

LA CYSTICERCOSE A MADAGASCAR : RECHERCHE D'UN CONSENSUS

* Groupe de recherche sur la cysticercose

INTRODUCTION

La Journée d'information et de réflexion sur la Cysticercose, le 4 Décembre 1993, a mis en valeur l'étonnante diversité clinique et pathologique de cette parasitose, un phénomène reconnu dans le monde entier. Par contre une particularité du contexte malgache réside dans l'approche irrationnelle, et à certains égards quasi névrotique, de la maladie. Malheureusement le diagnostic en est souvent délicat et les schémas optimaux, tandis que les indications, thérapeutiques font l'objet de controverses. Il nous semble très dommageable pour la communauté des malades d'assister à une utilisation anarchique et irréfléchie de traitements par ailleurs onéreux.

Dans le but de résoudre une partie de ces inconnues, un groupe d'experts s'est réuni à la suite de cette Journée d'information et, à l'initiative du Professeur Jean Roux, Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar, a cherché à rédiger un consensus en la matière. Les différents spécialistes, cliniciens chevronnés ou hommes de laboratoires, épidémiologistes ou parasitologues, ont réussi à se mettre d'accord sur un texte commun.

C'est cette recherche d'un consensus, qui doit permettre à tous les praticiens de choisir leurs règles de conduite en matière de cysticercose, que nous vous invitons à découvrir maintenant.

1- Quand doit-on envisager le diagnostic d'une cysticercose chez un enfant malgache ?

D'une manière générale, on estime que la prévalence de la neurocysticercose est élevée à Madagascar et donc **tout enfant malgache vivant dans une région d'élevage porcin peut être considéré comme un sujet à risque**. Et ce dès le plus jeune âge puisque les pédiatres du Centre Hospitalier de Soavinandriana ont rencontré quelques cas (formes sous-cutanées et encéphaliques) chez des enfants de moins de 2 ans ! Encore peut-on se demander si l'on ne peut pas étendre cette « population à risque » à l'ensemble du territoire

malgache sauf peut-être quelques zones montagneuses ?

Certains **signes cliniques**, classés ici par ordre d'importance décroissante, sont statistiquement plus souvent associés à une sérologie positive et doivent donc faire envisager un diagnostic de cysticercose chez l'enfant :

- l'épilepsie quel que soit son caractère,
- des signes d'HTIC, dont des céphalées inhabituelles lorsqu'elles accompagnent un autre signe neurologique,
- un ou plusieurs nodules sous-cutanés situés de préférence sur le tronc et les régions occipitales, surtout s'ils sont associés à un signe neurologique.

Rappelons qu'à Tananarive, l'épilepsie est présente dans plus de 80 % des formes de cysticercose prises en charge en Pédiatrie. De plus, dans un échantillon de 25 dossiers étudiés avec un scanner, celui-ci est positif 9 fois sur 10 lorsque l'épilepsie est associée à des signes électroencéphaliques en foyer et à une sérologie positive.

2- Quand doit-on envisager ce même diagnostic chez un adulte ?

Il semble se dégager de cette recherche de consensus que la hiérarchisation des signes d'appel soit plus difficile chez l'adulte. Le signe le plus évocateur reste cependant l'apparition de **crises convulsives tardives**, après élimination des autres étiologies (métabolique, cardiaque, toxique...). La présence de **nodules sous-cutanés** ou de **calcifications musculaires**, ces dernières observées lors d'une radiographie des parties molles, est régulièrement citée par les cliniciens bien que son importance semble bien moindre (ou sous-estimée?) qu'à La Réunion.

La **cysticercose oculaire** représente un cas à part, les lésions pouvant être observées facilement au fond d'oeil voire à l'oeil nu.

* Le «Groupe de Recherche sur la Cysticercose dans l'Océan Indien» est composé de : ANDRIANAJA-RAVAOALIMALALA V., ANDRIANTSIMAHAVANDY A., AUZEMERY A., BOISIER Ph., ESTERRE Ph., GRILL J., GUYON P., LESBORDES J.L., MICHAULT A., PEGHINI M., RAKOTO L., RAKOTOMALALA W., RASOAHARIMALALA B. et ROUX J.

