

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:

DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention  
Du diplôme de Master Académique**

Par :

-Aissaoua Saida

-Boudjemaa Chaima

-Kaddour Romaissa

- Meaireche Sara

**Intitulé**

**Progrès pharmacologiques dans le traitement du  
kyste hydatique (revue bibliographique)**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr Bouaziz Samia	Université Mohamed Boudiaf M'sila	promoteur
Dr Benaïche Ghania	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr Haffaf Samia	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2022 /2023

## **Dédicaces**

*La faveur de la volonté de Dieu, notre Dieu Tout-Puissant, qui a suivi ses traces  
Le chemin de ma vie j'ai réussi à faire cet humble travail auquel je me consacrais !*

♥ *À mes plus précieuses, à La source d'amour et de tendresse, à celui qui n'a pas  
dit non à mes demandes, qui peut*

*Me soutenir dans les moments d'étude les plus difficiles, chère maman, maman*

♥ *Dans la prunelle de mes yeux, l'homme de ma vie, mon modèle, la lumière de  
mon chemin,*

♥ *Un symbole de sacrifice pour notre succès, mon cher père, mon père. Que Dieu  
vous accorde une longue et pleine vie Santé et bonheur.*

♥ *À tous ceux qui se sont tenus à mes côtés et m'ont soutenu avec chaque mot  
d'encouragement*

♥ *À mes collègues chercheurs, merci beaucoup.*

♥ *A mes chers frères : Khairuddin, Abdullah, Muhammad, Abd al-Rahman et Abd  
al-Rahim*

♥ *À l'âme de ma grand-mère, que Dieu la bénisse*

**Sara**

## Dédicaces

*Je dédie mon mémoire à mon cher père, que Dieu ait pitié de lui, qui m'a encouragé et motivé dans mes études.*

*Et à ma chère mère, qui a été mon soutien dans ma carrière universitaire, et qui m'a soutenu dans les crises de ma vie. Je dédie mon mémoire à mon frère aîné (Moussab), que je considère comme mon soutien à la place de mon père, je dédie aussi mon mémoire à mes frères et sœurs qui m'ont particulièrement soutenu financièrement et moralement. Mes professeurs, j'ai appris de vos mains Aussi mes camarades et camarades de classe*

*Saida*

## Dédicaces

*Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce mémoire à ceux qui ,quels que soient les termes embrassés ,je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère .*

*A l'homme ,mon précieux offre du dieu ,qui doit ma vie , ma réssuite et tout mon respect : mon chère père **halim** .*

*A la femme qui a souffris ,qui n'a jamais dit non à mes exgiences et qui n'a épagné acun effort pour me rendre heureuse ;mon amorable mère **nour ell houda***

*A ma chère sœur **yasmine** qui n'a pas cessé de me conseiller ,encourager et soutenir tout au long de mes études .et à mon cher frère **taher** que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur .*

*A mon adorable petite sœur **lodjine** qui sait toujours comment procurer le joie et le bonheur pour tout la famille*

*A tout mes amies ,tout particulièrement **kenza***

**Romaissa**

## Dédicaces

«وآخر دعوانهم أن الحمد لله رب العالمين»

*Merci à Allah, qui a fait un effort et n'a pas marqué mon entreprise, sauf grâce à Lui. L'esclave n'a surmonté les difficultés et les obstacles qu'avec son harmonie et son aide. Aujourd'hui et fièrement diplômé de "Master académique " spécialisée dans la biochimie appliquée. Dieu merci pour commencer et conclure.*

*Aux habitants de mon cœur.*

*À ma mère, puis à ma mère, puis à ma mère... Ce n'est pas seulement parce que tu m'as donné neuf mois dans ton ventre chaud et que tu t'es battu avec la mort pour me donner la vie dans le domaine du travail.*

*C'est parce que depuis que tu m'as donné naissance à ce moment, tu es une super mère au point où je me sens tellement sur moi.*

*Mon père... à mes premiers modèles pour ceux qui m'ont élevé la tête avec fierté, ma productivité n'est que votre éducation, vous et moi nous nous sommes donné le stylo et merci Dieu pour mes munitions.*

*Pour mes sœurs, vous êtes la source de lumière à mon âge, des bandages, des garanties, des nécessités, vous êtes une forteresse, un buteur et le bonheur  
Donnez-leur cet humble effort, un liquide tout-puissant pour en bénéficier*

**Chaima**

## **Remerciements**

*Nous remercions tout d'abord mon dieu le tout puissant qui nous a donné la force  
et le courage pour terminer ce travail :*

*Au terme de ce travail , il m'est à la fois un plaisir et un devoir de remercier  
sincèrement toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail .*

*On tient à remercier tout particulièrement madame bouaziz samia pour nous avoir  
suivis et conseiller tout au long de la réalisation de ce mémoire*

*Nous remercions aussi les membres du jury pour leur diligence en examinant ce  
travail*

*Nous remercions également tout nos enseignants , nos collègues et les personnels  
de la faculté des sciences*

*En fin , juste un petit mot pour dire \*Merci \**

# Sommaire

Résumé.....	i
Listes des abréviations .....	ii
Liste de figures .....	iii
Liste de tableaux.....	iv
Introduction .....	1
<b>chapiter I. Généralités sur le kyste hydatique.....</b>	<b>2</b>
I.1 Historique .....	2
I.2 Définition .....	3
I.3 Classification.....	4
I.4 Cycle de vie.....	4
I.4.1 L'hôte définitif.....	4
I.4.2 L'hôte intermédiaire :.....	4
I.4.3 L'hôte accidentel : .....	4
I.5 Les localisations du kyste hydatique .....	5
I.5.1 La localisation hépatique.....	5
I.5.2 La localisation pulmonaire .....	5
I.5.3 Les localisations rares.....	6
I.6 Répartition géographique .....	7
I.6.1 Dans le monde.....	7
I.6.2 Dans l'Algérie .....	8
I.7 Diagnostique.....	8
I.7.1 – Chez l'hôte final .....	8
I.7.2 – Chez les animaux (hôte intermédiaires) .....	9
I.7.3 -Chez l'homme .....	9
I.8 Impact socio-économique du kyste hydatique .....	11
I.9 Prevention et contrôle.....	11
<b>chapiter II. Traitement du kyste hydatique .....</b>	<b>15</b>
II.1 La chirurgie .....	15
II.1.1 Indication .....	15
II.1.2 Contre –indication :.....	16

II.2	Chimiothérapie .....	16
II.2.1	Benzimidazole .....	16
II.2.2	Praziquantel .....	18
II.2.3	Allebandazole.....	18
II.2.4	Mébandazole.....	19
II.2.1	Fenbandazole .....	20
II.2.2	Oxfendazole .....	20
II.2.3	Flubendazole .....	21
II.3	PAIR (ponction, aspiration ,injection, ré-aspiration) .....	21
II.3.1	Principe de technique .....	21
II.3.2	Indication .....	21
II.3.3	Contre-indication .....	22
II.3.4	Avantages.....	22
II.3.5	Risques .....	22
II.4	Composés synthétiques .....	22
II.4.2	Cetrimide et le gluconate de chlorhexidine .....	23
II.4.3	Le gluconate de chlorhexidine seul .....	23
II.5	Stratégie de surveillance et d’attendre .....	23
<b>chapiter III.</b>	<b>Progrès pharmacologiques .....</b>	<b>25</b>
III.1	Antiobiotique /antivirale .....	25
III.1.1	L'isoprinosine, un antiviral, et la rifampicine, un antibiotique,.....	25
III.1.2	La monensine, les dérivés du monoxyde d’azote, la taurolidine, l'arsénite de sodium et le fluorure	25
III.2	Les antidiabétiques .....	26
III.3	Produits naturels .....	27
III.4	L’utilisation des nanoparticules .....	27
III.4.1	Les nanoparticules métalliques.....	28
III.4.2	Les nanoparticules d'oxyde métallique .....	29
III.4.3	Nanopolymères .....	29
III.4.4	Les nanoparticules chargée à des médicaments.....	30
III.5	Apporche in silico .....	33
III.5.1	Docking moléculaire.....	34
III.6	Méthodes d’évaluation des médicaments anti-hydatiques .....	35
III.6.1	Culture <i>in vitro</i> de cellules germinales .....	35
III.6.2	Culture des protoscolexes ( <i>in vitro</i> ) .....	36
III.6.3	L’étude ultrastructurale .....	38

III.6.4	Autre méthodes .....	39
III.6.5	Modèle <i>in vivo</i> .....	39
	Conclusion : .....	41
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>42</b>

## ملخص

يعد داء المشوكات الكيسي مشكلة صحية عامة خطيرة في جميع أنحاء العالم ، وكذلك في الجزائر. لا يزال الاستئصال الجراحي الكامل للكيس العدارية يعتبر العلاج القياسي الذهبي لـ CE. يبدو أن العلاج عن طريق الجلد (PAIR) ، باستخدام محلول ملحي مفرط التوتر أو الكحول كعامل مبيد للبقات ، هو شكل آخر فعال من العلاج. يستخدم العلاج الكيميائي بالبنزيميدازول (ألبيندازول ، ABZ ، ميبيندازول ، MBZ) ، بمفرده أو بالاشتراك مع البرازيكوانتيل (PZC) ، حاليًا لعلاج الحالات غير الجراحية وكعلاج تكميلي قبل الجراحة وبعدها. كما تم اكتشاف بدائل علاج أخرى ، بما في ذلك المركبات الاصطناعية الفعالة ضد الأمراض المعدية وغير المعدية ، مثل مضادات الجراثيم ومضادات الفيروسات ، والتي لها تأثير فعال على البروتوسكولكس ، وكذلك المركبات الطبيعية المستخرجة من النباتات. من ناحية أخرى ، تم تطوير أنظمة مختلفة لتوصيل الأدوية لتعزيز فعالية العديد من المكونات النشطة في المركبات الصيدلانية ، مثل الجسيمات النانوية.

