

L'échinococcose alvéolaire: la place de l'homme

Alveolar hydatid disease: the role of man

Par René HOUIN⁽¹⁾

(communication présentée le 4 mars 2004)

RÉSUMÉ

Des progrès significatifs dans le dépistage de l'échinococcose alvéolaire ont diminué le nombre de nouveaux malades dans les foyers européens, tandis que d'autres foyers sont maintenant mieux connus (par exemple en Chine). Mais cette zoonose ne peut être éradiquée et, dans des régions étendues, les réservoirs sauvages s'avèrent contaminés, faisant peser un risque sur la population humaine, jusqu'au cœur des villes. Diagnostiquée et donc traitée tôt, la maladie n'a plus le caractère inexorable qui reste le sien lorsqu'apparaissent les manifestations cliniques: des médicaments bloquent son évolution et la chirurgie permet des exérèses efficaces. Par contre, la transplantation hépatique qui avait soulevé de grands espoirs pour les patients porteurs de lésions évoluées, n'a pas confirmé son intérêt, du fait de la fréquence de métastases plus ou moins tardives, favorisées par l'immuno-dépression nécessitée par la greffe. Les connaissances en matière d'immunologie de cette parasitose ont beaucoup progressé et notamment contribué à l'amélioration des moyens de diagnostic. Mais elles ont aussi montré que l'homme est un mauvais hôte pour ce parasite et que bien souvent, il s'en débarrasse spontanément. Les mécanismes de cette guérison commencent à être connus et on peut espérer que des conséquences pratiques en soient tirées: définition de profils de sujets réceptifs ou de procédures « vaccinales », voire immuno-thérapeutiques.

Mots-clés : échinococcose alvéolaire humaine, transmission, symptomatologie, diagnostic, traitement, prophylaxie.

SUMMARY

Significant progress in the screening for alveolar hydatid disease has reduced the incidence of this disease in Europe, and other existing foci are now better known (for example in China). However, this zoonosis cannot be eradicated, and wild reservoirs cover huge areas, thereby exposing human populations even in the centre of cities. If diagnosed and treated early, the disease is no longer lethal, as long as clinical symptoms have not yet developed. Drug treatments are able to block the progression of the disease and surgery can effectively remove cysts. However, liver transplantation, which looked very promising for advanced cases, has proved disappointing as the immunosuppressive treatment required for transplantation favours the development of metastases sooner or later. Our knowledge on the immunology of this parasitic infection has improved a lot, which has helped the management of this condition, particularly in terms of diagnosis. We also now know that man is a poor host for this parasite, and that the latter is often eliminated spontaneously. The mechanisms of this elimination are being identified, which will hopefully provide practical applications, such as the definition of susceptibility profiles, « vaccination » procedures, or immuno-therapy.

Key words : human alveolar hydatid disease, transmission, symptomatology, diagnosis, treatment, prophylaxis.

(1) René HOUIN, UMR 956 BIPAR, Laboratoire de Parasitologie Faculté de Médecine de Créteil, 8, rue du Général Sarraill, 94010 CRETEIL CEDEX – Tél: 33 (1) 49 81 35 91 – Fax: 33 (1) 49 81 36 01 – e-mail: houin@univ-paris12.fr

À l'échelle mondiale, l'échinococcose alvéolaire n'a certes pas la même importance que l'hydatidose dont elle est parasitologiquement très proche. Mais à mesure qu'on la connaît et qu'on la dépiste mieux, elle a acquis, notamment en France où sa faible fréquence la classe parmi les « maladies orphelines », une importance que justifie sa gravité. (ECKERT et DEPLAZES, 2004).

