

## Données récentes sur une zoonose d'actualité : l'échinococcose alvéolaire due à *Echinococcus multilocularis*.

R. HANOSSET, B. MIGNON, B. LOSSON.

Service de Parasitologie et Pathologie des Maladies Parasitaires  
Département des Maladies Infectieuses et Parasitaires  
Faculté de Médecine Vétérinaire - Université de Liège  
Boulevard de Colonster, 20 (B43), B-4000 Liège.

Correspondance : Professeur Bertrand Losson, E-mail: blossom@ulg.ac.be

**RESUME :** *Echinococcus multilocularis*, petit ver de la famille des taenidés est l'agent étiologique de l'échinococcose alvéolaire humaine, une zoonose rare mais redoutable. Les carnivores sauvages et domestiques d'une part et les rongeurs d'autre part interviennent respectivement en tant qu'hôtes définitifs et intermédiaires. A la fin des années 80, l'affection était endémique dans quatre pays européens ; à l'heure actuelle, la zone d'extension de cette parasitose comprend 14 pays européens.

Cet article fournit des données récentes sur la biologie d' *E. multilocularis*, l'épidémiologie de l'affection et les différents moyens thérapeutiques et prophylactiques dont nous disposons pour lutter contre cette affection en apparence extension.

Mots-clés : Echinococcose, zoonose, Europe, épidémiologie

### 1. Historique et généralités

#### 1.1. Historique

*Echinococcus multilocularis* est un cestode responsable de l'échinococcose alvéolaire ; il est originaire du grand nord (Alaska, Sibérie et Canada) (Rausch et Schiller, 1954), d'où il s'est progressivement propagé jusqu'en Europe occidentale et centrale. La forme larvaire du parasite est connue depuis l'antiquité. Néanmoins, il a fallu attendre Von Siebold (1852) et Leuckart (1863) pour que la forme adulte soit décrite chez le chien (Eckert *et al.*, 2000).

Le premier cas humain d'échinococcose alvéolaire a été rapporté en 1852 en Allemagne à Munich par Buhl qui a décrit une lésion hépatique d'aspect tumoral. Deux ans plus tard, l'anatomopathologiste Virchow utilise le terme de tumeur parasitaire ulcérate

et multiloculaire dont l'origine a été imputée à la forme larvaire d'*Echinococcus granulosus*.

En 1901, Posselt, en Autriche, infecte expérimentalement un chien avec un fragment de « tumeur parasitaire » prélevé à partir d'un foie humain. Il retrouve au sein de l'intestin du chien un petit parasite décrit par Leuckart (1863) comme *E. multilocularis*.

L'étiologie de l'échinococcose alvéolaire fait ensuite l'objet de discussions pendant environ un siècle. En 1954 en Alaska, Rausch et Schiller puis Vogel (1957) en Allemagne ont démontré que les deux espèces sont bien distinctes et que *E. multilocularis* est l'agent étiologique de l'échinococcose alvéolaire.

En Belgique, ce n'est qu'en 1992 qu'*E. multilocularis*, a été identifié pour la première fois au sein des populations vulpines de la province de

Luxembourg (Brochier *et al.*, 1992). Depuis 1999, huit cas humains d'échinococcose alvéolaire ont été détectés en Wallonie, dont l'un d'entre eux a fait l'objet d'une description complète (Delbecque *et al.*, 2002).

#### 1.2. Généralités

Quatre espèces différentes sont décrites au sein du genre *Echinococcus*, à savoir *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. oligarthrus* et *E. vogeli* (cfr tableau I). Ces parasites perpétuent leur cycle en utilisant obligatoirement deux hôtes, l'un intermédiaire, l'autre définitif. L'hôte définitif est toujours un carnivore qui abrite la forme adulte du ver. Les hôtes intermédiaires, quant à eux, hébergent la forme larvaire du parasite encore appelée métacyste (Eckert *et al.*, 2001a).

### 1.2.1. Classification

Les espèces du genre *Echinococcus* présentent certains caractères propres les différenciant des autres *Tæniidae*. Certains ténias peuvent mesurer à l'état adulte plusieurs mètres et comprendre plusieurs centaines de segments, tandis que les échinocoques ne dépassent que rarement 7 mm de longueur et n'ont pas plus de sept segments.

## **2. Biologie d'*Echinococcus multilocularis***

### **2.1. Morphologie du stade adulte**

La partie antérieure est appelée scolex. Ce scolex est constitué de quatre ventouses musculaires et de deux rangées de crochets (une large et une fine) réparties sur le rostre. Ces caractéristiques anatomiques lui permettent de se fixer solidement à la muqueuse intestinale de l'hôte définitif. Le corps ou strobile mesure entre 1,2 mm et 4,5 mm et est constitué de 4 à 6 sous-unités reproductrices appelées proglottis.

Ces segments contiennent des organes sexuels mâles (testicules, canal déférent, cirrus (structure de type pénien)) et femelles (ovaires, glandes de Mehlis (glandes sécrétant un liquide visqueux enrobant les œufs et facilitant leur transit dans l'utérus) et vitellines, vagin, utérus) qui débouchent au pore génital, situé sur la partie latérale du proglottis.

### **2.2. Morphologie et caractéristiques de l'œuf**

Les œufs sont ovoïdes (30-40 µm de diamètre) et contiennent une larve embryonnée hexacanthé (l'oncosphère) entourée de différentes membranes (figure 1). L'oncosphère correspond à la première étape du stade larvaire. La membrane la plus externe appelée la capsule disparaît dès la libération des œufs dans l'environnement. Sous la capsule, l'embryophore est une membrane kératinisée d'aspect strié qui confère une résistance élevée à l'œuf. Les œufs peuvent survivre dans l'environnement pendant des mois voire des années pour autant que certaines conditions d'humidité (85 à 95 % d'humidité relative) et de température (4 à 15 °C) soient respectées. Les œufs tolèrent très bien des températures allant de -18 °C à 4 °C. À l'inverse, ils sont rapidement tués à des

températures élevées ( $\geq 43$  °C) ou très basses (-83 °C). Une expérience a montré que les œufs d'échinocoque peuvent rester viables pendant 16 mois s'ils sont conservés dans une atmosphère à 100 % d'humidité relative et à 4 °C. Cependant, dans les conditions naturelles, la survie moyenne varie de 78 jours en été à 8 mois en hiver (Veit *et al.*, 1995).

### **2.3. Morphologie du métacestode**

Le métacestode est la deuxième étape de la forme larvaire ; il est généralement constitué d'une membrane externe acellulaire et d'une membrane interne, la membrane germinale. Cette dernière membrane confère au métacestode ses propriétés envahissantes et permet la production de protoscolex. En outre, une étude *in vitro* a montré que la formation de micro-kystes et leurs disséminations via la circulation sanguine et lymphatique pourrait être responsable de l'apparition de métastases (Gottstein *et al.*, 2002).

Le métacestode est une structure complexe qui est constituée de nombreuses vésicules délimitées par un tissu conjonctif plus ou moins dense. Les vésicules contiennent habituellement une matrice semi-solide ainsi que du liquide. Le développement de ces kystes est variable d'une espèce à l'autre. Cependant chez les espèces hôtes intermédiaires naturelles (Arvicolidae), le développement est rapide avec production de protoscolex en 2 à 4 mois (figure 2).

### **2.4. Développement chez l'hôte définitif**

Lorsque le protoscolex arrive au niveau de l'intestin, il s'évagine et s'allonge. À partir du 11<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour, le développement larvaire débute avec l'apparition du premier proglottis muni d'un pore génital latéral et d'un appareil génital rudimentaire. L'apparition de testicules rudimentaires et la formation du deuxième proglottis se déroulent entre le 17<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> jour après l'infection. Entre le 20<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> jour, les organes génitaux mâles et femelles sont présents ; on note également la formation de l'utérus, de l'ouverture vaginale et du cirrus. La maturation finale des organes génitaux s'achève vers le 33<sup>e</sup> jour. Entre le 33<sup>e</sup> et le 37<sup>e</sup> jour, l'ovulation et la fertilisation des œufs ont lieu. L'utérus se

dilate et ceci va de pair avec l'atrophie et la dégénérescence progressives des organes sexuels du proglottis. Le premier segment gravidé contenant les œufs embryonnés est émis à partir du 45<sup>e</sup> jour post infection. Un segment gravidé est émis tous les 7 à 14 jours, chaque proglottis mature pouvant contenir jusqu'à 200 œufs. La longévité du ver adulte est de 3 à 4 mois (Rausch et Schiller, 1954).

### **2.5. Développement chez l'hôte intermédiaire**

Lorsqu'un œuf est ingéré par un hôte intermédiaire, l'oncosphère est libérée dans l'estomac, sous l'action des enzymes protéolytiques gastriques et pancréatiques. Cette oncosphère possède un système glandulaire dont les sécrétions permettent l'adhésion à la paroi intestinale et provoquent également une nécrose locale des tissus de l'hôte qui protège le parasite de la réponse immunitaire. Sous l'action conjointe des crochets, des mouvements du parasite et des sécrétions glandulaires, l'embryon traverse la barrière épithéliale de l'intestin. Ensuite, via la circulation sanguine, l'oncosphère migre vers le foie et éventuellement vers d'autres organes (poumons, organes abdominaux, os...) (Holcman et Heath, 1997). Tous les mécanismes intervenant dans cette pénétration ne sont pas encore élucidés.

### **2.6. Cycle parasitaire d'*Echinococcus multilocularis***

Le cycle naturel d'*E. multilocularis* est sylvatique ; il dépend d'une relation entre la proie (rongeur) et le prédateur (carnivore). Les hôtes définitifs naturels du cestode sont les carnivores sauvages et domestiques, principalement les renards des espèces *Vulpes vulpes* (Linnaeus, 1758) et *Alopex lagopus*. Dans certaines régions, d'autres carnivores sauvages tels le coyote (*Canis latrans*) (Storandt *et al.*, 2002), le chien sauvage (*Lycan pictus*), le loup (*Canis lupus*) (Martinek *et al.*, 2001), le raton laveur (*Procyon lotor*), ainsi que le chien et le chat domestiques peuvent héberger le stade adulte du parasite.

Au total, au moins sept espèces de rongeurs ont été identifiées comme hôtes intermédiaires, en particulier ceux appartenant à la famille des

Arvicolidae. D'autres espèces appartenant aux *Soricidae* (musaraignes), *Talpidae* (taupes), *Sciuridae* (écureuils), *Cricetidae* (hamsters), *Dipodidae*, *Ochotonidae* (Picas) sont des espèces hôtes potentielles.

Selon le mode de contamination et les espèces animales impliquées, trois sous-cycles peuvent être envisagés.

### 2.6.1. Le cycle sylvatique ou cycle sauvage

Le cycle sylvatique ou cycle sauvage d'*E. multilocularis* se limite aux animaux sauvages. En Belgique, l'hôte définitif est le renard roux (*Vulpes vulpes*) et les hôtes intermédiaires sont principalement des micro-rongeurs appartenant aux genres *Arvicola* et *Microtus*. Le rat musqué (*Ondatra zibethicus*) a également été identifié comme un hôte très réceptif (Boussinesq *et al.*, 1986 ; Baumeister *et al.*, 1997 ; Hanosset *et al.*, 2003).

Les rongeurs se contaminent via la consommation de végétaux souillés par des déjections de l'hôte définitif. Au stade ultime du développement du métacestode, le parasite induit chez l'hôte intermédiaire infecté un état de faiblesse rendant sa capture plus aisée. Le cycle parasitaire est bouclé lorsqu'un hôte définitif (carnivore) s'infeste en ingérant une proie porteuse de larves.

