

Surveillance de l'échinococcose alvéolaire en France : bilan de cinq années d'enregistrement, 2001-2005

Martine Piarroux (mpiarroux@chu-besancon.fr)¹, Solange Bresson-Hadni^{1,2}, Isabelle Capek³, Jenny Knapp¹, Jérôme Watelet⁴, Jérôme Dumortier⁵, Armand Abergel⁶, Anne Minello⁷, Alain Gérard⁴, Jean Beytout⁶, Renaud Piarroux^{1,2}, Bernadette Kantelip^{1,2},
Éric Delabrousse^{1,2}, Véronique Vaillant³, Dominique-Angèle Vuitton², pour le réseau FrancEchino

¹Centre hospitalier universitaire de Besançon

²Centre collaborateur OMS pour la prévention et le traitement des échinococcoses humaines
et groupe de recherche santé environnement rural Franche-Comté

³Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ⁴CHU de Nancy ⁵CHU Edouard-Herriot, Lyon ⁶CHU de Clermont-Ferrand ⁷CHU de Dijon

INTRODUCTION

L'échinococcose alvéolaire (EA) est une cestodose larvaire rare mais grave due au développement dans le foie de la larve d'*Echinococcus multilocularis* (*E. multilocularis*). Elle nécessite une prise en charge médico-chirurgicale, souvent encore très lourde qui ne pourrait que gagner à un diagnostic plus précoce. L'incidence annuelle dans les pays d'Europe atteint au maximum 0,74 pour 100 000 habitants (Jura suisse) [1]. Le cycle parasitaire fait intervenir des renards (mais aussi des chiens) comme hôtes définitifs et des campagnols comme hôtes intermédiaires. L'homme, hôte intermédiaire accidentel, se contamine par ingestion de végétaux crus, souillés par les fèces d'hôtes définitifs infectés ou par contact direct avec ces derniers [2]. L'augmentation actuelle de la population des renards infectés, surveillée par l'ERZ (Entente contre la rage et autres zoonoses) et leur installation dans l'espace péri-urbain sont à l'origine de modifications épidémiologiques récentes : on assiste à un élargissement de la zone d'endémie européenne, et des cas urbains ont été rapportés [3,4].

L'EA se caractérise par une latence clinique de 5 à 15 ans [1], et se comporte comme un cancer à évolution lente. Toutefois, des facteurs prédisposants immunogénétiques interviennent dans la susceptibilité ou la résistance à l'infection [2,3], expliquant ainsi l'existence de formes abortives.

La chirurgie a longtemps été considérée comme la seule thérapeutique efficace pour l'EA. Plus récemment, l'administration au long cours d'albendazole (Eskazole®), de délivrance hospitalière pour cette indication, et le recours à des gestes de radiologie interventionnelle, ont permis d'améliorer considérablement le pronostic des formes inopérables de cette parasitose. Dans les formes dépassées, une transplantation hépatique (TH) peut être proposée [5].

En 1997, un réseau européen a été constitué. Il a permis de répertorier 559 cas d'EA, diagnostiqués entre 1982 et 2000 [1]. L'équipe française s'est restructurée en 2003, sous la forme d'un réseau national, FrancEchino. L'objectif de ce réseau est de poursuivre la surveillance et, le cas échéant, de mettre en évidence des évolutions concernant les déterminants épidémiologiques, les aspects cliniques ou la prise en charge thérapeutique. Sa coordination est assurée, au cœur même de la zone d'endémie [5,6], par une équipe du CHU de Besançon, avec le soutien méthodologique d'un comité de pilotage scientifique et la participation de l'InVS.

Nous rapportons ici les résultats des données recueillies pour les cas incidents de la période 2001-2005 et les comparons à ceux obtenus pour la période antérieure.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Partenaires du réseau

Le réseau s'appuie sur la participation de partenaires multiples : praticiens impliqués dans le diagnostic et la prise en charge de l'EA, laboratoires de parasitologie et d'anatomie pathologique publics et libéraux, et pharmacies des hôpitaux. Dans les régions où l'EA est endémique, un clinicien référent a été identifié.