3- La place de l'imagerie médicale est, de toute évidence, indispensable dans ce «diagnostic à étapes» de la neurocysticercose. Quand le scanner est inaccessible, quelles qu'en soient les raisons, sur quels examens complémentaires le praticien peut-il étayer au mieux son diagnostic ?

Bien que l'on puisse parfois noter un électroencéphalogramme normal dans d'authentiques épilepsies, **l'EEG semble indispensable dans la démarche diagnostique en pédiatrie.** Cet examen permet généralement d'écarter les convulsions isolées (de caractère bénin) ou les pseudo-convulsions (spasmophilie et malaises cardiovasculaires). De plus certaines épilepsies essentielles de l'enfant (de loin les plus fréquentes dans les pays sans endémie cysticerquienne) peuvent être formellement reconnues sur leur aspect EEG (par exemple, les épilepsies bénignes à paroxysmes rolandiques ou petit mal-absence). Rappelons cependant que la neurocysticercose peut donner lieu à des épilepsies partielles, sur le plan électrique, ou généralisées. L'EEG ne semble pas aussi intéressant lorsqu'on se trouve devant un adulte suspect de cysticercose.

La présence de calcifications fines multiples, observées lors d'une **radiographie du crâne**, est une image très caractéristique mais qui demande probablement plusieurs années d'évolution de la maladie. Il nous semble difficile de l'inclure systématiquement dans un schéma diagnostique à Madagascar.

Le diagnostic immunologique est un examen diagnostique considéré comme de première intention à Madagascar, mais reste délicat à interpréter en l'absence d'un contexte épidémiologique (cas familiaux de cysticercose, présence d'un porteur de ténia dans la maison, zone d'élevage de porc) et clinique (épilepsie, HTIC, signes de localisation tissulaire) précis. L'expérience réunionnaise nous incite à privilégier **le Western-blot (ou EITB) dans le sérum**, car l'ELISA présente de nombreuses réactions croisées avec d'autres parasitoses, **le Western-blot associé à l'ELISA dans le LCR (ou le liquide oculaire)** où le polyparasitisme tissulaire et intestinal pose moins de problèmes.

L'examen anatomo-pathologique d'un nodule sous-cutané superficiel apporte naturellement un diagnostic de certitude. Enfin la présence d'une hyperéosinophilie sanguine est trop souvent associée à d'autres helminthiases pour être retenue.

4- L'expérience de nos collègues mexicains et américains montre que le diagnostic d'un malade avec un kyste parenchymateux unique pose souvent un dilemme. **Le diagnostic différentiel doit inclure différentes maladies infectieuses ou granulomateuses, d'autres parasitoses voire des tumeurs. Un test non invasif et très spécifique de cysticercose est donc souhaitable. Quels examens sérologiques doit-on demander et sur quel matériel biologique ?**

Comme nous l'a fait remarquer notre collègue Michault, qui vit à La Réunion une situation épidémiologiquement et médicalement plus simple, cette question supposait que le malade avait subi un scanner au préalable ! Dans l'expérience malgache en Pédiatrie, **l'ELISA dans le LCR** n'a jamais montré de faux positifs (au contraire du Western-blot) lorsque les observations étaient confirmées par un scanner. Tous les cas confirmés au scanner n'ont pas, loin de là, un ELISA positif ! Il y a donc beaucoup de faux négatifs en ELISA-LCR: plusieurs enfants avaient des bandes considérées comme spécifiques en EITB et une image caractéristique au scanner alors que l'ELISA restait négatif. Un Western-blot positif dans le LCR n'est pas toujours, malheureusement, associé à une lésion au scanner. **L'ELISA dans le sérum** est beaucoup moins sensible et surtout spécifique que le Western-blot, et ce dernier problème est particulièrement important à Madagascar où le polyparasitisme est la règle. Ces problèmes de (manque de) performance des tests immunologiques semblent beaucoup plus fréquents avec des malades adultes.