Le cycle sauvage est une source de contamination pour d'autres espèces dites hôtes aberrants (porc, cheval...) et pour les carnivores domestiques. En outre, plusieurs études ont démontré une corrélation entre l'augmentation et la dissémination des populations de renards en zones urbaines et périurbaines et l'incidence de la maladie chez l'homme (Ohbayashi, 1993; Eckert *et al.*, 2000; Deplazes et Eckert, 2001).

### 2.6.2. Le cycle synanthropique

Dans ce cycle, les chiens et les chats interviennent comme hôtes définitifs. L'infection est acquise par la consommation de rongeurs infectés. Le rôle joué par les chiens et les chats dans le cycle synanthropique est mal connu mais ils pourraient être une source de contamination pour l'homme (Stehr Green *et al.*, 1988, Schantz *et al.*, 1995; Eckert et Deplazes, 2004). Le portage par les carnivores domestiques a été décrit dans différents pays comme la Suisse (Gottstein *et al.*, 2001, Deplazes *et al.*, 2004), le Japon,

**Tableau I:** Caractéristiques des deux espèces d'échinocoques rencontrées en Europe (d'après Thompson *et al.*, 1995)

Caractéristiques	<i>E. multilocularis</i>	<i>E. granulosus</i>
Distribution géographique	Eurasie centrale et du nord Nord de l'Amérique du nord	Mondiale
Hôtes définitifs	Principalement les espèces de renard, autres canidés et félidés.	Chien domestiques et autres canidés
Hôtes intermédiaires	Rongeurs du genre <i>Arvicola</i> , <i>Microtus</i> , ...	Ongulés domestique et sauvages
Hôtes aberrants	Homme, porc, sanglier, primate, cheval, castor...	Primates, marsupiaux, homme
Nature des lésions dues au métacestode	Lésions de types multilobulaires avec prolifération endogène et infiltration, métastases.	Lésions de type kystique avec prolifération endogène non infiltrative, pas de métastase.
Localisation du métacestode	Tous les organes, mais principalement le foie	Tous les organes, mais principalement le foie et les poumons
Taille du ver adulte	1,2 à 4,5 mm	2,0 à 7,0 mm
Nombre de segments	2-6 (moyenne 4-5)	2-6 (moyenne : 3)
Forme de l'utérus	En forme de sac	Sacculations latérales
Position du pore génital du segment gravide	Antérieure à moyenne	Moyenne à postérieure
Position du pore génital du segment mature	Antérieure à moyenne	Moyenne à postérieure
Période prépatente	26-29 jours	34-53 jours

la République Chinoise (Lin et Hong, 1991) et sur l'île Saint Laurent. Cependant les taux d'infestation restent faibles même en région de forte endémie; en Suisse les prévalences en zones urbaines sont respectivement de 0,3 et 0,4 % pour le chien et le chat par contre en zone rurale elles sont de 7 % pour le chien et de 3 % pour le chat (Deplazes *et al.*, 2004).

### 2.6.3. Le cycle domestique

Dans de rares cas, les souris domestiques (*Mus musculus*) peuvent jouer le rôle d'hôte intermédiaire. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un «cycle domestique» qui utiliserait le chat comme hôte définitif (Vogel, 1957 ; Leiby et Kritzky, 1972). Au Japon, les rats d'égouts (*Rattus norvegicus*) interviendraient également dans la transmission de la maladie (Okamoto *et al.*, 1992; Ito *et al.*, 1996).

## **3. Pathogénie et immunologie de l'échinococcose alvéolaire**

### **3.1. Pathogénie**

Après éclosion-activation et passage de la barrière épithéliale, l'oncosphère migre vers les organes internes. L'organe le plus fréquemment atteint est le foie, mais d'autres localisations existent telles les reins, les poumons, le cerveau, la rate, l'épiploon et les os.

Dès la localisation primaire atteinte, le métacestode entame son développement. La membrane germinale prolifère de façon exogène. Cette membrane anhiste est discontinue et la larve envahit l'organe comme un stolon, ce qui donne à la lésion un aspect alvéolaire dit en « pain de mie ».

Au sein du métacestode, des alvéoles se créent et les cellules germinales se multiplient. Les lumières alvéolaires se remplissent progressivement de

protoscolex. Chez l'homme, dans 15% des cas, des protoscolex sont retrouvés (Eckert *et al.*, 2000), alors que chez *Ondatra zibethicus*, 96 % des kystes sont fertiles (observation non publiée).

La lésion qui résulte du développement parasitaire n'est pas bien délimitée au sein du parenchyme hépatique ; une couche de cellules nécrotiques acidophiles et une réaction inflammatoire de type subaigu à chronique bordent la lésion (Haller *et al.*, 1998, Bacciarini *et al.*, 2004). Un processus de fibrose diffus et irréversible en résulte. Cette réaction inflammatoire limiterait la propagation larvaire, bien que des cellules germinales puissent essaimer vers d'autres organes via la circulation sanguine et lymphatique (Liance, 1999). Cette fibrose est également à l'origine de nombreuses complications liées à l'infection.

### 3.2. Réponse immunitaire

Les parasites sont d'excellents modèles pour l'étude de l'ambivalence de la réponse immune. La survie du parasite dépend d'un phénomène de tolérance entre les tissus de l'hôte et ceux du parasite. Pour infecter l'hôte, le parasite utilise deux stratégies particulières, d'une part l'invasion (des tissus) et d'autre part l'évasion (vis-à-vis du système immunitaire de l'hôte). Dans certains cas, l'activation d'une réponse immune est nécessaire à la survie du parasite. A l'inverse, dans d'autres situations, cette réponse immune à pour conséquence la mort du parasite ou du moins elle permet de limiter sa croissance.

Les données obtenues l'ont été essentiellement grâce à des études *in vivo* dans un modèle expérimental murin car il est difficile d'obtenir des prélèvements itératifs chez l'homme.

#### 3.2.1. L'immunité précoce

Elle est dirigée contre les stades précoces du parasite (l'oncosphère et la larve migrant vers le foie) qui sont les plus vulnérables aux mécanismes de défenses de l'hôte (Holcman et Heath, 1997 ; Vuitton, 2003).

Parmi les sujets soumis à un risque équivalent de contamination, une minorité des individus contractent la maladie. La résistance des hôtes dépendrait en partie du patrimoine génétique. Cette résistance innée explique la fréquence des sujets séro-

Tableau II: *Echinococcus multilocularis* en Europe : prévalence du portage par le renard roux (*Vulpes vulpes*)

Pays et régions	Période	Renards examinés/ infectés	Pourcentage de renards infectés	Références
<b>Autriche</b>	1989-1998	3778/294	7,8 (0-34,2)	Stellnberger et Pechan, 1996 Eckert, 1996
<b>Allemagne</b>				
<b>Nord et Est</b>				
Brandebourg	1992-1995	4374/361 (R)	8,25 (4,9-23,8)	Tackmann <i>et al.</i> , 1998
Mecklenburg-Pomméranie Occidentale	1991-1994	3576/21	0,6	Kiupel, 1996
Schleswig-Holstein	1990-1994	699/3	0,4	Nebel, 1996
Saxe-Anhalt	1992-1996	3344/21	0,6	Pfeiffer, 1997
Saxe	1990-1995	2155/0	0	Enge, 1996
<b>Nord-Ouest</b>				
Basse Saxe	1991-1997	5365//706	13,1	Berke, 2001
Rhénanie du nord (Westphalie)	1993-1998	414/117	28,3	Takla, 1996
<b>Centre</b>				
Hesse	1989-1990	162/47	29	Ballek <i>et al.</i> , 1992
Thuringe	1990-1995	8923/1631	18,3	Worbes et Hoffmann, 1996
<b>Sud et Sud-Ouest</b>				
Bavière	1988-1994	3969/1128	28,4	Nothdurft <i>et al.</i> , 1995
Baden-Württemberg	1995-1998	6013/2225	37	Eckert <i>et al.</i> , 2001(a)
Rhénanie-Palatinat	1996-1997	1145/340	29,7	Jonas et Dräger, 1998
Sarre	1994-1995	251/50	19,9	Ahlmann, 1997
<b>Belgique</b>				
Wallonie	1998-2002	709/143	20,2	Losson <i>et al.</i> , 2003
Flandre	1996-1999	236/4	1,7	Vervaeke <i>et al.</i> , 2003
<b>Danemark</b>	2000	ND	ND	Kapel et Saeed, 2000
<b>France</b>				
Alsace	1985	120/30	4	Pesson <i>et al.</i> , 1985
Cantal	1988	149/23	15	Deblock <i>et al.</i> , 1988
Doubs	1996	39/24	61,5	Eckert <i>et al.</i> , 2001(a)
Haute-Savoie	1990	150/34	23	Petavy <i>et al.</i> , 1990
Isère	1989	110/0	0	Brotel, 1989
Jura	1981	84/7	8,3	Boissieu <i>et al.</i> , 1981
Lorraine	1983-1987	513/112	21,8	Aubert <i>et al.</i> , 1987
Rhône	1985	11/0	0	Rosselot, 1985
<b>Hollande</b>	1998-2000	106/10	9,4	Van der Giessen <i>et al.</i> , 1999
<b>Hongrie</b>	2002	100/5	5	Sréter <i>et al.</i> , 2003
<b>Italie</b>	1997-2000	360/23 - 2 (CE) - (R)	6,38 - 0,55	Manfredi <i>et al.</i> , 2002
<b>Lichtenstein</b>	1990-1992	129/45	34,9	Ewald, 1993
<b>Luxembourg</b>	1990-1992	255/13	5,1	Ahlmann, 1997
<b>Pologne</b>				
Région Nord est		306/36	11,8	
Région Nord ouest		1620/36	2,2	
Région Sud-est		254/1	0,4	
Région sud-ouest		771/3	0,4	
<b>Slovaquie</b>	2000	662/164 (A)-(CE)	24,8	Dubinsky <i>et al.</i> , 1999 Dubinsky <i>et al.</i> , 2001
<b>Suisse</b>				
	1996-1998	388/168 (R)-(S)	44,3 % (40)-(51,2)	Hofer <i>et al.</i> , 2000
	1998-2000	604/156 (CE)	25,8 %	Stieger <i>et al.</i> , 2002
<b>Tchéquie</b>				
	1998-1999	1528/214	14,0 (2,5-22,9)	Pavlasěk, 1998

CE : technique de copro-Elisa  
R : Raclage intestinal

S : Sédimentation  
ND : pas de données disponibles

logiquement négatifs en zone de forte endémie. Ainsi un risque réduit pour l'échinococcose alvéolaire est associé à l'allèle HLA chez l'homme (Liance, 1999). Seuls 10-30 % des sujets vivant en zone d'endémie pourraient développer la maladie après ingestion d'œufs et séroconversion.

Les réactions déclenchées par les oncosphères d'*E. multilocularis* chez la souris sont précoces mais transitoires. A la deuxième semaine, des IgG et des IgA sont produites au niveau intestinal chez la plupart des individus et la muqueuse est le siège d'un infiltrat cellulaire composé de lymphocytes et macrophages, des plasmocytes étant exceptionnellement observés.

### 3.2.2. L'immunité tardive

Une fois l'organe de prédilection atteint, l'évolution larvaire reste aléatoire. Ceci s'explique en partie par la combinaison de facteurs immunologiques et génétiques.

Chez l'homme, la multiplication du parasite peut être inhibée alors que les lésions sont de petite taille, ce qui indique une sensibilité à l'infection mais une résistance à la maladie. Ces lésions abortives comportent des restes de membranes anhistes entourées par un infiltrat riche en lymphocytes T CD4+ et du tissu fibreux parfois calcifié. La production d'anticorps est maintenue grâce à la présence de ces restes de membrane anhiste et à l'intense réponse inflammatoire. Chez les patients présentant des lésions actives, les taux de lymphocytes T CD8+ restent élevés, ce qui suggère un processus d'immunosuppression (Gottstein et Felleisen, 1995). Ce phénomène de fibrose à pour but de limiter la croissance parasitaire (Guerret *et al.*, 1998)

Chez la souris, les mécanismes responsables de l'inhibition de la prolifération parasitaire précoce restent peu connus. En effet, il semblerait qu'aucune corrélation n'existe entre la réponse immunitaire à médiation cellulaire, le taux d'anticorps sériques et le taux de prolifération ou de dissémination parasitaire.

