

Particularités des kystes hydatiques primitifs à localisation inhabituelle

Dr Audrey Lemaire

Capacité de Médecine Tropicale

Année 2018-2019

Université de Bordeaux

Directeurs:

Dr Jordan Leroy

Dr Faïza Ajana



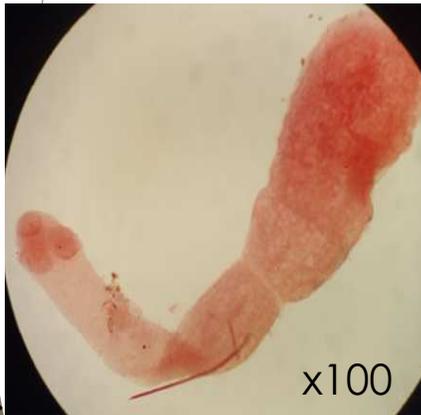
Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



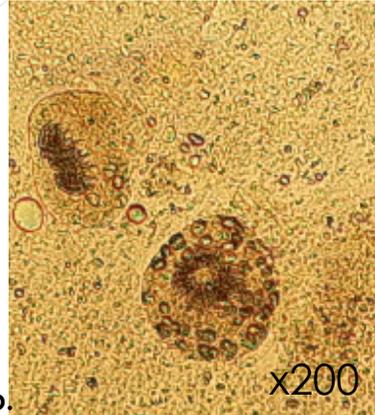
HYDATIDOSE ou ECHINOCOCCOSE KYSTIQUE (HK) (généralités)

- Anthropozoonose cosmopolite
- Développement chez l'homme de la larve d'***Echinococcus granulosus***, petit Taenia du chien
- L'une des **17 maladies tropicales négligées** (OMS)
- **Zones de haute endémie**: pourtour du bassin méditerranéen, Amérique latine, Afrique de l'Est, Europe centrale et du Sud, Chine, Océanie
- **France**:
 - zone de faible endémicité : Provence, Alpes-Maritimes, Bouches-du-Rhône, Sud-Ouest et Corse
 - **incidence annuelle 0,42 /100000** habitants
 - cas importés +++ (Afrique du Nord et Balkans) ou autochtones

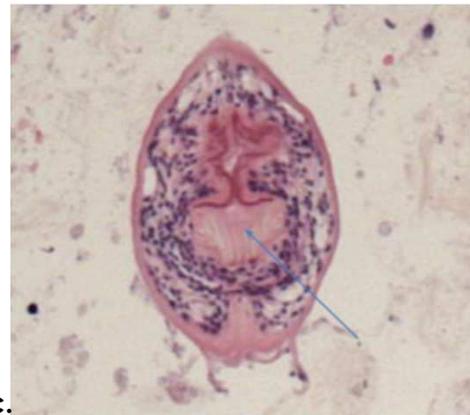
BIOLOGIE de *E. granulosus*



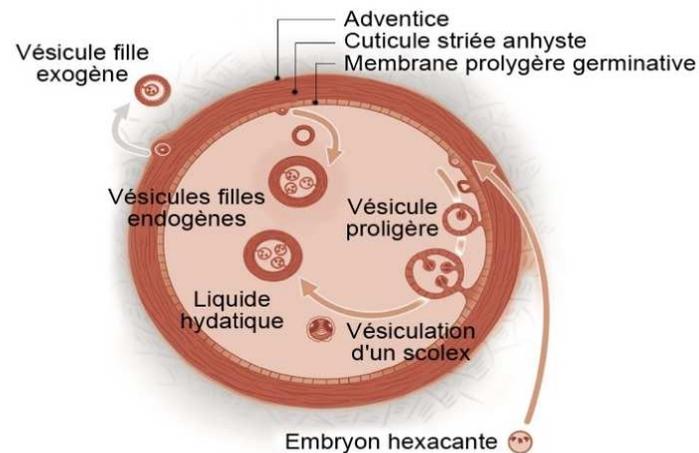
a. Ténia adulte



b. et c. Protoscolex et crochets



Nephrectomie cas 7



Modifié d'après ANOFEL

- **Ténia** de 2 à 7 mm,
- dernier proglottis contenant les embryons hexacantes :
 - **oncosphères** protégées par une couche kératinisée,
 - **embryophores**, résistants en milieu extérieur.
- **Le kyste hydatique**, stade larvaire:
 - membrane proligère,
 - capsule proligère → protoscolex,
 - puis vésicules filles endogènes ou exogènes (kystes secondaires).

TAXONOMIE de *E. granulosus sensu lato*

Génotype mitochondrial	Souche	Hôte intermédiaire	Hôte intermédiaire accidentel	Hôte définitif	nouvelle classification
G1	ovine commune	ovins, caprins, bovins, suidés...	homme	chien, renard, dingo...	<i>Echinococcus granulosus sensu stricto</i>
G2	ovine de Tasmanie	ovins, caprins, bovins	homme	chien, renard	
G3	du buffle				
G4	équine	équidés	-	chien	<i>Echinococcus equinus</i>
G5	bovine	bovins	homme	chien	<i>Echinococcus ortleppi</i>
G6	cameline	camelidés, caprins, bovins	homme	chien	<i>Echinococcus canadensis</i>
G7 et G9	porcine	suidés	homme	chien	
G8 et G10	des cervidés	cervidés	homme	loup, chien	
/	du lion	(phacochères, zèbres)	(homme)	lion, hyènes	<i>Echinococcus felidis</i>