Le kyste hydatique est dû, on le sait maintenant, à plusieurs espèces différentes de vers, passant par des hôtes différents, et de pathogénécité variable pour l'homme : rien de tel pour l'échinococcose alvéolaire, dans laquelle une seule espèce, *E. multilocularis*, est responsable de la maladie dans toute l'étendue de sa répartition géographique, qui couvre pourtant tout l'hémisphère boréal. La parasitose sévit dans les régions froides, que ce soit du fait de la latitude (zones arctiques) ou du fait de l'altitude (dans les régions plus méridionales). Il est vraisemblable que la résistance de la coque de l'oncosphère (embryophore) aux agents physiques (froid et humidité) est largement responsable de cette répartition. Les foyers les plus anciennement connus se situent en Europe, en particulier en Europe centrale (HUBNER et ULIKHOVA, 1997 ; ROMIG *et al.*, 1999) et orientale, jusqu'en Pologne (MYJAK *et al.*, 2003) ou en Turquie (ALTINTAS, 1998). Au Japon, où la maladie a été introduite accidentellement par l'homme au dix-neuvième siècle (KIMURA *et al.*, 1999), elle a envahi l'ensemble de l'île septentrionale d'Hokkaido et semble se propager actuellement à l'île principale (Honshu). Mais, sauf peut-être au Japon, l'importance de la parasitose dans ces régions demeure faible par rapport à ce qui a été décrit sur la frange septentrionale de l'Asie et de l'Amérique, et surtout par rapport à ce qui est actuellement recensé en Chine (JIANG, 1998). En France, les régions concernées sont limitées à un grand quart nord-est du pays et à l'Auvergne. Contrairement à ce qui a été longtemps écrit, la maladie ne gagne pas vers l'ouest et seule l'amélioration des conditions de diagnostic a permis de détecter des foyers préexistants, et stables (DEPAQUIT *et al.*, 1998).

• LA TRANSMISSION À L'HOMME

La marche de l'échinococcose alvéolaire dans les populations humaines est longtemps restée ignorée car sa prévalence paraît faible, ce qui rend son approche difficile. En France par exemple, environ 200 cas seulement ont été recensés de 1948 à 1983. À partir de cette époque, et grâce à l'amélioration des méthodes de dépistage, dix à vingt cas sont détectés chaque année, même si des mesures de dépistage systématique font maintenant que les personnes atteintes présentent une pathologie moins grave parce que moins évoluée. Dans les autres macro-foyers européens, les chiffres sont du même ordre mais ils cachent en fait des disparités énormes. Cette maladie fonctionne en micro-foyers dans lesquels la prévalence devient très significative: des particularités écologiques locales ou des comportements inhérents au mode de vie de la population multiplient le risque de contamination. C'était, par exemple, le cas des populations eskimo de l'Arctique, dans lesquelles

la transmission à l'homme s'effectuait par l'intermédiaire du chien de traîneau avant qu'il ne soit remplacé par des motoneiges. C'est toujours le cas dans l'ouest de la Chine où les éleveurs vivent de manière traditionnelle. En France, dans le Jura notamment, des foyers ruraux très limités assurent le maintien de l'enzootie entre renards et campagnols, le chien transmettant occasionnellement l'échinococcose alvéolaire à l'homme. À partir de ces foyers, crédités d'une prévalence de la maladie aussi élevée que 4,4 pour 100 000 habitants (BRESSON-HADNI *et al.*, 1988), une zone beaucoup plus large présente des cas humains isolés. Il est vraisemblable que tous les foyers d'échinococcose alvéolaire fonctionnent de cette manière, et ceci est important car on peut, dès lors qu'on a défini ces zones à risque, envisager des mesures de prévention qui n'auraient pas été réalisables à l'échelle du macro-foyer.

Dans le catalogue des idées reçues, la contamination des humains repose sur la consommation de myrtilles et de fraises des bois souillées par les déjections de renards. Cette notion doit être révisée, même s'il demeure bien sûr très déconseillé de manipuler un cadavre de renard ou même une peau non-tannée, mais le rôle des fruits sauvages semble plus faible qu'il n'était dit classiquement. D'autres végétaux, situés plus près du sol que les myrtilles, ont nettement plus de chances d'être contaminés (salades, crudités). Mais, surtout, le contact avec le chien infecté est le grand pourvoyeur de contaminations humaines, comme dans le cas de l'hydatidose.

