

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DE L'ÉCHINOCOCCOSE ALVÉOLAIRE : LE GROUPE ÉCHINO-LIÈGE

CAMBIER A (1), GIOT JB (2), LEONARD P (2), BLETARD N (3), MEUNIER P (4), HUSTINX R (5), DELWAIDE J (6), MEURISSE N (7), HONORE P (7), LOSSON B (8), HAYETTE MP (9), DETRY O (7)

RÉSUMÉ : L'échinococcose alvéolaire est une zoonose due à *Echinococcus multilocaris*, un cestode, dont l'hôte définitif est le renard roux (*Vulpes vulpes*). Jusqu'il y a peu, la Belgique était un pays considéré comme à très faible risque pour cette parasitose, mais de récentes autopsies de renards ont montré des prévalences élevées chez ceux-ci (pouvant dépasser les 60 %). Les chiens et les chats peuvent également être des hôtes définitifs. La transmission humaine (hôte accidentel) se fait principalement via la consommation d'aliments souillés par les déjections animales contaminées donnant, après une longue période d'incubation, des lésions hépatiques infiltrantes et, éventuellement, des atteintes extra-hépatiques pouvant être mortelles. Le diagnostic est fondé sur l'imagerie médicale couplée à des tests sérologiques et la PCR sur des tissus. La prise en charge curative est chirurgicale, lorsque la résection complète est possible. Elle est associée à un traitement de deux ans post-opératoire à base d'albendazole. En cas d'impossibilité de résection complète, un traitement au long cours par de l'albendazole est préconisé. Enfin, dans certains cas, une transplantation hépatique peut être envisagée. En raison de l'augmentation des cas autochtones rencontrés en Wallonie, un groupe spécialisé dans la prise en charge de l'échinococcose a été créé au sein de l'université de Liège. Cet article illustre les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de cette zoonose.

MOTS-CLÉS : *Echinococcose alvéolaire - Echinococcus multilocularis - Zoonose - Echino-Liège*

INTRODUCTION

L'échinococcose alvéolaire (EA) est une zoonose provoquée par le stade larvaire d'un ténia appelé *Echinococcus multilocularis*. Il existe deux espèces d'*Echinococcus* qui ont un impact important en santé publique humaine. Il s'agit d'*E. granulosus* (agent de l'échinococcose uniloculaire, aussi appelée hydatidose) et

MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF ALVEOLAR ECHINOCOCCOSIS : ECHINO-LIEGE WORKING GROUP

SUMMARY : Alveolar echinococcosis is a zoonotic disease due to the tapeworm *Echinococcus multilocularis*. The definitive host is the red fox. Until recently, Belgium was considered a country at very low risk for alveolar echinococcosis. However, recent studies carried out in southern Belgium have revealed, through post-mortem examination, high prevalences (up to 62 %) in foxes. Cats and dogs can act as definitive hosts. Human are accidentally infected by ingestion of food contaminated by the feces. After a long incubation period, invasive hepatic lesions may appear, as well as extra-hepatic lesions. The disease may be fatal. The diagnosis is based on imaging techniques, serology and nucleic acid detection in tissues. Early diagnosis may allow surgical removal of the lesion associated with at least 2 years of albendazole postoperative treatment. In case of contraindication to surgery, a long term treatment with albendazole is necessary. Liver transplantation is sometimes necessary. This article presents the epidemiologic, clinical, diagnostic and therapeutics features of this zoonotic disease.

KEYWORDS : *Alveolar echinococcosis - Echinococcus multilocularis - Zoonosis - Echino-Liege*

E. multilocularis (agent de l'EA). L'EA est liée à la prolifération, essentiellement dans le foie, du stade larvaire (encore appelé métacestode) d'*E. multilocularis*. L'EA se comporte comme une tumeur maligne, en donnant une lésion parasitaire invasive qui peut «métastaser» à distance (1).

Jusqu'il y a peu, la Belgique était considérée comme un pays non endémique pour ce pathogène. Cependant, une étude réalisée par Hanosset et coll. en 2008 (2) sur des autopsies de renards (principal hôte final et aussi réservoir) a mis en évidence une prévalence de l'EA allant jusqu'à 60 % dans certaines régions de Wallonie. Depuis 1999, des cas autochtones humains d'EA ont été traités en Belgique, dont les premiers par le Centre hospitalier Universitaire de Liège (3-5). Au total, 21 patients souffrant d'EA ont été pris en charge au CHU de Liège entre 1999 et 2017 (données en cours de publication).

Le but de cette publication est de décrire les aspects étiologiques, épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'EA, affection qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Pour cette raison, un groupe médical et vétérinaire, intéressé dans cette prise en charge, a été créé au sein de l'Université de Liège (ECHINO-LIEGE).

- (1) Etudiante en Médecine, ULg, Liège, Belgique.
- (2) Médecin Spécialiste, Service d'Infectiologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
- (3) Médecin Spécialiste, Service d'Anatomie Pathologique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
- (4) Chef de Service, Service de Radiodiagnostic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
- (5) Chef de Service, Service de Médecine nucléaire, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
- (6) Médecin Spécialiste, Service de Gastro-entérologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
- (7) Médecin Spécialiste, Service de Chirurgie abdominale et Transplantation, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
- (8) Chef de Service, Service de Parasitologie, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.
- (9) Médecin Spécialiste, Service de Microbiologie, Tour de Pathologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

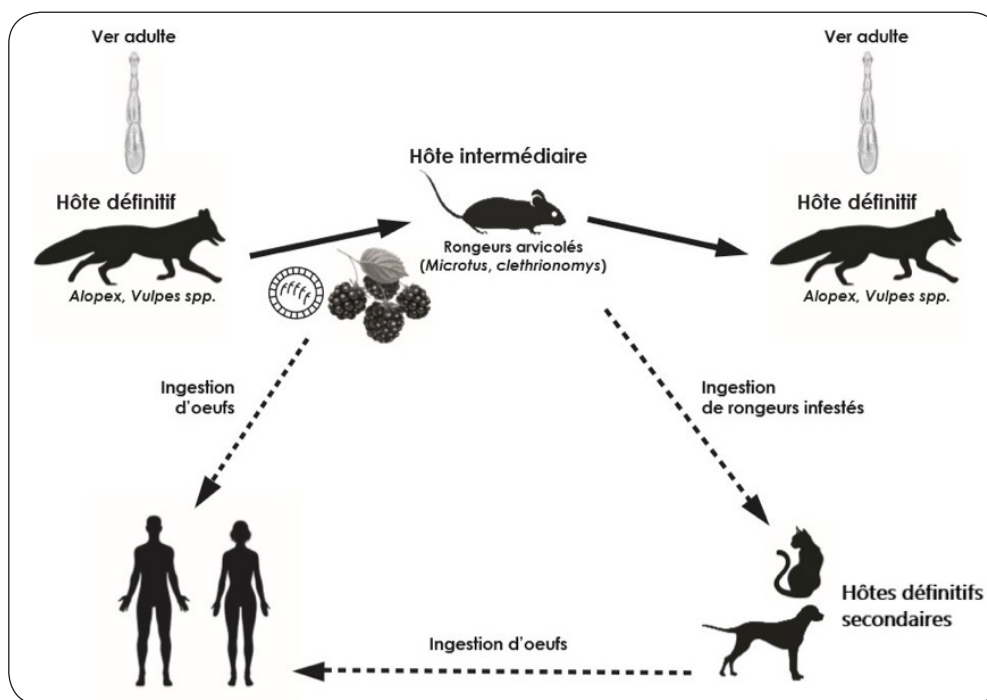


Figure 1. Cycle sylvatique d'*Echinococcus multilocularis*.
(Dessin réalisé par Jessica Collard)