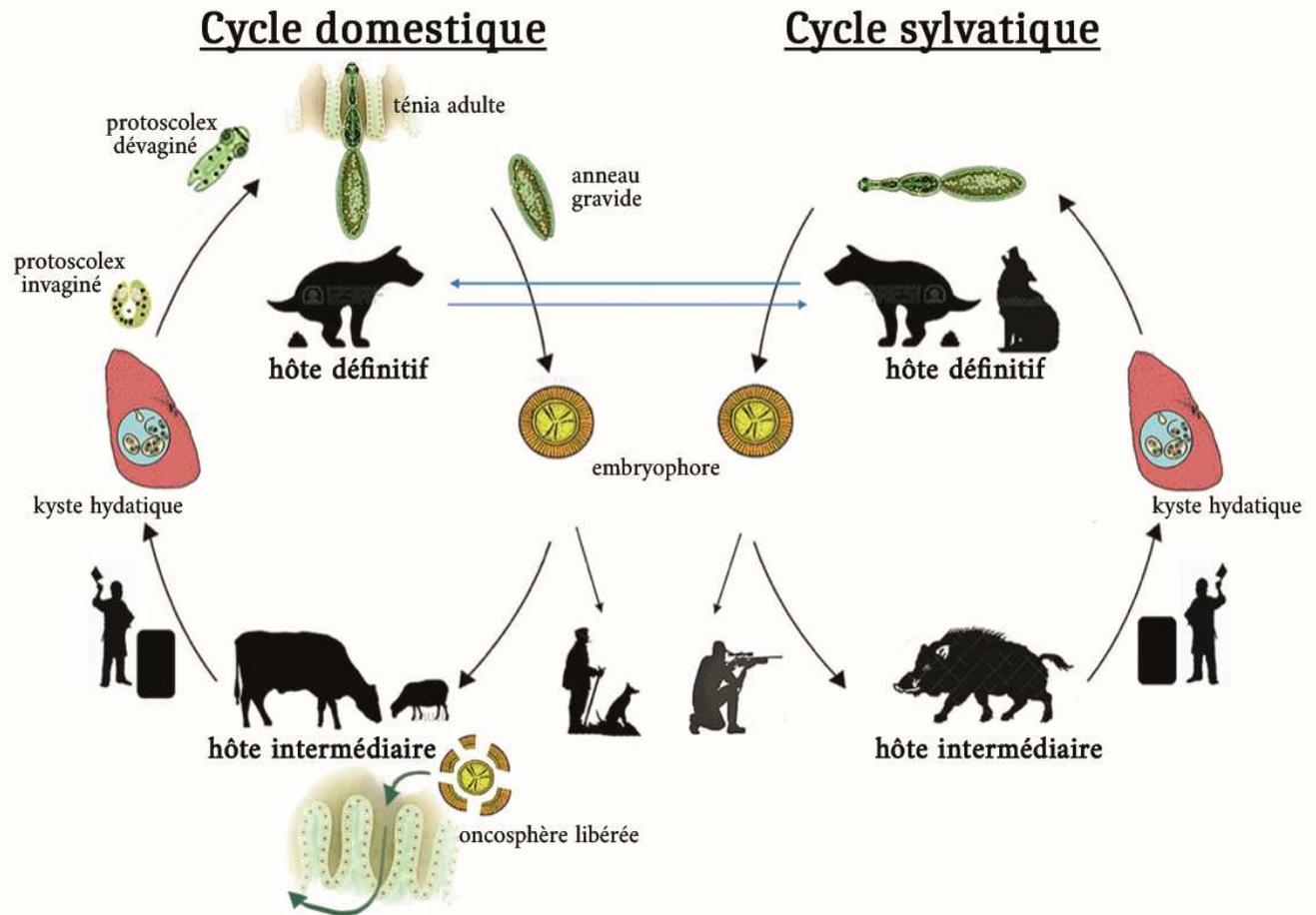
➤ **Complexe d'espèces parasitaires :**

potentiel anthroponotique variable

➤ ***E. granulosus s. s.* = 88% des cas humains**

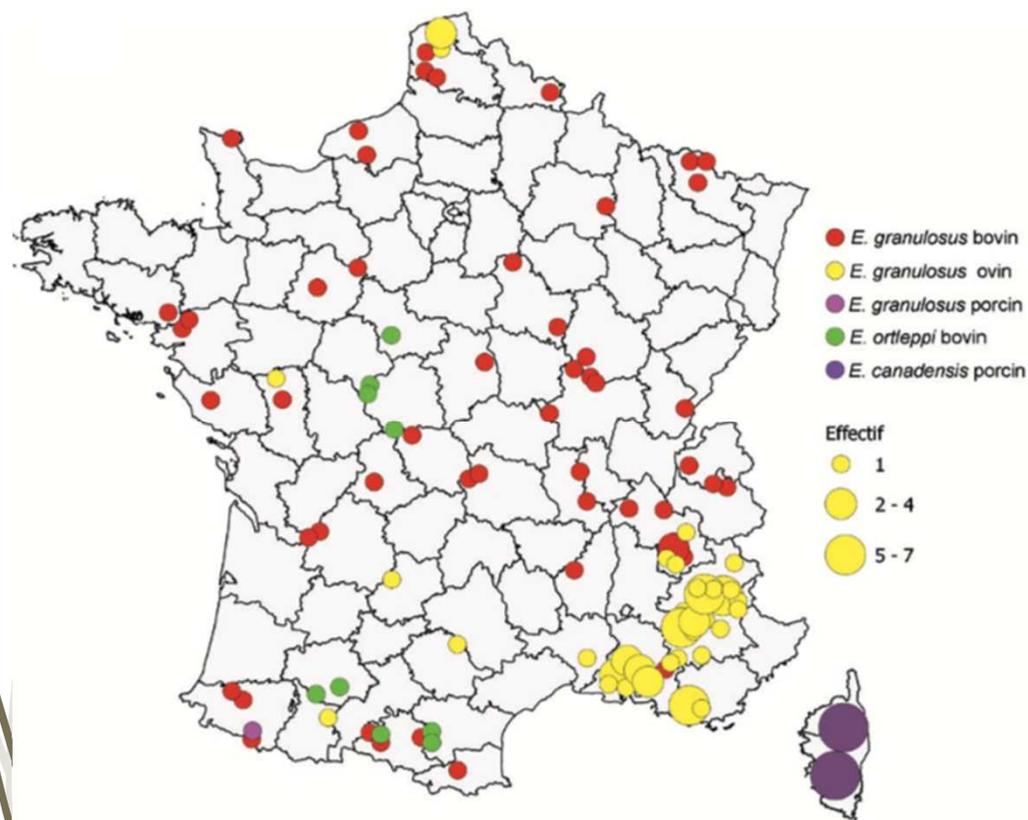
➤ **10 génotypes** regroupés au sein de **5 espèces**

CYCLE PARASITAIRE D'E. GRANULOSUS SENSU LATO



- Nécessite le rapprochement
 - du **canidé** (hôte définitif)
 - ET
 - du **mammifère herbivore** (hôte intermédiaire)
- **Homme: hôte intermédiaire accidentel**
 - = impasse parasitaire
 - (sauf au Kénya, région du Turkana ...)