Recensement des cas

Les nouveaux cas pris en charge dans les centres référents des zones d'endémie ont été signalés au réseau européen au départ, puis à FrancEchino, en conservant la même méthodologie. Pour les autres régions, une information sur l'existence de ce réseau a été régulièrement diffusée par l'intermédiaire de l'InVS, de sociétés savantes, de la Mutualité sociale agricole et de publications didactiques dans les revues nationales des principales spécialités concernées.

Une interrogation systématique annuelle a été également effectuée auprès des laboratoires d'anatomie pathologique, des laboratoires de parasitologie et des pharmacies des hôpitaux.

Le fléchage historique du CHU de Besançon comme centre expert pour le suivi et le traitement de l'EA d'une part, la rareté et la gravité potentielle de cette affection, laissant aux praticiens impliqués un souvenir durable, d'autre part, ont rendu possible l'élargissement de cette surveillance à l'ensemble du territoire, avec une ambition raisonnable d'exhaustivité.

Définition des cas d'EA et recueil des données

Tous les cas suspects d'EA ont été recensés en fonction de la présence d'au moins un de ces 4 critères : 1/ sérologie d'échinococcose positive ; 2/ données d'imagerie compatibles avec le diagnostic ; 3/ examen anatomo-pathologique des lésions compatible avec le diagnostic ; 4/ maladie parasitaire traitée par Eskazole® pendant plus de 3 jours consécutifs.

Lorsqu'un cas d'EA était suspecté, une investigation était rapidement déclenchée, permettant le classement du cas en :

- cas certain : tableau clinico-radiologique compatible, confirmé par sérologie (Western blot positif) ou par examen anatomo-pathologique ou amplification génique ;
- cas probable : tableau clinico-radiologique et biologique évocateur, dans un contexte épidémiologique compatible, en l'absence de réalisation d'examen de confirmation ;
- cas non retenu : infirmation du diagnostic après étude du dossier.

Pour chaque nouveau cas, les données individuelles ont été recueillies sur un formulaire standardisé comportant trois volets, socio-démographique, médical et épidémiologique, renseignés après consentement écrit du malade. Un traitement anonymisé des données était ensuite effectué. Cette surveillance a obtenu une autorisation de la Commission nationale informatique et liberté.

Analyse descriptive et statistique

Les comparaisons entre les deux périodes ont été faites au moyen d'un test du chi carré. Les variables étudiées sont indiquées dans le tableau 1.

RÉSULTATS

Entre le 1^{er} janvier 2001 et le 30 juin 2005, 66 cas incidents d'EA (45 cas certains et 21 probables) ont été observés (figure 1). La surveillance a par ailleurs permis de recenser 33 cas d'EA diagnostiqués entre 1982 et 2000, qui n'avaient pas été identifiés lors de l'enquête européenne initiale, amenant à un total de 258 le nombre de cas d'EA diagnostiqués en France pour cette première période.

Description clinique (tableau 1)

L'affection a été découverte à un stade symptomatique dans 73 % des cas : douleurs abdominales (41 % des cas), manifestations de cholestase (ictère, sub-ictère ou prurit, 26 %), hépatomégalie (14 %). Dans 27 % des cas, la parasitose a été diagnostiquée à un stade asymptomatique (échographie abdominale ou