Une atteinte humaine par *E. multilocularis* se caractérise par une réponse humorale spécifique impliquant tous les isotypes d'immunoglobulines. Cependant, un patient atteint par une forme grave présente des taux d'IgE spécifiques sériques augmentés et une

Tableau III : *Echinococcus multilocularis* hors Europe : prévalence du portage par le renard roux (*Vulpes vulpes*)

Pays	Pourcentage de renards infectés	Présence connue de cas humains	Références
<b>Afrique du nord</b>			
Iran	22,9	ND	Zariffard, 1997
Tunisie	ND	Oui	Schantz <i>et al.</i> , 1995
Turquie	ND	Oui	Emre <i>et al.</i> , 2003 ; Altintas, 2003
<b>Asie centrale</b>			
Arménie	ND	Oui	Bessonov, 1998, Vuitton <i>et al.</i> , 2003
Azerbaïdjan	ND	Oui	
Biélorussie	ND	Oui	
Georgie	ND	Oui	
Kazakhstan	14 à 39	Oui	
Kurdistan	ND	Oui	
Moldavie	ND	Oui	
Ouzbékistan	ND	Oui	
Russie (nord-est)	26 à 76	Oui	
Sibérie	14 à 39	Oui	
Tadjikistan	ND	Oui	
Ukraine	ND	Oui	
<b>Asie de l'est</b>			
Japon	10 à 30	Oui	Kimura <i>et al.</i> , 1999 ; Tsukada <i>et al.</i> , 2000
République de Chine	30,6 à 59,4	Oui	Schantz <i>et al.</i> , 1995 ; Ito <i>et al.</i> , 2003b
<b>Amérique du nord</b>			
Dakota du nord	13,86	ND	Leiby <i>et al.</i> , 1970
Dakota du sud	0,45	ND	Leiby <i>et al.</i> , 1970
Illinois	35,3 *	ND	Storandt et Kazacos, 1993
Indiana	22,5	ND	Storandt et Kazacos, 1993
Iowa	0,5	ND	Leiby <i>et al.</i> , 1970
Minnesota	5,05	ND	Leiby <i>et al.</i> , 1970
Montana	0	ND	Leiby <i>et al.</i> , 1970
Nebraska	42,19	ND	Storandt <i>et al.</i> , 2002
Ohio	27,3	ND	Storandt et Kazacos, 1993
Wisconsin	P	ND	Eckert <i>et al.</i> , 2000

ND : pas de données disponibles

P : présence du parasite mais pas de données au niveau des prévalences

\* : prévalences obtenues chez le coyote

forte diminution de la production de radicaux libres de l'oxygène par les cellules mononuclées du sang. Inversement, un patient traité par chimiothérapie voit son taux d'IgE diminuer. La présence d'anticorps à la surface de la membrane anhiste suggère leur intervention dans les mécanismes cytotoxiques. Les anticorps agissent de concert avec les cellules adhérentes et non adhérentes accentuant la toxicité par la production de dérivés nitrés des macrophages envers les protozoaires (Kanazawa *et al.*, 1993 ; Manfras *et al.*, 2004). Les anticorps contribueraient également à la formation de complexes immuns qui se déposent dans les tissus.

La réponse immunitaire spécifique apparaît relativement complexe. Une réponse de type Th1 prédomine en début d'évolution tandis qu'une

réponse de type Th1 et Th2 apparaît lors de la phase de multiplication parasitaire. Une production massive d'IFN- $\gamma$  et IL-2 semble jouer un rôle protecteur et limite la croissance parasitaire. A contrario, lors d'atteinte sévère, de grandes quantités d'IL-3, IL-4, IL-5 et IL-10 sont produites par les cellules CD4+. L'IL-4 et l'IL-10 favoriseraient la progression de la maladie en inhibant la synthèse de cytokines de type Th1, la présentation des antigènes parasitaires par les macrophages et leur activité parasiticide (Fauser et Kern, 1997 ; Wellinghausen *et al.*, 1999 ; Vuitton, 2003). Les expériences utilisant le modèle murin démontrent qu'un apport exogène d'IL-12 avant l'infection par *E. multilocularis* se solde, bien que tardivement, par une guérison partielle voir totale du sujet. Cette

guérison serait associée à une réduction de la sécrétion IL-4 et à une production massive d'IFN gamma par les cellules « natural killer » (NK).

L'extension et la dissémination de l'infection par *E. multilocularis* chez l'homme s'accompagnent d'une diminution du niveau de prolifération spécifique des lymphocytes circulants. Ceci s'observe en cas d'immunodéficience par exemple chez les individus infectés par le virus du SIDA ou sous traitement immunosuppresseur (Sailer *et al.*, 1997).

### 3.3. Les hôtes intermédiaires accidentels ou aberrants

#### 3.3.1. *L'échinococcose alvéolaire chez le chien*

L'atteinte hépatique chez le chien se manifeste sous la forme de lésions d'aspect tumoral pouvant occuper une grande partie de la cavité abdominale. Macroscopiquement, la ou les masses apparaissent de couleur jaune-blanchâtre et présentent une surface irrégulière. Le contenu des kystes est un mélange de liquide visqueux et de matériel nécrotique (Losson et Coignoul, 1997 ; Haller *et al.*, 1998).

Chez le chien, la forme adulte du parasite peut être retrouvée concomitamment avec la forme larvaire (Deplazes *et al.*, 1997). Pour tenter d'expliquer ce phénomène, deux hypothèses ont été émises. Les œufs produits au niveau intestinal, pourraient, suite à une activité antipéristaltique gagner l'estomac. Au sein de cet organe, sous l'action des enzymes gastriques et pancréatiques, l'embryon pourrait éclore et migrer alors vers le foie. Enfin, il est envisageable qu'une prolifération du métacestode dans les canaux biliaires soit suivie de l'élimination de protoscolex dans l'intestin via le canal cholédoque.

Les paramètres influençant la susceptibilité du chien envers le stade larvaire d'*E. multilocularis* et la période d'incubation de la maladie sont inconnus.

#### 3.3.2. *L'échinococcose alvéolaire chez le porc et le sanglier*

Au Japon, et dans différents pays européens (Allemagne, France, Suisse), plusieurs atteintes par le stade larvaire d'*E. multilocularis* ont été rapportées chez le porc et le sanglier (Sakui *et al.*, 1984 ; Kamiya *et al.*,

1987 ; Pfister *et al.*, 1993).

Ces atteintes hépatiques se présentent sous forme de lésions atypiques nodulaires, blanchâtres, d'une taille allant de 1 à 20 mm de diamètre. L'examen histopathologique de ces nodules révèle qu'ils sont constitués de trois parties distinctes. Une structure centrale à l'aspect variable est bordée par une zone d'infiltrat inflammatoire, elle-même délimitée par une capsule fibro-conjonctive. Contrairement à ce qui est constaté chez les hôtes intermédiaires classiques, aucune lésion fertile n'a pu être mise en évidence chez ces espèces.

En Suisse, cette infection a été rapportée dans des exploitations où les porcs élevés à l'extérieur mangeaient de l'herbe. Une enquête sérologique a révélé des réactions élevées en ELISA dirigés contre l'antigène spécifique d'*E. multilocularis* Em<sup>2</sup> (Deplazes et Gottstein, 1991) chez 2,9 % des truies soumises à l'examen. Cette observation suggère une contamination tellurique importante (Deplazes et Eckert, 2001).

#### 3.3.3. *Echinococcose alvéolaire chez les primates*

Comme l'homme, certains primates peuvent abriter la forme larvaire du parasite. De nombreux cas ont été décrits en Allemagne (Rietschel et Kimmig, 1994 ; Brack *et al.*, 1997), au Japon (Kondo *et al.*, 1996) et en Suisse (Deplazes et Eckert, 2001 ; Bacciarini *et al.*, 2004).

Les espèces *Macaca fascicularis*, *Macaca nigra*, *Miopithecus talopoin*, *Gorilla gorilla* et *Lemur catta* peuvent jouer le rôle d'hôtes aberrants. Des différences interspécifiques sont cependant constatées ; le gorille, à l'inverse du lémur et du macaque, présente rarement des lésions fertiles (Kondo *et al.*, 1996 ; Rehmann *et al.*, 2003 ; Bacciarini *et al.*, 2004).

Le mode de contamination de ces animaux maintenus en captivité reste hypothétique ; toutefois la présence de renards au pourtour des enclos et la consommation de végétaux pourraient expliquer de telles atteintes (Deplazes et Eckert, 2001).

#### 3.3.4. *Echinococcose alvéolaire chez les équins*

Au Japon et dans l'ex-URSS, des cas d'échinococcose alvéolaire équine ont été décrits (Miyachi *et al.*, 1984 ; Kaji *et al.*, 1993).

Comme chez les suidés, les lésions hépatiques se présentent macroscopiquement sous la forme de nodules grisâtres bien circonscrits.

#### 3.3.5. *Echinococcose alvéolaire chez le castor et le ragondin*

Le castor (*Castor fiber*) et le ragondin (*Myocastor coypus*) sont des espèces réceptives au parasite. Plusieurs cas ont été décrits en Allemagne (Worbes *et al.*, 1989), en Suisse (Janovsky *et al.*, 2002) et récemment en Belgique (données non publiées). Dans la majorité des atteintes, les lésions décrites étaient fertiles.

## 4. Distribution géographique et prévalence chez le renard

Au début des années 90, la présence du parasite avait été rapportée en France, en Allemagne, en Autriche et en Suisse. Depuis lors on a pu ajouter la Belgique, le Danemark, le Lichtenstein, le Luxembourg, les Pays-Bas, la Pologne, la Slovaquie et la Tchéquie soit un total de douze pays européens (Eckert *et al.*, 2000 ; Deplazes et Eckert, 2001). En 2002, l'Italie (Manfredi *et al.*, 2002) et la Hongrie en 2003 (Sreter *et al.*, 2003), jusque là indemnes, sont venus allonger la liste des pays concernés.

### 4.1. Situation en Belgique

Depuis une dizaine d'années, plusieurs études réalisées en Belgique ont permis de déterminer la distribution du parasite dans les différentes régions du pays (Brochier *et al.*, 1992 ; Losson *et al.*, 1997).

Les prévalences les plus élevées sont rencontrées en Wallonie où il semble exister un gradient d'infestation décroissant du sud-est au nord-ouest. Les régions les plus concernées sont l'Ardenne et la Lorraine belge avec des prévalences respectives de 33,1 % et 23,1 % (Losson *et al.*, 2003). Ces valeurs s'expliqueraient par l'existence dans ces régions de conditions géoclimatiques propices au développement et au maintien du cycle parasitaire. En outre, l'existence à ces endroits de nombreuses prairies et sous-bois favorise la prolifération massive des micro-rongeurs (Delattre *et al.*, 1988).

Sur les plateaux de moyenne à faibles altitudes, les prévalences varient de 17,2 % en Fagne Famenne à 1,6 %

pour la Hesbaye. De manière assez surprenante, le plateau de Herve semble indemne de toute contamination (Losson *et al.*, 2003).

En Flandre, une étude réalisée en 2002 a permis de mettre en évidence la présence d'*E. multilocularis* chez 1,7 % des 236 renards examinés. Parmi les quatre animaux positifs, deux renards étaient originaires du sud-ouest de la province du Brabant Flamand, un du sud de la province de Flandre Orientale et un du nord de la province d'Anvers (Vervaeke *et al.*, 2003).