Lorsque les progrès en épidémiologie de l'échinococcose alvéolaire ont imposé ce fait, il a fallu comprendre pourquoi, dans ces conditions, si peu d'humains étaient atteints de cette maladie (les cas familiaux sont notamment exceptionnels), alors qu'à transmission identique, beaucoup développent une hydatidose. Même si des travaux se poursuivent pour en élucider les mécanismes, la réponse tient probablement à la réceptivité différente de l'homme pour les deux parasites. En ce qui concerne *E. multilocularis*, l'homme est le plus souvent un mauvais hôte. Dans la plupart des cas, il semble ne pas s'infester après ingestion d'oncosphères et seuls quelques sujets réceptifs développent la maladie. Encore certains sont-ils capables de s'en débarrasser spontanément par la suite (formes « abortives » décrites aussi bien en Franche-Comté qu'en Alaska, BRESSON-HADNI *et al.*, 1994). Des modèles animaux (LIANCE *et al.*, 1984) permettent de reproduire aussi bien ce qui se passe chez les animaux réceptifs, qui maintiennent la parasitose dans la nature, que ce qui se produit chez des hôtes habituellement réfractaires. Sans doute sera-t-il possible de déterminer ainsi ce qui fait que certains ne se défendent pas contre ce parasite et, peut-être, d'y obvier. En attendant, des campagnes de dépistage systématique sont effectuées avec succès dans les populations à risques (par exemple les agriculteurs des cantons exposés du massif du Jura) et des mesures de prophylaxie éventuellement mises en oeuvre (limitation des chiens dans les villages de l'Arctique, vermifugation de ces animaux).

• LA MALADIE HUMAINE

C'est une parasitose avant tout hépatique dont le nom provient de l'aspect macroscopique très particulier du foie parasité, dit « en pain bis ». Cependant, à cette localisation habituelle, peuvent s'ajouter des lésions métastatiques pulmonaires, spléniques, et même cérébrales.

Au cours des dernières années, la prise en compte médicale de cette parasitose a radicalement changé, ce qui a abouti à une amélioration importante du pronostic. L'ictère cholestatique, classiquement révélateur mais tardif, fait maintenant figure de complication. Les progrès et la généralisation de l'imagerie, associés à la qualité des moyens sérologiques, permettent de diagnostiquer tôt et de traiter avec succès un nombre plus important de cas, même si les médicaments disponibles n'ont pas encore toute l'efficacité souhaitable.

Au plan anatomo-pathologique, le foie est envahi progressivement par une hydatide souvent réduite à sa membrane anhiste (cuticule). On a longtemps discuté de l'aspect « stérile » de cette larve, c'est à dire de la présence ou non de protoscolex. Au contraire des rongeurs réceptifs, l'homme ne permet pas un développement floride du parasite, mais il existe pourtant de rares protoscolex, comme cela a été démontré par des études systématiques. La lésion élémentaire, le granulome parasitaire, est caractérisée par une zone inflammatoire marquée par des histiocytes disposés en palissade et des lymphocytes. Une fibrose très particulière, acellulaire, succède au granulome. Souvent secondairement nécrosée, cette fibrose est maximale chez l'homme (chez qui elle est visible à la surface du foie, lors d'une laparoscopie par exemple) et chez les animaux peu réceptifs (porc, cheval, bovins, ovins...), alors qu'elle est faible ou inexistante chez les rongeurs réceptifs.

Le granulome parasitaire qui constitue la réponse immune cellulaire de l'hôte est très évocateur d'une réaction d'hypersensibilité retardée. Lorsqu'il est important, comme chez l'homme, les lymphocytes T sont aussi nombreux que les macrophages et l'étude des sous-populations lymphocytaires circulantes indique une élévation du rapport CD4/CD8, par baisse du taux des cellules CD8+. L'analyse de la constitution cellulaire du granulome a montré une prédominance des lymphocytes T CD8+. Ces résultats ont fait émettre l'hypothèse d'une séquestration des cellules CD8+ au niveau des lésions. La participation des lymphocytes aux mécanismes de défense est suggérée, chez l'homme, par l'évolution rapide de l'échinococcose sur terrain sidéen (SAILER *et al.*, 1997) ou sous l'influence de traitements immunosuppresseurs (BRESSION-HADNI *et al.*, 1999). Il paraît acquis que les réponses Th 1 soient protectrices au cours des échinococcoses, tandis que les réponses Th 2 sont probablement favorisées par l'importance de la masse parasitaire (EMERY *et al.*, 1998).