ÉPIDÉMIOLOGIE ET MODE DE TRANSMISSION

E. multilocularis fait intervenir un cycle sylvatique dont l'hôte définitif est, dans nos régions, le renard roux (*Vulpes vulpes*) et les hôtes intermédiaires, des micro-rongeurs au sein desquels *Arvicola terrestris* et *Microtus arvalis* sont les espèces le plus souvent incriminées dans notre pays. Le rat musqué (une espèce exotique envahissante) semble, également, un hôte intermédiaire potentiel (2, 6, 7). Les rongeurs se contaminent en consommant des végétaux souillés par les déjections de l'hôte définitif. Les œufs absorbés vont libérer les oncosphères qui traversent la barrière intestinale, passent dans la circulation portale avant d'atteindre le foie. A ce niveau, les métacestodes vont se développer, ce qui induit un état de faiblesse qui rend plus facile la capture des rongeurs par l'hôte définitif (carnivore), bouclant ainsi le cycle sylvatique. Les chiens et les chats peuvent être des hôtes définitifs (cycle domestique), via la consommation de proies contaminées (7, 8) (Figure 1). Plusieurs cas ont, également, été rapportés où le chien est un hôte intermédiaire, avec le développement de lésions hépatiques et pulmonaires (9-11).

Chez l'homme, un des hôtes accidentels, la contamination est toujours oro-fécale (2, 7).

La transmission se fait via la consommation de fruits sauvages (fraises des bois, myrtilles, mûres) ou de légumes, souillés par les déjections animales. Un contact manuel direct avec le pelage ou les matières fécales des hôtes définitifs tels que le renard, le chien ou le chat est également décrit et est un facteur de risque important (7, 12).

Une étude réalisée en 2008 par Hanosset et coll. sur des autopsies de renards a mis en évidence une prévalence moyenne du pathogène de 25 % en Wallonie. Les incidences les plus élevées se retrouvaient dans les régions de la Lorraine Belge, les Ardennes et la région de la Fagne-Famenne-Calestienne avec, respectivement, 34 %, 41 % et 62 % (2). Il existe un gradient d'infestation décroissant du sud-est au nord-ouest du pays et ceci est probablement lié aux variations géoclimatiques propices au développement et au maintien du cycle parasitaire (13-14).

Au cours des 30 dernières années, une augmentation marquée des populations vulpines a été enregistrée un peu partout en Europe et en Belgique. Cette augmentation peut être liée à plusieurs facteurs, comme l'éradication de la rage vulpine par vaccination orale et, par conséquent, l'arrêt du gazage des terriers, ou comme l'appropriation de nouveaux territoires de chasse en régions péri-urbaines et même urbaines. Même si, actuellement, des données

Figure 2. Coupe axiale TDM en fenêtre parenchymateuse pulmonaire : Multiples images nodulaires de différentes tailles disséminées dans les deux champs; épanchements pleuraux et condensations parenchymateuses en regard (D > G).

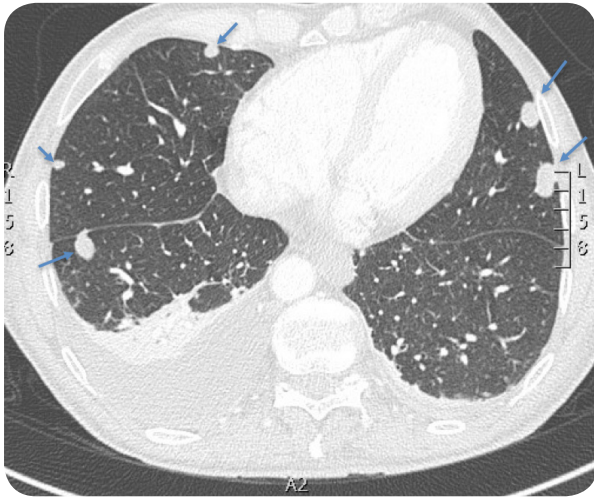
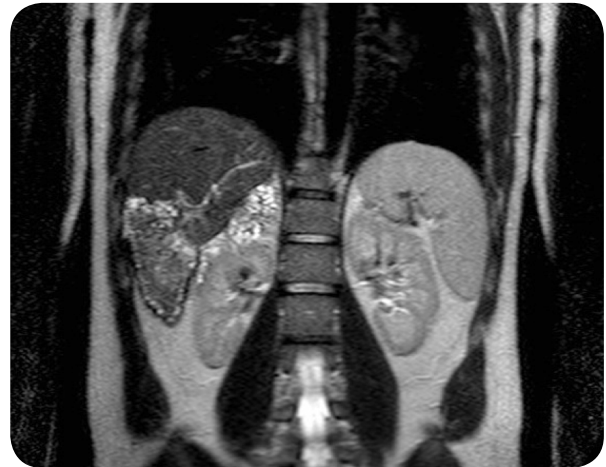


Figure 4. IRM. Coupe sagittale médiane pondérée T1 (+C) : Processus érosif et infiltrant centré sur le corps vertébral de L4 avec importante extension loco-régionale (disque L3-L4 canal rachidien, massifs et tissus mous postérieurs).



récentes fiables sur les effectifs de renards en Belgique n'existent pas, on peut supposer que cette situation épidémiologique entraîne des contacts fréquents avec les animaux domestiques et leur environnement, pouvant faciliter l'émergence de l'EA dans notre pays, vu les contacts étroits entre l'homme et les animaux de compagnie (15).

Figure 3. IRM. Coupe coronale pondérée T2. Lésions hétérogènes mixtes (à composante liquidienne et tissulaire) infiltrant la partie inférieure du lobe hépatique droit et la surrénale chez patient porteur d'une EA.