#### 4.2. Situation en Europe

Les données sont reprises dans le tableau II.

#### 4.3. Situation hors Europe

En dehors de l'Europe, *E. multilocularis* est largement répandu dans l'hémisphère nord. En Asie centrale, en Asie du nord et dans certaines régions de l'Amérique du Nord des foyers d'échinococcose alvéolaire sont présents (tableau III).

### 5. Dynamique de transmission de l'échinococcose alvéolaire

Une multitude de paramètres influencent la dynamique de transmission de ce parasite. Parmi ceux-ci, interviennent les hôtes définitifs, les hôtes intermédiaires et les facteurs bioclimatiques.

#### 5.1. Les hôtes définitifs

Parmi les mammifères sauvages, le renard roux est l'un de ceux qui possèdent l'aire de répartition la plus vaste. Son expansion géographique a d'ailleurs été favorisée par l'homme. Actuellement, il est présent sur la totalité de l'Eurasie, à l'exception de quelques îles du sud de l'Inde et de la péninsule indochinoise. Cette espèce se rencontre également en Amérique du Nord, en Afrique du Nord et dans la vallée du Nil. Introduit en 1870 dans l'état de Victoria, en Australie, à des fins cynégétiques, le renard a depuis colonisé la totalité de ce continent.

La densité d'animaux par km<sup>2</sup> varie selon le biotope et la disponibilité en nourriture. Depuis quelques années, les plus fortes densités sont observées au pourtour des centres urbains. En

Belgique, les plus fortes densités s'observent dans la région de Bruxelles (9,6 renards par km<sup>2</sup>) (De Blander *et al.*, données non publiées). En province de Luxembourg, région principalement constituée de prairies et de bois, les densités estimées varient de 1,3 à 1,5 renards par km<sup>2</sup> (Brochier *et al.*, 1999).

Cette augmentation des effectifs en zones périurbaines pourrait représenter un risque accru pour les populations humaines. L'influence de l'âge sur la prévalence du portage d'*E. multilocularis* chez le renard est controversée. Certaines études montrent qu'elle serait plus élevée chez les juvéniles (Wessbecher *et al.*, 1994 ; Eckert *et al.*, 2001a) tandis que d'autres ne permettent pas d'identifier de différence entre les classes (Tackmann *et al.*, 1998, Losson *et al.*, 2003).

En Europe, il a été démontré que les carnivores domestiques peuvent jouer un rôle dans la contamination humaine (Kern *et al.*, 2004). Toutefois, le chat semble moins réceptif que le chien (Petavy *et al.*, 2000).

#### 5.2. Les hôtes intermédiaires

De nombreuses espèces de rongeurs ont été identifiées comme hôte d'*E. multilocularis*, mais leur rôle respectif varie considérablement d'une région à l'autre.

En Europe, deux genres de rongeurs sont essentiellement impliqués (Vuitton *et al.*, 2003). Le campagnol terrestre (*Arvicola terrestris*), le campagnol des champs (*Microtus arvalis*) et le rat musqué (*Ondatra zibethicus*) sont considérés comme les hôtes intermédiaires majeurs. La réceptivité de ces hôtes varie en fonction de facteurs internes et externes propres à chaque espèce. Chez *A. terrestris*, le métacyste contenu dans la lésion hépatique est plus ou moins fertile. Ces diffé-

rentes espèces de rongeurs sont également soumises à des cycles de pullulation plus ou moins réguliers sur base saisonnière, annuelle, pluriannuelle et locale. Ces constatations pourraient expliquer la distribution hétérogène des foyers d'échinococcose alvéolaire (Tackmann *et al.*, 1998).

#### 5.3. Facteurs associés au parasite

La période prépatente du parasite est courte et varie de 26 à 29 jours (Nonaka *et al.*, 1996). La période patente, période durant laquelle les proglottis sont éliminés, est de 4 mois. Les œufs excrétés dans les matières fécales restent infectieux durant 1 à 4 mois (Yagi *et al.*, 1996). Les charges parasitaires chez le renard sont variables et il n'est pas rare de dénombrer quelques milliers de vers dans l'intestin. Une population de 10.000 vers adultes éliminent de 800 à 1400 proglottis par jour, ce qui représente 240.000 à 420.000 œufs.

### 6. Techniques de dépistage chez les hôtes définitifs et intermédiaires

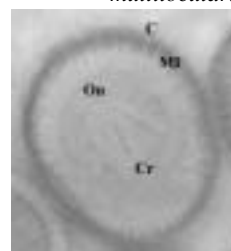
Les techniques de dépistage chez les hôtes définitifs et chez les hôtes intermédiaires reposent sur des techniques directes et indirectes.

#### 6.1. Techniques directes

##### 6.1.1. Chez les hôtes définitifs

Deux techniques parasitologiques permettent la mise en évidence du parasite : l'examen, sous une loupe binoculaire, du produit de raclage de la muqueuse de l'intestin grêle et la recherche microscopique après concentration par sédimentation (Deplazes et Eckert, 1996 ; Eckert *et al.*, 2001a). La méthode de détection

Figure 1 : Œufs d'*Echinococcus multilocularis*



(C : capsule,  
Cr : crochets,  
MI : membrane  
interne,  
On : oncosphère)

Figure 2 : foie de rat musqué présentant des lésions typiques d'échinococcose alvéolaire (métacyste)



par sédimentation est la technique de référence (Eckert, 2003). Elle permet de détecter des charges parasitaires très faibles (1 ver par intestin) à très élevées (57.000 vers par intestin).

La spécificité de ces deux méthodes est de 99 %. La sensibilité, quant à elle varie, d'une méthode à l'autre. Par comparaison à la technique de sédimentation (sensibilité de 100 %), la sensibilité de la technique du raclage intestinal est de 78 % (Hofer *et al.*, 2000).

Différentes techniques ELISA et différentes réactions de polymérisation en chaîne (PCR) ont été mises au point. Ces méthodes diagnostiques sont appliquées sur les matières fécales et permettent l'obtention d'un résultat satisfaisant sur l'animal vivant.

La technique ELISA repose sur la détection d'un antigène spécifique appelé EmA9. L'intensité du signal observé semble en relation avec l'importance de la charge parasitaire. Cette technique a une spécificité théorique de 95 % et une sensibilité variant selon les auteurs de 85 à 95 % (Sakai *et al.*, 1998 ; Eckert et Deplazes, 2001). En cas de charges parasitaires très faibles, on observe une augmentation des faux négatifs (Nonaka *et al.*, 1998 ; Raoul *et al.*, 2001).

La technique PCR consiste en l'amplification de certaines séquences d'ADN (U1 snRNA, 12S rRNA, Deplazes *et al.*, 2003). Sa spécificité est de 100 % tandis que sa sensibilité varie selon les auteurs de 89 % à 94 % (Bretagne *et al.*, 1992 ; Bretagne *et al.*, 1993 ; Monnier *et al.*, 1996 ; Mathis *et al.*, 1996 ; Dinkel *et al.*, 1998).

### 6.1.2. Chez les hôtes intermédiaires

Chez les rongeurs, un examen visuel du foie et de la cavité abdominale permet de déceler la plupart des lésions.

L'histopathologie et la PCR sont les deux techniques les plus utilisées pour confirmer ou infirmer l'étiologie des lésions hépatiques suspectes retrouvées lors de l'autopsie (Houin *et al.*, 1982).

## **6.2. Techniques indirectes**

Ces techniques sont largement utilisées pour le diagnostic chez l'homme, accessoirement elles peuvent être uti-

lisées chez le chien.

### 6.2.1. Chez l'homme

Chez l'homme, lors d'une suspicion d'atteinte par *E. multilocularis*, il est essentiel de poser un diagnostic étiologique précis et précoce pour permettre la mise en place rapide du traitement le plus indiqué.

Le diagnostic sérologique est une méthode rapide et fiable. C'est une technique immuno-enzymatique basée sur la recherche d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes Em2, Em10 et Em18 d'*E. multilocularis*. Des évaluations comparatives entre ces trois antigènes indiquent une bonne corrélation entre les résultats obtenus par Em2 ou Em2+-ELISA, Em10-ELISA et Em18-immunoblot (Ito *et al.*, 2003a).

Les techniques d'imagerie médicale permettent d'affiner et d'évaluer l'étendue des lésions causées par le parasite. Ces lésions génèrent des images typiques à l'échographie et/ou à la radiographie. Parfois, d'autres techniques plus performantes sont requises pour affiner le diagnostic : la résonance magnétique et différentes techniques d'angiographie (Eckert *et al.*, 2001a).

## **7. Traitements et prophylaxie**

### **7.1. Prophylaxie chez les hôtes définitifs**

#### 7.1.1. Le renard

L'approche thérapeutique pour le contrôle d'*E. multilocularis* chez le renard roux consiste en l'administration d'un anti-helminthique via l'emploi d'appâts médicamenteux. Les campagnes de vermifugation des renards se basent sur le largage de 15 à 20 appâts médicamenteux (50 mg de praziquantel par appât) par km<sup>2</sup> (Tackmann *et al.*, 2001). Ce traitement, bien qu'il ne soit pas spécifique, est bien toléré par tous les animaux et bien accepté puisque 90 % des appâts disparaissent dans les quatre jours. Une étude menée en Allemagne a démontré qu'après six campagnes de vermifugation étalées sur une période de quatorze mois, la prévalence locale de l'infestation par *E. multilocularis* chez le renard est passée de 34 % à 4 % (Schelling *et al.*, 1997). Ces campagnes de vermifugation permettent également de diminuer les prévalences chez les HI, ce qui a pour conséquence directe de diminuer la pression de réin-

fection chez l'HD (Ito *et al.*, 2003c).

Le praziquantel est non ovicide et uniquement actif sur les stades intestinaux immatures et adultes du parasite. En outre, il possède une dose effective de 90 (ED-90), ce qui correspond à 90 % des vers éliminés après l'ingestion d'une dose unique de 4,6 (2,1-10,1) mg/kg (Oakley, 1991 ; Bauer, 1994 ; Eckert *et al.*, 2001a).

La complexité de la mise en place de telles campagnes, les coûts inhérents et le caractère transitoire de l'effet obtenu après l'arrêt de la prophylaxie, rendent cette méthode peu réaliste à grande échelle (Heggin *et al.*, 2003).

#### 7.1.2. Les carnivores domestiques

Chez les carnivores domestiques, deux molécules peuvent être utilisées pour éliminer le stade intestinal à savoir le praziquantel et l'epsiprantel.

Le praziquantel est administré à la dose de 5mg/kg et son efficacité peut atteindre 99,9 % (Thomas et Gönner, 1978). Lors de l'application d'un traitement unique, il est possible de retrouver une charge parasitaire résiduelle (Rausch *et al.*, 1990 ; Jenkins, 1998). Chez le chat et le chien, le praziquantel s'administre soit *per os* soit par voie intramusculaire. Une formulation « *spot on* » est disponible chez le chat et la dose requise est de 8 mg/kg. A cette dose, cette forme galénique est efficace à 100 % contre *Taenia taeniformis*, *Dipylidium caninum* et *E. multilocularis* (Jenkins et Romig, 2000).

L'epsiprantel a une structure proche de celle du praziquantel. Il s'administre *per os*, respectivement à la dose de 5,5 mg/kg et de 2,75 mg/kg chez le chien et le chat. L'epsiprantel se révèle plus efficace chez le chat (100 %) que chez le chien (99 %). Cependant, en cas de fortes infestations, tant chez le chat que chez le chien, la survie d'un petit nombre de vers est possible (Eckert *et al.*, 2001b).