Figure 1

Incidence annuelle de l'EA pour 10 000 000 d'habitants en fonction du sexe

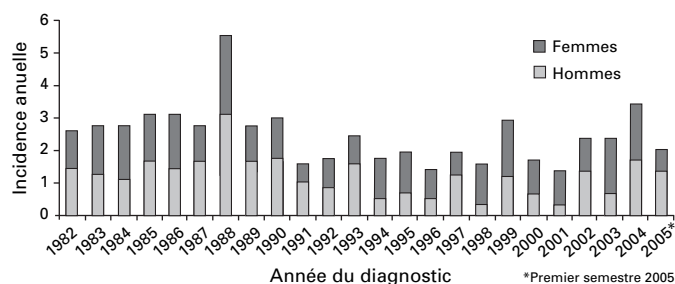


Tableau 1

Principales données cliniques de l'échinococcose alvéolaire

	Période 1982-2000	Période 2001-mi 2005	Test du Chi 2
Nombre total de patients recensés	258	66	
Nombre moyen de cas incidents par an (incidence moyenne pour 100 000 habitants par an)	13,6 (0,023)	14,7 (0,025)	NS ^a
Age moyen (extrêmes)	57 ans (15 - 86)	58 ans (12 - 89)	
Ratio H/F	130/128 = 1,01	33/33 = 1	NS
Circonstances de découverte			
Asymptomatique	68 (26 %)	18 (27 %)	NS
Douleurs abdominales ^b	60 (23 %)	27 (41 %)	p<0,01
Hépatomégalie ^b	50 (19 %)	9 (14 %)	NS
Ictère/subictère/prurit ^b	48 (19 %)	17 (26 %)	NS
Localisation de l'EA			
Absence de métastase :	198 (80 %)	50 (89 %)	NS
- forme hépatique pure ;	87 (35 %)	25 (45 %)	NS
- forme hépatique avec invasion du pédicule ou d'un organe de voisinage	111 (45 %)	25 (45 %)	NS
Forme hépatique ou pédiculaire avec métastase	43 (17 %)	4 (7 %) ^c	NS
Lésion initiale uniquement extrahépatique	8 (3 %)	2 (3 %) ^d	NS
Non renseigné	9	10	
Traitements			
Albendazole (ABZ)	140 (54 %)	58 (88 %)	p<0,01
Traitement médical autre que ABZ	62 (24 %)	0	p<0,01
Aucun traitement médical	48 (19 %)	3 (4,5 %)	p<0,01
Traitement non renseigné	8 (3 %)	5 (7,5 %)	
Résection à visée curative	51 (20 %)	20 (30 %)	NS
Chirurgie palliative	67 (26 %)	5 (8 %)	p<0,01
Traitements instrumentaux ^e	42 (16 %)	7 (11 %)	NS
Transplantation	26 (10 %)	1 (1,5 %)	p<0,05

^a Non significatif

^b Le type de symptôme est connu pour 98 % des cas symptomatiques dans la période récente mais seulement 75 % des cas symptomatiques dans la première période ;

^c poumons : 1 cas, poumon et cerveau : 1 cas, os : 1 cas, rate : 1 cas ;

^d os : 1 cas, tissus mous des membres : 1 cas ;

^e traitements endoscopiques (exemple : endoprothèses) ou radiologie interventionnelle (exemple : drainage de voies biliaires dilatées, drainage d'abcès).

examens biologiques réalisés pour un autre motif). La maladie parasitaire était localisée au foie dans 97 % des cas, avec une extension pédiculaire pour un tiers des formes, une extension aux organes de voisinage pour 18 % des cas (essentiellement diaphragmatique et péritonéale) et des localisations métastatiques dans 7 % des cas. Dans 2 cas (3 %), l'EA était purement extra-hépatique.

Un traitement par albendazole a été instauré dans 88 % des cas.

Un seul malade a été traité par transplantation, 7 mois après le diagnostic. Une résection hépatique à visée curative a pu être réalisée chez 20 patients (30 % des cas). Pour 49 patients, dont l'évolution par rapport au diagnostic était supérieure à 6 mois, la situation était considérée comme stable dans 53 % des cas, améliorée dans 37 % des cas et aggravée dans 8 % des cas. Trois patients sont décédés, mais un seul décès était directement imputable à l'évolution de l'EA.

Données épidémiologiques

Lors du diagnostic, 52 patients (79 %) résidaient en zone d'endémie connue : (Lorraine (26 %), Franche-Comté (23 %), Rhône-Alpes (12 %), Auvergne (11 %), Champagne-Ardennes

(8 %). La Bourgogne, jusqu'ici peu atteinte, comptait 6 cas, tous provenant de Côte-d'Or. Plus au sud, 3 autres patients étaient des agriculteurs de Lozère et d'Aveyron. Les derniers cas étaient dispersés sur le reste du territoire, et correspondaient probablement à des contaminations lors de séjours dans des zones d'endémie (figure 2).