Manifestations cliniques

Lorsque la maladie devient patente, c'est habituellement de 5 à 15 ans après le contact infectant. Mais 80 %

des malades souffrent de douleurs abdominales vagues localisées à l'hypochondre droit ou à l'épigastre, très longtemps avant que n'apparaissent les manifestations qui conduisent classiquement au diagnostic. Depuis la généralisation de l'échographie, cet examen est facilement prescrit devant des douleurs abdominales hautes. C'est lui qui révèle des images anormales et amène au diagnostic, qu'il ait été motivé par de tels symptômes, par un dépistage sérologique ou qu'il ait été systématique : on considère en effet que 29 % des formes sont asymptomatiques. Les possibilités thérapeutiques sont largement accrues par la précocité de ce diagnostic.

Sinon, une fois sur deux, l'ictère cholestatique, fréquemment accompagné de prurit, attirera l'attention. Il correspond à une sténose plus ou moins complète de la convergence des canaux biliaires intrahépatiques, par compression due au parasite et à la fibrose, avec généralement, une dilatation des voies biliaires en amont. Parfois aussi peut exister une cirrhose biliaire secondaire. Dans un tiers des cas, l'ictère s'accompagne de douleurs abdominales, à type de coliques biliaires avec frissons, et de fièvre. Ces formes angiochololitiques apparaissent dues soit à des calculs intrahépatiques, soit plus souvent à une abcédation de la masse parasitaire, avec migration de débris dans les voies biliaires extra-hépatiques. L'état général de la moitié des patients reste cependant bon et cette absence d'amaigrissement est quelque peu surprenante chez un malade ictérique.

Il arrive aussi qu'un gros foie irrégulier, simulant un cancer mais avec un état général conservé amène au diagnostic. Il reste cependant encore des cas où les complications révèlent la maladie mais surtout, celles-ci surviennent constamment pendant l'évolution. La plus grave est l'hémorragie digestive par rupture de varices oesogastroduodénales, en relation avec une hypertension portale d'origines multiples: cirrhose biliaire secondaire, syndrome de Budd-Chiari, thrombose portale parasitaire. Les métastases surviennent chez 10 % des malades: surtout pulmonaires, parfois cérébrales (TUNACI *et al.*, 1999), voire cutanées, surrénales ou osseuses. Leur importance s'est accrue lorsque les progrès chirurgicaux ont permis l'extirpation de la masse parasitaire hépatique dans sa totalité. Malgré tout, les complications majeures de l'échinococcose alvéolaire restent locales et sont surtout des infections biliaires, avec parfois choc septique. Elles sont dues à des calculs intrahépatiques et/ou à un drainage biliaire insuffisant.

Manifestations biologiques

Malgré l'importance des réactions tissulaires lors de cette parasitose, le taux des polynucléaires éosinophiles n'est que rarement modifié: à peine 10 % des cas présentent une formule à plus de 7 % d'éosinophiles. La vitesse de sédimentation est très accélérée. Huit fois sur dix, le taux sérique des gammaglobulines est supérieur à 30 g/l. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une augmentation des IgG, IgA, IgM, et des IgE totales. D'autres anomalies biologiques sont fonction de l'évolution de la maladie. C'est ainsi que les taux de bilirubine totale et conjuguée

dépendent de l'intensité de l'ictère. Celui de la gamma glutamyl transpeptidase est souvent 20 fois supérieur à la normale, celui des phosphatases alcalines augmenté jusqu'à 6 fois. Mais les transaminases sériques ne sont augmentées que s'il existe un processus nécrotique hépatique.