Le praziquantel et l'epsiprantel sont deux molécules bien tolérées par le chien et le chat. La seconde a pour avantage une faible absorption et donc une forte persistance au sein de l'intestin où réside le parasite. Néanmoins, chez le chien, la vermifugation à l'aide de praziquantel est à préférer car dans un cas sur deux on constate la persistance d'une charge parasitaire résiduelle avec l'epsiprantel (Eckert *et al.*, 2001b). Si l'epsiprantel est utilisé, une seconde administration 1 à 7 jours



après la première doit être effectuée.

## **7.2. Traitement de l'échinococcose alvéolaire humaine**

Selon le stade d'évolution de la maladie, différentes approches thérapeutiques peuvent être envisagées (Eckert *et al.*, 2001a). Lors d'un diagnostic précoce, un traitement médicamenteux sera instauré. A l'inverse, les atteintes diagnostiquées tardivement nécessiteront habituellement une approche chirurgicale.

En l'absence de traitement, cette zoonose se révèle fatale dans plus de 80 % des cas (Reuter *et al.*, 2000).

### 7.2.1. Le traitement chirurgical

Le traitement de l'échinococcose alvéolaire requiert au préalable un examen approfondi par des techniques d'imagerie médicale. En fonction de la gravité plus ou moins importante de la lésion, on se dirigera vers une exérèse partielle du foie ou vers une greffe hépatique totale.

Lors d'atteintes extra-hépatiques, qu'elles soient localisées au niveau de la rate, des poumons, des os ou au niveau cérébral (5 % des cas), le pronostic dépendra du stade d'évolution (Aydin *et al.*, 1986 ; Topsakal *et al.*, 1996 ; Tuzun *et al.*, 2002). Exceptionnellement, des métastases sont observées au niveau de la mâchoire, des côtes, de la colonne vertébrale, des surrénales, du cœur et de la vessie (Claudon *et al.*, 1987).

L'exérèse chirurgicale partielle est utilisée lors d'atteintes limitées et bien circonscrites. Vu le caractère invasif du processus pathologique, une exérèse la plus large possible doit être pratiquée. Même ainsi, les risques de récurrence ne sont pas entièrement éliminés. Par contre, lors d'atteintes sévères, le traitement requiert l'ablation complète du foie suivie d'une transplantation hépatique (TH).

Les complications post-opératoires dépendent principalement de l'état d'avancement de la maladie. De plus, l'utilisation post-opératoire de substances immunosuppressives anti-rejet facilite la progression des foyers résiduels d'échinococcose alvéolaire.

### 7.2.2. Traitement médical

La chimiothérapie de l'EAH repose principalement sur l'utilisation de deux molécules de la famille des benzimidazolés : l'albendazole et le mébendazole. Le praziquantel est uti-

lisé accessoirement.

Le mébendazole est administré per os à la dose de 40-50 mg/kg/jour en trois prises journalières pendant une période minimale de deux ans (Bresson-Hadni *et al.*, 1999 ; Reuter *et al.*, 2000). Quatre semaines après le début du traitement, la dose est adaptée pour obtenir une concentration plasmatique d'au moins 250 nmol/l soit 74 ng/ml. Chez certains patients, des concentrations de 80 à 100 ng/ml donnent de bons résultats si le traitement est appliqué sur une longue durée.

L'albendazole est administré per os à la dose de 10 à 15 mg/kg/jour en deux prises journalières. Selon les recommandations du fabricant, une administration cyclique (28 jours de traitement suivi de 14 jours d'interruption) permet une réduction de la toxicité. Néanmoins, certains auteurs estiment qu'une administration continue est bien tolérée et conduit à un meilleur résultat (Ammann *et al.*, 1994 ; Liu, 1997 ; Reuter *et al.*, 2000).

Ces traitements doivent être administrés, soit accompagnés d'un repas riche en graisse (Lange *et al.*, 1988), soit accompagnés de dexaméthasone (Jung *et al.*, 1990) soit de cimetidine (Wen *et al.*, 1993). Les benzimidazolés entraînent exceptionnellement des troubles gastro-intestinaux, de l'alopecie réversible, de la protéinurie, de la neutropénie, des troubles hépatiques (augmentation des transaminases sanguines) et parfois des troubles neurologiques (Venkatesan, 1998).

Les benzimidazolés sont parasitostatiques et leur administration prolongée ne conduit qu'à une rémission de la maladie (Sarciron *et al.*, 1997 ; Ammann *et al.*, 1998). Ceci s'explique par le fait que la membrane lamellaire du kyste est une structure très peu perméable aux molécules potentiellement actives (Urrea-Paris *et al.*, 1999).

L'utilisation des benzimidazolés en thérapie pré-opératoire et post-opératoire peut prévenir le risque de récurrence (Bresson-Hadni *et al.*, 1999 ; Delbecq *et al.*, 2002).

Le praziquantel est une molécule dont l'efficacité est controversée (Taylor *et al.*, 1988). Elle est active sur les protozoaires dont elle provoque la nécrose (Richards *et al.*, 1989; Taylor *et al.*, 1989). L'utilisation conjointe de cette molécule et de l'albendazole permet

une synergie qui améliore l'efficacité du traitement. L'albendazole permet de réduire la taille de la lésion kystique tandis que le praziquantel induit la nécrose des protozoaires (Taylor *et al.*, 1989).

## **8. Contrôle et prévention de l'échinococcose alvéolaire**

Au vu de sa biologie, l'éradication complète du parasite semble utopique. Toutefois, un certain nombre de mesures préventives peuvent être mises en place.

### **8.1. Contrôle chez les hôtes définitifs**

Pour lutter activement contre le parasite différentes stratégies sont utilisées.

#### 8.1.1. Elimination des hôtes définitifs (renards, chiens et chats errants)

En l'absence d'un nombre significatif d'hôtes définitifs, le parasite ne peut plus perpétuer son cycle. Un seul cas d'éradication complète a été décrit ; entre 1950 et 1955, sur l'île de Rebund, deux mille renards roux et trois mille chiens errants ont été capturés et euthanasiés. Depuis, il semble que le parasite ait été éradiqué de l'île. Cette approche n'est pas envisageable à large échelle, des facteurs éthiques, écologiques et économiques devant être pris en compte.

#### 8.1.2. Vermifugation des hôtes définitifs

L'approche prophylactique chez le renard roux consiste en l'administration d'appâts médicamenteux (cfr chapitre 7.1.1.). Cette approche thérapeutique ne permet pas l'élimination complète et définitive du parasite. L'effet se maintient tout au plus durant quelques semaines après l'arrêt des traitements. Ce phénomène s'explique par la faible immunité développée par le renard vis-à-vis du parasite et par le fait que le réservoir sylvestre fait intervenir les rongeurs et les carnivores sauvages.

Chez les carnivores domestiques, une vermifugation mensuelle à l'aide de praziquantel prévient tout risque de contamination de l'homme.

### **8.2. Mesures préventives chez l'homme**

Les carnivores sauvages et domestiques sont susceptibles de représenter

un risque pour les personnes qui les manipulent. L'infection humaine par *E. multilocularis* se produit suite à l'ingestion accidentelle d'œufs. La dose infectante requise est inconnue.

L'infection de l'homme par des œufs d'échinocoque est principalement liée à :

- la manipulation d'hôtes définitifs infestés. Les œufs sont alors présents sur le pelage, en particulier au niveau de la queue, aux alentours de l'anus.;
- l'ingestion d'aliments crus : fruits des bois (myrtilles, mûres, fraises...), plantes (pissenlits...), champignons et légumes du potager (salades...) contaminés par des œufs. Comme suggéré pour les œufs de certains ténia, les denrées alimentaires pourraient être contaminées par des œufs transportés par le vent, les oiseaux, les mouches et autres insectes (Torgerson *et al.*, 1995) ;
- l'ingestion d'eau contaminée par des matières fécales de carnivores porteurs du parasite (Eckert *et al.*, 2001a) ;
- l'activité professionnelle ; il semblerait que les agriculteurs soient les personnes les plus exposées, à l'inverse le jardinage n'apparaît pas comme un facteur de risque (Kern *et al.*, 2004) ;

- les activités en forêts comme le ramassage de bois jouent probablement un rôle dans la contamination humaine (Kern *et al.*, 2004) ;

Compte tenu de ces différentes sources de contamination, seules des mesures préventives permettent de minimiser le risque infectieux. Il est recommandé de bien laver et de préférence cuire tous les aliments provenant d'endroits potentiellement contaminés, d'éviter toute manipulation inutile des dépouilles et excréments de renards. Si cette manipulation s'avère nécessaire, l'utilisation de gants à usage unique est indispensable.

### 9. Conclusion

Un nombre considérable de données se sont accumulées depuis une trentaine d'années sur l'échinococcose alvéolaire. En particulier l'épidémiologie et le diagnostic ont fait des progrès spectaculaires. Ce dernier point permet un diagnostic précis et précoce ce qui améliore considérablement le pronostic de cette grave parasitose.

Cette zoonose semble en apparence progression : l'augmentation des populations périurbaines et urbaines de renards roux doit retenir l'attention des structures sanitaires en Europe et ailleurs.

### SUMMARY :

*E. multilocularis* is a small tapeworm which uses different species of foxes and rodents as final and intermediate hosts respectively. In humans, infection with the metacystode stage can result in a potentially lethal liver condition named *alveolar echinococcosis* (AE). Recent studies in central Europe have shown that *E. multilocularis* has a wider geographic range than previously anticipated. By the end of the 1980s, endemic areas of *E. multilocularis* were known to exist in only four countries, but now the parasite is present in at least 14 European countries. This paper provides recent data on the biology of *E. multilocularis*, the epidemiology of AE and the different tools which are available to treat or prevent this disease which seems in apparent extension.

Key-words: Echinococcosis, zoonosis, Europe, epidemiology

---

## BIBLIOGRAPHIE

- AHLMANN V. Zum vorkommen von *Echinococcus multilocularis* im Saarland. In Tackmann K., Janitschke K. (Eds.), Zur epidemiologischen Situation des *Echinococcus multilocularis* breitet sich eine gefährliche parasitose in der Bundesrepublik Deutschland aus ? RKI-Hefte 14, Robert-Koch Institut, Berlin, 1997, 51-69.
- ALTINTAS N. Past to present: echinococcosis in Turkey. *Acta Trop.*, **85**, 105-112.
- AMMANN R.W., ILITSCH N., MARINCEK B., FREIBURGH-AUS A.U. Effect of chemotherapy on the larval mass and long-term course of alveolar echinococcosis. *Hepatology*, 1994, **19**, 735-742.
- AMMANN R.W., FLEINER-HOFFMANN A., GRIMM F., ECKERT J. Long-term mebendazole therapy may be parasitocidal in alveolar echinococcosis. *J. Hepatol.*, 1998, **29**, 994-998.
- AUBERT M., JACQUIER P., ARTOIS M., BARRAT M.J., BASILE A.M. Le portage d'*Echinococcus multilocularis* par le renard (*Vulpes vulpes*) en Lorraine. Conséquences sur la contamination humaine. *Rec. Med. Vet.*, 1987, **163**, 839-843.
- AYDIN Y., BARLAS O., YOLA C., AYDIN I.H., CEVIZ A., ALADAG A., ÖREN D., AKDEMIR D. Alveolar hydatid disease of the brain: report of four cases. *J. Neurosurg.*, 1986, **65**, 115-119.
- BACCIARINI L.N., GOTTSTEIN B., PAGAN O., REHMANN P., GRÖNE A. Hepatic alveolar echinococcosis in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Vet Pathol.*, 2004, **41**, 229-232.
- BALLEK D., TAKLA M., ISING VOLLMER S., STOYE M. Zur Helminthenfauna des Rotfuchses (*Vulpes vulpes* Linné 1758) in Nordhessen und ostwestfalen. Teil 1: Zestoden. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 1992, **99**, 353-392.
- BAUER C. Anthelmintika zum Einsatz gegen helminthen des verdauungstraktes, de Atemwege und Harnblase bei Hund und Katze, eine übersicht. *Kleintierpraxis*, 1994, **39**, 771-790.
- BAUMEISTER S., POHLMAYER K., KUSCHFELDT S., STOYE M. Prevalence of *Echinococcus multilocularis* and other metacystodes and cestodes in the muskrat (*Ondatra zibethicus* Link 1795) in Lower Saxony. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 1997, **104**, 448-452.