بالإضافة إلى تقييم تأثير هذه الأدوية في المختبر وفي الجسم الحي للتحقق من فعاليتها ، يجب أن تتم زراعة البروتوسكولكس في المختبر ، وقد تمت دراسة حركتها وحيويتها بواسطة اختبارات الاستبعاد الأزرق لليوزين والميثيلين لتمييز الميت عن البروتوسكولكس الحي ، مثل وكذلك عن طريق دراسة البنية التحتية باستخدام المجهر الإلكتروني أو طرق أخرى ، مثل اختبار كاسباس ، الذي يكشف عن موت خلايا البروتوسكولكس.

**الكلمات المفتاحية :** داء المشوكات الكيسي ، البارازيكوانتيل ، البنزيميدازول ، الجسيمات النانوية ، اختبار استبعاد

اليوزين ، أزرق الميثيلين ، اختبار كاسباس

## **Abstract**

*Hydatidosis (cystic echinococcosis, CE)* is a serious public health problem worldwide, as well as in Algeria. Total surgical removal of a hydatid cyst is still considered the gold standard treatment for CE. Percutaneous treatment (PAIR), using hypertonic saline or alcohol as a larvicidal agent, appears to be another effective form of treatment. Chemotherapy with benzimidazoles (albendazole, ABZ; mebendazole, MBZ), administered alone or in combination with praziquantel (PZC), is currently used for the treatment of non-surgical cases and as supplementary treatment before and after surgery. Other CE treatment alternatives have also been discovered, including synthetic compounds effective against infectious and non-infectious diseases, such as antibacterials and antivirals, which have an effective effect on protoscolx, as well as natural compounds extracted from plants. On the other hand, different drug delivery systems have been developed to enhance the efficacy of many active ingredients in pharmaceutical compounds, such as nanoparticles.

In addition to assessing the effect of these drugs *in vitro* and *in vivo* to verify their efficacy, protoscolx have to be cultured *in vitro*, and their mobility and vitality have been studied by eosin and methylene blue exclusion tests to distinguish dead from living protoscolx, as well as by ultrastructural study using electron microscopy or other methods, such as the caspase test, which reveal the death of protoscolx cells.

**Key word:** Cystic echinococcosis, praziquantel, benzimidazole, nanoparticles, eosin exclusion test, methylene blue, caspase test.

## Résumé

*L'hydatidose (échinococcose kystique, EK)* est un sérieux problème de santé publique dans le monde entier ainsi qu'en Algérie. L'ablation chirurgicale totale d'un kyste hydatique est toujours considérée comme le traitement de référence de l'Ek. Le traitement percutané (PAIR), utilisant une solution saline hypertonique ou de l'alcool comme agent larvicide, semble être une autre forme de traitement efficace. La chimiothérapie avec des benzimidazoles (albendazole, ABZ ; mébendazole, MBZ), administrés seuls ou en combinaison avec le praziquantel (PZC), est actuellement utilisée pour le traitement des cas non chirurgicaux et comme traitement complémentaire avant et après la chirurgie. D'autres alternatives du traitement de EK ont également été découvertes, notamment des composés synthétiques efficaces contre les maladies infectieuses et non infectieuses, tels que les antibactériens et les antiviraux, qui ont un effet efficace sur les protoscolex, ainsi que des composés naturels extraits de plantes. D'autre part, différents systèmes d'administration de médicaments ont été mis au point pour améliorer l'efficacité de nombreux ingrédients actifs dans les composés pharmaceutiques, tels que les nanoparticules.

Outre l'évaluation de l'effet de ces médicaments *in vitro* et *in vivo* pour vérifier leur efficacité, les protoscolex doit être cultivés *in vitro*, leur mobilité et leur vitalité ont été étudiées par test d'exclusion à l'éosine et du bleu méthylène pour distinguer les protoscolex morts des protoscolex vivants, ainsi qu'en réalisant une étude ultrastructurale par microscope électronique ou d'autres méthodes, telles que le test des caspases qui révèlent la mort des cellules de protoscolex

**Mots clé :** échinococcose kystique, praziquantel, benzimidazole, les nanoparticules, test d'exclusion à l'éosine , bleu méthylène , test de caspase

## Listes des abréviations

**ABZ:** Albendazole

**ABZSN:** albendazole sulfone

**ABZSO:** Albendazole sulfoxide

**AgNPs :** nanoparticule d'argent

**BMZs:** Benzimidazoles

**Ch-Cu NPs :** nanoparticule de chitosane contenant de curcumine

**CuNPs :** nanoparticule de cuivre

**E :** échinococcus

**Ek :** échinococcus kystique

**FBS :** sérum bovin foetal

**FBZ :** fenbendazole

**FNPs :** nanoparticule de fer

**HD :** hote définitif

**HI :** hote intermédiaire

**IRM :** imagerie par résonance magnétique

**KH :** kyste hydatique

**MBZ:** Mebendazole

**NPs :** nanoparticules

**OMS :** organisation mondiale de santé

**OXF :** oxendazole

**PAIR :** Ponction , Aspiration ,injection ,réaspiration

**PCS :** protoscloz

**PZQ:** Praziquantel

**ROC :** courbe caractéristique de fonctionnement

**SeNPs :** nanoparticule de sélécuim

**ZuNPs :** nanoparticule de zinc

## Liste de figures

Figure 1. Structure du kyste hydatique.....	3
Figure 2. Cycle de vie d' <i>Echinococcus granulosus</i> .....	5
Figure 3. Répartition géographique de l'hydatidose dans le monde .....	7
Figure 4. La répartition géographique des cas d'hydatidose dans toutes les wilayas d'Algérie 2000 à 2004 .....	8
Figure 5. kyste hydatique extraits chirurgicalement d'un enfant algérien .....	15
Figure 6. mode d'action des Benzimidazole .....	17
Figure 7. Schéma des propriétés protoscolicidaires de divers nanomatériaux, y compris les nanoparticules (NPs) lipidiques solides, métalliques, les liposomes, polymères, et NP chargé d'albendazole. ....	33
Figure 8. Structure prédite et alignements de séquences de l'EgGps .....	34
Figure 9. Organigramme résumant les systèmes de culture in vitro de cellules germinales pour <i>Echinococcus granulosus</i> . ....	36
Figure 10. Protoscolexes viables et morts à l'examen microscopique direct coloré à l'éosine 0,2%.....	37
Figure 11. Absorption de bleu de méthylène 0,1% par des protoscolaires préalablement traités à l'eau chaude .....	38
Figure 12. Réduction du bleu de méthylène 0,1 % par la normale protoscolaires.....	38
Figure 13. Souris infectée expérimentalement par <i>Echinococcus granulosus</i> . Kystes d' <i>E. granulosus</i> dans la cavité péritonéale d'une souris infecté.....	40

## Liste de tableaux

Tableau 1.Sites d'organes des kystes <i>Echinococcus granulosus</i> chez l'homme .....	6
Tableau 2 . Classification des kystes selon Gharbi 1981 et WHO.....	10
Tableau 3.Modalités de traitement stratifiées en fonction du stade du kyste .....	23

# **Introduction**

## Introduction

L'échinococcose kystique (EK) ou l'hydatidose est bien connue comme l'une des principales infections parasitaires causées par le stade larvaire du cestode *Echinococcus granulosus* (Wen et al., 2019). En ce qui concerne le cycle de vie du parasite, l'homme, en tant

qu'hôte intermédiaire, est généralement infecté par l'ingestion d'aliments contaminés par les œufs du parasite excrétés par l'hôte définitif: les chiens (Eckert; Deplazes, 2004). Bien que la forme adulte d'*E. granulosus* dans l'hôte définitif ne met pas en danger la vie de l'hôte final, le stade larvaire du parasite chez l'hôte intermédiaire (l'homme et certains herbivores tels que les moutons, les chèvres, etc. constitue un problème grave, voire mortel, et ceci en formant des kystes hydatiques dans divers organes vitaux tels que : le foie, les poumons, le cerveau, etc (McManus et al., 2012)

La maladie ne présente aucun signe clinique aux premiers stades. En outre, un large éventail de symptômes cliniques peut apparaître en fonction de la localisation et de la taille du kyste hydatique (Geramizadeh, 2013).

Quatre options de traitement ont été proposées: interventions percutanées (Percutaneous-Aspiration-Injection and Re-Aspiration (PAIR), la chirurgie, chimiothérapie, et une approche de surveillance et d'attente ( Brunetti et al.,2010).

Cependant ces traitements sont des fois inefficaces et conduisent souvent à la fuite du contenu du kyste (protoscoloses), qui conduit à une infection secondaire ou à l'atteinte d'organes voisins (Tuxun et al., 2014 ).

Pour cela nous étions amenés à rechercher dans la bibliographie scientifique des alternatives thérapeutiques ainsi que les progrès médicamenteux efficaces qui sont moins nocives et qui permettra de prévenir la récurrence de la maladie.

Pour cela ; notre travail s'articule sur les points suivants:

- Chapitre 01 : Introduction sur le kyste hydatique, son cycle de vie, sa répartition géographique et comment le diagnostiquer et le prévenir
- Chapitre 02 : Les traitements conventionnelles de kyste hydatique : la chirurgie, la chimiothérapie, la PAIR.
- Chapitre 03 : Progrès pharmacologiques et l'utilisation des nanoparticules avec méthodes d'évaluations des nouvelles molécules anti-hydatiques *in vitro*, *in vivo* et *in silico*.

# **Chapitre I: Généralités sur le kyste hydatique**

## chapiter I. Généralités sur le kyste hydatique

### I.1 Historique

Le kyste hydatique est connu depuis l'Antiquité. Hippocrate et Galien y font allusion dans leurs écrits et signalent sa présence dans le foie humain. Selon **Lasgaa (2010)**, c'est à la fin du XVII<sup>ème</sup> siècle, que REDI, avec d'autres auteurs soupçonnent l'origine parasitaire du kyste hydatique, mais c'est seulement en 1782 que GOEZE démontre qu'il s'agit d'un cestode en retrouvant des scolex en abondance dans la cavité du kyste.