La recherche d'anticorps circulants est utilisée depuis longtemps pour le diagnostic de l'échinococcose alvéolaire, mais les méthodes disponibles n'ont cessé de s'affiner. Même si des antigènes hétérologues (*E. granulosus*) peuvent encore être utilisés pour le dépistage, il est préférable, et du reste obligatoire en France, d'employer l'antigène homologue, facilement obtenu actuellement à partir de souches parasitaires entretenues au laboratoire ou conservées dans l'azote liquide dans des « banques parasitaires ». L'hémagglutination utilisant des antigènes bruts d'*E. granulosus* (Fumouze, Behring) n'est fiable qu'à environ 75 %. L'immunofluorescence ou l'immunoélectrophorèse avec des antigènes homologues sont plus intéressantes. L'ELISA avec des antigènes commercialisés *E. granulosus* (Biotrin, Bordier) a une sensibilité de 95 %. Le véritable problème de spécificité ne se pose que pour la distinction avec l'hydatidose. Un antigène purifié (Em2), utilisable en ELISA, a été obtenu par GOTTSTEIN *et al.* (1993). Cet antigène, associé à un autre (II/3-10), produit par génie génétique, est commercialisé sous le nom d'Em2^{plus} (Bordier) (GOTTSTEIN *et al.*, 1993). Il a apporté une amélioration importante de la spécificité en ce qui concerne le diagnostic initial. La technique très analytique de « l'immunoblotting » (LDBIO) permet de lever les derniers doutes diagnostiques et certains (ITO *et al.*, 1999) voient dans la disparition de certaines bandes (EM18) un argument favorable pour évaluer le pronostic. Notons enfin que, pas plus que les autres infections compliquant ou coexistant avec le SIDA, l'échinococcose alvéolaire ne peut, dans ce cas être dépistée sérologiquement (SAILER *et al.*, 1997).

Examens morphologiques

Dans les cas les plus avancés, la radiographie sans préparation montre des calcifications hépatiques diffuses, punctiformes ou en flammèches. L'examen le plus utile pour le diagnostic est l'échotomographie. L'aspect est le plus souvent celui d'une de masse hépatique de contours irréguliers, mal définis. À cause de la petite taille des cavités dans l'échinococcose alvéolaire, l'échographie ne peut les mettre en évidence mais elle montre, à l'intérieur de la masse, une association caractéristique de zones hyperéchogènes dues à la fibrose ou aux calcifications et de zones hypoéchogènes dues au processus de nécrose. Le scanner hépatique, essentiel pour déterminer l'extension des lésions, montre des aspects typiques : masse à contours irréguliers avec, là encore, l'association de zones hypo et hyper-denses. Après administration d'un produit de contraste, la densité des lésions ne change pas.

D'autres techniques d'imagerie, en particulier l'IRM, permettent de définir les modalités de l'intervention chirurgicale lorsqu'elle devient nécessaire. Elles précisent les

rétrécissements des canaux biliaires hilaires et l'éventuelle dilatation en amont de la sténose.

Traitement

Le traitement médical de l'échinococcose alvéolaire reste encore au nombre des objectifs de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Pourtant, depuis une dizaine d'années, des substances actives ont fait leur apparition et suscité bien des espoirs. Des études *in vitro* ont démontré l'efficacité parasitostatique, et même parasiticide à fortes doses, des carbamates de benzimidazole et le potentiel d'autres dérivés plus diffusibles, actuellement encore expérimentaux (INGOLD *et al.*, 1999). Si le fluoromébendazole s'est montré décevant, le mébendazole (Vermox[®]) a fait l'objet d'une étude multicentrique de l'OMS. Une stabilisation des lésions sur de longues périodes (jusqu'à 12 ans) a été obtenue dans 70 % des cas, à condition d'utiliser des doses très élevées (de 1,5 à 10 g/j, en fonction des taux plasmatiques obtenus). L'albendazole est actuellement le benzimidazole le plus utilisé dans l'échinococcose alvéolaire : malgré une toxicité plus importante, il a l'avantage d'une meilleure efficacité. Cependant, quel que soit le produit retenu, il ne s'agit en général que d'un arrêt de l'évolution et non d'une guérison : l'inoculation de matériel provenant de malades ainsi traités à des rongeurs très sensibles (*Meriones unguiculatus*) aboutit à l'infection des animaux (LIANCE *et al.*, 1990). En cas d'intolérance ou de résistance, l'amphotéricine B a été proposée récemment comme médicament de dernier recours (REUTER *et al.*, 2003).