PRÉSENTATION CLINIQUE

La période d'incubation asymptomatique est, généralement, de 5 à 15 ans. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est d'environ 50 ans (16). La population la plus touchée semble être celle des patients entre 50 et 70 ans, surtout ceux souffrant d'immunosuppression. Chez ces derniers, la progression est d'ailleurs plus rapide, avec une augmentation des risques de récurrences (17, 18). Chez certains patients, la pathologie est diagnostiquée alors qu'ils sont asymptomatiques, à l'occasion d'explorations menées pour un autre motif. Outre des symptômes généraux aspécifiques (asthénie, perte de poids), la plupart des symptômes sont secondaires aux répercussions des lésions hépatiques (inconfort de l'hypochondre droit, épigastalgies, ictère par compression des voies biliaires, éventuellement associé à de la fièvre ou de la douleur en cas d'angiocholite, des signes d'hypertension portale ou de syndrome de Budd-Chiari) (7, 19, 20). La symptomatologie peut aussi être consécutive à des localisations extra-hépatiques avec, dans une série, en plus de l'atteinte hépatique, des lésions pulmonaires, spléniques ou cérébrales chez 13 % des patients (19, 21, 22) (Figure 2). Des atteintes osseuses et vertébrales ont également été rapportées (23, 24), ainsi que des atteintes surrénaliennes et pancréatiques (25-28) (Figures 3 et 4).

MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic est possible par des tests immunodiagnostiques couplés à des examens d'imagerie et à une analyse histologique.

IMAGERIE MÉDICALE

Différents examens d'imagerie peuvent être réalisés : l'examen radiologique standard (abdomen sans préparation), l'échographie abdominale, le CT scanner, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le PET au FDG (29-31) (Figures 5 et 6).

L'examen radiologique standard n'autorise qu'une perception inconstante de calcifications de densité variable dans la lésion, le plus souvent à la faveur de la découverte fortuite d'une masse partiellement calcifiée. Il est finalement de peu d'utilité. L'examen échographique révèle la présence de lésions qui sont souvent plus fréquentes dans le lobe droit (environ dans 70 % des cas). Au début (patient asymptomatique), la lésion n'est pas caractéristique, elle peut être hypo- ou hyper-échogène, et parfois calcifiée. Après une évolution lente, le patient devient symptomatique, le plus souvent par compression d'organes ou rupture lésionnelle. L'aspect échographique est alors celui d'un processus expansif multiloculaire à contours irréguliers, de type infiltrant, présentant une tendance à

l'extension vers le hile hépatique le plus souvent, avec possible dilatation et/ou envahissement des voies biliaires, envahissement et/ou thrombose des veines portes ou sus-hépatiques, voire extension extra-hépatique (veine cave inférieure). La lésion est souvent nécrotique, parsemée de calcifications et formée par de multiples kystes. Ceux-ci sont constitués, de l'intérieur à l'extérieur, par la membrane germinale cellulaire, qui donne naissance aux vésicules contenant les scolex, et par la couche fibreuse parasitaire, nommée cuticule, se colorant intensément à l'acide périodique Schiff (coloration au PAS). Au pourtour de la lésion, se forme une réaction fibro-inflammatoire appartenant à l'hôte (32, 33) (Figure 7). Le doppler et l'échographie de contraste améliorent la recherche de compression et d'envahissement des structures vasculaires ou canalaire.

Au CT scanner, l'EA se présente sous forme d'une lésion infiltrante sans limite nette, de basse densité sans être franchement liquidienne et, surtout, avec un faible degré de rehaussement après l'injection du produit de contraste. Le diagnostic différentiel s'avère parfois difficile avec les tumeurs hépatiques primitives (chololangiocarcinome) ou secondaires. Le caractère infiltrant est prépondérant sur le caractère expansif et peut entraîner des atrophies segmentaires ou même lobaires. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet une bonne analyse de l'extension par rapport aux structures vasculaires et biliaires, mais également extra-hépatiques (plèvre, poumons, péricarde ou cœur

Figure 5. Coupe coronale, séquence bili-RMN : lésion du dôme hépatique avec infiltration et dilatation des voies biliaires périphériques concernées (segments IV, VII et VIII).



Figure 6. Reconstruction coronale d'une acquisition TDM +C : lésion extensive occupant le parenchyme hépatique sur toute la hauteur du versant médial du lobe droit (segment IV principalement).

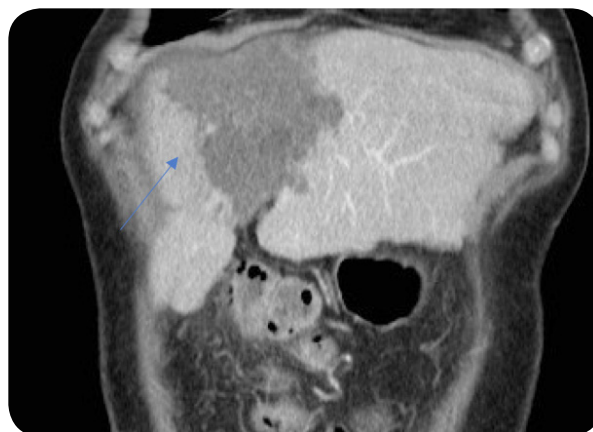




Figure 7. Examen histopathologique d'une lésion hépatique montrant la cuticule et les scolex d'EM.

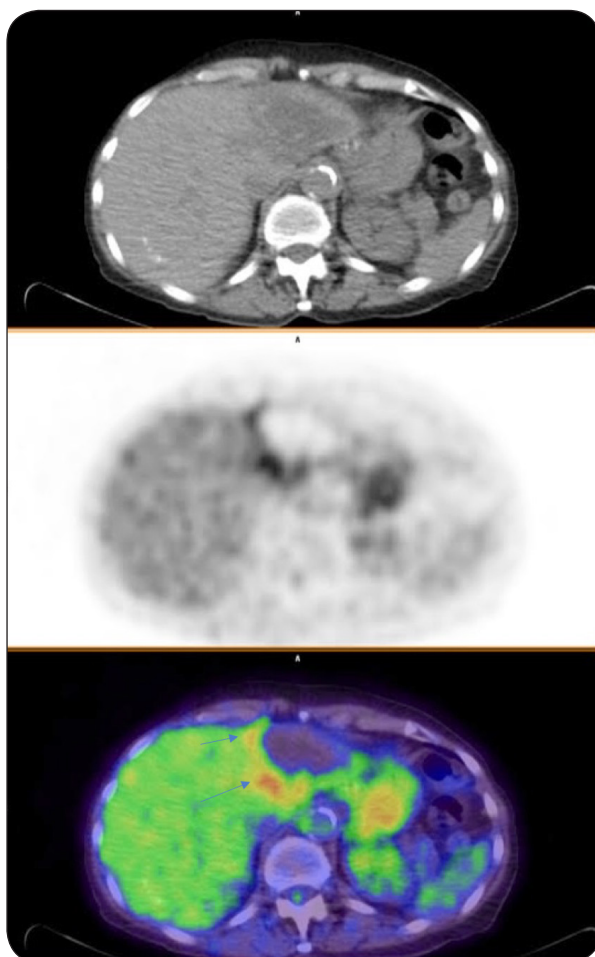


Figure 8 (A-B-C). Lésion hépatique d'EA explorée en PET/CT (coupes transverses : CT, PET et images fusionnées). La lésion hypodense est hypométabolique, avec une plage d'hyperactivité péri-lésionnelle (Flèches).