FRANCE, PLAN DE SURVEILLANCE des abattoirs 2012



► Présence d'*E. granulosus* s.s.

● sur l'**ensemble du territoire** : via les élevages bovins (fertilité faible 5%)

● dans le Sud Est via les élevages ovins

► Espèces plus **rare**s:

● *E. orteppi* (Centre, Pyrénées):

- élevages bovins exclusivement
- **tropisme pulmonaire**
- **fertilité élevée 86%**

● *E. canadensis* G6-7 (Corse):
élevages porcins

► **Pathogénicité différente** suivant l'espèce chez l'animal

Lien épidémiologique entre l'infestation animale et les cas humains autochtones

DIAGNOSTIC d'HK

- Localisation préférentielle **hépatique (70%)** et **pulmonaire (20%)**, peut toucher **tous les organes (HK extra-HP)** plus rarement.
- Formes primitives et formes disséminées secondaires.
- Critères diagnostiques OMS 2010 (*Brunetti E et al.* du WHO-IWGE) :

Cas possible : histoire clinique ou épidémiologique **ET** images radiologiques ou sérologie positive

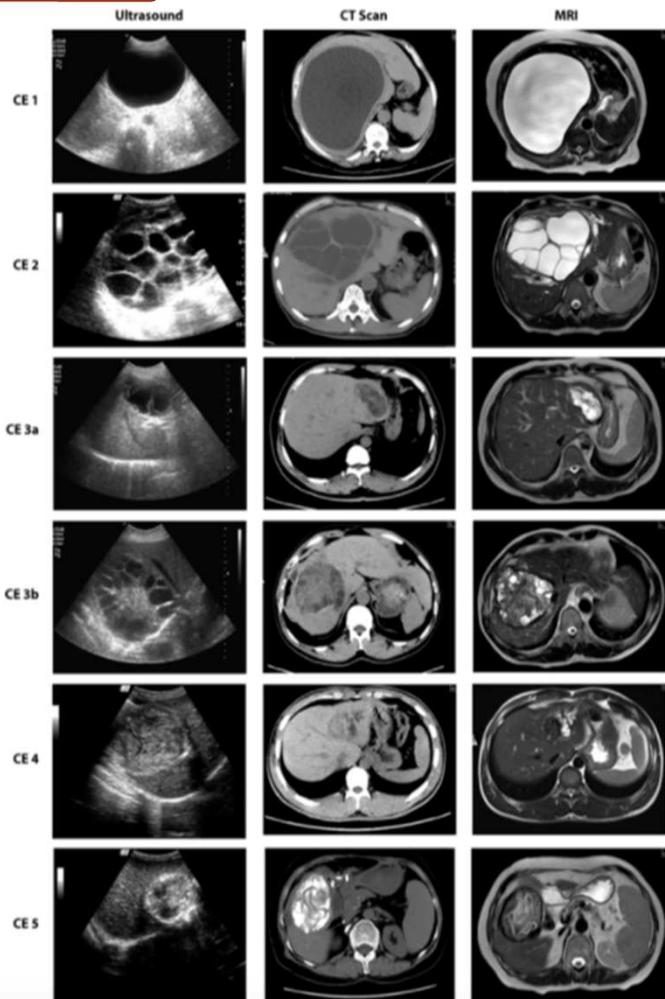
Cas probable : histoire clinique **ET** épidémiologique **ET** images radiologiques **ET sérologies positives** sur deux tests

Cas confirmé : **examen direct** microscopique et/ou **PCR OU** modifications morphologiques échographiques (passage du stade CE1 au stade CE3a ou stades CE2, CE3b vers le stade CE4)

- Diagnostic sérologique complexe:

Reco HAS 2017 : 2 tests de dépistage quantitatifs (ELISA, HAI) et confirmation par 1 test qualitatif (IE)

DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE : classification WHO-IWGE



➤ KYTE ACTIF

➤ Stade CL : lésion kystique bénigne indifférenciée

➤ Stade CE1 : uniloculaire anéchogène avec paroi (stade jeune)

➤ Stade CE2 : cloisonnement en nid d'abeilles, présence de vésicules filles

➤ KYTE TRANSITIONNEL

➤ Stade CE3a : décollement de la membrane germinative (stade en dégénérescence)

➤ Stade CE3b : prédominance solide avec vésicules filles (stade en dégénérescence)

➤ KYTE INACTIF

➤ Stade CE4 : masse solide hypo et hyperéchogène sans vésicules filles (vers un stade inactif)

➤ Stade CE5 : masse solide avec paroi calcifiée (stade inactif)

RATIONNEL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

- HK hépatique fréquente: classification radiologique dédiée, traitement bien codifié
- HK extra-HP rares :
 - peu de publications
 - prise en charge : se référer aux recommandations générales
- **Objectif principal:**
 - colliger les **formes primaires d'HK extra-HP**,
 - rapporter les particularités épidémio-cliniques, radiologiques, diagnostiques parasitologiques et thérapeutiques,
 - les confronter aux **recommandations de l'OMS** et **données de la littérature**.
- L'objectif secondaire: comparer les HK extra-HP **autochtones et importées**.