Pourtant, la chirurgie conserve encore, dans l'échinococcose alvéolaire, une place de choix. Le seul traitement radical est l'hépatectomie partielle, seulement possible quand les lésions sont suffisamment localisées : c'est dire tout l'intérêt d'un diagnostic aussi précoce que possible. Néanmoins, à cause de l'habituel envahissement de la convergence des canaux biliaires intrahépatiques, il s'agit d'une chirurgie majeure, dont ne peuvent bénéficier qu'environ 40 % des patients. Pour les autres malades, des techniques chirurgicales palliatives permettent, associées au traitement médical, des survies prolongées, dans des conditions plus ou moins confortables.

La transplantation hépatique, a été proposée comme le dernier recours pour un certain nombre de patients, même si le succès n'est pas toujours assuré et même si son coût extrêmement élevé et sa technologie très pointue en font l'apanage de quelques centres spécialisés. Initialement réservée à des sujets en fin d'évolution, elle a ensuite été proposée à des patients à l'avenir tout aussi sombre, mais plus tôt dans le déroulement de la maladie ; le pronostic s'en est trouvé amélioré, notamment du fait de meilleures conditions chirurgicales locales, mais aussi à cause du meilleur état général des malades. Une série de 17 transplantations pour échinococcose alvéolaire a été publiée par le Groupe de Recherches de Besançon (BRESSON-HADNI *et al.*, 1991). Le taux de survie à 15 mois (moyenne) était de 75 %. Même si une ré-intervention a été

nécessaire dans d'assez nombreux cas, surtout pour saignement, la transplantation est ainsi apparue comme une possibilité ultime de sauver ces malades. Des études ultérieures ont cependant montré (BRESSION-HADNI *et al.*, 1999, KOCH *et al.* 2003) que des métastases extra-hépatiques, initialement infra-cliniques, se développent trop souvent, grevant le pronostic à long terme. Ceci est sans doute à rapprocher des résultats expérimentaux obtenus par LIANCE *et al.* (1992), qui ont établi que la ciclosporine (qui doit être poursuivie en permanence après la transplantation) déprime les réponses immunitaires spécifiques contre le parasite et favorise la croissance larvaire. Comme dans la plupart des parasitoses, les effets des traitements sont en effet étroitement dépendants de composantes immunitaires. Aussi des essais de traitements ont-ils eu lieu, expérimentaux ou même chez l'homme (JENNE *et al.*, 1998), avec des résultats intéressants. Ils n'ont toutefois pas encore abouti à une attitude thérapeutique définie.

• CONCLUSION

Au total, l'approche de l'échinococcose alvéolaire s'est radicalement transformée au cours des dernières années. Les moyens modernes de diagnostic et de traitement font que plus de la moitié des patients diagnostiqués guérissent et que, pour ceux de moins en moins nombreux qui succombent, l'espérance de vie est d'au moins dix ans après le diagnostic initial.

Ce succès a pourtant un coût élevé. Celui-ci pourra être diminué par la mise en oeuvre de mesures de dépistage dans les foyers où s'entretient la zoonose : les plus récents travaux publiés suggèrent que le prix de ces mesures est

intéressant par rapport à celui du traitement des malades. La définition géographique de foyers limités permet en effet de proposer des mesures qui auraient été utopiques il y a dix ans. C'est ainsi que, dans le foyer du Jura, la séroprévalence de la parasitose dans la population humaine a pu être établie (BRESSION-HADNI *et al.*, 1994) à 1,4/1000 sujets (à comparer avec le taux de 4,4/100000 cité au début de cet article, établi sur critère clinique), grâce à une enquête sérologique qui a porté sur un peu moins de 8000 personnes, pour un coût d'environ 60000 F. par cas dépisté. Des campagnes de dépistage échographique sont également envisageables, comme cela se pratique déjà pour l'hydatidose.