par voie trans-diaphragmatique). Le tissu fibro-parasitaire, qui apparaît hypo-intense en T1 et hypo-intense en T2, correspond aux zones non rehaussées au scanner. La mise en évidence de petites extensions kystiques (actives) peut également être facilitée, mais les calcifications sont moins bien vues qu'au CT scanner. L'IRM est également importante pour sa possibilité d'imagerie des voies biliaires avant résection chirurgicale. L'imagerie par scanner et IRM rend possible la classification des lésions selon un stade PNM (P : localisation et extension de la lésion primaire au sein du parenchyme hépatique, N : invasion des organes voisins, M : métastases à distance). Cette classification permet des points de comparaison pour la discussion et la prise en charge thérapeutique du patient (34, 35) (**Tableau I et Tableau II**). Un bilan d'extension par CT scanner thoracique et cérébral est recommandé (36).

Enfin, le PET-CT au FDG est un examen très utile pour le suivi du patient. Il s'agit d'une méthode permettant de suivre l'activité de la maladie, de façon indirecte, via l'activité métabolique des cellules inflammatoires périparasitaires. Par contre, la captation vésiculaire est, elle, très faible. Le PET-CT au FDG n'évalue donc pas directement la viabilité du parasite. Il s'agit néanmoins, à l'heure actuelle, de la méthode d'imagerie la plus fiable dans le suivi thérapeutique, avec des performances améliorées par un délai plus long entre l'injection du traceur et l'acquisition des images (> 3 heures) (35, 37, 38) (**Figure 8**).

Tableau I. Classification PNM de l'échinococcose alvéolaire.
D'après Kern et coll. (34)

P : localisation primaire hépatique du parasite
Px: lésion primaire qui ne peut pas être évaluée
P0: pas de lésion détectable dans le foie
P1: lésions périphériques sans atteinte vasculaire et/ou biliaire proximale
P2: lésions centrales avec atteinte vasculaire proximale et / ou biliaire d'un lobe hépatique
P3: lésions centrales avec atteinte vasculaire ou biliaire hilare des deux lobes et / ou avec atteinte de deux veines hépatiques
P4: toute lésion hépatique avec une extension aux vaisseaux extrahépatique (VCI, veine porte et artère) et de l'arbre biliaire
N : invasion des organes voisins *
Nx : non évaluable
N0: pas d'envahissement régional
N1: atteinte extra-hépatique régionale (tissus ou organes)
M : présence ou absence de métastases à distance **
MX: non évaluable
M0: pas de métastase (CT thorax et cérébral négatifs)
M1: Métastases
* : diaphragme, poumon, plèvre, péricarde, cœur, paroi gastrique ou duodénale, surrénale, péritoine, rétropéritoine, paroi pariétale (muscles, peau, os), pancréas, ganglions régionaux, ligaments hépatiques, rein
** : poumons, ganglions extrarégionaux à distance, rate, système nerveux central, os, peau, muscle, rein, péritoine et rétropéritoine à distance.

BIOLOGIE ET SÉROLOGIE

La biologie sanguine est peu contributive. On retrouve rarement une hyperéosinophilie. La vitesse de sédimentation peut être augmentée, associée à une hypergammaglobulinémie, ainsi que des stigmates de cholestase. Dans les cas d'hépatosplénomégalie, une leucopénie et une thrombopénie peuvent être retrouvées (39).

La détection des anticorps sériques fait partie des tests de dépistage précoce de la maladie en complément de la clinique et de la radiologie. Elle se fait en deux temps avec, tout d'abord, un test de dépistage réalisé, le plus souvent, par une technique immunoenzymatique de type ELISA qui a la particularité d'être très sensible, mais de spécificité variable. Actuellement, le test recommandé pour le dépistage de l'EA est un test ELISA utilisant l'antigène purifié EM2 et l'antigène recombinant EM18, deux antigènes spécifiques d'*E. multilocularis* (*E. multilocularis* EM2-EM18®, Bordier Affinity products, Suisse). Ce test affiche une sensibilité de 90-100 % et

une spécificité de 88-100 % selon les études (36, 40). Certains laboratoires utilisent, par souci d'uniformisation, un test ELISA à base d'antigènes bruts extraits de liquide de kyste hydatique qui permet de détecter les deux types d'échinococcose avec une très bonne sensibilité d'environ 95 % pour l'AE (41). Il est, cependant, recommandé d'associer l'ELISA EM2-EM18 en cas de suspicion d'EA pour augmenter les chances de détection eu égard au manque de standardisation dans l'obtention des antigènes bruts qui peut faire varier la performance des tests. D'autres tests à base du seul antigène recombinant EM18 (rEm18-ELISA, rEM18-ICT) ont été récemment commercialisés, mais ils ont une sensibilité inférieure au test associant EM2 et EM18 (40).

En cas de test de dépistage positif, un test sérologique de confirmation doit être réalisé par technique de Western Blot (ou immunoblot) comme celui commercialisé par LDBIO utilisant les antigènes totaux larvaires d'EA (*Echinococcus* Wb IgG®, LDBIO Diagnostics,

Tableau II. Stadification de l'échinococcose alvéolaire d'après Kern et coll. (34)

Stade I	P1	N0	M0
Stade II	P2	N0	M0
Stade IIIa	P3	N0	M0
Stade IIIb	P1-P3	N1	M0
	P4	N0	M0
Stade IV	P4	N1	M0
	Tout P	Tout N	M1

Lyon, France). La présence de bandes de 16 et 18 kD permet de confirmer une infection à *E. multilocularis* tandis que la bande 17kD est spécifique d'*E. granulosus*. Il faut savoir qu'un test de dépistage négatif, malgré des signes cliniques et radiologiques évocateurs d'échinococcose, ne permet pas d'exclure la maladie et doit conduire à la réalisation d'un immunoblot (42). Une sérologie positive sans signe radiologique évident peut s'observer en cas d'infection non progressive (43).

Par ailleurs, la sérologie est utilisée également dans le suivi du traitement. Une évolution favorable sous traitement s'associe à une négativation de la sérologie à plus ou moins long terme. Une étude a pu démontrer un délai de négativation de la sérologie variant de 6 mois à 5 ans avec, en moyenne, 2,8 ans chez des patients inopérables traités uniquement par l'albendazole (44). Chez les patients opérés, le suivi peut être réalisé par le test ELISA EM2-EM18 qui se négative dans tous les cas de chirurgie curative. Les tests ELISA à base d'antigènes bruts d'EG se négativent plus tardivement (45). Par ailleurs, il est particulièrement important d'utiliser un test incluant l'antigène recombinant EM18 dans le suivi des patients, car c'est non seulement l'antigène le plus spécifique d'EA, mais aussi un marqueur d'infection active.