MATERIELS ET METHODES

► Etude **rétrospective observationnelle et multicentrique**:

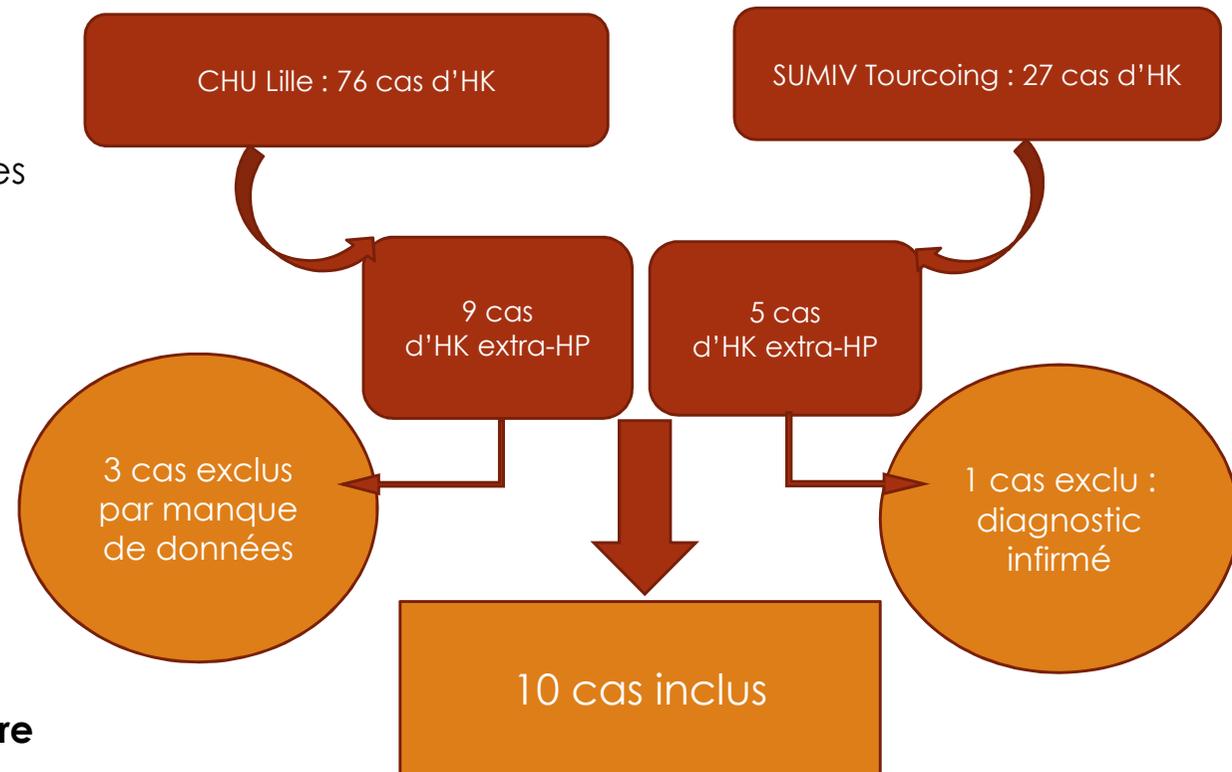
- Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur (SUMIV) de Tourcoing
- Service de Parasitologie-Mycologie de l'Institut de Microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

► **Période de recrutement** :

- de 1972, CHU Lille ; 1995, CH Tourcoing
- à juillet 2019

► **Critères d'inclusion** :

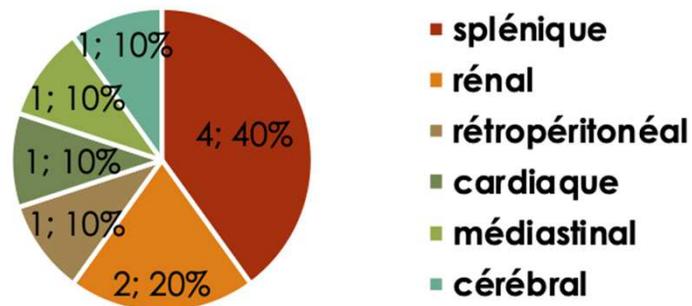
- prise en charge pour une **localisation primaire d'HK extra-HP**
- **diagnostic possible, probable ou confirmé**