- BERKE O. Choropleth mapping of regional count data of *Echinococcus multilocularis* among red foxes in Lower Saxony, Germany. *Prev. Vet. Med.*, 2001, **52**, 119-31.
- BESSONOV A.S. *Echinococcus multilocularis* infection in Russia and neighbouring countries prevalence. *Helminthologia*, 1998, **35**, 73-78.
- BOISSIEU J.J., MORAND M. Note relative à l'échinococcose du renard dans le Jura. *Bull. Sci. Vet. Med. Comp.*, 1981, **83**, 259-262.
- BOUSSINESQ M., BRESSON S., LIANCE M., HOUIN R. A new natural intermediate host of *Echinococcus multilocularis* in France: The muskrat (*Ondatra zibethicus* L.). *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1986, **61**, 431-434.
- BRACK M., TACKMANN K., CONRATHS F. J., RENSING S. Alveolar hydatidosis (*Echinococcus multilocularis*) in a captive rhesus monkey (*Macaca mulatta*) in Germany. *Trop. Med. Int. Health*, 1997, **2**, 754-759.
- BRESSON-HADNI S., KOCH S., BEURTON I., VUITTON D.A., BARTHOLOMOT B., HRUSOVSKY S., HEYD B., LENYS D., MINELLO A., BECKER M.C., VANLEMENS C., MANTION G.A., MIGUET J.F. Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: long-term evaluation in 15 patients. *Hepatology*, 1999, **30**, 857-863.
- BRETAGNE S., GUILLOU J.P., MORAND M., HOUIN R. Détection des œufs d'*Echinococcus multilocularis* Leuckart, 1863 dans les fèces de renard (*Vulpes vulpes*, Linnaeus, 1758) par amplification en chaîne par polymérase. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1992, **11**, 1051-1056.
- BRETAGNE S., GUILLOU J.P., MORAND M., HOUIN R. Detection of *Echinococcus multilocularis* DNA in fox faeces using amplification. *Parasitology*, 1993, **106**, 193-199.
- BROCHIER B., COPPENS P., LOSSON B., AUBERT M.F.A., BAUDUIN B., BARRAT M.J., COSTY F., PEHARPRE D., POUPLARD L., PASTORET P.P. Enquête sur l'infestation du renard roux (*Vulpes vulpes*) par *Echinococcus multilocularis* en province du Luxembourg (Belgique). *Ann. Med. Vet.*, 1992, **136**, 497-501.
- BROCHIER B., BAUDUIN B., CHALON P., PASTORET P.P. Estimation de l'abondance du renard roux (*Vulpes vulpes*, L.) en Ardenne belge par relevé des mortalités, comptages nocturnes et recensement des terriers de mise bas. *Cah. Ethol.*, 1999, **19**, 57-74.
- BROTEL G. Helminthoses intestinales du renard roux (*Vulpes vulpes* L.) à propos de 110 autopsies dans l'Isère. Contribution à l'étude épidémiologique de l'échinococcose alvéolaire. (Thèse médecine vétérinaire) : Toulouse, 1989, 165 p.
- CLAUDON M., BRACARD S., PLENAT F., REGENT D., BERNADAC P., PICARD L. Spinal involvement in alveolar echinococcosis: assessment of two cases. *Radiology*, 1987, **162**, 571-572.
- DEBLOCK S., PÉTAVY A.F., GILOT B. Helminthes intestinaux du renard commun (*Vulpes vulpes* L.) dans le Massif Central. Deuxième note concernant le Cantal. *Can. J. Zool.*, 1988, **66**, 1562-1569.
- DELBECQUE K., DETRY O., HAYETTE M.P., JEUKENS T., DELVENNE P., HARDY N., DELWAIDE J., DEMONTY J., BOVERIE J., DEMOL P., HAUWAERT C., HONORÉ P., BONIVER J., JACQUET N. A case of hepatic alveolar echinococcosis contracted in Belgium. *Acta Gastro-Ent. Belg.*, 2002, **65**, 55-60.
- DELATTRE P., DAMANGE J.P., PASCAL M., HABERT M. Rôle de la prédation et influence de la structure du paysage agricole sur le développement des cycles d'abondance d'*Arvicola terrestris* Scherman. EPPO bulletin, 1988, **18**, 415-422.
- DEPLAZES P., GOTTSTEIN B. A monoclonal antibody against *Echinococcus multilocularis* Em2 antigen. *Parasitology*, 1991, **103**, 41-49.
- DEPLAZES P., ECKERT J. Diagnosis of the *Echinococcus multilocularis* infection in final hosts. *Appl. Parasitol.*, 1996, **37**, 245-252.
- DEPLAZES P., ARNOLD P., KASER-HOTZ B., GARDELLE O., GUSCETTI F., HALLER M., ECKERT J. Concurrent infection of the liver and the intestine with *Echinococcus multilocularis* in dogs. *Arch. Int. Hidatid.*, 1997, **32**, 201-202.
- DEPLAZES P., ECKERT J. Veterinary aspects of alveolar echinococcosis : a zoonosis of public health significance. *Vet. Parasitol.*, 2001, **98**, 65-87.
- DEPLAZES P., DINKEL A., MATHIS A. Molecular tools for studies on the transmission biology of *Echinococcus multilocularis*. *Parasitology*, 2003, **127**, S53-S61.
- DEPLAZES P., HEGGLIN D., GLOOR S., ROMIG T. Wilderness in the city : urbanization of *Echinococcus multilocularis*. *Trends Parasitol.*, 2004, **20**, 77-84.
- DINKEL A., VON NICKISCH-ROSENEGK M., BILGER B., MERLI M., LUCIUS R., ROMIG T. Detection of *Echinococcus multilocularis* in the definitive host: coprodiagnosis by PCR as an alternative to necropsy. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, **36**, 1871-1876.
- DUBINSKY P., SVOBODOVA V., TURCEKOVA L., LITERAK I., MARTINEK K., REITEROVA K., KOLAROVA L., KLIMES J., MRLIK V. *Echinococcus multilocularis* in Slovak Republic: the first record in the red foxes (*Vulpes vulpes*). *Helminthologia*, 1999, **36**, 105-110.
- DUBINSKY P., VARADY M., REITEROVA K., MITERPAKOVA M., TURCEKOVA L. Prevalence of *Echinococcus multilocularis* in red foxes in Slovak Republic. *Helminthologia*, 2001, **38**, 215-219.
- ECKERT J. The "dangerous fox taperworm" (*Echinococcus multilocularis*) and human alveolar echinococcosis in central Europe. *Berl. Munch. Tierarztl.*, 1996, **109**, 202-210.
- ECKERT J., CONRATHS F.J., TACKMANN K. Echinococcosis: an emerging or re-emerging zoonosis?. *Int. J. Parasitol.*, 2000, **30**, 1283-1294.
- ECKERT J., DEPLAZES P. Immunological and molecular techniques for diagnosing the *Echinococcus multilocularis* infection in definitive and intermediate hosts. *Acta parasitol.*, 2001, **46**, 1-7.

- ECKERT J., GEMMELL M.A., MESLIN F.X., PAWLOWSKI Z.S. WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Office International des Epizooties and World Health Organization, Paris, 2001a, 265 p.
- ECKERT J., THOMPSON R.C.A., BUCKLAR H., BILGER B., DEPLAZES P. Prüfung der Wirkung von Epsiprantel (Cestex®) gegen *Echinococcus multilocularis* bei Hunden und Katzen. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.*, 2001b, **114**, 121-126.
- ECKERT J. Predictive values and quality control of techniques for the diagnosis of *Echinococcus multilocularis* in definitive hosts. *Acta Trop.*, 2003, **85**, 1-7.
- ECKERT J., DEPLAZES P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2004, **17**, 107-135.
- EMRE A., OZDEN I., BILGE O., ARICI C., ALPER A., OKTEN A., ACUNAS B., ROZANES I., ACARLI K., TEKAR Y., ARIOGUL O. Alveolar echinococcosis in Turkey. Experience from an endemic region. *Dig. Surg.*, 2003, **20**, 301-305.
- ENGE A. Ergebnisse der Untersuchungen von fuchsen auf *Echinococcus multilocularis* im Freistaat Sachsen im Zeitraum 1990 bis 1995. In Tackmann K., Janitschke K. (Eds.), Zur epidemiologischen Situation des *Echinococcus multilocularis* breitet sich eine gefährliche parasitose in der Bundesrepublik Deutschland aus ? RKI-Hefte 14, Robert-Koch Institut, Berlin, 1996, 111-113.
- EWALD D. Prävalenz von *Echinococcus multilocularis* bei Rotfüchsen (*Vulpes vulpes* L.) in der Nord-, Ost- und Südschweiz sowie im Fürstentum Liechtenstein (Dissertation Phil.). University of Zurich : 1993, 110p.
- FAUSER S., KERN P. T-Lymphocyte cytokine mRNA expression in cystic echinococcosis. *Acta Trop.*, 1997, **64**, 35-51.
- GOTTSTEIN B., FELLEISEN R. Protective immune mechanism against the metacestode of *Echinococcus multilocularis*. *Parasitology Today.*, 1995, **11**, 320-326.
- GOTTSTEIN B., SAUCY F., DEPLAZES P., REICHEN J., DEMIERRE G., BUSATO A., ZUERCHER C., PUGIN P. Is high prevalence of *Echinococcus multilocularis* in wild and domestic animals associated with disease incidence in humans? *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, **7**, 408-412.
- GOTTSTEIN B., DAI W.J., WALKER M., STETTLER M., MULLER N., HEMPHILL A. An intact laminated layer is important for the establishment of secondary *Echinococcus multilocularis* infection. *Parasitol. Res.*, 2002, **88**, 822-828.
- GUERRET S., VUITTON D A., LIANCE M., PATER C., CARBILLET J.P. *Echinococcus multilocularis*: relationship between susceptibility/resistance of experimental mice and liver fibrogenesis. *Parasitol. Res.*, 1998, **84**, 657-667.
- HALLER M., DEPLAZES P., GUSCETTI F., SARDINAS J.C., REICHLER I., ECKERT J. Surgical and chemotherapeutic treatment of alveolar echinococcosis in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1998, **34**, 309-314.
- HANOSSET R., MIGNON B., LOSSON B. *Echinococcus multilocularis* in southern Belgium: spatial distribution of carriage by the red fox (*Vulpes vulpes*) and results in the musk rat (*Ondatra zibethicus*), a potentially important intermediate host. In: World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. Kathleen Story Harrington : New Orleans, 2003.
- HEGLIN D., WARD P., DEPLAZES P. Anthelmintic baiting of foxes against urban contamination with *Echinococcus multilocularis*. *Emerg Infect Dis.*, 2003, **9**, 1266-1272.
- HOFER S., GLOOR S., MULLER U., MATHIS A., HEGGLIN D., DEPLAZES P. High prevalence of *Echinococcus multilocularis* in urban red foxes (*Vulpes vulpes*) and voles (*Arvicola terrestris*) in the city of Zürich, Switzerland. *Parasitology*, 2000, **120**, 135-142.
- HOLCMAN B., HEATH D.D. The early stages of *Echinococcus granulosus* development. *Acta Trop.*, 1997, **64**, 5-17.
- HOUIN R., DENIAU M., LIANCE M., PUEL F. *Arvicola terrestris* an intermediate host of *Echinococcus multilocularis* in France: epidemiological consequences. *Int. J. Parasitol.*, 1982, **12**, 593-600.
- ITO A., OKAMOTO M., KARIWA H., ISHIGURO T., HASHIMOTO A., NAKAO M. Antibody responses against *Echinococcus multilocularis* antigens in naturally infected *Rattus norvegicus*. *J. Helminthol.*, 1996, **70**, 355-357.
- ITO A., SAKO Y., YAMASAKI H., MAMUTI W., NAKAYA K., NAKAO M., ISHIKAWA Y. Development of EM18-immunoblot and EM18-Elisa for specific diagnosis of alveolar echinococcosis. *Acta Trop.*, 2003a, **85**, 1-10.
- ITO A., URBANI C., JIAMIN Q., VUITTON D A., DONGCHUAN Q., HEATH D D., CRAIG P S., ZHENG F., SCHANTZ P M. Control of echinococcosis and cysticercosis: a public health challenge to international cooperation in China., *Acta Trop.*, 2003b, **86**, 3-17.
- ITO A., ROMIG T., TAKAHASHI K., Perspective on control options for *Echinococcus multilocularis* with particular reference to Japan. *Parasitology*, 2003c, **127**, S159-172.
- JANOVSKY M., BACCIARINI L., SAGER H., GRONE A., GOTTSTEIN B. *Echinococcus multilocularis* in a European beaver from Switzerland. *J. Wildl. Dis.*, 2002, **38**, 618-20.
- JENKINS D.J. Does the presence of *Spirometra erinacei* reduce the efficacy of praziquantel against *Echinococcus granulosus* in dogs? *Int. J. Parasitol.*, 1998, **28**, 1943-1944.
- JENKINS D.J., ROMIG T. Efficacy of Droncit® spot-on (praziquantel) 4 % w/v against immature and mature *Echinococcus multilocularis* in cats. *Int. J. Parasitol.*, 2000, **30**, 959-962.
- JONAS D., DRÄGER K. Untersuchungen von Füchsen auf *Echinococcus multilocularis*: Entwicklung seit 1982 und Situation 1996/97 in Rheinland-Pfalz. *Tierärztl. Umsch.*, 1998, **53**, 214-221.
- JUNG H., HURTADO M., TULIO MEDINA M., SANCHEZ M., SOTELO J. Dexamethasone increase plasma levels of albendazole. *J. Neurol.*, 1990, **237**, 279-280.
- KAJI Y., TANIYAMA H., MATSUKAWA K., OKADA H., TSUNODA S., TAGAMI M., AKITA H. First incidence of multilocularis echinococcosis in a race horse in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 1993, **55**, 869-870.