Le Western-blot est donc actuellement la technique de choix dans le sérum, et l'équipe de l'Unité de Parasitologie de l'Institut Pasteur cherche à vérifier dans le contexte malgache les données réunionnaises établies par Michault: à savoir confirmer la valeur dans une situation complexe des bandes (de poids moléculaires 13 et 14 kD) «spécifiques du stade évolutif de la maladie». Nous pensons donc utile d'**associer ELISA et Western-blot dans les examens de LCR**, même si les normes établies à La Réunion (respectivement valeur ELISA supérieure à 100 Unités et présence de bandes 13 et/ou 14 kD en EITB) sont encore en cours de validation à Madagascar.

5- Ces dernières années ont vu l'émergence de deux médicaments, le praziquantel et récemment l'albendazole, anti-cysticerques. Mais les indications thérapeutiques font, là aussi, l'objet de controverses. Quand doit-on mettre en place une thérapeutique antiparasitaire chez l'enfant ? Et chez l'adulte ? Quelle conduite de traitement (posologie, durée, associations médicamenteuses, encadrement du traitement, nombre de cures, critère de jugement) peut-on préconiser ?

Les indications actuellement retenues **chez l'enfant** concernent uniquement les formes à participation neurologique:

* **l'épilepsie** en excluant les formes cryptogénétiques (c'est-à-dire petit mal-absence, épilepsie à paroxysmes rolandiques ou occipitaux sans cause lésionnelle possible) mais en exigeant une sérologie positive (sérum ou LCR). Même en l'absence de confirmation par imagerie médicale, il paraît difficile de priver les patients d'un traitement

éventuellement efficace ? Attention cependant à bien **éliminer les possibilités de cysticerose oculaire** (fond d'oeil obligatoire avant toute thérapeutique !) **ou d'HTIC**.

* l'épilepsie avec foyer électrique à l'EEG quel que soit le résultat des examens immunologiques, souvent négatifs dans les localisations cérébrales focales. Rappelons que la cysticerose est la cause la plus fréquente de localisation focale dans l'encéphale mais aussi la plus accessible à la thérapeutique.

* l'épilepsie associée à la démonstration de nodules sous-cutanés.

* **les céphalées inhabituelles** associées à d'autres signes neurologiques ou à des nodules sous-cutanés, quand la sérologie est positive au moins au niveau sanguin.

Chez l'adulte, le traitement n'est indiqué qu'en cas de risque vital, donc de localisation cérébrale prouvée, chez un patient local ou dans tous les cas chez un voyageur sortant de la zone d'endémie parasitaire. Michault, confiant dans la spécificité des bandes 13 et 14 kD, traite les malades réunionnais ayant un EITB positif avec ces bandes «d'évolutivité», une situation qu'on peut lui envier !

En matière de contre-indications d'un traitement antiparasitaire, rappelons la nécessité de bien **éliminer les possibilités de cysticerose oculaire ou d'HTIC**. Lors d'une image de lésion kystique prenant le produit de contraste avec une réaction oedémateuse intense (image en anneau au scanner), le consensus est d'associer simplement un traitement anti-inflammatoire au produit anti-convulsivant (cf. réponse à la 6ème question).

En ce qui concerne la **conduite thérapeutique**, le choix d'un traitement cysticide est guidé par des motifs médicaux et péculinaires. **Une seule cure d'albendazole** (Zentel®) à raison de **15 mg/kg/jour pendant 8 jours** semble constituer le traitement de référence actuel dans le Monde. L'alternative, à envisager après une évolution de 3 mois montrant une efficacité partielle ou nulle de ce premier traitement, est une cure de **praziquantel** (Biltricid®) à la dose de **50 mg/kg/jour pendant 10 jours en trois prises quotidiennes si possible** (Michault prolonge cette seconde cure pendant 15 jours, alors que les pédiatres malgaches font habituellement 2 cures avec le praziquantel avant de tester l'albendazole).