Un questionnaire épidémiologique a pu être renseigné dans 47 cas, montrant que 35 % des patients avaient exercé une activité liée à l'agriculture. La notion de contact avec un renard était retrouvée dans 20 % des cas ; 66 % des patients avaient possédé un chien, 15 % avaient été chasseurs. La consommation de baies sauvages crues ou de salades sauvages concernait respectivement 87 et 73 % des cas.

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'EA reste une zoonose rare en France et son incidence est stable depuis 1982. Cependant, comme dans d'autres pays d'Europe [1], un élargissement de la zone d'endémie est confirmé pour la France avec le signalement maintenant assez régulier de cas dans le Morvan, les Ardennes et le sud du Massif central. L'étude des facteurs d'exposition, en particulier le lieu de résidence et la profession des patients, indique que l'EA reste une maladie du monde rural même dans la période 2001-2005.

La généralisation de l'échographie, facilement prescrite en cas de douleurs abdominales, a contribué dans les années 1970 au diagnostic plus précoce de la maladie : l'ictère, traduisant généralement l'envahissement de la convergence biliaire, était le mode de révélation dans 40 % des cas jusqu'à la fin des années 1970 [1]. Ainsi, les circonstances de diagnostic des cinq derniers années restent superposables à celles de la période 1982-2000 [5,6].

Bien qu'exceptionnelle, l'existence de formes purement extra-hépatiques, sources d'errances diagnostiques de plusieurs mois voire années, mérite d'être soulignée. Concernant le traitement, la prescription d'albendazole, beaucoup plus systématique pour la période récente qu'avant 2001, conséquence des résultats encourageants obtenus par les principaux centres européens avec de nouveaux schémas thérapeutiques (posologies plus fortes, traitement continu), a permis de stabiliser des lésions d'EA inextirpables. Le nombre de résections hépatiques radicales reste stable mais le nombre de transplantations a diminué, du fait de formes moins graves mais aussi du risque avéré de récidives et de poursuite de la maladie en raison de l'immunodépression thérapeutique [4]. Une sensibilisation des praticiens au diagnostic de l'EA et l'information de la population sur l'existence de cette parasitose devraient permettre d'éviter un retard de prise en charge.

REMERCIEMENTS

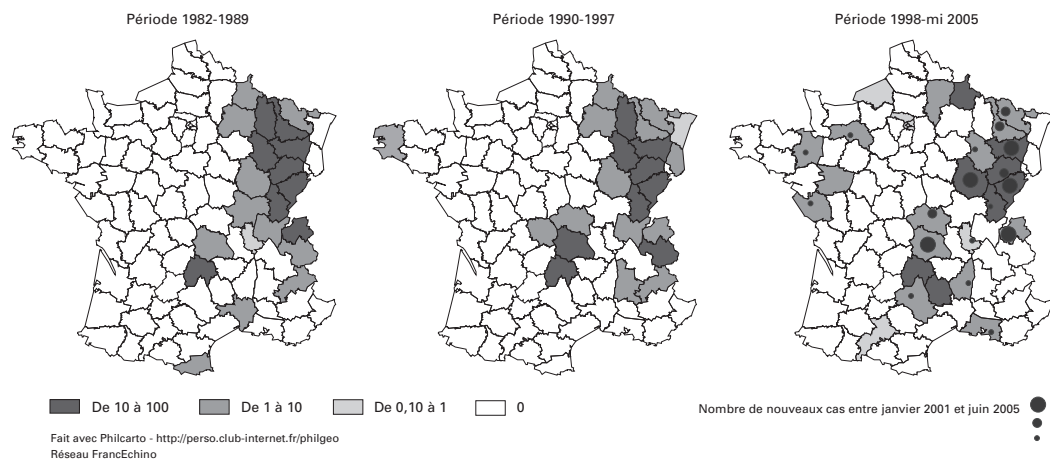
A tous les participants au réseau : l'ensemble des médecins qui nous ont fourni des données et nous ont mis en relation avec les patients, les laboratoires de parasitologie publics ou privés, les services d'anatomie pathologique et les pharmaciens hospitaliers qui ont participé à la collecte des données, et aux patients qui ont accepté de répondre au questionnaire épidémiologique, et qui contribuent ainsi à une meilleure connaissance de la maladie et de ses facteurs de risque.