Il est également possible de mettre en place une prophylaxie chez l'homme et, en amont, au niveau de la transmission. Dans les zones infestées, l'éducation de la population vise à restreindre les situations à risque. La mise en évidence du rôle des chiens a amené, en Alaska, à préconiser la vermifugation systématique de ces animaux, avec une baisse significative de la transmission à l'homme. En Allemagne notamment, des essais de traitement des renards ont été effectués : à l'occasion de la campagne de vaccination antirabique, des appâts contenant aussi un cestocide ont été distribués dans le milieu naturel. La possibilité d'une vaccination du renard et du chien est aussi à l'étude. Une chute significative du nombre de nouveaux cas humains a été obtenue dans les régions où ces mesures ont été mises en oeuvre, mais non une disparition : le cycle naturel persiste et un relâchement de la pression signifierait inéluctablement une remontée du nombre de cas humains au bout de quelques années.

BIBLIOGRAPHIE

- ALTINTAS N (1998) Cystic and alveolar echinococcosis in Turkey. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **92** (6), 637-642.
- BRESSION-HADNIS, FRANZA A, MIGUET JP, VUITTON DA, LENYS D, MONNET E, LANDECY G, PAINTAUD G, ROHMER P, BECKER MC, CHRISTOPHE JL, MANTION G, GILLET M (1991) Orthotopic liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis of the liver: report of 17 cases. *Hepatology*, **13** (6), 1061-1070.
- BRESSION-HADNI S, KOCH S, BEURTON I, VUITTON DA, BARTHOLOMOT B HRUSOVSKY S, HEYD B, LENYS D, MINELLO A, BECKER MC, VANLEMMENS C, MANTION G, MIGUET JP (1999) Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: long term evaluation in 15 patients. *Hepatology*, **30** (4), 857-864.
- BRESSION-HADNIS, LAPLANTE JJ, LENYS D, ROHMER P, GOTTSTEIN B, JACQUIER P, MERCET P, MEYER JP, MIGUET JP, VUITTON DA (1994) Seroepidemiologic screening of *Echinococcus multilocularis* infection in a european area endemic for alveolar echinococcosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **51** (6), 837-846.
- BRESSION-HADNI S, MIGUET JP, VUITTON DA, MEYER JP, BECKER MC, DIDIER D, COCHE G, WEILL F, CARBILLET JP, LANDECY G, MANTION G, GILLET M (1988) L'échinococcose alvéolaire hépatique humaine. Revue générale à propos de quatre-vingt cas. *Sem. Hôp. Paris*, **64** (42), 2691-2701.
- DEPAQUIT J, GALLEGOS A, USSEGLIO F, LIANCE M, FAVRIEL JM (1998) L'échinococcose alvéolaire des Ardennes : cas isolés ou nouveau foyer ? *Parasite*, **5** (3), 285-87.
- ECKERT J, DEPLAZES P (2004) Biological, epidemiological and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin. Microbiol. Rev.*, **17** (1), 107-135.
- EMERY I, LIANCE M, DERIAUD E, VUITTON DA, HOUIN R, LECLERC C (1998) Characterization of T-cell immune responses of *Echinococcus multilocularis*-infected C57BL/6J mice. *Parasite Immunol.*, **20**, 81-91.
- GOTTSTEIN B, JACQUIER P, BRESSION-HADNI S, ECKERT J (1993) Improved primary immunodiagnosis of alveolar echinococcosis in humans by an enzyme-linked immunosorbent assay using the Em2^{plus} antigen. *J. Clin. Microbiol.*, **31** (2), 373-376.
- HUBNER J, ULIKHOVA M (1997) Alveolar hydatidosis (alveococcosis) in the Czech Republic and its immunodiagnosis. *Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.*, **46**, 163-165.