Les corticoïdes sont utilisés, seuls ou associés à un antiparasitaire, afin de prévenir une réaction inflammatoire (périgranulomateuse) aiguë due à la libération massive d'antigènes «de lyse».

Le danger est plus important dans certaines localisations (oculaire) et lorsque plusieurs lésions coexistent («neurocysticerose complexe»). Les circonstances de leur utilisation sont indiquées dans la réponse à la question suivante.

Les **critères d'efficacité** retenus sont tous d'une fiabilité limitée, d'où l'intérêt de les associer entre eux. La tomодensitométrie trois mois après le traitement reste l'examen de référence. La clinique doit montrer une diminution de la fréquence des crises et une disparition des signes associés. La pédiatrie envisage un arrêt de traitement anticonvulsivant lorsque l'enfant ne convulse plus pendant au moins 1 an. L'EEG s'avère moins fiable, même en pédiatrie. Certains enfants ont gardé un EEG pathologique alors que le scanner s'est normalisé (lésions gliales invisibles à la tomодensitométrie et à l'origine d'un risque persistant de convulsion ?), d'autres ont un EEG normal sous traitement anticonvulsivant et après traitement antiparasitaire mais reconvoisent à l'arrêt des antiépileptiques. Quant à la sérologie, elle évolue une fois sur trois en sens inverse de la clinique, après traitement. Ni l'ELISA ni le Western-blot n'ont donc d'intérêt pour le suivi des malades. Peut-être l'antigénémie dosée par immunocapture apportera-t-elle une indication plus précise à l'avenir ?

6- Dans quelles circonstances doit-on associer des corticoïdes aux antiparasitaires ? Quand peut-on les utiliser seuls ? Et, parallèlement à cette interrogation pharmacologique, peut-on faire un traitement ambulatoire ou doit-on hospitaliser le malade ?

Outre son intérêt pour éviter les réactions inflammatoires associées à la lyse parasitaire, la corticothérapie est impérative dans les formes encéphalitiques, où l'oedème peut être extrêmement développé, ou s'il existe des signes d'HTIC (céphalées violentes, vomissements, oedème papillaire au fond d'oeil). Les données pharmacologiques disponibles semblent montrer un effet inverse des corticoïdes sur les deux antiparasitaires: augmentation significative des taux sanguins circulants d'albendazole, alors que la biodisponibilité du praziquantel serait diminuée. Le corps médical associe donc systématiquement **corticoïdes et albendazole** pendant la cure (à titre de comparaison, Michault ne les utilise que les 3 premiers jours chez des malades hospitalisés et sans scanner, ceux qui ont eu accès à l'imagerie médicale étant traités pendant une courte hospitalisation sauf en cas de forme parenchymateuse). L'association **corticoïdes-praziquantel** est réservée aux réactions adverses intenses et en cure courte (2-3 jours, avant de démarrer le praziquantel), ce qui correspond bien au schéma réunionnais pour les malades sans scanner (pour les autres,

hospitalisés systématiquement, les corticoïdes peuvent être utilisés plus longtemps suivant la localisation et le nombre de lésions).

Les **corticoïdes** peuvent être utilisés **seuls** lors d'association cysticercose oculaire et corticale ou en cas de lésion involutive visualisée au scanner (inflammation en anneau et oedème, autour d'un kyste), en espérant qu'ils puissent diminuer la fréquence des séquelles (calcification, gliose,...). Ils ne sont pas indiqués lors de lésion calcifiée et isolée, identifiée au scanner. Il semble exclu de les utiliser immédiatement en ambulatoire: la décision de laisser partir le malade doit être prise après une surveillance hospitalière (2 à 3 semaines généralement) permettant de repérer une éventuelle intolérance.