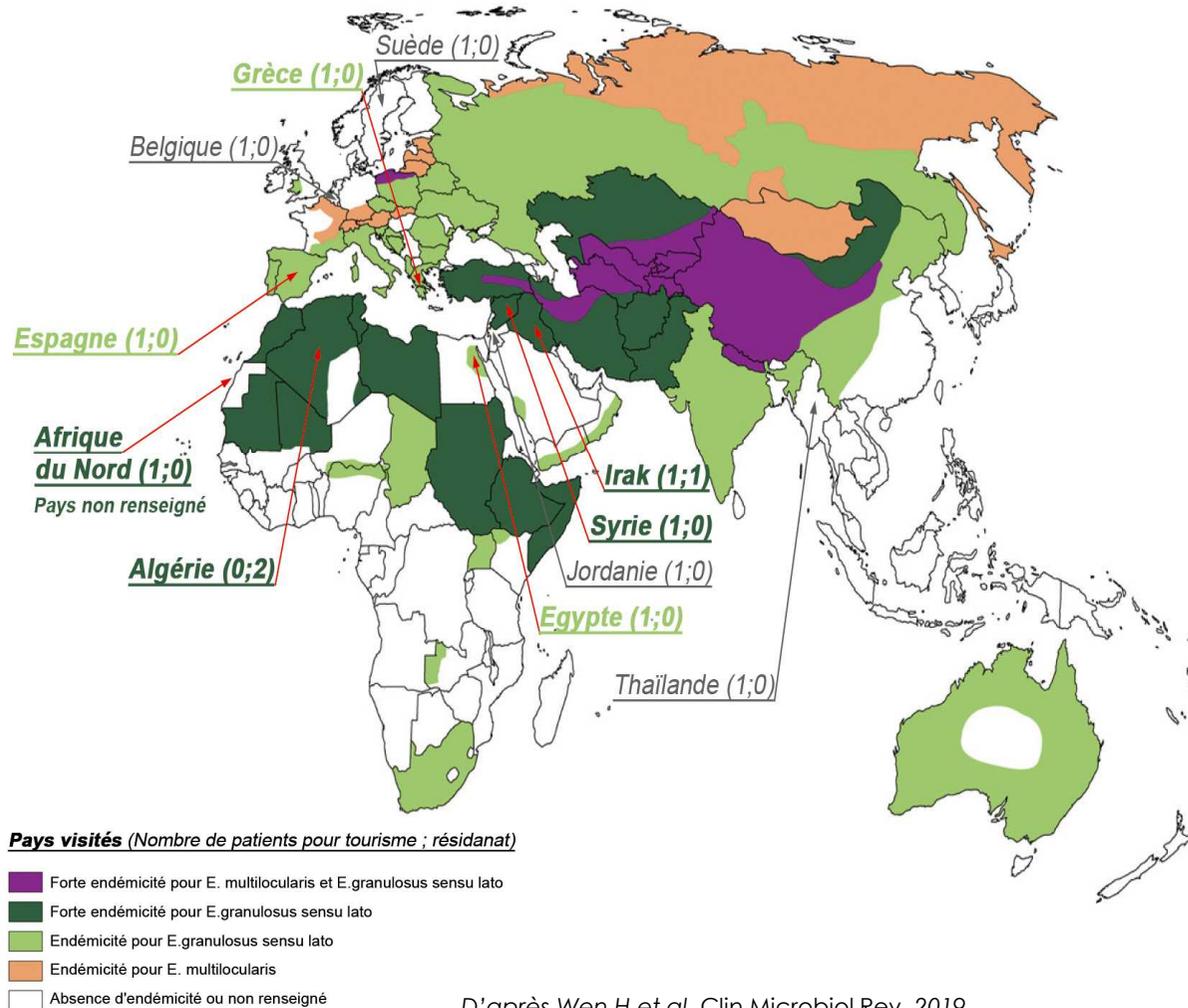
RESULTATS

	Nombre (pourcentage)	Minimum- maximum	Moyenne (médiane)
Fréquence HK extra-HP CHU Lille	9 (11,8)		
Fréquence HK extra-HP CH Tourcoing	4 (15,4)		
Sexe: femme	6 (60)		
homme	4 (40)		
âge		16 – 58 ans	39(40) ans
Cas autochtones	5(50)		
Cas importés	3(30)		
Origine indéterminée	2(20)		

Localisations



Mode de contamination probable



- **5 cas autochtones** : absence de voyage hors France dans 4 cas
 - contact avec des chiens : 3 cas
 - vie rurale : 2 cas
- **Pourtour du bassin méditerranéen** : destination préférentielle des voyageurs (5 cas/6)
- **Absence de contamination identifiée au cours d'un voyage touristique ou professionnel**
- **3 cas importés** :
 - pays d'origine et de résidanat : Algérie (2 cas), Irak(1 cas)
 - contact avec des chiens en milieu rural :1 cas
- **Absence de contamination d'origine professionnelle**

D'après Wen H et al. Clin Microbiol Rev. 2019

DIAGNOSTIC CLINIQUE

➤ 3 modes de révélation principaux:

- **Syndrome tumoral** avec compression des organes de voisinage : 4 cas
 - **Localisation cérébrale**: hémiparésie droite, HTIC, crise convulsive généralisée
 - **Localisation médiastinale**: TDR supraventriculaire, douleur thoracique
 - **Localisation rénale**: coliques néphrétiques à répétition
 - **Localisation rétropéritonéale**: lombalgies
- **Syndrome préfissuraire** : 1 cas splénique
- **Découverte fortuite** sur examen radiologique : 3 cas (localisations spléniques)

➤ **Hétérogénéité des signes d'appel** en fonction de l'organe concerné

Cas princeps : localisation cardiaque et péricardite réactionnelle.

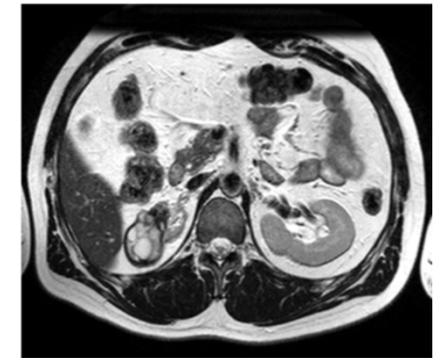


DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

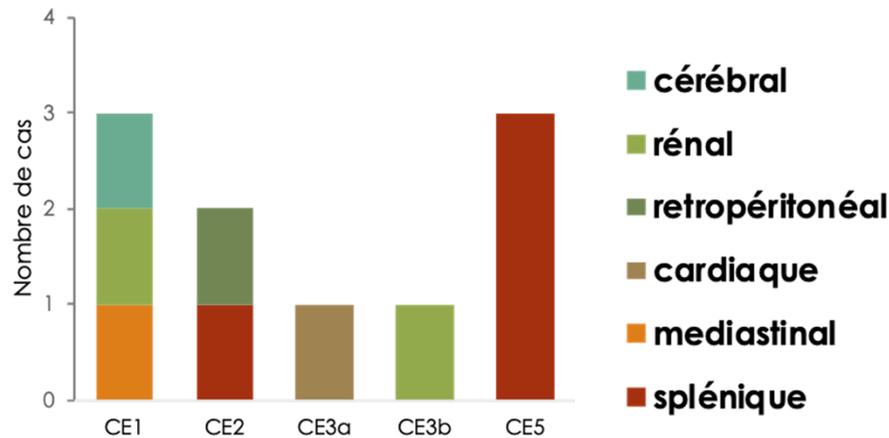
- IMAGERIE : échographie, tomodensitométrie, IRM
(localisation cardiaque : couple échographie/IRM ;
cérébrale : scanner et IRM)
- Application de la classification WHO-IWGE:**
 - **5 types actifs** (3 types CE1, 2 types CE2)
 - **2 types transitionnels** (1 type CE3a, 1 type CE3b)
 - **3 types inactifs** (1 type CE5)
- Seules les localisations spléniques** (parmi elles 3 cas/4)
étaient trouvées au stade dégénéré calcifié.