Les principales dates marquant la caractérisation de la maladie sont :

- **1804** : lorsque Laennec met en évidence la différence entre l'hydatidose humaine et animale,
- **1821** : Bresher identifie le parasite
- **1853** : Von Siebold fit ingérer des boules d'eau à de jeunes chiens et observa dans l'intestin de certains d'entre eux des taenias minuscules qu'il nomma *Taenia echinococcus*.
- Neuf ans plus tard en 1862 , Leuckart et Heubner completaient la démonstration du cycle du parasite en reproduisant la forme larvaire chez des cochons de lait auxquels ils avaient fait ingérer des œufs de ver adulte ( *Taenia echinococcus* )
- **1901** : Mise en évidence du mécanisme anaphylactique que provoque le parasite;
- **1910** : Mise au point de l'intradermo-réaction par Casoni, qui portera son nom
- **1950** : Etude de la thérapeutique de la maladie à l'occasion du premier congrès mondial sur le kyste hydatique à Aigre (commune du sud –ouest de la France) ;
- **1961-1996** : Etablissement des tests immunologiques par Fisherman, de l'électrophorèse par Capronen et l'utilisation de l'ultrasonographie pour le diagnostic du kyste hydatique (**Aliane et Atilous, 2017**)

## I.2 Définition

Le kyste hydatique ou l'échinococcose kystique est une zoonose helminthique causée par l'infection par le stade larvaire du parasite cestode *Echinococcus granulosus sensu lato* (s.l.). Ce parasite peut se développer chez l'homme après ingestion des œufs infectieux du parasite excrétés dans les fèces des hôtes définitifs canidés.

Les oncosphères libérées par les œufs dans l'intestin pénètrent la paroi intestinale et entrent dans les vaisseaux sanguins, atteignant différents organes, principalement le foie et les poumons, dans lesquels elles se développent au stade kystique (McManus et al., 2003).

Le kyste hydatique est un kyste uniloculaire sphérique rempli de liquide qui consiste en une couche germinale de cellules supportées par une membrane stratifiée. Chaque kyste est entouré d'une couche nommée l'adventice due à la réaction de l'hôte contre le kyste (Figure 1) (Ceballos et al., 2013).

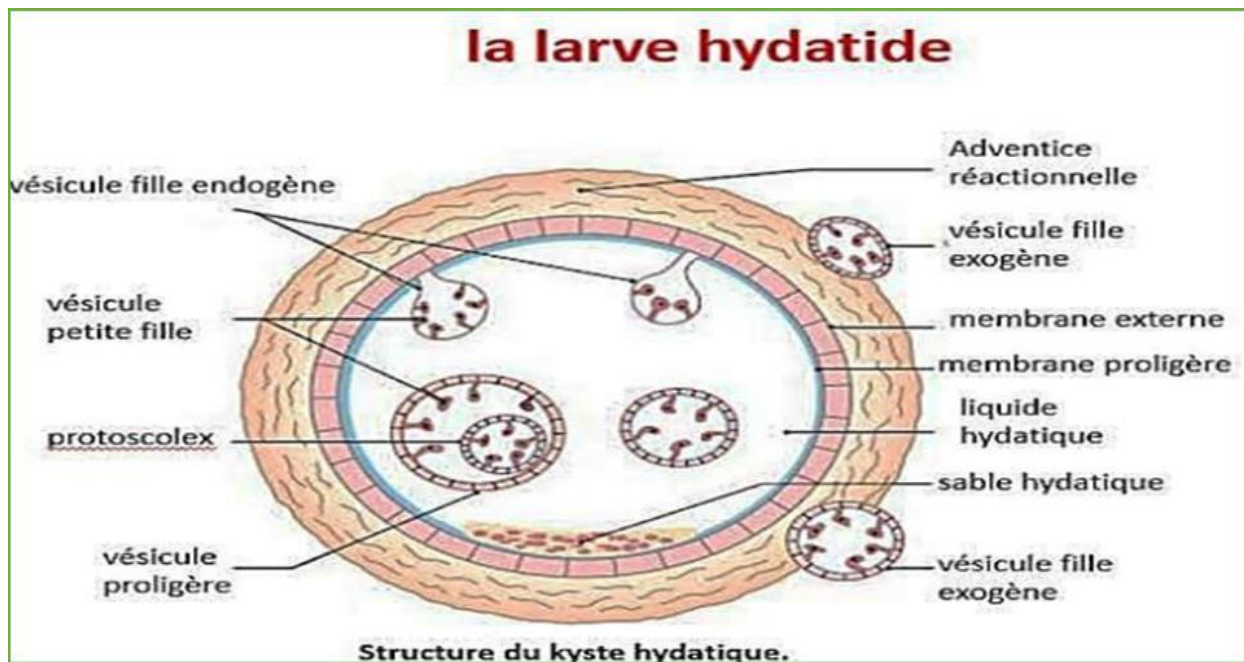


Figure 1. Structure du kyste hydatique (Carmo et al., 2008).

### I.3 Classification

-**Embranchement** : Plathelminthes

-**Classe** : Cestodes

-**Sous classe** : Eucestodes

-**Ordre** : Cyclophyliés

-**Famille** : Taeniidae

-**Genre** : *Echinococcus*

-**Espèces** : *Echinococcus granulosus* (Kayoueche, 2009).

### I.4 Cycle de vie

Selon Gibelin (1982), Belkaid (1984), Euzeby (1984), Acha (1989), Schantz et *al.* (1995) Thompson (1995) , le cycle évolutif impliquant deux hôtes (Figure 2).

#### I.4.1 L'hôte définitif

La forme adulte d'*Echinococcus granulosus* se développe dans le duodénum du chien surtout ou d'autres canidés sauvages. Les chiens (l'hôte ultime) sont infectés en ingérant les abats d'herbivores porteurs de kystes hydatiques fertiles dont les protoscolexes (Schantz et *al.*, 2010).

#### I.4.2 L'hôte intermédiaire :

Ce sont les ruminants tels que: bovin, ovin, caprin . chez lesquels se développe l'hydatide dans divers organes. Ces animaux réceptifs contractent l'échinococcose hydatique par ingestion d'oeufs d'*Echinococcus granulosus* renfermant des embryophores viables, après la consommation des herbes ou de l'eau de boisson souillée par les matières fécales excrétées par des chiens parasités (Schantz et *al.*, 2010).

#### I.4.3 L'hôte accidentel :

L'homme est un hôte accidentel qui contracte l'infestation par contact direct avec un chien parasité, chez lequel les segments ovigères s'accumulent dans la région péri anale où ils se désintègrent en libérant des oeufs. Le chien disperse ces oeufs avec la langue sur différentes parties de son corps et l'homme (enfant surtout) s'infeste en caressant le pelage de l'animal puis en portant la main chargée d'oeufs dans la bouche.

Les plantes (légumes, fruits) ou l'eau contaminée par des œufs de parasites jouent également un rôle dans la propagation de cette maladie parasitaire.

Un contact étroit et un manque d'hygiène sont des facteurs favorables à sa contamination (Wen *et al.*, 2019).