De même, il convient d'être **prudent lors d'association anticonvulsivants et antiparasitaires ou anti-inflammatoires**. Le phénobarbital (Gardenal®) est un excellent inducteur enzymatique et implique une augmentation des posologies de corticoïdes associés (pour les antihelminthiques, on ignore son effet ?). Deux autres antiépileptiques, la phénytoïne (Dihydan®) et la carbamazépine (Tegretol®), diminuent les taux circulants de praziquantel: si leur utilisation est considérée comme indispensable, il est préconisé d'augmenter les posologies de praziquantel de 50%. Si le traitement anticonvulsivant n'est pas jugé indispensable (lors de crises rares et bénignes) chez un enfant, on peut se contenter d'un traitement au coup par coup à l'aide de diazépam (Valium®) en intrarectal, associé aux traitements spécifiques.

Le bilan complet pré-thérapeutique n'étant la plupart du temps possible qu'en milieu hospitalier, le traitement est généralement débuté à l'hôpital et la cure ne sera poursuivie à domicile qu'en cas d'absence de signes d'intolérance (aggravation des signes neurologiques, HTIC aiguë, urticaire,...). Le traitement ambulatoire peut être conseillé pour les cures suivantes, si la première s'est déroulée sans problèmes.

7- Devant l'état de crise chronique en matière de diagnostic et de soins de santé à Madagascar, comment peut-on imaginer «l'avenir de la cysticercose» dans la Grande Ile ?

Une attitude récente en matière de **diagnostic** consiste à tenter d'élaborer un **score de probabilité** tenant compte des différentes situations, à commencer par la distinction entre médecines de

l'enfant et de l'adulte qui nous semble importante dans le foyer malgache. Ce score englobe les résultats des examens clinique, biologique dont l'immunologie, et tomodensitométrie lorsque le scanner est possible (son «poids» individuel devant permettre, vue sa très haute spécificité, l'obtention d'un diagnostic hautement probable). Le scanner devrait donc être suffisant, mais pas forcément nécessaire, pour arriver à un diagnostic définitif. Cette démarche «probabiliste» nous semble la plus raisonnable, étant donné le déficit à prévoir dans les années à venir en matière d'imagerie médicale.

Sur le plan **thérapeutique**, l'albendazole apporte un progrès certain même si le schéma optimal d'utilisation à Madagascar (jusqu'à quel point peut-on réduire le temps de traitement ?) reste encore à définir. La place de la corticothérapie (seule ou en association ?) mérite une réflexion approfondie et peut bénéficier des expériences en cours dans d'autres foyers de cysticercose (Mexique, Inde, Réunion). Il semble évident d'ajouter aux soins apportés au malade lui-même, la nécessité de **traiter tout l'entourage du malade avec un ténifuge** (autre que l'albendazole, vu les risques liés à une cysticercose oculaire non diagnostiquée) afin d'éviter de nouveaux cas familiaux et les réinfections fréquentes (situation souvent observée à La Réunion).

Les enquêtes en collaboration entre cliniciens de Soavinandriana et chercheurs de l'Institut Pasteur doivent nous permettre d'**approfondir nos connaissances épidémiologiques**. Cysticercose et épilepsie font partie de l'histoire de Madagascar, depuis la description des «possédés de Ranavalona», mais on ignore toujours précisément leur prévalence respective dans la population malgache. L'exemple de La Réunion, où même en «cassant» le cycle normal de *Taenia solium* on a constaté que les vers adultes pouvaient vivre près de 20 ans, incite à la prudence. Le **renforcement de l'hygiène alimentaire** est une lutte de longue haleine, qui doit intégrer un volet «cysticercose» dans toutes ses campagnes d'information. On peut suggérer une diffusion de ce consensus à l'ensemble du corps médical malgache, par l'intermédiaire des services administratifs de la Direction de la Lutte contre les Maladies Transmissibles qui dépendent du Ministère de la Santé. Un dernier problème se pose également à ce même Ministère: celui de l'accessibilité d'une plus grande partie de la population aux médicaments «essentiels», mais ceci sort du cadre de ce consensus.