.univ-fcomte.fr/>
cnr-echino@chu-besancon.fr