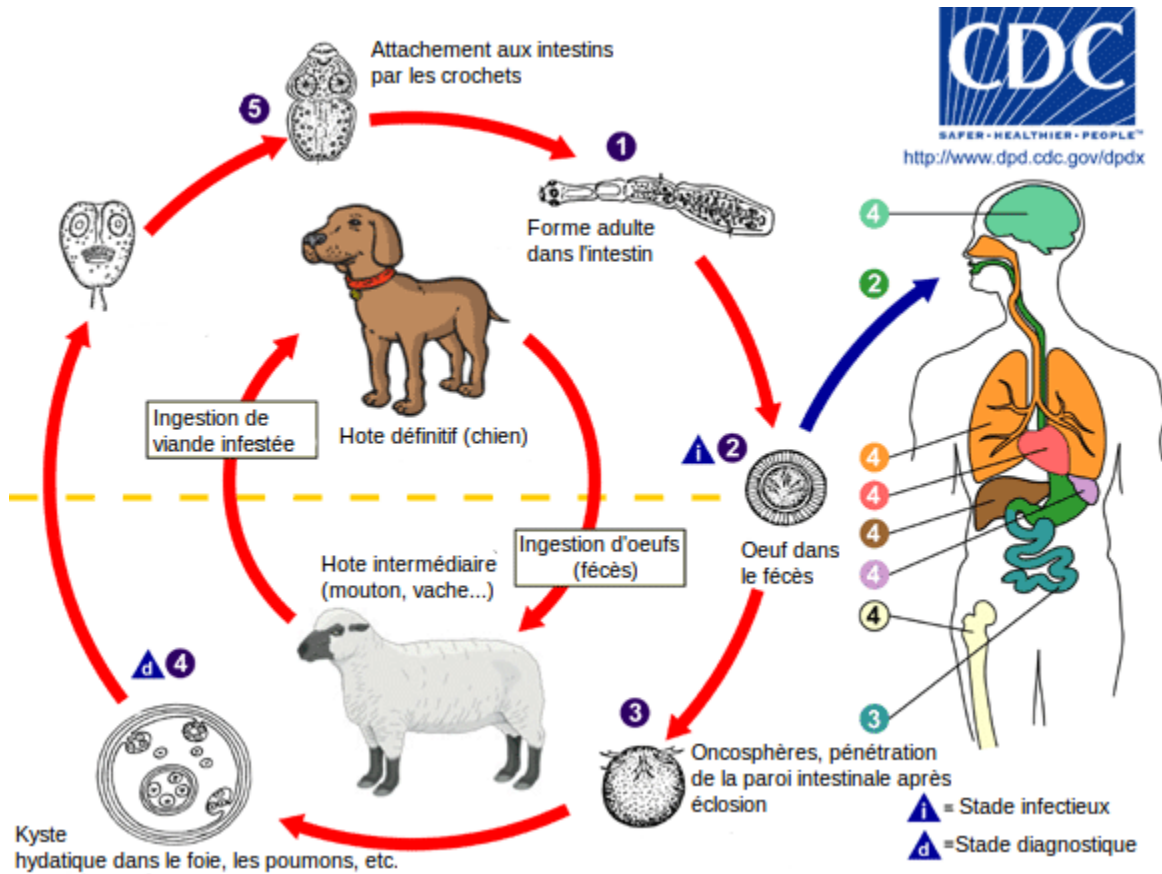


Figure 2. Cycle de vie d'*Echinococcus granulosus*

<https://www.cdc.gov/parasites/echinococcosis/biology.html>

## I.5 Les localisations du kyste hydatique

### I.5.1 La localisation hépatique

La localisation hépatique est la plus courante, représentant environ 76 % des kystes Hydatiques. Les symptômes varient selon l'état du foie, la taille et la nature des kystes scellés ou fissurés (Sakhri et Ali, 2004). Les symptômes cliniques sont très tardifs (années) par rapport à l'installation du parasite dans le foie (Bethony et al., 2007). Elle est révélée par des signes indirects secondaires aux compressions du kyste tels que : jaunisse, hypertension, nausées, etc. (Carmoi et al., 2008).

### I.5.2 La localisation pulmonaire

La localisation pulmonaire est la deuxième après la localisation hépatique, elle constitue 15 % des différentes localisations. (Eckret et al., 2001 ; Aubry, 2013). Elle est généralement

asymptomatique et peut être révélée par la toux, la douleur et l'Hémoptysie thoracique (stade primaire) (Bethony et al., 2007).

### I.5.3 Les localisations rares

D'autres localisations sont possibles mais plus rares, comme le pancréas, diaphragme, reins, seins, rate, orbites (provoquant une exophtalmie), thyroïde et même le thymus se dévoilent avec douleur et troubles physiopathologiques (Bethony et al., 2007)

Tableau 1. Sites d'organes des kystes *Echinococcus granulosus* chez l'homme ( Drolshammer et al., 1973 ; Gloor, 1988)

Organe	Nombre de Cas	Pourcentage des cas(%)
Foie	316	68,8
Poumon	79	17.2
Rein	17	3.7
Rate	15	3.3
Muscule et peau	10	2.2
Cavité abdominale et pelvienne	9	2.0
Médiastin, coeur	5	1.1
Cerveau	4	0.9
Os	3	0.6
Ovaire	1	0.2
Autres organes : peau, œil, moelle épinière, pancréas, vessie, testicule, etc.	–	–

## I.6 Répartition géographique

L'épidémiologie animale, comme l'épidémiologie humaine, a fait de grands progrès ces dernières années.

### I.6.1 Dans le monde

L'échinococcose est endémique dans les principaux pays d'élevage ovin. Elle constitue ainsi un véritable problème de santé publique dans ces pays.

Les zones endémiques sont : Amérique latine, Europe de l'Est, Moyen-Orient, Bassin Méditerranéen, Asie de l'Est et Australie.

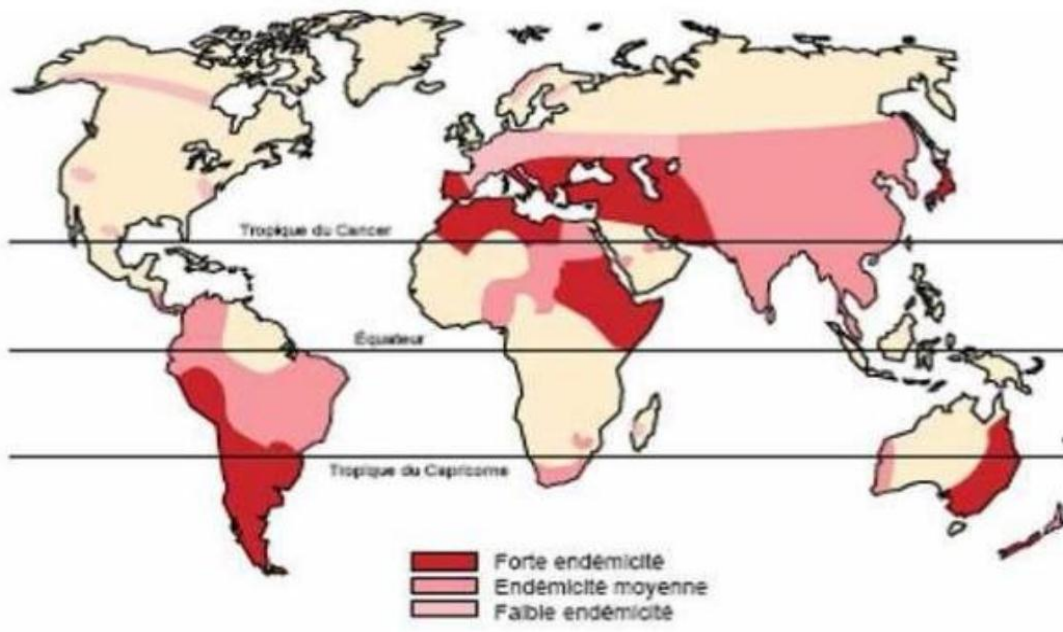
En Afrique du Nord : le Maroc, la Tunisie et l'Algérie sont les pays les plus touchés,

La prévalence était estimée à 1,5% en Tunisie et 2% au Maroc.

En Afrique de l'Est : la prévalence est la plus élevée au Kenya, dans la région de Turkana 6,6 % qui est plus élevée au monde.

En Amérique latine : les pays les plus touchés sont le Brésil, l'Argentine, le Pérou, Uruguay et Chili.

En Europe, les pays riverains de la Méditerranée sont les plus touchés : Espagne, Portugal, Italie et Grèce (**Kayoueche, 2009**).



## I.6.2 Dans l'Algérie

L'Algérie, comme les pays du bassin méditerranéen, est une zone d'endémie (Fig.04), plusieurs études ont été menées sur ce sujet depuis le début du siècle dernier. Les résultats des études préliminaires suggèrent que l'échinococcose dans les zones rurales est nettement dominante (74 %) contre 16,7 % en milieu urbain, où groupe d'âge le plus élevé varie de 0 à 40 ans (Aliane et Atilous, 2017)

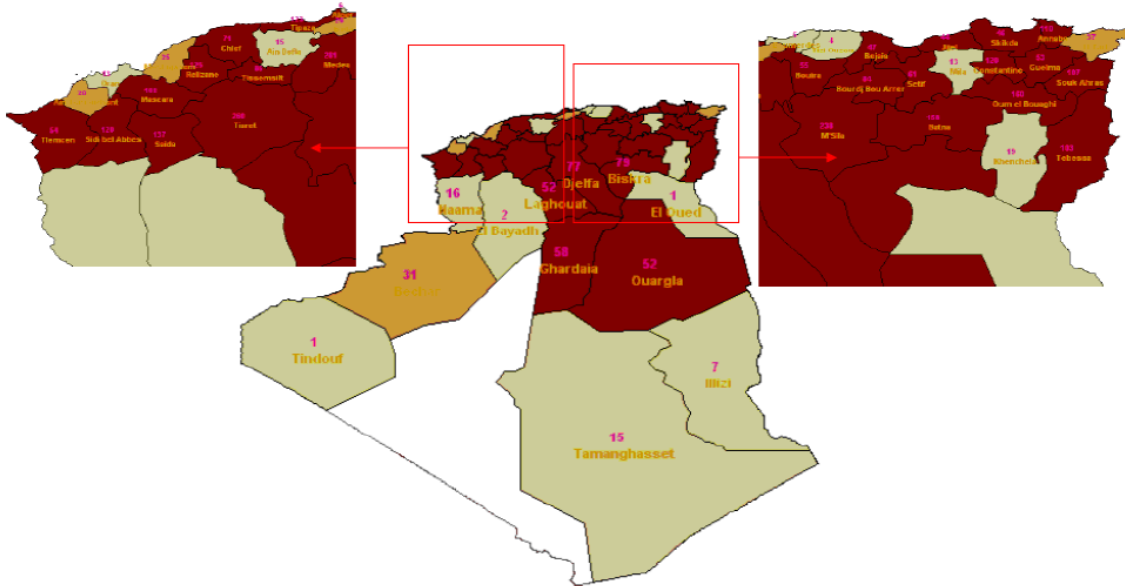


Figure 4. La répartition géographique des cas d'hydatidose dans toutes les wilayas d'Algérie 2000 à 2004 (Kayoueche, 2009).

## I.7 Diagnostique

Le diagnostic d'échinococcose chez les hôtes définitifs, les hôtes intermédiaires et les humains est présenté ci-dessous

## I.7.1 – Chez l'hôte final

Le diagnostic définitif de l'hôte est difficile en raison des similitudes morphologiques entre les Oeufs d'*E. granulosus* et d'autres espèces de ténias.

## I.7.1.1 Chez les animaux vivants

Un diagnostic précis de l'infection à *Echinococcus granulosus* chez les chiens peut faire la différence. Qui joue un rôle très important dans la réalisation efficace du contrôle et de la surveillance de la maladie hydatique. L'analyse de selles peut mettre en évidence les

oncosphères d'échinocoques. Cependant, il n'est pas sûr car ces œufs sont similaires à ceux des autres ténias (**GASSER et al ., 1992**).