RÉFÉRENCES

- [1] Kern P, Bardonnat K, Renner E, Auer H, Pawlowski Z, Ammann RW, et al. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9:343-9.

Figure 2

Taux d'incidence annuelle cumulée d'échinococcose alvéolaire par département de résidence lors du diagnostic pour 1 000 000 d'habitants



Fait avec Philcarto - <http://perso.club-internet.fr/phlgeo>
Réseau FrancEchino

- [2] Bresson-Hadni S, Piarroux R, Bartholomot B, Miguet JP, Mantion G, Vuitton DA. Echinococcose alvéolaire. *EMC-Hépatogastroentérologie* 2005; 2:86-104.
- [3] Vuitton DA, Zhou H, Bresson-Hadni S, Wang Q, Piarroux M, Raoul F et al. Epidemiology of alveolar echinococcosis with particular reference to China and Europe. *Parasitology* 2003; 127:S87-S107.
- [4] Eckert J, Conraths FJ, Tackmann K. Echinococcosis: an emerging or re-emerging zoonosis? *Int.J.Parasitol.* 2000; 30:1283-94.
- [5] Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JP, Crumbach JP, Gillet M, Mantion GA, et al. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45 case European collaborative report. *Transplantation* 2003; 75:856-63.
- [6] Bresson-Hadni S, Vuitton D, Bartholomot B, Heyd B, Godart D, Meyer JP, et al. A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 12:1-10.

Surveillance de la grippe aviaire chez l'Homme en France

Isabelle Bonmarin (i.bonmarin@invs.sante.fr), Daniel Levy-Bruhl

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

Début 2004, avec l'apparition des cas humains de grippe due au virus A H5N1 en Asie, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a mis en place une surveillance des cas de grippe aviaire. Cette surveillance s'inscrit dans le cadre du plan de lutte contre la pandémie grippale. Ce plan se décline en six phases correspondant chacune à des risques croissants de pandémie. Pour chacune des phases, des actions à mener sont prévues, notamment celles concernant la surveillance.

L'objectif de la surveillance de la grippe aviaire est d'identifier les cas afin d'accélérer leur prise en charge thérapeutique et la mise en place de mesures de contrôle dans leurs entourages. Elle ne s'applique qu'en phase pré-pandémique.

Si le foyer d'épizootie est hors du territoire, la surveillance de la grippe aviaire se traduit par une surveillance des cas importés. Elle se met en place dès qu'on rentre en période d'alerte avec des humains sans transmission interhumaine efficace (phase 3) et perdure au plus tard jusqu'à ce que la pandémie soit installée sur le sol français (phase 6) ou que l'épizootie s'éteigne.

Tous les voyageurs se rendant dans des pays affectés par l'épizootie sont avisés d'éviter sur place tout contact avec les oiseaux et d'appeler le centre 15 dans les sept jours suivant leur retour s'il apparaît un syndrome infectieux respiratoire. Cette information est disponible sur les sites du ministère de la santé, des affaires étrangères et sur le site interministériel dédié à la grippe aviaire. Elle est également disponible sous forme d'affiches dans les aéroports et est distribuée par les compagnies aériennes assurant les liaisons aériennes avec ces pays. Si un cas suspect de grippe aviaire ou son médecin contacte le centre 15, ce dernier vérifie la présence des critères de la définition de cas possible de grippe aviaire, mise à jour régulièrement sur le site de l'InVS :