PCR SUR PRÉLÈVEMENT TISSULAIRE

A côté des tests sérologiques, des techniques de PCR permettant de détecter les acides nucléiques spécifiques d'*E. multilocularis* peuvent être réalisées sur des biopsies tissulaires ou pièces d'exérèse chirurgicale, qu'elles soient fraîches ou en bloc de paraffine. Ces techniques peuvent être également réalisées, de façon rétrospective, sur des prélèvements tissulaires archivés. La plupart des PCR spécifiques d'*E. multilocularis* ont été développées pour évaluer la contamination environnemen-

Tableau III. Critères diagnostiques de l'échinococcose alvéolaire

1. Lésions typiques à l'imagerie (échographie, TDM, IRM)
2. Détection des anticorps *Echinococcus* par un test sérologique de haute sensibilité et confirmé par un test sérologique de haute spécificité
3. Histopathologie compatible avec une échinococcose alvéolaire
4. Détection par PCR d'*E. multilocularis*

tale par des oncosphères ou la contamination des fèces d'hôtes définitifs (renard, chien). La littérature ne rapporte quasi pas l'utilisation de la PCR dans le diagnostic d'une infection chez l'homme. Cependant la plupart des PCR ciblent les gènes codant pour l'ARN mitochondrial 12S (42, 46-48). Le laboratoire de microbiologie du CHU de Liège a choisi de développer la PCR décrite par Trachsel et coll. (47) qui permet de distinguer les deux espèces d'échinocoque selon la taille des amplicons. Cette technique a déjà permis de confirmer de nombreux cas dont le diagnostic restait incertain (5). Cependant, un résultat négatif, réalisé sur une biopsie à l'aiguille fine ou sur une pièce d'exérèse contenant peu de matériel parasitaire, ne permet pas d'exclure le diagnostic et la prudence reste de mise (36). Les résultats sur biopsie chirurgicale offrent un meilleur rendement. Quoi qu'il en soit, ces deux types de procédures diagnostiques ont une indication très limitée à cause des risques possibles de dissémination de l'infection sur le trajet de l'aiguille (49). Ces techniques de biopsies devraient être réservées aux cas inopérables pour lesquels le diagnostic reste peu clair malgré les tests sérologiques et des données d'imagerie (50). A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'avoir une idée sur la sensibilité et la spécificité des techniques de biologie moléculaire dans le cadre d'un diagnostic chez l'homme car leur utilisation reste limitée. Par ailleurs il n'y a actuellement pas de technique moléculaire permettant d'évaluer la sensibilité du parasite à l'albendazole.

Pour le dépistage de l'EA, l'utilisation de l'échographie associée à des tests sérologiques permet de différencier les patients avec une lésion hépatique active, les patients présentant une lésion complètement calcifiée et les patients ne présentant aucune lésion détectable (36). Pour résumer, le diagnostic est fondé sur quatre critères diagnostiques (Tableau III).

TRAITEMENT

Sans traitement ou avec un traitement inadéquat, la mortalité de l'EA est de plus de 90 % dans les 10 ans du début des symptômes, et pratiquement tous les patients vont en décéder endéans les 15 ans (19). Une prise en charge médico-chirurgicale des patients souffrant d'EA est nécessaire; le traitement curatif est, avant tout, chirurgical, consistant en une hépatectomie partielle segmentaire. Elle sera associée à un traitement anti-parasitaire post-opératoire continu pendant 2 ans. Aussi, il est souhaitable d'orienter les patients vers des centres disposant d'une expertise dans le domaine (36). Un diagnostic précoce est crucial, afin de réduire le nombre de patients inopérables et de diminuer la nécessité de transplantation hépatique (51). Un bilan d'extension par CT scanner thoracique et cérébral est préconisé (36). Les dérivés benzimidazolés (albendazole et mébendazole) sont indiqués chez tous les patients, soit temporairement après une résection considérée complète, soit à vie, ou du moins de manière très prolongée. En effet, les traitements anti-parasitaires sont seulement parasitostatiques, c'est-à-dire qu'ils ne tuent pas les métacystodes, mais inhibent la prolifération de la larve. Les études objectivent des taux de survie à 15 ans de 53 à 80 % chez les patients non opérés mais traités par albendazole, *versus* quasi 100 % de mortalité à 15 ans en l'absence de traitement (52-58). Les patients ayant bénéficié d'un traitement considéré comme curatif devront être surveillés pendant 10 ans après l'arrêt du traitement anti-parasitaire. Un traitement pré-opératoire n'est plus recommandé (1, 59), mais ce traitement est proposé en cas de transplantation hépatique (36).

La dose préconisée d'albendazole est de 10 à 15 mg/kg/j en deux fois, à prendre au cours d'un repas riche en graisse. L'albendazole étant rapidement métabolisé, c'est son métabolite actif, le sulfoxyde d'albendazole qui est dosé au niveau plasmatique. L'intervalle thérapeutique doit être entre 0,28 et 0,84 mg/l (1 et 3 $\mu\text{mol/l}$), le prélèvement étant réalisé 4 heures après la prise. Le dosage sanguin sera réalisé à 1, 4 et 12 semaines après l'instauration du traitement, et 2 à 4 semaines après une adaptation de la posologie (59). La posologie de l'albendazole sera réduite si deux dosages consécutifs montrent un taux supérieur à 2,8 mg/l (10 $\mu\text{mol/l}$). La surveillance des taux sériques est particulièrement indiquée en cas d'insuffisance hépatique. Notons que le produit

n'est pas officiellement repris dans la pharmacopée belge, mais peut être commandé en vrac et reconditionné. Depuis novembre 2017, la préparation magistrale dont le principe actif est l'albendazole fait partie du chapitre 4. Elle est, donc, remboursée sous réserve de l'autorisation préalable du médecin-conseil de la mutuelle (60).

Une alternative à l'albendazole est le mébendazole (Vermox®) à la dose de 40 à 50mg/kg/j en 3 fois, à prendre lors d'un repas riche en graisse, avec une dose maximale de 6 g/j. Une concentration plasmatique au-dessus de 250 nmol/l est nécessaire (dosage réalisé 4 heures après la prise du médicament) (59). L'absence de disponibilité de comprimés dosés à 500 mg en Belgique (maximum 100 mg) est malheureusement un obstacle de taille.