Le diagnostic sérologique s'est récemment révélé être un outil puissant dans la détection des chiens infestés par *Echinococcus*, comparée au test à l'arécoline (**GASSER et al ., 1990**)

### I.7.2 – Chez les animaux (hôte intermédiaires)

#### I.7.2.1 Diagnostic clinique

Difficile d'établir un diagnostic clinique car les animaux ne présentent pas habituellement de symptômes. La maladie respiratoire non fébrile, dyspnée, toux sifflante, incapacité à ruminer, cachexie, des troubles présents mais qui ne sont pas spécifiques

(**ECKERT et al ., 2001**).

#### I.7.2.2 Diagnostic post mortem

Intéressant beaucoup plus le vétérinaire, ce diagnostic est facile, du moins lorsque les vésicules ne sont pas altérées. En effet selon **BUSSIERAS et CHERMETTE (1988)**, le diagnostic est plus difficile si les vésicules sont altérées. *L'échinococcose* larvaire des animaux est généralement une découverte d'abattoir (**BUSSIERAS et CHERMETTE, 1988**).

### I.7.3 -Chez l'homme

Deux méthodes sont utilisées pour le diagnostic de l'hydatidose chez l'homme, l'imagerie médicale et les techniques de laboratoire.

#### I.7.3.1 Diagnostic de laboratoire

Il existe plusieurs façons, mais le but de tous les chercheurs est d'utiliser les diagnostics de cette manière plus fiable. La fiabilité du diagnostic dépend également de la localisation de la lésion réel, les Tests de routine utilisés sont (immunofluorescence, hémagglutination indirecte, immunoélectrophorèse).

D'autres utilisent des techniques spécialisées (Elisa, Western Blot, PCR) (**BIAVA et al ., 2001**).

#### I.7.3.2 L'imagerie médicale

C'est l'une des techniques clés utilisées pour diagnostiquer l'hydatidose. quelle que soit la localisation du kyste. Échographie, scanner, imagerie par résonance magnétique ou IRM et la scintigraphie sont les plus couramment utilisés.

L'échographie permet la classification des kystes hydatiques chez l'homme (tableau1) et ceci selon les variations structurales des kystes qui permettra la surveillance du développement de la maladie.

Tableau 2 . Classification des kystes selon Gharbi 1981 et WHO (**KAYOUECHE, 2009**).

Classification (Gharbi, 1981)	Classification standard (WHO/OIE, 2003)	Groupe clinique
-	CL	Groupe I
Type I	Type CE1	Groupe actif : les kystes sont développés et généralement fertiles
Type III	Type CE2	
Type II	Type CE3	Groupe 2 : début de dégénérescence mais contient des protoscolex vivants
Type IV	Type CE4	Groupe 3 : inactive groupe : kyste dégénéré, calcifié partiellement ou totalement calcifiée
Type V	Type CE5	

CL: cystic lesion. CE: cystic echinococcosis

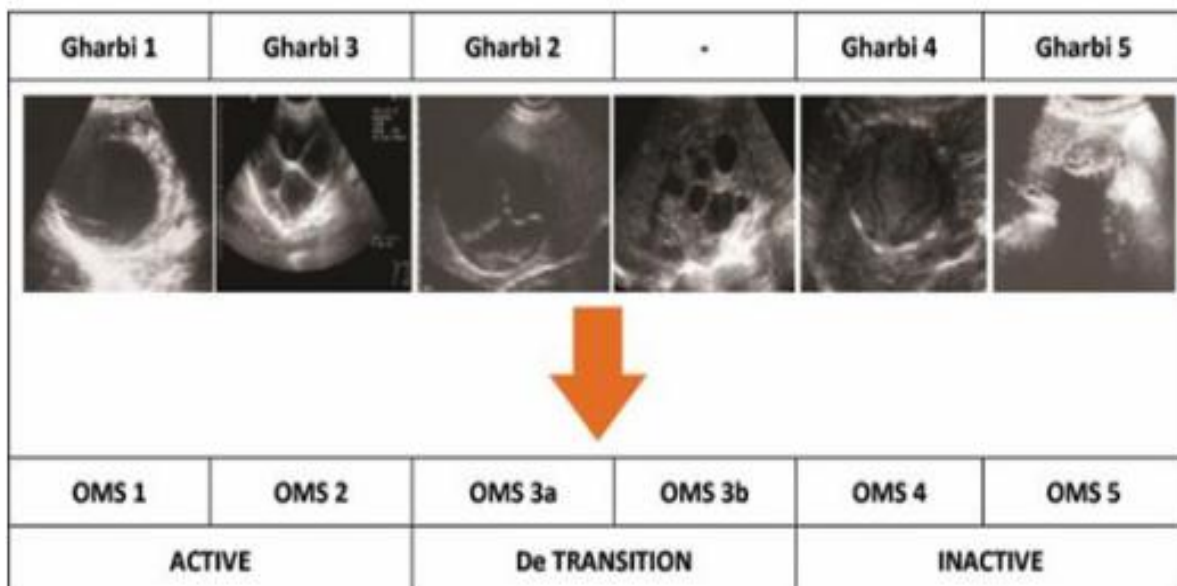


Figure 5 .Classification échographique du kyste hydatique du foie (**Gharbi et OMS , 2003**)

Dans la comparaison de la classification échographique de Gharbi et de celle de l'OMS-IWGE. La CL, en tant que kyste potentiellement parasitaire, ne figurait pas dans la classification

de Gharbi. Le CE3b de l'OMS n'avait pas été explicitement décrit par Gharbi. CE3b pourrait être classé dans le type III, bien que l'article original de Gharbi ne fasse pas de distinction entre les kystes multivésiculés (en nid d'abeille) et les kystes avec des kystes filles dans une matrice solide

### I.8 Impact socio-économique du kyste hydatique

Chez l'homme, les kystes hydatiques sont une cause de morbi-mortalité importante. Partout dans le monde, il est responsable de pertes économiques importantes dans les secteurs de Santé publique et économique (Craig et Larrieu, 2006 ; Saadi et al., 2020).

Le coût estimé du traitement est d'environ 1 700 \$ et 3 200 \$ L'US est utilisé respectivement pour les cas uniques et répétés, ce qui représente une charge financière Important pour le secteur de la santé (Elyagoubi et al ., 1997 ) .

### I.9 Prévention et contrôle

Depuis l'introduction du praziquantel, les programmes de contrôle de l'*échinococcose* se sont appuyés sur le traitement des chiens tous les 45 à 90 jours. En théorie, un tel traitement est bénéfique pour tous Les chiens (Larrieu et al., 2013). Cependant, le contrôle de l'*échinococcose* repose sur un traitement fréquent des chiens avec du praziquantel, et des interventions intensives et obligatoires ont été couronnées de succès depuis plus de 10 ans (OMS/OIE, 2002).

Il faut près de 30 ans pour éradiquer la maladie (Craig et Larrieu, 2006). Dans d'autres régions la où des activités de lutte contre l'*échinococcose* sont menées, l'infrastructure nécessaire de traiter les chiens 8 à 12 fois par an dans les zones endémiques (Larrieu et Zanini, 2012).

La vaccination des hôtes intermédiaires avec le vaccin recombiné EG95 peut être utilisée pour réduire le niveau de propagation d'*E. granulosus* et réduire l'incidence des infections humaines (Bethony et al., 2012). C'est un vaccin basé sur la protéine recombinante EG95 extraite de *kyste d'E. granulosus* En induisant des anticorps spécifiques contre kystes (Torgerson et Heath, 2003 ; Larrieu et al ., 2013). Le vaccin s'est révélé être un Efficace significative chez le mouton assurant une protection quasi complète (96-100%) (Larrieu et al., 2015).

**Chapitre II :**  
**Traitement du kyste**  
**hydatique**

## chapiter II. **Traitement du kyste hydatique**

Le traitement de l'EK dépend du stade de la maladie, de la taille et de la localisation du kyste, ainsi que les complications qui peuvent être associées. Actuellement, il existe plusieurs modalités de traitement utilisées pour la prise en charge clinique de l'EK. Il s'agit de la chirurgie, de la chimiothérapie avec des médicaments de synthèse et de la technique de ponction-aspiration avec injection et ré-aspiration PAIR (**World Health Organization (WHO) (1996)**).

### II.1 **La chirurgie**

Est le traitement qui a le potentiel d'enlever les kystes *d'E. granulosus* et de conduire à une guérison complète (**World Health Organization (WHO) (1996)**).

Elle peut être pratiquée avec succès chez 90% des patients si le kyste n'a pas une localisation risquée ou si la maladie n'est pas trop avancée. Cependant, la chirurgie peut s'avérer impraticable chez les patients présentant kystes à multiples localisations dans plusieurs organes et si les installations chirurgicales sont inadéquates (**Zait et al ., 2014**).



Figure 5.kyste hyadtique extraits churigicalement d'un enfant algérien (**Zait, et al ., 2014**)

#### II.1.1 Indication

La chirurgie est indiquée pour les kystes hépatiques de grande taille avec de multiples kystes filles ; les kystes hépatiques uniques et superficiels qui peuvent se rompre spontanément

ou à la suite d'un traumatisme ; les kystes infectés ; les kystes communiquant avec l'arbre biliaire et/ou exerçant une pression sur les organes vitaux adjacents ; les kystes dans les poumons, le cerveau et les reins, les os et d'autres organes ( **Eckert et al 2001**).

### II.1.2 Contre-indication :

La chirurgie de l'EK est contre-indiquée dans les conditions définies pour les procédures chirurgicales en général, c'est-à-dire :

- pour les patients refusant une intervention chirurgicale
- les patients aux âges extrêmes
- les femmes enceintes,
- les patients souffrant de maladies graves concomitantes (c'est-à-dire de maladies cardiaques, rénales ou hépatiques, de diabète et d'hypertension).
- les patients présentant kystes multiples ou difficiles d'accès
- kystes morts partiellement ou totalement calcifiés, et chez les patients présentant des kystes très petits

## II.2 Chimiothérapie

### II.2.1 Benzimidazole

Les composés benzimidazole-carbamate (BMZ) sont des molécules organiques aromatiques hétérocycliques . Aujourd'hui ils sont largement utilisées en médecine humaine et vétérinaire. Les membres de cette grande famille chimique ont démontré une activité thérapeutique étendue en tant qu'agents antiparasitaires (y compris anthelminthiques), antibactériens, anticancéreux, antifongiques, anti-inflammatoires, anti-VIH, antioxydants, antituberculeux et antidiabétiques (**Eckert et al., 2001**).