Scanner : localisation splénique
stade CE2 (cas 5)

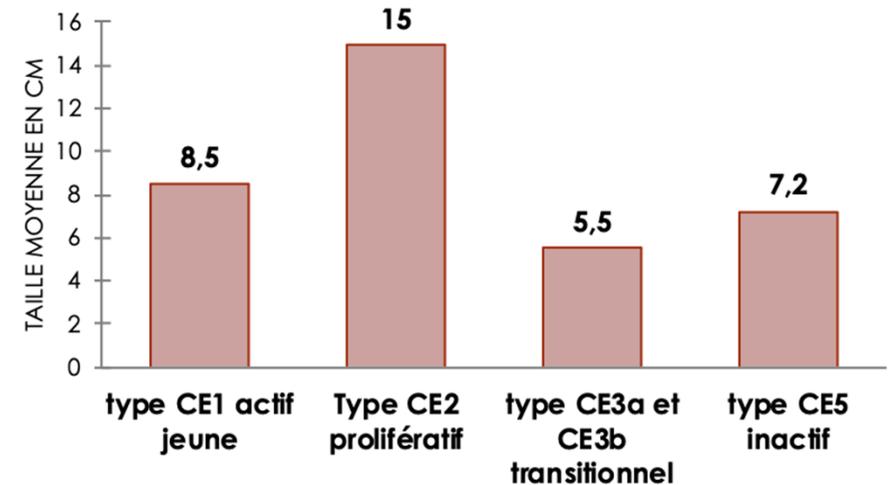


IRM : localisation sur rein atrophique droit,
stade CE3b (cas 7)



Relation stade évolutif et taille:

Taille plus importante pour le stade actif surtout prolifératif (moyenne 15 cm)

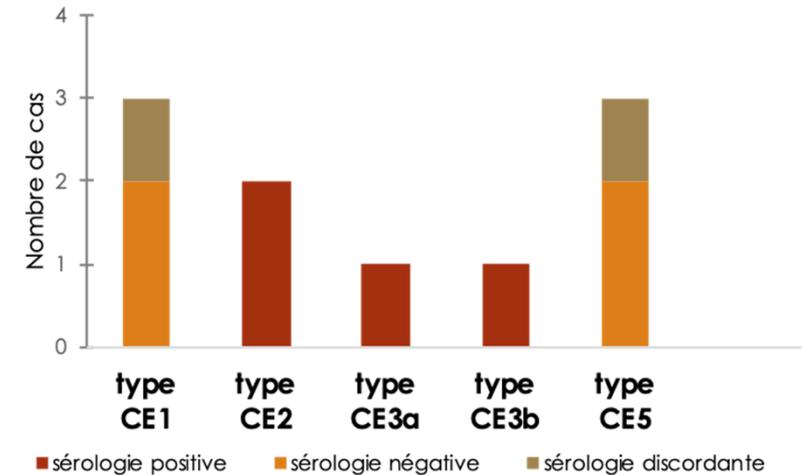


DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE

PATIENTS	SEROLOGIES						RESULTATS	STADE WHO-IWGE	DIAGNOSTIC
	RECHERCHE INITIALE				CONFIRMATION				
	ELISA*	HAI*	ELS*	ICT*	IELP*	IE*			
patient 1	-	négatif	-	-	négatif	-	négatif	type CE1	confirmé
patient 2	-	négatif	-	-	négatif	-	négatif	type CE1	confirmé
patient 3	-	1/160	négatif	-	négatif	-	discordant	type CE1	confirmé
patient 4	limite 1,1**	négatif	-	-	négatif	P1	positif	type CE2	confirmé
patient 5	-	1/1280	-	positif	-	P2	positif	type CE2	confirmé
patient 6	positif 0,9***	1/5120	-	-	-	P5	positif	type CE3a	confirmé
patient 7	-	1/320	-	-	-	P2	positif	type CE3b	confirmé
patient 8	négatif	négatif	-	-	-	-	négatif	type CE5	possible
patient 9	negatif	négatif	-	-	-	-	négatif	type CE5	possible
patient 10	négatif	1/160	-	-	-	-	discordant	type CE5	possible

* ELISA, technique immunoenzymatique (ratio) ; HAI, hémagglutination (dilution, seuil 1/80) ; ELS électrosynérèse (nombre d'arcs) ; ICT, immunochromatographie (positif ou négatif) ; IELP, immunoelectrophorèse (nombre d'arcs) ; IE, immunoempreinte (profil)

** seuil 1,1 (laboratoire privé, EIA Bordier affinity Products®). *** seuil 0,3 (CH Lille, réactif Biotrin®) - non réalisé



- **40%** sérodiagnostic **positif** : **57%** des cas confirmés
- **IE** : 4 cas, **sensibilité 100%**
- Sérologie **négative / discordante** :
 - formes dégénérées (CE5)
 - formes jeunes (CE1)

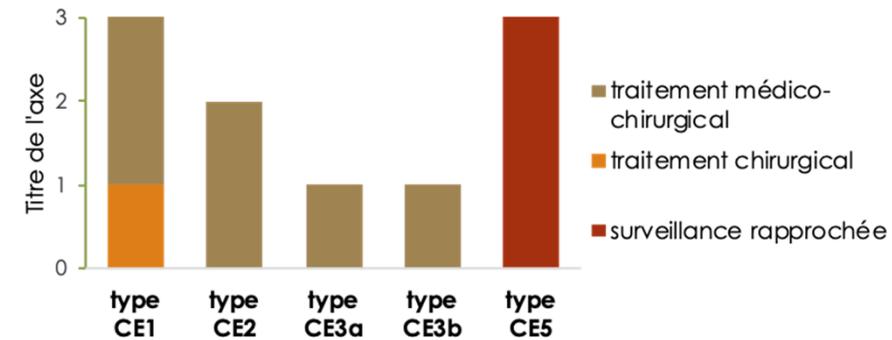


TRAITEMENT

PATIENT	LOCALISATION	TYPE	TAILLE	COMPLICATIONS	TRAITEMENT				stratégie thérapeutique WHO-IWGE *	
					attitude attentiste	médical	chirurgical	kystectomie ouverte		
patient 1	médiastinale	type CE1	7	compression			☐	totale	ouverte	chirurgie + ABZ**
patient 2	cérébrale	type CE1	10	HTIC			☐	totale	ouverte	chirurgie + ABZ
patient 3	rénale	type CE1	ND	ND			☐	ND	ND	fonction de la taille : ABZ seul ou PAIR*** +/- ABZ ou chirurgie +/- ABZ
patient 4	rétropéritonéale	type CE2	13				☐	totale	ouverte	chirurgie +/- ABZ
patient 5	splénique	type CE2	17	syndrome préfissuraire			☐	splénectomie totale élargie	fermée	chirurgie +/- ABZ
patient 6	cardiaque	type CE3a	6,5				☐	partielle	ouverte	chirurgie + ABZ
patient 7	rénale	type CE3b	5	compression			☐	néphrectomie totale élargie	fermée	chirurgie +/- ABZ
patient 8	splénique	type CE5	13				☐			approche "watch and wait"
patient 9	splénique	type CE5	3,8				☐			approche "watch and wait"
patient 10	splénique	type CE5	4,9				☐			approche "watch and wait"