Les manifestations indésirables de l'albendazole sont peu nombreuses: troubles digestifs, neutropénie, alopecie, dysfonction hépatique, troubles neurologiques (vertiges, céphalées). Les azolés sont déconseillés chez les femmes enceintes en raison des effets tératogènes décrits chez les animaux pour l'albendazole et en l'absence d'étude adéquate chez la femme pour le mébendazole (61). Néanmoins, selon le CRAT (Centre de Référence pour les Agents Tératogènes), en l'absence d'alternative et si le traitement ne peut être différé au-delà du premier trimestre, l'utilisation d'albendazole est envisageable lors d'une grossesse (62). En cas de traitement prolongé pendant les 2 premiers mois de grossesse, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites chez l'animal pourrait être proposé. En cas d'intolérance à l'albendazole ou au mébendazole, de l'amphotéricine B a été proposée de manière anecdotique (63). Actuellement, le praziquantel n'a plus sa place dans le traitement des EA chez l'homme (36).

En dernier recours, une transplantation hépatique peut être indiquée. Il est très important d'effectuer un bilan d'extension avant d'envisager une transplantation. En présence de métastases cérébrales la transplantation est déconseillée. En cas de métastases pulmonaires, en fonction de la taille, du nombre, des localisations des lésions pulmonaires et de la sévérité de l'atteinte hépatique, l'indication de transplantation peut être discutée (64). Cependant, la transplantation pose deux problèmes; le premier est technique, le geste chirurgical étant rendu difficile par l'importance de l'invasion des lobes hépatiques, des voies biliaires et des vaisseaux; le second est l'utilisation d'immunosuppresseurs qui favorisent la

prolifération de métacestodes rémanents et de métastases jusque-là inapparentes. Un traitement par l'albendazole après la greffe est, en conséquence, capital et administré *ad vitam* (64).

Un suivi régulier est primordial, pour déceler les effets secondaires du traitement et dépister une récurrence précoce. Un suivi tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis mensuellement la première année, et ensuite tous les 3 mois, est préconisé. Ce suivi doit comprendre une évaluation clinique, un contrôle biologique (hémogramme et surveillance hépatique) et une surveillance iconographique par CT scanner et/ou IRM tous les 2-3 ans et plus rapprochés par échographie abdominale (35, 36). En cas de majoration des transaminases, une autre cause d'altération du bilan hépatique que les anti-parasitaires doit être recherchée. Le dosage de l'albendazole est nécessaire en vue d'une éventuelle adaptation posologique. Il convient d'être particulièrement vigilant et réactif en cas d'élévation des transaminases à plus de 5 fois la norme. Si nécessaire, l'albendazole peut être remplacé par le mébendazole. En cas de leucopénie avec moins de 1.000 leucocytes /mm³, le traitement doit être stoppé (36).

A l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandations concernant l'arrêt d'un traitement au long cours d'albendazole. L'absence de lésion à l'imagerie conventionnelle et l'évaluation indirecte de la viabilité au PET/CT, couplées au suivi des anticorps sériques, peuvent aider à cette décision (50).

MESURES DE PRÉCAUTIONS

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun vaccin contre l'EA et seules les mesures de prévention permettent de minimiser les risques de contaminations humaines. Une prévention primaire repose sur le traitement régulier des hôtes définitifs (renards et chiens) par du praziquantel (Droncit® et nombreux produits génériques). En pratique, cela est facilement réalisable chez le chat et le chien, mais moins réaliste chez le renard. En effet, chez cette dernière espèce, le principe actif est administré via la distribution d'appâts médicamenteux. L'utilisation à large échelle de cette technique n'est pas envisageable au vu du coût et des réinfections rapides des renards traités, mais une utilisation de vermifuges dans les zones de hautes prévalences

péri-urbaines pourrait peut-être diminuer cette prévalence (65).

En ce qui concerne l'être humain, la prévention primaire repose sur l'éviction des contacts avec les animaux sauvages tels que les renards, les chiens errants et les chiens de chasse non vermifugés. L'utilisation de gants à usage unique est requise lorsque la manipulation de dépouilles d'animaux sauvages est nécessaire. Il est préconisé de ne pas manger cru les fruits et légumes cueillis à moins de 50 cm du sol dans des endroits potentiellement souillés par des déjections de renards. Les œufs sont très résistants dans l'environnement, en particulier dans les régions froides et humides (comme les Ardennes), et peuvent y survivre jusqu'à 8 mois (66). Un simple lavage des aliments ou une congélation dans un congélateur domestique (-18°C) ne peuvent garantir une élimination des œufs. Seules la cuisson (5 min à 70°C) ou la congélation (-70°C pendant 96 heures ou -80 à -83° pendant 48 heures) semblent efficaces (7, 66).

Une surveillance sérologique régulière est conseillée chez les personnes effectuant des métiers à risque, ainsi qu'un dépistage des cohabitants d'un patient infecté. On note jusqu'à 13 % de cas familiaux (7, 12, 26). D'après une récente étude de Conraths et coll. en 2017, posséder un chien est un facteur de risque clairement identifié de développer une EA (67). Dans ce contexte, il nous semble judicieux de proposer un dépistage chez les propriétaires d'animaux de compagnie infectés. Ce test de dépistage comporte une sérologie *Echinococcus sp* et une échographie du foie.

CONCLUSION

L'échinococcose alvéolaire est une zoonose rare, mais à risque d'émergence en Belgique. Les hôtes définitifs sont, chez nous, les renards, les chiens et les chats. L'homme est un hôte accidentel. Dans la majorité des cas, elle se présente initialement par des lésions hépatiques longtemps asymptomatiques. Son diagnostic (échographique et sérologique) et sa prise en charge doivent être précoces pour diminuer la mortalité. La connaissance des mesures de prévention primaire est primordiale pour limiter la contamination humaine.