Les BMZ sont largement métabolisés chez les mammifères après leur administration. La détection de métabolites dans l'urine et les fèces peut indiquer une faible biodisponibilité, qui est fortement influencée par un certain nombre de facteurs, notamment la formulation, la solubilité et le dosage utilisé.

#### II.2.1.1 Mode d'action

Le mécanisme d'action générique des BMZ repose sur l'interférence avec l'assemblage et le désassemblage de la protéine du cytosquelette, la tubuline, en polymères de microtubules et

l'inhibition subséquente des processus cellulaires médiés par les microtubules, y compris la division cellulaire. Les BMZ interfèrent également avec les mécanismes d'absorption du glucose par le stade larvaire du parasite, ce qui entraîne un épuisement du glycogène et des changements dégénératifs ultérieurs dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique (**Chaudhry, 2015**).

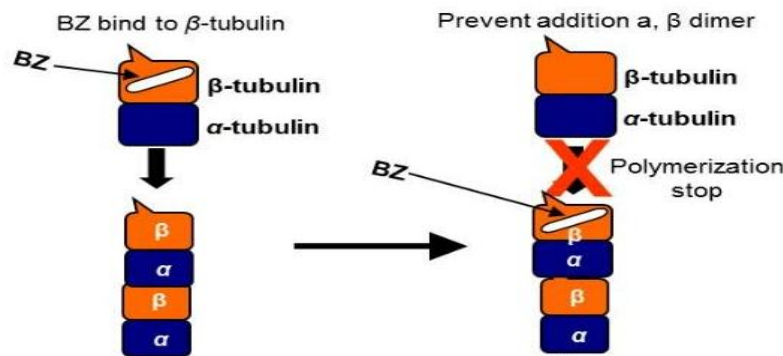


Figure 6. mode d'action des Benzimidazole (**Chaudhry, 2015**)

### II.2.1.2 Traitement avec BMZs

Le traitement par BMZ soit particulièrement adapté au traitement des petits kystes actifs (diamètre < 6 cm), les kystes multivésiculaires, multiseptés et transitionnels répondent mal au BMZ et sont associés à un taux élevé de rechutes (**Brunetti et al, 2010**).

D'autres facteurs connus pour influencer le résultat du traitement sont l'âge du patient (les BMZ sont plus efficaces chez les jeunes que chez les patients plus âgés) et l'organe touché (par exemple, les kystes osseux sont moins sensibles aux BMZ que les kystes hépatiques ou pulmonaires) (**Hemphill et al, 2010**). Parmi les dérivés du BMZ, l'albendazole et le mébendazole sont les seuls médicaments actuellement autorisés pour le traitement de l'EK chez l'homme (**Brunetti et al, 2010**).

### II.2.1.3 Les effets indésirables de BMZ s

Comprennent la neutropénie, la protéinurie, une légère hépatotoxicité (augmentation transitoire des aminotransférases), des troubles gastro-intestinaux et une alopécie transitoire l'embryotoxicité et la tératogénicité qui, cependant, n'ont été observées que chez certains animaux de laboratoire et ceci pendant les premiers stades de la grossesse (**World Health Organization (WHO) (1996)**).

### II.2.2 Praziquantel

Augmente l'absorption de calcium de la membrane cellulaire du protoscolex, ce qui entraîne la paralysie et la mort. Il est utilisé à une dose de 50 mg /Kg pendant une semaine. Comme sa demi-vie est courte, le médicament peut être divisé en 8 à 10 doses. Il est efficace pour les petits kystes avec une membrane lamellaire fine, de moins de 4 cm de diamètre. Il doit être administré quelques heures avant la chirurgie et poursuivi longtemps après l'intervention chirurgicale. Il est inefficace pour les kystes de plus grande taille (**Pensel et al ., 2014**).

L'association d'albendazole et de praziquantel est plus efficace que l'albendazole seul pour le traitement du EK ou pour l'inhibition de la récurrence après la chirurgie ou le PAIR (**Breijo et al ., 2011**).

### II.2.3 Allebandazole

L'albendazole (ABZ) est un dérivé du BMZ à large spectre d'activité, y compris les infections helminthiques et protozoaires. Introduit pour la première fois chez l'homme en 1982, l'ABZ a aujourd'hui remplacé le MBZ comme médicament de choix pour le traitement de l'EK principalement en raison de sa meilleure biodisponibilité, de son efficacité supérieure, de son administration plus facile et de ses effets indésirables moindres (**Davis et al ., 1986 ; Vutova et al ., 1992 ; Franchi et al., 1999**).

En outre, l'ABZ est 40 % moins cher que le MBZ, mais la disponibilité et/ou le coût de l'ABZ continuent de poser problème dans de nombreux pays défavorisés sur le plan socio-économique, et même dans les pays à revenu élevé (**Reuter et al ., 2000**).

#### II.2.3.1 Mode d'action

L'ABZ étant faiblement absorbé dans le tractus gastro-intestinal après administration orale, des doses plus élevées de la molécule mère sont nécessaires pour obtenir des réponses thérapeutiques efficaces au niveau des tissus. Après absorption intestinale, l'ABZ passe dans la circulation sanguine et est transporté vers le foie, où il est largement métabolisé. Le processus est si rapide que les taux plasmatiques de la molécule mère sont généralement indétectables (**Redondo et al ., 1999**). L'ABZ est ensuite oxydé en ABZ sulfoxyde (ABZSO), également connu sous le nom de ricobendazole, le principal métabolite *in vivo* (**Kitzman et al., 2002** ). L'ABZSO peut ensuite être oxydé en ABZ sulfone (ABZSN), un métabolite qui a démontré une activité *in vitro* contre les protoscolexes *d'E. granulosus* et les vésicules. L'administration orale d'ABZ est actuellement recommandée à une dose de 10-15 mg-1-kg-1-jour<sup>1</sup>. L'ABZ étant aujourd'hui considéré comme un médicament relativement sûr, la thérapie continue est préférée.

### II.2.3.2 Avantages : (Dehkordi et al., 2019)

- une réduction de la taille et du nombre de kystes hydatiques.
- la prévention des récurrences
- mort des kystes
- l'absence de nécessité d'une intervention chirurgicale

### II.2.3.3 Les effets indésirables

L'ictère, les céphalées sévères, la toux, l'hémoptysie, l'altération des transaminases sériques, les vertiges, la perte de cheveux et les démangeaisons (Karabulutet al., 2014 ; Li et al., 2013 ; Reuter et al., 2000 )

l'ABZ pour le traitement de diverses infections helminthiques au cours du premier trimestre de la grossesse n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalies congénitales associées à l'exposition au médicament chez les patients en âge pédiatrique, l'ABZ n'a pas fait l'objet d'une évaluation complète chez les enfants de moins de 6 ans (Bradley, Horton, 2001 )

## II.2.4 Mébendazole

Le mébendazole (MBZ) est un anthelminthique à large spectre très efficace, largement utilisé pour le traitement des infections nématodales, cestodales et même protozoaires. Après sa commercialisation en 1970, le MBZ a été le premier agent BMZ à avoir un effet létal sur les métacestodes d'*E. granulosus* chez les patients infectés (Bekhti et al., 1977)

### II.2.4.1 Caractéristique :

Le MBZ étant insoluble dans l'eau, il est peu disponible pour le traitement des infections systémiques telles que l'EK chez l'homme. La petite fraction (1 à 5 %) de MBZ absorbée au niveau intestinal atteint le foie par l'artère hépatique et la veine porte hépatique, où elle est principalement (86 %) métabolisée en 2-amino-5(6)[a-hydroxybenzyl]benzimidazole). Les métabolites secondaires comprennent le 2-amino-5(6)-benzoylbenzimidazole (13 %), le méthyl-5(6) [a-hydroxybenzyl]benzimidazole carbamate (<1 %) le méthyl-5(6)-benzoylbenzimidazole et carbamate (<1 %).

le MBZ exerce principalement un effet inhibiteur, plutôt que curatif, sur la croissance des métacestodes. (Davis et al., 1986 ; Bartoloni et al., 1992 ; Todorov et al., 1992). Le succès du traitement par MBZ est fortement influencé par la taille du kyste et l'organe touché. Ainsi, le traitement par MBZ était plus efficace dans les kystes dont la taille moyenne était  $\leq 5$  cm, alors qu'il était largement infructueux dans les kystes dont la taille moyenne était  $\geq 7$  cm (Doğru et al

., 2005). la régression des kystes a été plus fréquemment observée en localisation pulmonaire (83 %) qu'en localisation hépatique (18 %). l'administration orale de MBZ avec de l'huile d'olive augmente légèrement sa biodisponibilité (**Dawson, Watson ,1985** )

#### II.2.4.2 Effets indésirables.

Des cas d'hépatotoxicité, d'alopécie, de troubles gastro-intestinaux, de thrombocytopénie et de leucopénie sévère ont été rapportés et peuvent nécessiter l'arrêt du traitement prescrit (**Vuitton, 2009**). Ils peuvent également induire des effets embryotoxiques ou tératogènes (**Horton ,1989** )

#### II.2.1 Fenbandazole

Depuis son introduction en 1974, le fenbendazole (FBZ) s'est révélé être un anthelminthique à large spectre utilisé efficacement contre les parasites gastro-intestinaux, y compris les nématodes, les cestodes appartenant au genre *Taenia* et certaines espèces de protozoaires telles que *Giardia*. Le FBZ a été largement utilisé en médecine vétérinaire, mais il n'est pas autorisé pour l'instant à être utilisé chez l'homme.