ND non documenté * Recommandations des centres de référence collaborateurs de l'OMS ** Albendazole *** "Puncture, aspiration, injection, re-aspiration"

Prises en charge conformes aux recommandations OMS dans 8 cas/10 (1 cas non renseigné)



➤ Traitement chirurgical 7 cas

- Médico-chirurgical : 6 cas
- Chirurgie **partielle** : 1 cas
- Chirurgie **radicale** : 5 cas
 - kystectomie totale ouverte : 3 cas
 - ablation totale élargie : 2 cas
- Prévention du risque de dissémination :
 - agent scolicide peropératoire (sauf cas 7, **coelioscopie**)
 - albendazole périopératoire (sauf cas 1)

➤ Abstention et surveillance : 3 cas spléniques stade CE5 calcifié

➤ Absence de traitement percutané (PAIR)

Surveillance et évolution

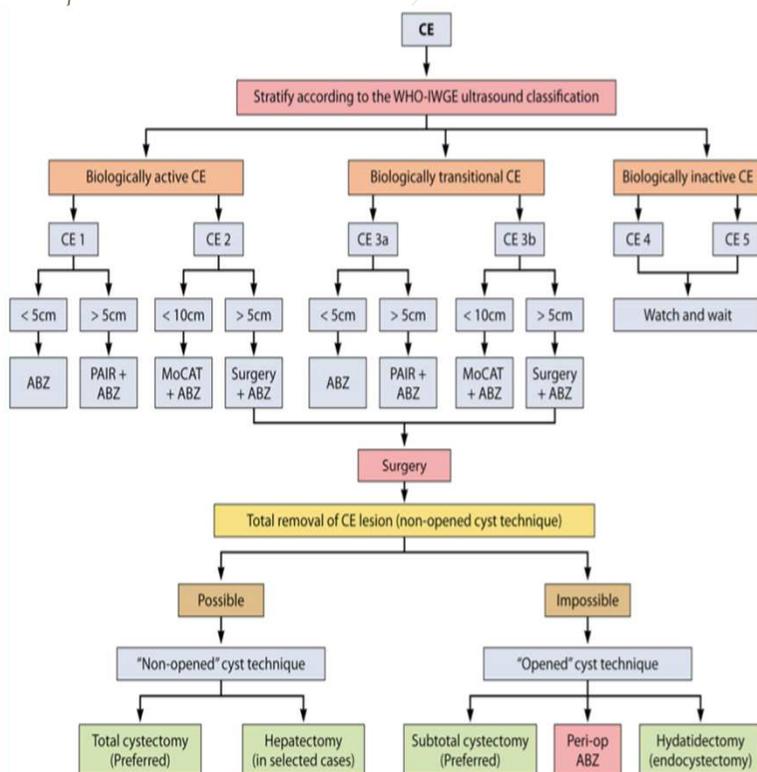
PATIENT	SUIVI sérologique / radiologique		EVOLUTION				
	durée	résultat	perdu de vue	guérison	involution	récidive	séquelles
patient 1	18 mois	absence de récurrence locale	☐	☐			troubles du rythme
patient 2	30 ans, en cours	- à 2 mois : récurrence locale - sérologie négative - traitement 4 ans - à 12 ans : stade CE4 vers CE5			☐	☐	épilepsie partielle atrophie optique
patient 3	18 mois	ND	ND	ND	ND	ND	ND
patient 4	1 an	absence de récurrence locale	☐	☐			aucune
patient 5	4 ans, en cours	- sérologie positive stable - à 4 ans: TEP , arrêt de traitement		☐			risque infectieux du splénectomisé gastroparésie
patient 6	13 ans, en cours	- à 16 mois: récurrence locale - sérologie : réascension - traitement 4 ans, TEP - à 10 ans : vers stade CE4			☐	☐	aucune
patient 7	7 ans, en cours			☐			aucune
patient 8	0		☐				ND
patient 9	0		☐				ND
patient 10	2 ans	stade CE5 en régression	☐		☐		ND
Nombre (pourcentage)			5 (50%)	4 (40%)	3 (30%)	2 (20%)	3 (30%)

ND non documenté.

- **suivi** : médiane 2 ans [1-30 ans]
- **taux élevé de perdus de vue**: 5 cas
- **guérison** : 4 cas, traitement chirurgical radical
- **involution** : 3 cas
- **Récidive** : 2 cas
 - chirurgie **partielle**
 - Kystectomie ouverte **sans** traitement périopératoire
- **séquelles** : 3 cas (30%)



DISCUSSION : HK extra-HP manque d'harmonisation des pratiques



- Absence de séries de cas d'HK extra-HP utilisant la classification WHO-IWGE
- Littérature^{1,2}:
 - Nécessité d'un recueil de données standardisé dédié.
 - Possibilité d'extension de la classification WHO-IWGE.
- **Résultats de notre étude :**
 - Intégrer aux données l'origine autochtone ou importée
 - **La classification WHO-IWGE** apparaît adaptée aux HK extra-HP.
 - **L'algorithme décisionnel³ peut s'appliquer** s'il prend en compte :
 - La difficulté d'utilisation des techniques percutanées dans les localisations profondes
 - L'alternative chirurgicale pour les stades CE1, CE2 CE3