RÉFÉRENCES

- McManus DP, Gray DJ, Zhang W, et al.— Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *Bmj*, 2012, **344**, e3866–e3866.
- Hanosset R, Saegerman C, Adant S, et al.— Echinococcus multilocularis in Belgium: Prevalence in red foxes (*Vulpes vulpes*) and in different species of potential intermediate hosts. *Vet Parasitol*, 2008, **151**, 212–217.
- Detry O, Honoré C, Delwaide J, et al.— Endemic alveolar echinococcosis in Belgium? *Acta Gastroenterol Belgica*, 2005, **68**, 1–4.
- Delbecq K, Detry O, Hayette MP, et al.— A case of hepatic alveolar echinococcosis contracted in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg*, 2002, **65**, 55–60.
- Keutgens A, Simoni P, Detrembleur N, et al (2017).— *Fatal alveolar echinococcosis of the lumbar spine*. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3553908/pdf/zjm688.pdf>
- Hofer S, Gloor S, Müller U, et al.— High prevalence of Echinococcus multilocularis in urban red foxes (*Vulpes vulpes*) and voles (*Arvicola terrestris*) in the city of Zurich, Switzerland. *Parasitology*, 2000, **120**, 135–142.
- Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, et al.— WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals : A public health problem of global concern. In: OIE/WHO, 2001.
- Knapp J, Combes B, Umhang G, et al. (2016).— Could the domestic cat play a significant role in the transmission of Echinococcus multilocularis? A study based on qPCR analysis of cat feces in a rural area in France. *Parasite*, 2016, **23**. Disponible sur: <http://www.parasite-journal.org>
- Caron Y, Losson BJ, Bayrou C, et al.— Cranial abdominal mass due to Echinococcus multilocularis in a two-year-old wirehaired dachshund in Wallonia (Belgium). *Vet Rec Case Reports*. 2017, **5**, e000413.
- Gendron K, Goepfert C, Linon E, et al. (2017).— *Case report pulmonary Echinococcus multilocularis metastasis in a dog*. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4327139/pdf/cvj_03_267.pdf
- Skelding A, Brooks A, Stalker M, et al. (2014). Hepatic alveolar hydatid disease (Echinococcus multilocularis) in a boxer dog from southern Ontario. *Can Vet J*, **55**, 551–553. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24891637>
- Conraths FJ, Probst C, Possenti A, et al.— Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, **11**, e0005801.
- Delattre P, Damange JP, Pascal M, Habert M.— Rôle de la prédation et influence de la structure du paysage agraire sur le développement des cycles d'abondance des populations d'Arvicola terrestris scherman. *Bull OEPP*, 1988, **18**, 415–422.
- Hanosset R, Mignon B, Losson B. (2004).— Données récentes sur une zoonose d'actualité : l'échinococcosse alvéolaire due à Echinococcus multilocularis. *Ann Med Vet*, **148**, 153–167. Disponible sur: http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2004_148_4_01.pdf
- Piarroux M, Piarroux R, Knapp J, et al. (2013).— Populations at risk for alveolar echinococcosis, France. *Emerg Infect Dis*, **19**, 721–728. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647623>
- Vuitton DA, Demonmerot F, Knapp J, et al.— Clinical epidemiology of human AE in Europe. *Vet Parasitol*, 2015, **213**, 110–120.
- Chauchet A, Grenouillet F, Knapp J, et al.— Increased incidence and characteristics of alveolar Echinococcosis in patients with immunosuppression-associated conditions. *Clin Infect Dis*, 2014, **59**, 1095–1104.
- Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Bartholomot B, et al. (2000).— A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **12**, 327–336. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10750654>
- Ammann RW, Eckert J.— Cestodes. Echinococcus. *Gastroenterol Clin North Am*, 1996, **25**, 655–689.
- Cakmak E, Alagozlu H, Gumus C, et al.— A case of Budd-Chiari syndrome associated with alveolar echinococcosis. *Korean J Parasitol*, 2013, **51**, 475–477.
- Isik N, Silav G, Cerçi A, et al.— Cerebral alveolar echinococcosis. A case report with MRI and review of the literature. *J Neurosurg Sci*, 2007, **51**, 145–151. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17641579>
- Şakir Ekşi M, Ersegun Batçık O, Öğrenci A, et al. (2016).— *Cerebral alveolar Echinococcosis concomitant with liver and lung lesions in a young adult patient : case report and literature review*. Disponible sur: <http://www.turkiyeparazitolderg.org/sayilar/65/buyuk/169-1711.pdf>
- Keutgens A, Simoni P, Detrembleur N, Fripiat F, Giot J-B, Spirlet F, et al.— Fatal alveolar echinococcosis of the lumbar spine. *J Clin Microbiol*, 2013, **51**, 688–691.
- Meinel TR, Geib V, Mohaupt M, et al. (2017).— *Grand Round Vertebral alveolar Echinococcosis—a case report, systematic analysis, and review of the literature*. Disponible sur: www.thelancet.com/infection
- Chu Z, Lv F, Zhu Z, et al. (2013).— Extrahepatic primary adrenal alveolar Echinococcosis : a review. *Surg Infect (Larchmt)*, **14**, 418–421. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23859690>
- Piarroux M, Piarroux R, Giorgi R, et al.— Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France from 1982 to 2007: Results of a survey in 387 patients. *J Hepatol*, 2011, **55**, 1025–1033.
- Spahn S, Helmchen B, Zingg U.— Alveolar echinococcosis of the right adrenal gland: a case report and review of the literature. *J Med Case Report*, 2016, **10**, 325.
- Huang M, Zheng H. (2013).— Primary alveolar echinococcosis (*Echinococcus multilocularis*) of the adrenal gland: report of two cases. *Int J Infect Dis*, **17**, e653–e655. Disponible sur: [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(13\)00140-9/pdf](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(13)00140-9/pdf)
- Ros PR, Erturk SM, Mahmutoglu A.— Focal hepatic infections. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*, 2015, 1614–1621.