- INGOLD K, BIGLER P, THOR-MANN W, CAVALIERO T, GOTTSTEIN B, HEMPHILL A (1999) Efficacies of albendazole sulfoxide and albendazole sulfone against *in vitro* cultivated *Echinococcus multilocularis* metacystodes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43** (5), 1052-1061.
- ITO A, MA, L., SCHANTZ P, GOTTSTEIN B, LIU Y-H, CHAI J-J, ABDEL-HAFEZ SK, ALTINTAS N, JOSHI DD, LIGHTLOWLERS MW, PAWLOWSKI ZS (1999) Differential serodiagnosis for cystic and alveolar echinococcosis using fractions of *Echinococcus granulosus* cyst fluid (antigen B) and *E multilocularis* protoscolex (EM18). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **60** (2), 188-192.
- JENNE L, KILWINSKI J, RADLOFF P, FLICK W, KERN P (1998) Clinical efficacy of and immunologic alterations caused by interferon γ therapy for alveolar echinococcosis. *Clin. Infect. Dis.*, **26** (2), 492-494.
- JIANG C (1998) Alveolar echinococcosis in China. *Chin. Med. J.*, **111** (5), 470-475.
- KIMURA H, FURUYA K, KAWASE S, SATO C, YAMANO K, TAKAHASHI K, URAGUSHI K, ITO T, YAGI K, SATO N (1999) Recent epidemiologic trends in alveolar echinococcosis prevalence in humans and animals in Hokkaido. *Jpn. J. Infect. Dis.*, **52**, 117-120.
- KOCH S, BRESSON-HADNI S, MIGUET JP, CRUMBACH JP, GILLET M, MANTION G, HEYD B, VUITTON DA, MINELLO A, KURTZ S (2003) Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis : a 45-case European collaborative report. *Transplantation*, **75** (6), 856-863.
- LIANCE M, BRESSON-HADNI S, VUITTON DA, BRETAGNE S, HOUIN R (1990) Comparison of the viability and developmental characteristics of *Echinococcus multilocularis* isolates from human patients in France. *Int. J. Parasitol.*, **20** (1), 83-86.
- LIANCE M, BRESSON-HADNI S, VUITTON DA, LENYS D, CARBILLET JP, HOUIN R (1992) Effects of cyclosporin A on the course of murine alveolar echinococcosis and on specific cellular and humoral immune responses against *Echinococcus multilocularis*. *Int. J. Parasitol.*, **22** (1), 23-28.
- LIANCE M, VUITTON DA, GUERRET-STOCKER S, CARBILLET JP, GRIMAUD JA, HOUIN R (1984) Expérimental: alveolar echinococcosis. Suitability of a murine model of intrahepatic infection by *Echinococcus multilocularis* for immunological studies. *Experientia*, **40**, 1436-1439.
- MYJAK P, NAHORSKI W, PIETKIEWICZ H, Von NICKISCH-ROSENEGK M, STOLARCZYK J, KACPRZAK E, FELCZAK-KORZYBSKA I, SZOSTAKOWSKA B, LUCIUS R (2003) Molecular confirmation of human alveolar echinococcosis in Poland. *Clin. Infect. Dis.*, **37** (8), e 121-125 .
- REUTER S, BUCK A, GREBE O, NUSSLE-KUGELE K, KERN P, MANFRAS BJ (2003) Salvage treatment with amphotericin B in progressive human alveolar echinococcosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47** (11), 3586-3591.
- ROMIG T, KRATZER W, KIMMIG P, FROSCH M, GAUS W, FLEGEL WA, GOTTSTEIN B, LUCIUS R, BECKH K, KERN P (1999) An epidemiologic survey of human alveolar echinococcosis in southwestern Germany. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **61** (4), 566-573.
- SAILER M, SOELDER B, ALLERBEGER F, ZAKNUN D, FEICHTINGER H, GOTTSTEIN B (1997) Alveolar echinococcosis in a six-year-old girl with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Pediatrics*, **130** (2), 320-323.
- TUNACI M, TUNACI A, ENGIN G, OZKORKMAZ B, AHISHALI B, ROZANES I (1999) MRI of cerebral alveolar echinococcosis. *Neuroradiology*, **41**, 844-846.