- KAMIYA M., OOI H.K., OKU Y., OKAMOTO M., OHBAYASHI M., SEKI N. Isolation of *Echinococcus multilocularis* from the liver of swine in Hokkaido, Japan. *Jpn. J. Vet. Res.*, 1987, **35**, 99-107.
- KANAZAWA T., ASAHI H., HATA H., MOCHIDA K., KAGEI N., STADECKER M.J. Arginine-dependent generation of reactive nitrogen intermediate is instrumental in the in vitro killing of protoscolex of *Echinococcus multilocularis* by activated macrophages. *Parasite Immunol.*, 1993, **15**, 619-623.
- KAPPEL C.M.O., SAEED I. *Echinococcus multilocularis* – a new zoonotic parasite in Denmark. *Dansk. veterinærtidsskrift.*, 2000, **83**, 14-16.
- KERN P., AMMON A., KRON M., SINN G., SANDER S., PETERSEN LR., GAUS W., KERN P. Risk factors for alveolar echinococcosis in humans *Emerg Infect Dis.*, 2004, **10**, 2088-93.
- KIMURA H., FURUYA K., KAWASE S., SATO C., TAKAHASHI K., URAGUCHI K., ITO T., YAGI K. Epidemiology of alveolar echinococcosis in Hokkaido, Japan. *Arch. Int. Hidatid.*, 1999, **33**, 85-89.
- KIUPPEL H. Zur epidemiologischen situation des *Echinococcus multilocularis* in Mecklenburg-Vorpommern. In Tackmann K., Janitschke K. (Eds.), Zur epidemiologischen Situation des *Echinococcus multilocularis* breitet sich eine gefährliche parasitose in der Bundesrepublik Deutschland aus ? RKI-Hefte 14, Robert-Koch Institut, Berlin, 1996, 123.
- KONDO H., WADA Y., BANDO G., KOSUGE M., YAGI K., OKU Y. Alveolar hydatidosis in a gorilla and a ring-tailed lemur in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 1996, **58**, 447-449.
- LANGE H., EGGER R., BIRCHER J. Increase systemic availability of albendazole when taken with a fatty meal. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1988, **34**, 315-317.
- LEIBY P.D., CARNEY W.P., WOODS C.E. Studies on sylvatic echinococcosis. III. Host occurrence and geographic distribution of *Echinococcus multilocularis* in the north central United States. *J. Parasitol.*, 1970, **56**, 1141-1150.
- LEIBY P.D., KRITZKY D.C. *Echinococcus multilocularis* a possible domestic life cycle in central north America and its public health implication. *J. Parasitol.*, 1972, **58**, 1213-1215.
- LIANCE M. Les échinococcoses : aspects épidémiologiques, physio-pathologiques et immunologiques. *Ann. Institut. Pasteur*, 1999, **10**, 113-120.
- LIN Y., HONG L. The biology and geographical distribution of *Echinococcus multilocularis* in China. *Endemic Dis. Bull.*, 1991, **6**, 117-125.
- LIU Y.H. Continuous or intermittent treatment with albendazole?. *Arch. Int. Hidatid.*, 1997, **32**, 171-173.
- LOSSON B., COIGNOUL F. Larval *Echinococcus multilocularis* infection in a dog. *Vet. Rec.*, 1997, **141**, 49-50.
- LOSSON B., MIGNON B., BROCHIER B., BAUDUIN B., PASTORET P.P. Infestation du renard roux (*Vulpes vulpes*) par *Echinococcus multilocularis* dans la province du Luxembourg (Belgique) : résultats de l'enquête effectuée entre 1993 et 1995. *Ann. Med. Vet.*, 1997, **141**, 149-153.
- LOSSON B., KERVYN T., DETRY J., PASTORET P.P., MIGNON B., BROCHIER B. *Echinococcus multilocularis* in the red fox (*Vulpes vulpes*) in southern Belgium: a prevalence study. *Vet. Parasitol.*, 2003, **117**, 23-28.
- MALCZEWSKI A., ROCKI B., RAMISZ A., ECKERT J. *Echinococcus multilocularis* (Cestoda), the causative agent of alveolar echinococcosis in humans: First record in Poland. *J. Parasitol.*, 1995, **81**, 321-324.
- MALCZEWSKI A., RAMISZ A., ROCKI B., BIENKO R., BALICKA-RAMISZ A., ECKERT J. *Echinococcus multilocularis* in red foxes (*Vulpes vulpes*) in Poland: an update of the epidemiological situation. *Acta Parasitol.*, 1999, **44**, 68-72.
- MANFRAS B J., REUTER S., WENDLAND T., BOEHM B O., KERN P. Impeded Th1 CD4 memory T cell generation in chronic-persisting liver infection with *Echinococcus multilocularis*. *Int. Immunol.*, 2004, **16**, 43-50.
- MANFREDI M.T., GENCHI C., DEPLAZES P., TREVISIOL K., FRAQUELLI C. *Echinococcus multilocularis* in red foxes in Italy. *Vet. Rec.*, 2002, **15**, 757.
- MARTINEK K., KOLAROVA L., HAPL E., LITERAK I. *Echinococcus multilocularis* in European wolves (*Canis lupus*). *Parasitol. Res.*, 2001, **87**, 838-839.
- MATHIS A., DEPLAZES P., ECKERT J. Improved test system for PCR-based specific detection of *Echinococcus multilocularis* eggs. *J. Helminthol.*, 1996, **70**, 219-222.
- MIYAUCHI T., SAKUI M., ISHIGE M., FUKUMOTO S.I., UEDAA., ITO M., OHBAYASHI M. A case of multilocular echinococcosis in a horse. *Jpn. J. Vet. Res.*, 1984, **32**, 171-173.
- MONNIER P., CLIQUET F., AUBERT M., BRETAGNE S. Improvement of a polymerase chain reaction assay for the detection of *Echinococcus multilocularis* DNA in faecal samples of foxes. *Vet. Parasitol.*, 1996, **67**, 185-195.
- NEBEL W. Die Ergebnisse bisheriger untersuchungen auf *Echinococcus multilocularis* in Schleswig-Holstein. In Tackmann K., Janitschke K. (Eds.), Zur epidemiologischen Situation des *Echinococcus multilocularis* breitet sich eine gefährliche parasitose in der Bundesrepublik Deutschland aus ? RKI-Hefte 14, Robert-Koch Institut, Berlin, 1996, 97.
- NONAKA N., IIDIA M., YAGI K., ITO T., OOI H.K., OKU Y., KAMIYA M. The course of coproantigen excretion in *Echinococcus multilocularis* infections in foxes and an alternative definitive host, golden hamster. *Int. J. Parasitol.*, 1996, **26**, 1271-1278.
- NONAKA N., TSUKADAH., ABE N., OKU Y., KAMIYA M. Monitoring of *Echinococcus multilocularis* infection in red foxes in Shiretoko, Japan, by coproantigen detection. *Parasitology*, 1998, **117**, 193-200.
- NOTHDURFT H.D., JELINEK T., MAI A., SIGL B., VON SONNENBURG F., LÖSCHER T. Epidemiology of alveolar echinococcosis in Southern Germany (Bavaria). *Infection*, 1995, **23**, 85-88.
- OAKLEY G A. Anthelmintics for cats and dogs. Anpar books : England, 1991, 447 p.