30. Trillaud H.— *Maladies infectieuses du Foie*. Editions Imagerie de l'abdomen, 2010, 93–109.
31. Kantarci M, Bayraktutan U, Karabulut N, et al. (2012). Alveolar Echinococcosis: Spectrum of Findings at Cross-sectional Imaging. *RadioGraphics*, **32**, 2053–2070. Disponible sur: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.327125708>
32. Bresson-Hadni S, Grenouillet F, Chauchet A, et al. (2014).— Diagnostic de l'échinococcose alvéolaire. Disponible sur: https://ac.els-cdn.com/S1773035X1472578X/1-s2.0-S1773035X1472578X-main.pdf?_tid=d50f72e6-d69d-11e7-a6e2-00000aab0f26&acdnt=1512136083_5c57f8855fc37cb4b341c402793a89cb
33. Bresson-Hadni S, Grenouillet F, Chauchet A, et al. (2014).— Diagnostic de l'échinococcose alvéolaire. *Rev Francoph des Lab*, **464**, 77–87. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X1472578X#bib0095>
34. Kern P, Wen H, Sato N, et al.— WHO classification of alveolar echinococcosis: Principles and application. *Parasitol Int*, 2006, **55**, S283–S287.
35. Liu W, Delabrousse É, Blagosklonov O, et al.— Innovation in hepatic alveolar echinococcosis imaging: best use of old tools, and necessary evaluation of new ones; Innovation in hepatic alveolar echinococcosis imaging: best use of old tools, and necessary evaluation of new ones. *Parasite*, 2014, **21**, 1–14.
36. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, et al.— Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*, 2010, **114**, 1–16.
37. Rolle AM, Soboslay PT, Reischl G, et al.— Evaluation of the Metabolic Activity of Echinococcus multilocularis in Rodents Using Positron Emission Tomography Tracers. *Mol Imaging Biol*, 2015, **17**, 512–520.
38. Caoduro C, Porot C, Vuitton DA, et al.— The role of delayed 18F-FDG PET imaging in the follow-up of patients with alveolar echinococcosis. *J Nucl Med*, 2013, **54**, 358–363.
39. Bresson-Hadni S, Piarroux R, Bartholomot B, et al.— Échinococcose Alvéolaire. *EMC - Hépatogastroentérologie*, 2005, **2**, 86–104.
40. Knapp J, Sako Y, Grenouillet F, et al.— Comparison of the serological tests ICT and ELISA for the diagnosis of alveolar echinococcosis in France. *Parasite*, 2014, **21**, 1–6.
41. Poretti D, Felleisen E, Grimm F, et al.— Differential immunodiagnosis between cystic hydatid disease and other cross-reactive pathologies. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60**, 193–198.
42. Georges S, Villard O, Filisetti D, et al.— Usefulness of PCR analysis for diagnosis of alveolar echinococcosis with unusual localizations: two case studies. *J Clin Microbiol*, 2004, **42**, 5954–5956.
43. Vuitton DA, Zhang SL, Yang Y, et al.— Survival strategy of Echinococcus multilocularis in the human host. *Parasitol Int*, 2006, **55**, S51–S55.
44. Crouzet J, Grenouillet F, Delabrousse E, et al. (2010).— Personalized management of patients with inoperable alveolar echinococcosis undergoing treatment with albendazole: usefulness of positron-emission-tomography combined with serological and computed tomography follow-up. *Clin Microbiol Infect*, 2010, **16**, 788–791. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14617304>
45. Tappe D, Frosch M, Sako Y, et al.— Close relationship between clinical regression and specific serology in the follow-up of patients with alveolar echinococcosis in different clinical stages. *Am J Trop Med Hyg*, 2009, **80**, 792–797.
46. Can H, Inceboz T, Caner A, et al.— [Detection of Echinococcus granulosus and Echinococcus multilocularis in cyst samples using a novel single tube multiplex real-time polymerase chain reaction]. *Mikrobiyol Bul*, 2016, **50**, 266–277.
47. Trachsel D, Deplazes P, Mathis A. Identification of taeniid eggs in the faeces from carnivores based on multiplex PCR using targets in mitochondrial DNA. *Parasitology*. 2007 Jun 9; **134**:911–20.
48. Diebold-Berger S, Khan H, Gottstein B, et al. (2017).— Cytologic diagnosis of isolated pancreatic alveolar hydatid disease with immunologic and PCR analyses. A case report. *Acta Cytol*, **41**, 1381–1386. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9990280>
49. Grenouillet F, Chauchet A, Richou C, et al. (2013).— Alveolar echinococcosis: Epidemiology, survey and management. *J des Anti-Infectieux*, **15**, 204–214. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2013.10.003>
50. Bresson-Hadni S, Richou C, Delabrousse E, et al. (2009).— L'échinococcose alvéolaire. *Hépatogastro*, **16**, 111–128. Disponible sur: http://www.jle.com/download/hpg-280409-lechinococcose_alveolaire--WiG5qn8AAQEAAAAsYq10AAAAC-a.pdf
51. Sato N, Namieno T, Furuya K, et al. (1997).— Contribution of mass screening system to resectability of hepatic lesions involving Echinococcus multilocularis. *J Gastroenterol*, 1997, **32**, 351–354. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9213249>
52. Ammann RW, Hirsbrunner R, Cotting J, et al. (1990).— Recurrence rate after discontinuation of long-term mebendazole therapy in alveolar echinococcosis (preliminary results). *Am J Trop Med Hyg*, **43**, 506–515. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2240375>
53. Wilson JF, Rausch RL, McMahon BJ, et al.— Parasitocidal effect of chemotherapy in alveolar hydatid disease: review of experience with mebendazole and albendazole in Alaskan Eskimos. *Clin Infect Dis*, 1992, **15**, 234–249.
54. Wilson JF, Rausch RL, Wilson FR. (1995).— Alveolar hydatid disease. Review of the surgical experience in 42 cases of active disease among Alaskan Eskimos. *Ann Surg*, **221**, 315–323. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717785>
55. Ammann RW, Fleiner-Hoffmann A, Grimm F, et al.— Long-term mebendazole therapy may be parasitocidal in alveolar echinococcosis. *J Hepatol*, 1998, **29**, 994–998.
56. Wilson JF, Rausch RL, McMahon BJ, et al. (1987).— Albendazole therapy in alveolar hydatid disease: a report of favorable results in two patients after short-term therapy. *Am J Trop Med Hyg*, **37**, 162–168. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3605498>
57. Ammann RW, Ilitsch N, Marincek B, et al. (1994).— Effect of chemotherapy on the larval mass and the long-term course of alveolar echinococcosis. Swiss Echinococcosis Study Group. *Hepatology*, **19**, 735–742. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8119701>

58. Ishizu H, Uchino J, Sato N, et al. (1997).— Effect of albendazole on recurrent and residual alveolar echinococcosis of the liver after surgery. *Hepatology*, **25**, 528–531. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.510250305>
59. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. (1996).— Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull World Health Organ*, **74**, 231–242. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8789923>
60. SPF sécurité sociale.— Arrêté Royal du 18/09/2017 modifiant les annexes i et ii de l'arrêté royal du 12 octobre 2004 fixant les conditions dans lesquelles l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités intervient dans le coût des préparations magistrales et des produits assimilés. Disponible sur : http://www.etaamb.be/fr/arrête-royal-du-18-septembre-2017_n2017013336.html
61. Eckardt K, Kaltenhäuser J, Kilb C, et al. (2012).— Relative potency of albendazole and its sulfoxide metabolite in two in vitro tests for developmental toxicity: The rat whole embryo culture and the mouse embryonic stem cell test. *Reprod Toxicol*, 2012, **34**, 378–384. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652462>
62. CRAT (2017).— Disponible sur: <https://lecrat.fr/medicament.php>
63. Reuter S, Buck A, Grebe O, et al. (2003).— Salvage treatment with amphotericin B in progressive human alveolar echinococcosis. *Antimicrob Agents Chemother*, **47**, 3586–3591. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576122>
64. Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JP, et al.— Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45-case European collaborative report. *Transplantation*, 2003, **75**, 856–863.
65. Comte S, Raton V, Raoul F, et al. (2013).— Fox baiting against *Echinococcus multilocularis*: Contrasted achievements among two medium size cities. *Prev Vet Med*, **111**, 147–155. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642656>
66. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. *Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments. (2011). Caractéristiques et sources d'Echinococcus multilocularis*. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-2011sa0033Fi.pdf>
67. Conraths FJ, Probst C, Possenti A, et al.— Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis : Systematic review and meta-analysis 4 *World Health Organization Collaborating Centre for the epidemiology, detection and control of cystic and alveolar echinococcosis (in humans and animals)*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jul 17;11(7):e0005801. doi: 10.1371/journal.pntd.0005801.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr O. Detry, Service de Chirurgie abdominale et transplantation, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : oli.detry@chuliege.be