##### II.2.1.1 Le mécanisme d'action du FBZ

Est le même que celui des autres membres de la famille des BMZ et sa solubilité dans l'eau est très faible, de sorte que l'administration orale du médicament chez les animaux de production entraîne une absorption limitée dans la circulation sanguine. Le FBZ absorbé est métabolisé dans le foie en son dérivé sulfoxyde actif, qui est identique à l'oxfendazole puis en son dérivé sulfone (**Lacey, 1990**).

#### II.2.2 Oxfendazole

L'oxfendazole (OXF) est le métabolite sulfoxyde dérivé du FBZ. Ce composé est beaucoup moins utilisé en médecine vétérinaire que sa molécule mère.

Son utilisation n'a pas été autorisée pour l'homme. Comme cela a également été démontré pour l'ABZ et le FBZ, le traitement à l'OXF n'a pas eu d'effet apparent sur les métacestodes cultivés *in vitro* . L'efficacité chimiothérapeutique de l'OXF a été évaluée chez un certain nombre d'espèces animales de production naturellement infectées par *E. granulosus*. Il est surprenant de constater que bon nombre de ces études *in vivo* se réfèrent à l'effet de l'OXF sur la viabilité des protoscolexes, mais pas à ses effets sur la réduction ou la viabilité des kystes (**Ceballos et al., 2013** ).

### II.2.3 Flubendazole

Intialement développé dans les années 1970, le flubendazole (FLBZ), composé de Le  $\rho$ -fluoro analogue du MBZ, est un anthelminthique synthétique à large spectre largement utilisé en médecine vétérinaire. Le FLBZ est actuellement enregistré en Europe comme anthelminthique chez l'homme pour les nématodes intestinaux.

FLBZ a une faible solubilité et une très faible biodisponibilité, comme l'ont démontré des études sur la biotransformation *in vivo* du FLBZ administré à des espèces animales de production. Ainsi, l'administration intra-ruminale de FLBZ a montré que de faibles concentrations plasmatiques de la molécule mère FLBZ ont été mesurées entre 6 et 48 heures, et que seules des traces de FLBZ hydrolysé ont été détectée (**Moreno et al ., 2004**) . Des recherches ultérieures ont démontré que la biotransformation métabolique du FLBZ réduit (R-FLBZ) dans les fractions subcellulaires microsomales et cytosoliques obtenues à partir du foie de mouton et de la muqueuse duodénale, la majeure partie (~75 %) du R-FLBZ étant synthétisée au niveau hépatique et la fraction restante étant métabolisée au niveau intestinal. (**Mate , et al ., 2010** ).

## II.3 PAIR (ponction, aspiration ,injection, ré-aspiration)

### II.3.1 Principe de technique

Le PAIR comprend :( **WHO-IWGE, 2003a,b**).

- la ponction percutanée des kystes à l'aide d'un guide US
- l'aspiration du liquide du kyste,
- l'injection de protoscolicide pendant 10 à 15 minutes
- la réaspiration du liquide

L'évaluation de la sécurité repose sur les données de plus de 4000 PAIR sur une période de plus de 20 ans. Les kystes CE2 et CE3b traités par PAIR ont tendance à rechuter (**Junghanss et al., 2008**). La communication avec les voies biliaires doit être évaluée en analysant le liquide du kyste à la recherche de bilirubine ou en injectant un produit de contraste dans la cavité du kyste avant l'étape de l'"injection" (**WHO-IWGE, 2003a,b**). Les kystes géants (>10 cm) sont mieux traités avec un drainage continu par cathéter jusqu'à ce que le débit journalier soit inférieur à 10 ml (**Men et al., 2006**).

### II.3.2 Indication

La technique PAIR est une technique mini-invasive utilisée dans le traitement des kystes du foie et d'autres localisations abdominales. (**WHO-IWGE, 2003a, b**). Elle est indiquée pour les patients inopérables et ceux qui refusent la chirurgie, en cas de rechute après la chirurgie ou

d'absence de réponse au BMZ seul. Les meilleurs résultats avec PAIR + BMZ sont obtenus dans les kystes >5 cm CE1 et CE3a, où il peut être le traitement de première intention (**Khuroo et al., 1993**). Chez les femmes enceintes présentant des kystes symptomatiques et chez les enfants âgés de moins de 3 ans, le risque d'infection est plus élevé que chez les hommes. enfants âgés de <3 ans, le risque de BMZ doit être soigneusement évalué (**Ustunsoz et al., 2008**).

### II.3.3 Contre-indication

Le PAIR est contre-indiqué pour les CE2 et CE3b, pour les CE4 et CE5 et pour les kystes pulmonaires. Les fistules biliaires contre-indiquent l'utilisation du protoscolicide.

### II.3.4 Avantages

Le PAIR confirme le diagnostic et élimine le matériel parasitaire. Il s'agit d'une méthode .Elle est peu invasive, moins risquée et généralement moins coûteuse que la chirurgie (**Smego et al., 2003**).

### II.3.5 Risques

Les risques comprennent ceux associés à tout TP hépatique, à la fistule biliaire après décompression intrakystique, cholangite sclérosante si l'agent scolicide atteint les vaisseaux biliaires, persistance de l'exocet, la persistance de vésicules filles exotiques, réactions anaphylactiques et *échinococcose* secondaire. Les complications spécifiques ne sont pas plus fréquentes après PAIR qu'après une intervention chirurgicale (**Ustunsoz et al ., 1999**).

## II.4 Composés synthétiques

Ces composés ont été spécifiquement évalués pour leur activité scolicide et leur utilisation potentielle pour être injectés dans les kystes lors d'une intervention chirurgicale ou d'une prise en charge percutanée.

Le cétrimide dont l'un des composants actifs est le bromure de cétrimonium ; glucose à 50 %, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, monensine, nitrite et peroxy-nitrite, povidone-iodée , taurolidine , arsénite de sodium et fluorure ont été testés sur les protoscolecocytes *E. granulosus in vitro*.

L'effet de 50 % de glucose sur les protoscolecocytes était prometteur bien que les effets néfastes de fortes concentrations de glucose sur les cellules hôtes doivent être évalués de manière plus approfondie (**Hosseini et al. ,2016**)

#### II.4.1.1 Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et la povidone iodée

ont montré une activité scolicide *in vitro* à 4% et 10%, respectivement (**Adaset al .,2009 ; Durgun et al. ,2011** ) mais ont été plus fréquemment utilisés en périopératoire pour couvrir la

zone interventionnelle périkystique avec des patchs imbibés de solutions diluées de l'un de ces composés..En raison de leur toxicité, l'utilisation intra-kystique de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et de povidone iodée n'a été réalisée que dans de très rares cas et son utilisation générale pour les interventions peropératoires ne peut être recommandé (**Motaş et al ., 2011 ;Kumar et al. , 2013** ).

#### II.4.2 Cetrimide et le gluconate de chlorhexidine

Ces sont scolicides après injection intracystale. les deux composés ont été efficaces à 100% à une faible concentration (0,04 % à 0,1 %) et après un temps de d'exposition de (1 à 5 min) contre les protoscoléxes à l'intérieur des kystes traités.

#### II.4.3 Le gluconate de chlorhexidine seul

Ce produit a également été utilisé chez des patients, il a montré une activité de 100 % contre les protoscoléxes après l'injection intra-cyste d'une solution de 0,04 % pendant 5 minutes, sans effets secondaires signalés

### II.5 Stratégie de surveillance et d'attendre

Les patients présentant des kystes asymptomatiques, de petites tailles, ou des kystes de type IV et V selon Gharbi et/ou WGO, peuvent être suivis ; sans aucun traitement.

Si les kystes se développent rapidement ou deviennent symptomatiques, un traitement optimal peut être administré (**Ormeçi, N. 2014**).

Tableau 3.Modalités de traitement stratifiées en fonction du stade du kyste (**Brunetti et al ., 2010**)

Classification de l'OMS	Pratique suggérée
CE1	Allbendazole seul si < 5 cm PAIR+allbendazole si > 5 cm
CE2	Chirurgie + allbendazole Ou Non –PAIR PT +Allebendazole
CE3a	Allbendazole seul si < 5 cm PAIR+allbendazole si > 5 cm
CE3b	Chirurgie + allbendazole Ou Non –PAIR PT +Allebendazole

CE4 et CE5	surveiller et attendre
------------	------------------------

# **Chapitre III:**

## **Progrès pharmacologiques**

## chapiter III. Progrès pharmacologiques

Les agents scolicides courants comme, la solution saline hypertonique, le nitrate d'Ag, le cétrimide et l'éthanol, qui sont utilisés pour inactiver le contenu des kystes, présentent différents effets secondaires dangereux tels que la colangite sclérosée (fibrose des voies biliaires), la nécrose hépatique et la méthémoglobinémie (**Velasco-Tirado et al .,2018 ; Junghanss et al .,2008**).

Par conséquent, le développement de nouveaux agents scolicides ayant peu d'effets secondaires et plus d'efficacité est un besoin urgent pour les chirurgiens (**Rajabi, 2009**)

### III.1 Antiobiotique /antivirale

Différents composés antiviraux et antibiotiques ont été testés contre *l'EC*

#### III.1.1 L'isoprinosine, un antiviral, et la rifampicine, un antibiotique,

Ils ont également été testés contre *l'EK*. Tous deux ont été administrés par voie orale à des souris après, 3 et 10 mois d'infection, respectivement. La rifampicine n'a montré aucun effet contre une infection établie de *l'EK* (**Kammerer WS, Perez-Esandi MV,1975** ) tandis que l'isoprinosine, à différentes doses et pendant la durée du traitement, a entraîné une diminution de 80 à 90 % du poids moyen des kystes et des alterations microscopiques de la membrane germinale des kystes et des protoscolices chez les animaux traités par rapport aux souris non traitées.