http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_aviaire/definition_cas.pdf, et le cas échéant, classifie le cas suspect en cas possible. Après validation de cette classification avec l'InVS, le centre 15 organise le prélèvement naso-pharyngé pour confirmation par PCR du diagnostic. Il organise également la prise en charge thérapeutique du patient et avise la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) de l'identification d'un cas possible dans le département. La Ddass avec l'aide éventuelle de la Cellule inter-régionale d'épidémiologie (Cire) réalise une investigation autour des cas. Tant qu'il n'y a pas de transmission interhumaine efficace (phase 3), l'investigation vise à rechercher des personnes exposées à la même source d'infection que le cas index pour détecter des malades et

discuter un traitement curatif ou préventif par antiviraux. Quand une transmission interhumaine s'installe (phases 4 à 5), elle recherche les contacts des cas qui devront être placés en quarantaine et éventuellement recevoir une prophylaxie. Un suivi quotidien des personnes co-exposées ou contacts est organisé pendant les sept jours qui suivent l'exposition ou le dernier contact avec le cas index ainsi qu'un suivi des cas jusqu'à guérison et ce, tant que le nombre de cas le permet.

Au 21 juin 2006, 334 cas suspects de grippe aviaire H5N1 ont été signalés à l'InVS et seuls 30 répondaient aux critères de la définition de cas possibles. Tous ont été prélevés et les résultats de la PCR ont tous été négatifs.

Si le foyer d'épizootie est sur le territoire français, une surveillance des populations exposées se met en place. Elle démarre dès qu'un foyer d'influenza aviaire hautement pathogène est très fortement suspecté en France (phase 2) et perdure jusqu'à ce que la pandémie soit installée sur le sol français (phase 6) ou que l'épizootie s'éteigne.

La surveillance des populations exposées est calquée sur celle précédemment décrite et est détaillée sur le site du ministère de la santé dans le guide de conduite à tenir devant un foyer d'influenza aviaire à virus hautement pathogène (<http://www.sante.gouv.fr/index.html>). Toute personne présentant des signes évocateurs de grippe aviaire et ayant été exposée dans les sept jours à un élevage infecté doit contacter le centre 15. Cette mesure s'étend aux personnes exposées à des cas humains dès que leur présence est confirmée au laboratoire (phase 4). La prise en charge par le centre 15 est la même que celle décrite précédemment : organisation du prélèvement naso-pharyngé et de la prise en charge thérapeutique du patient et, information de la Ddass. La Ddass avec l'aide éventuelle de la CIRE réalise une investigation autour des cas. L'investigation démarre dès que le premier cas humain à nouveau virus grippal est confirmé par le laboratoire. L'objectif est le même que celui décrit pour l'investigation autour des cas importés. Elle se poursuit par un même suivi des cas, des co-exposés et des contacts.

Dès que la pandémie s'installe en France (phase 6) ou que le nombre de cas de grippe aviaire est trop important, la surveillance de la grippe aviaire telle que décrite précédemment disparaît. Elle est remplacée par une surveillance nationale ou locale des consultations, hospitalisations et décès attribuables à la grippe à nouveau sous-type viral.

Surveillance des infections à influenza virus chez les oiseaux en France

Véronique Jestin (v.jestin@ploufragan.afssa.fr)¹, Audrey Schmitz¹, Jean Hars², Martine Cherbonnel¹
Ghislaïne Le Gall-Recule¹, Jean-Paul Picault¹, Joël Francart³

¹Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Ploufragan

²Office national de la chasse et de la faune sauvage, Gières

³Direction générale de l'alimentation, Paris

Introduction

L'influenza aviaire est une infection des oiseaux (qu'ils soient sauvages, domestiques ou d'ornement) par des influenza virus A. L'infection, quand elle s'exprime, se manifeste par un large éventail de signes cliniques variables selon l'hôte (espèce, âge, statut sanitaire), la souche virale, les conditions environne-

mentales. Néanmoins, aucun signe n'étant pathognomonique, un diagnostic de laboratoire est indispensable.

Au plan de la virulence, les souches virales sont classées en deux catégories : faiblement pathogènes (FP) et hautement pathogènes (HP) sur la base de critères standardisés interna-