- OHBAYASHI M. Parasitology. In : Uchino J., Sato N (Eds.), Alveolar Echinococcosis in Liver. Hokkaido University School of Medicine : *Sapporo*, 1993, 21-32.
- OKAMOTO M., FUJITA O., ARIKAWA J., KUROSAWA T., OKU Y., KAMIYAMA. Natural *Echinococcus multilocularis* infection in a Norway rat, *Rattus norvegicus*, in southern Hokkaido, Japan. *Int. J. Parasitol.*, 1992, **22**, 681-684.
- PAVLASEK I. Actual situation in the occurrence of *Echinococcus multilocularis* in the red foxes in Europe and in the Czech Republic [in Czech]. *Remedia Klin. Mikrobiol.*, 1998, **2**, 233-240.
- PESSON B., FERRY R., DESSET M.C., PETAVY A.F., VOLTZ A. Les parasites intestinaux du renard en Alsace (communication affichée), congrès Société Française de Parasitologie, Rennes 1985.
- PETAVY A.F., DEBLOCK S., PROST C. Epidémiologie de l'échinococose alvéolaire en France. I. – helminthes intestinaux du renard commun (*Vulpes vulpes* L.) en Haute-Savoie. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1990, **65**, 22-27.
- PETAVY A.F., TENORA F., DEBLOCK S., SERGENT V. *Echinococcus multilocularis* in domestic cats in France a potential risk factor for alveolar hydatid disease contamination in humans. *Vet. Parasitol.*, 2000, **87**, 151-156.
- PFEIFFER F. Zum vorkommen von *Echinococcus multilocularis* beim Rotfuchs im südlichen Sachsen-Anhalt. *Beiträge jagd-u. Wildforschung*, 1997, **22**, 215-217.
- PFISTER T., SCHAD V., SCHELLING U., LUCIUS R., FRANK W. Incomplete development of larval *Echinococcus multilocularis* (Cestoda: Taeniidae) in spontaneously infected wild boars. *Parasitol. Res.*, 1993, **79**, 617-618.
- RAOUL F., DEPLAZES P., NONAKA N., PIARROUX R., VUITTON D.A., GIRAUDOUX P. Assessment of the epidemiological status of *Echinococcus multilocularis* in foxes in France using ELISA coprotests on fox faeces collected in the field. *Int. J. Parasitol.*, 2001, **31**, 1579-1588.
- RAUSCH R.L., SCHILLER E. L. Studies on the helminth fauna of Alaska. XX. The histogenesis of the alveolar larva of *Echinococcus species*. *J. Infect. Dis.*, 1954, **94**, 178-186.
- RAUSCH R.L., WILSON F., SCHANTZ P.M. A program to reduce the risk of infection by *Echinococcus multilocularis* : the use of praziquantel to control the cestode in a village in the hyperendemic region of Alaska. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1990, **84**, 239-250.
- REHMANN P., GRONE A., LAWRENZ A., PAGAN O., GOTTSTEIN B., BACCIARINI L.N. *Echinococcus multilocularis* in two lowland gorillas (*Gorilla g. gorilla*). *J. comp. Pathol.*, 2003, **129**, 85-88.
- REUTER S., JENSEN B., BUTTENSCHOEN K., KRATZER W., KERN P. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, **46**, 451-456.
- RICHARDS K.S., MORRIS D.L., TAYLOR D.H. *Echinococcus multilocularis*: ultrastructural effect of in vivo albendazole and praziquantel therapy, singly and in combination. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1989, **83**, 479-484.
- RIETSCHER W., KIMMIG P. Alveolar echinococcosis in a cynomolgus monkey. *Tierarztl. Prax.*, 1994, **22**, 85-88.
- ROSSELOT P. Contribution à l'étude épidémiologique de l'échinococose alvéolaire dans les départements de Haute-Savoie et du Rhône. (Thèse de pharmacie). Lyon, 1985, 105 p.
- SAILER M., SOELDER B., ALLEBERGER F., ZAKNUM D., FEICHINGER H., GOTTSTEIN B. Alveolar echinococcosis of the liver in a six-year-old girl with acquired immuno-deficiency syndrome. *J. Pediatr.*, 1997, **130**, 320-323.
- SAKAI H., NONAKA N., YAGI K., OKU Y., KAMIYA M. Coproantigen detection in a routine fox survey of *Echinococcus multilocularis* infection in Hokkaido, Japan. *Parasitol. Int.*, 1998, **47**, 47-51.
- SAKUI M., ISHIGE M., FUKUMOTO S., UEADA A., OHBAYASHI M. Spontaneous *Echinococcus multilocularis* infection in Swine in North-Eastern Hokkaido, Japan. *Jpn. J. Parasitol.*, 1984, **10**, 291-296.
- SARCIRON M.E., WALCHSHOFER N., WALBAUM S., ARSAC C., DESCOTES J., PETAVY A.F., PARIS J. Increases in the effects of Albendazole on *Echinococcus multilocularis* metacestodes by the dipeptide methyl ester (PHE-PHE-OME). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, **56**, 226-230.
- SCHANTZ P.M., CHAI J., CRAIG P.S., ECKERT J., JENKINS D.J., MACPHERSON C.N.L., THAKUR A. Epidemiology and control of hydatidose disease. In : Thompson R.C.A., lymbery A.J. (Eds.), *Echinococcus and hydatid disease*. CAB International : Wallingford, 1995, 233-331.
- SCHELLING U., FRANK W., WILL R., ROMIG T., LUCIUS R. Chemotherapy with praziquantel has the potential to reduce the prevalence of *Echinococcus multilocularis* in wild foxes (*Vulpes vulpes*). *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1997, **91**, 179-186.
- SRETER T., SZELL Z., EGYED Z., VARGA I. *Echinococcus multilocularis* : an emerging pathogen in Hungary and central eastern Europe? *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, **9**, 384-386.
- STEHR GREEN J.K., STEHR GREEN P.A., SCHANTZ P.M., WILSON J.F., LANIER A. Risk factors for infection with *Echinococcus multilocularis* in Alaska. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1988, **38**, 380-385.
- STELLNBERGER K., PECHAN P. Zum vorkommen des fuchsbandwärmes *Echinococcus multilocularis* in Oberösterreich. *Vet. J.*, 1996, **48**, 12.
- STIEGER C., HEGGLIN D., SCHWARZENBACH S., MATHIS A., DEPLAZES P. Spatial and temporal aspect of urban transmission of *Echinococcus multilocularis*. *Parasitology*, 2002, **124**, 631-640.
- STORANDT S.T., KAZACOS K.R. *Echinococcus multilocularis* identified in Indiana, Ohio and East Illinois. *J. Parasitol.*, 1993, **79**, 305-307.
- STORANDT S.T., VIRCHOW D.R., DRYDEN M.W., HYGNSTROM S.E., KAZACOS K.R. Distribution and prevalence of *Echinococcus multilocularis* in wild predators in Nebraska, Kansas, and Wyoming. *J. Parasitol.*, 2002, **88**, 422-25.

- TACKMANN K., LÖSCHNER U., MIX H., STAUBACH C., THULKE H.H., CONRATHS F.J. Spatial distribution patterns of *Echinococcus multilocularis* (Leuckart 1863) (Cestoda: Cyclophyllidae : Taeniidae) among red foxes in an endemic focus in Brandenburg, Germany. *Epidemiol. Infect.*, 1998, **120**, 101-109.
- TACKMANN K., LÖSCHNER U., MIX H., STAUBACH C., THULKE H.H., ZILLER M., CONRATHS F.J. A field study to control *Echinococcus multilocularis* infections of the red fox (*Vulpes vulpes*) in an endemic focus. *Epidemiol. Infect.*, 2001, **127**, 577-587.
- TAKLA M. Merkblatt zur aktuellen Information über die Desundheitsgefährdung des Menschen durch den kleine fuchsbandwurm *Echinococcus multilocularis*. In Tackmann K., Janitschke K. (Eds.), Zur epidemiologischen Situation des *Echinococcus multilocularis* breitet sich eine gefährliche parasitose in der Bundesrepublik Deutschland aus ? Robert-Koch Institut, Berlin, 1996, 78-90.
- TAYLOR D.H., MORRIS D.L., RICHARDS K.S., REFFIN D. *Echinococcus multilocularis*: in vivo results of therapy with albendazole and praziquantel. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1988, **82**, 611-615.
- TAYLOR D.H., MORRIS D.L., RICHARDS K.S., REFFIN D. Comparison of albendazole, mebendazole and praziquantel chemotherapy of *Echinococcus multilocularis* in a gerbil model. *Gut*, 1989, **30**, 1401-1405.
- THOMAS H., GÖNNERT R. The efficacy of praziquantel against cestodes in cats, dogs and sheep. *Res. Vet. Sci.*, 1978, **24**, 20-25.
- THOMPSON R.C.A., LYMBERY A.J., CONSTANTINE C.C. Variation in *Echinococcus* : Towards a taxonomic revision of the genus. *Adv. Parasitol.*, 1995, **35**, 145-176.
- TOPSAKAL C., AYDIN Y., AYDIN F., SAHIN Y., BILGE T., KASAROGLU D., DELIBALTA N. Cerebral alveolar hydatidosis : case report. *Surg. Neurol.*, 1996, **45**, 575-581.
- TORGERSON P.R., PILKINGSTON J., GULLAND F.M.D., GEMMELL M.A. Further evidence for the long distance dispersal of taeniid eggs. *Int. J. Parasitol.*, 1995, **25**, 265-267.
- TSUKADA H., MORISHIMA Y., NONAKA N., OKU Y., KAMIYA M. Preliminary study of the role of red foxes in *Echinococcus multilocularis* transmission in the urban area of Sapporo, Japon. *Parasitology*, 2000, **120**, 423-428.
- TUZUN M., ALTINORS N., ARDA S.A., HEKIMOGLU B. Cerebral hydatid disease CT and MR findings. *J. Clin. Imaging*, 2002, **26**, 353-357.
- URREA-PARIS M.A., MORENO M.J., CASADO N., RODRIGUEZ-CAABEIRO F. *Echinococcus granulosus*: praziquantel treatment against the metacestode stage. *Parasitol. Res.*, 1999, **85**, 999-1006.
- VAN DER GIESSEN J.W.B., ROMBOUT Y.B., FRANCHIMONT J.H., LIMPER L.P., HOMAN W.L. Detection of *Echinococcus multilocularis* in foxes in the Netherlands. *Vet. Parasitol.*, 1999, **82**, 49-57.
- VEIT P., BILGER B., SCHAD V., SCHÄFER J., FRANK W., LUCIUS R. Influence of environmental factors on the infectivity of *Echinococcus multilocularis* eggs. *Parasitology*, 1995, **110**, 79-86.
- VENKATESAN P. Albendazole. *J. Antimicrob. Chemoth.*, 1998, **41**, 145-147.
- VERVAEKE M., DORNY P., VERCAMMEN F., GEERTS S., BRANDT J., VAN DEN BERGHE K., VERHAGEN R. *Echinococcus multilocularis* (Cestoda Taeniidae) in Red foxes (*Vulpes vulpes*) in northern Belgium. *Vet. Parasitol.*, 2003, **115**, 257-263.
- VOGEL H. *Echinococcus multilocularis* in South Germany : I. the tapeworm stage of strains from humans and animals. *Zeitschr.Tropenmed. Parasitol.*, 1957, **8**, 404-54.
- VUITTON D.A. The ambiguous role of immunity in echinococcosis: protection of the host or of the parasite? *Acta trop.*, 2003, **85**, 119-132.
- VUITTON D. A., ZHOU H., BRESSON-HADNI S., WANG Q., PIARROUX M., RAOUL F., GIRAUDOUX P. Epidemiology of alveolar echinococcosis with particular reference to China and Europe. *Parasitology*, 2003, **127**, 87-107.
- WELLINGHAUSEN N., GEBERT P., KERN P. Interleukin IL-4, IL-10 and IL-12 profile in serum of patients with alveolar echinococcosis. *Acta Trop.*, 1999, **73**, 165-174.
- WEN H., MAIRDAN M., JIANHUA W., YUNHAI W., JIUHUI Z., NEW R. R. C., CRAIG P. S. Efficacy of liposomal Albendazole for the treatment of *E. multilocularis* in rats. In : Yao M. Y. (Eds), International Archives of the Hydatidosis XXXI. Shangai Gu Ji Publishing House : Shanghai, 1993, 438-439.
- WESSBECHER H., DALCHOW W., STOYE M. Zur helminthenfauna des rotfuchses (*Vulpes vulpes* Linné 1758) im Regierungsbezirk karlsruhe. Teil 1: Zestoden. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 1994, **101**, 301-340.
- WORBES H., SCHACHT K.H., ECKERT J. *Echinococcus multilocularis* in a swamp beaver (*Myocastor coypus*). *Angew. Parasitol.*, 1989, **30**, 161-165.
- WORBES H., HOFFMANN L. Epidemiologische Untersuchungen zum vorkommen von *Echinococcus multilocularis* in Thüringen. In : Tackmann K., Janitschke K. (Eds.), Zur epidemiologischen Situation des *Echinococcus multilocularis* breitet sich eine gefährliche parasitose in der Bundesrepublik Deutschland aus ? Robert-Koch Institut, Berlin, 1996, 98-110.
- YAGI K., ITO T., ISHIGE M. A survival strategy of *Echinococcus multilocularis* presumed by experimental studies. In : Uchino J., Sato N. (Eds.), Alveolar Echinococcosis : Strategy for Eradication of Alveolar Echinococcosis of the Liver. Fuji Shoin : Sapporo, 1996, 97-99.
- ZARIFFARD M R. Observation on *Echinococcus multilocularis* in Iran. *Arch. Int. Hidatid.*, 1997, **32**, 243.