¹ Nabarro LE et al., Clin Infect Dis 2015

² Salamone G et al., G Chir 2016

³ Wen H et al., Clin Microbiol Rev 2019

HK extra-HP : difficulté diagnostique

► Mode de révélation

- Tardif (moyenne 39 ans)
- Protéiforme, fonction de l'organe atteint
- Découverte fortuite ou brutale si syndrome fissuraire

► Diagnostic radiologique

- Signes de viabilité:
 - IRM séquences de diffusion
 - TEP-FDG
- Multiplicité des diagnostics différentiels : formes très précoces CL et tardives type CE5

► Diagnostic sérologique:

- Faible immunogénicité dans certaines localisations et stades de développement
- Réactions croisées (de genre, autres helminthiases, tumeurs malignes, cirrhose)



Retard diagnostique OU diagnostique et traitement par excès



Nécessité d'outils diagnostiques performants radiologiques et sérologiques (IE)

HK extra-HP : particularités concordantes avec les données de la littérature

	Notre série	Données de la littérature ^{1,2,3}
Fréquence d'HK extra-HP	10 cas : 11,8 % CHU Lille, 15,4 % CH Tourcoing	8 à 16%
Sexe ratio :	6 femmes / 4 hommes	prédominance des femmes (sauf localisations cardiaques)
Localisation	<ul style="list-style-type: none"> • 4 % • 3 stades CE5 • découverte fortuite 	<ul style="list-style-type: none"> • forme rare la plus fréquente : 0,9 à 8% • forme isolée, calcifiée, de découverte fortuite • croissance plus lente
▪ splénique :	<ul style="list-style-type: none"> • 4 % • 3 stades CE5 • découverte fortuite 	
▪ cérébrale :	<ul style="list-style-type: none"> • 1% • 16 ans, • localisation pariétale • HTIC CCG 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,4 à 1% • enfant et sujet jeune • localisation temporo-pariétale • HTIC CCG
▪ cardiaque :	<ul style="list-style-type: none"> • 1% • dyspnée et péricardite • rétroventriculaire gauche 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,2 à 1% • signe d'appel : la dyspnée • localisation sous péricardique ventriculaire gauche fréquente • risque de péricardite et tamponnade
▪ rénale	<ul style="list-style-type: none"> • 2% 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 à 4 %
▪ rétopéritonéale	<ul style="list-style-type: none"> • 1% 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 %
Diagnostic sérologique	<ul style="list-style-type: none"> • 40% positif (57% des cas confirmés) • cas cardiaque : positif • cas cérébral : négatif • stades CE1 et CE5 : négatif / discordant 	<ul style="list-style-type: none"> • sensibilité de 60 à 90% toutes localisations confondues • positif dans le tissu cardiaque très vascularisé • Faible immunoréactivité: <ul style="list-style-type: none"> ➢ localisation cérébrale ➢ phase de croissance CE1 ➢ phase de dégénérescence CE4 CE5
Evolution	<ul style="list-style-type: none"> • récurrence: 20% • absence de localisations secondaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Taux variables (forme cardiaque ++), • localisations secondaires rares (embolies cérébrales)

¹ Bakkali A et al., Ann Cardiol Angeiol 2018 ² Hamamci EO Et al., ANZ J Surg 2004 ³ Aksakal N et al., Ulus Cerrahi Derg 2016

Limites et biais de l'étude

- **Le faible effectif, limite principale de l'étude** : comparaison des cas autochtones (5) et endémiques (3) difficile
- **Etude rétrospective**
 - 3 cas exclus : dossiers non accessibles
 - données manquantes : cas 3
 - difficulté dans la détermination de l'origine de la contamination : 2 cas indéterminés
 - manque d'exhaustivité possible dans la phase d'extraction des cas
- **Ancienneté de certains cas (1988)** : biais dans la confrontation aux recommandations actuelles (OMS, HAS)
- **Taux élevé de perdus de vue (50%)** : biais de surveillance
- 3 cas spléniques de diagnostic possible non confirmé : **surestimation possible du taux d'HK extra-HP** (15,4% au CH Tourcoing)

Cas importés d'HK extra-HP

- **Minoritaires** : 3 cas importés
- Inadéquation avec données de la littérature
- Effectif réduit ➡ aucune conclusion possible sur l'étude comparative de ces deux populations
- MAIS un constat:
 - **3 stades prolifératifs CE2 ou son équivalent transitionnel stade CE3b**
 - **un cas fissuré, un cas préfissuraire**
- Absence d'études comparatives HK extra-HP importée versus autochtone publiées
- Hétérogénéité connue de la pathogénicité et de la virulence en fonction du génotype : intérêt d'une **identification moléculaire** de l'espèce impliquée dans ces formes prolifératives.

Perspectives

- Intérêt d'une **caractérisation génétique de l'espèce**
 - apport épidémiologique (cas autochtones / importés)
 - compréhension de la pathogénicité des espèces impliquées dans les KH extra-HP
- ➔ Identification moléculaire par PCR en cours pour 3 cas (soutien CNR-E)

- **Thématiques nécessitant des études de plus grande ampleur:**
 - 1. **Tropisme particulier** de certaines espèces au sein d'*E. granulosus* spp. pour des localisations rares?
 - 2. Variabilité du **potentiel de croissance et de la pathogénicité** suivant l'organe atteint?
 - 3. Prédominance en France de **cas autochtones** dans les localisations inhabituelles (génotype particulier)?

Remerciements

► **Directeurs :**

Dr Jordan Leroy

Dr Faïza Ajana

► **Rapporteur et Président du jury:**

Pr Denis Malvy

► **Membres du jury :**

Dr Alexandre Duvignaud

Dr Eric Ouattara

Dr Thierry Pistone

► **Gestion des enseignements :**

Mme Murielle Estager

► **Contributeurs :**

Pr Boualem Sendid

Dr Emmanuel Dutoit

Dr Séverine Loridant

Jean-Baptiste Gibier

Romain Perbet

Julien Bourgain

Youssef Bouarouro

Margaux Delfosse

Gabrielle Jonquois

Robin Dufossez.