#### III.1.2 La monensine, les dérivés du monoxyde d'azote, la taurolidine, l'arsénite de sodium et le fluorure

La monensine un antibiotique polyéther isolé chez *Streptomyces cinnamomensis*. Des études ont montré un effet scolicide de la La monensine et l'arsénite de sodium ; après des temps d'incubation *in vitro* prolongés (12 h), mais l'activité de ces composés aux périodes de temps (min) habituellement employées pour le traitement scolicide (intra-cystes) n'a pas été rapportée (**Rogan ,1986 ;Xing et al .,2016** ) .

Les dérivés du monoxyde d'azote : vue le role important du monoxyde d'azote dans la réponse immunitaire antihydatique, les nitrites et les peroxy-nitrites ont montré une efficacité sur les kystes d'*Echinococcus granulosus* (**Zeghir-Bouteldja et al., 2009**).

La taurolidine ; [bis-(1,1-dioxoperhydro-1,2,4-thiadiazinyl-4)-méthane], un dérivé de l'acide aminé taurine, est un agent antimicrobien qui présente un large spectre d'activité antimicrobienne contre les bactéries et les champignons (**Torres-Viera et al., 2000**) . La taurolidine a également

été testée *in vivo* immédiatement après l'inoculation intrapéritonéale de souris avec des protoscolexes, montrant une activité scolicide de 100 % après une dose intraveineuse ou intrapéritonéale unique de 400 mg/kg-1 (Aydin et al., 2012).

Il est intéressant de noter que la taurolidine a montré une activité scolicide potentielle *in vivo* à la même dose chez des souris traitées 3 mois après l'infection, période au cours de laquelle la taurolidine peut être utilisée pour le traitement de l'infection, un mois après l'infection, période au cours de laquelle les kystes récupérés étaient tous stériles, sans effets indésirables.

Néanmoins, la taurolidine n'a pas montré d'activité contre le métacestode en plus de son effet scolicide (Aydin et al., 2012)

### III.2 Les antidiabétiques

Les antidiabétiques : Metformin et glibenclamide ont été testé sur le model expérimental d'*échinococose* murine (Loos et al., 2017 a et 2017b). Les résultats ont montré que l'activité de la glibenclamide *in vitro* sur les protoscolexes et les métacestodes est une dose dépendante. En outre, il a été démontré que le Glb associé à la concentration minimale efficace de sulfoxyde d'albendazole (ABZSO) avait un effet plus important sur les métacestodes que chaque médicament seul. De même, une réduction du poids des kystes a été observée après l'administration orale de Glb à des souris infectées (5 mg/kg de poids corporel administrés quotidiennement pendant une période de 8 semaines). Cependant, contrairement aux essais *in vitro*, aucune différence d'efficacité n'a été constatée entre le traitement combiné Glb + albendazole (ABZ) et le Glb en monothérapie. Leurs résultats ont également révélé une dépolarisation de la membrane mitochondriale et une augmentation des niveaux de Ca<sup>2+</sup> intracellulaires chez les protoscolexes traités au Glb (Loos et al., 2017 a).

En parallèle, La metformine a montré des effets antihydatique *in vitro* significatifs dose et temps dépendant sur les protoscolexes et les métacestodes cultivés. Notamment, la combinaison de Met et de la concentration minimale efficace d'ABZSO a eu un effet synergique après les jours 3 et 12 sur les métacestodes et les protoscolexes, respectivement. L'administration orale de Met (50 mg/kg/jour) à des souris infectées par *E. granulosus* a été très efficace pour réduire le poids et le nombre de kystes parasitaires, mais son association avec la dose minimale recommandée d'ABZ (5 mg/kg/jour) a été encore plus efficace. En plus, l'accumulation intracystique de Met était plus élevée chez les animaux traités avec les deux médicaments que chez ceux ayant reçu du Met seul (Loos et al., 2017 b).

Récemment, Amahong et al., 2021 ont montré une nouvelle cible thérapeutique au niveau du métabolisme glucidique du parasite : transporteur du Glucose 1, qui est responsable du transport

transmembranaire du Glucose ainsi que la viabilité des protoscolexes. Ils ont travaillé sur un inhibiteur sélectif de la GLUT1 qui est le WZB 117 et qui a inhibé la consommation du glucose conduisant ainsi à l'inhibition du métacestode *in vitro* et *in vivo*

### III.3 Produits naturels

Des composés naturels comme **le thymol, le menthol et des extraits de plantes** (huile essentielle de *Trachyspermum ammi L.*, huiles essentielles de *Zataria multiflora* et *Origanum vulgare*, huile essentielle de *Salvia officinalis*, huile essentielle de *Mentha spp.* huile essentielle de *Rosmarinus officinalis*, extrait de méthanol ou de chloroforme d'*Allium sativum*, extrait aqueux de *Berberis vulgaris*, *Cnidium monnieri osthole*, extraits hydroalcooliques de *Corylus spp.* et *Curcubita spp.* *Curcuma longa*, extrait d'éthanol, *Mallotus philippinensis*, extrait de méthanol de fruits, *Nigella sativa* , extraits hydro-alcooliques de *Corylus spp.* de *Mallotus philippinensis*, huile essentielle de *Nigella sativa*, extrait aqueux de feuilles d'*Olea europaea*, chitosan extrait de *Penicillium*, *Penicillium aculeatum* en particules d'argent, *Pestalotiopsis spp.*, extrait d'acétate d'éthyle, extrait méthanolique de fruits de *Pistacia atlantica*, extrait aqueux de pelures de *Punica granatum* , extrait éthanolique de racine de *Salvadora persica*, extrait méthanolique de fruit de *Sambucus ebulus* extrait méthanolique, feuilles de *Satureja khuzestanica* extrait hydroalcoolique, *Trametes robiniophila Murr* et *Zingiber officinale*) ont des effets protoscolexes *in vitro* ou *in vivo*, dans différentes administrations telles que l'administration telles que orale ou par voie intragastrique (**Siles-Lucas et al.,2018** )

### III.4 L'utilisation des nanoparticules

Les nanotechnologies portent sur la conception de particules, d'outils et de dispositifs d'une taille comprise entre 1 et 100 nm, dotés de fonctions spécifiques aux niveau cellulaire, atomique et moléculaire (**Silva ,2003 ; Jamkhande et al.,2019** ).

La nanomédecine est un domaine relativement nouveau mais en plein développement qui peut potentiellement avoir un impact majeur sur la santé humaine en combinant des techniques et des méthodes basées sur les nanotechnologies avec les sciences biomédicales et pharmaceutiques. (**Morigi et al.,2012; Ventola,2017; Andraos et al.,2021; Wei et al .,2021; Zhang et al .,2020**)

L'utilisation des nanoparticules à ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques pour des agents qui ne peuvent pas être utilisés efficacement sous forme de médicaments traditionnels en raison de leur faible biodisponibilité et de leur instabilité (**Emerich , 2005**)

### III.4.1 Les nanoparticules métalliques

#### III.4.1.1 Nanoparticule d'argent (Ag Nps)

Les nanoparticules d'argent synthétisées (AgNps) ont été présentées comme les plus efficaces en raison de leur grande capacité en contact direct avec leur environnement et de leur efficacité antimicrobienne acceptable contre les parasites

**Selon Rahimi et al. (2015)**, différentes nanoparticules d'argent ont été utilisées à différentes concentrations (0,025, 0,05, 0,1 et 0,15 mg/ml) et la concentration de 0,15 mg/ml après 20 et 10 minutes d'exposition respectivement. La concentration de 0,15 mg/ml après 2 heures d'exposition a montré une activité de 90 % contre les protoscolexes.

#### III.4.1.2 Nanoparticule de cuivre (CuNPs)

L'activité scolicide la plus élevée des nanoparticules de cuivre est rapportée à une concentration de 750 mg/ml *in vitro* et les nanoparticules de cuivre ont tué 73,3 % des protoscolexes après 60 minutes de traitement (**Ezzatkah et al., 2021**).

#### III.4.1.3 Les nanoparticules d'argent-cuivre

Les nanoparticules d'argent-cuivre ont un effet potentiel sur la vitalité des protoscolexes par rapport à l'ABZ. Même la concentration la plus faible de 50 mg/ml a eu un effet significatif. Le taux de mortalité était de 100 % à la concentration de 500 mg/ml de nanoparticules (**Aljanabi et al., 2021**).

#### III.4.1.4 Nanoparticule de sélénium (SeNPs)

**Selon Mahmoudvand et al. (2014)** ont évalué l'efficacité scolicide des nanoparticules de sélénium (SeNPs) préparées à partir de l'espèce *Bacillus Msh-1*. Ils ont montré une activité scolicide à différentes concentrations, en particulier à 250 et 500 µg/ml, après 20 et 10 minutes d'exposition, respectivement.

Dans une autre étude menée par **Norouzi et al. (2020)**, l'activité scolicide de l'argent (Ag), du silinium (Si), du cuivre (Cu), fer (Fe) et de zinc (Zn) a été comparée. Les résultats ont révélé que les Ag-NPs avaient l'effet protoscolicide le plus fort (80 %) à 1 mg/ml après 1 heure de traitement. En outre, les Si-NPs à une concentration de 1mg/ml, les Cu-NPs à une concentration de 0,5mg/ml, les Fe-NPs à une concentration de 1 mg/ml et le Zn-NPs à une concentration de 1 mg/ml ont eu des effets scolicides de 52,33, 41, 28 et 15,67 %, respectivement, après une heure d'exposition *in vitro*.

#### III.4.1.5 Nanoparticule d'or

**Napooni et al. (2019)** ont constaté que les nanoparticules d'or possédaient l'effet scolicide le plus fort à une concentration de 4000 µg/ml après 1 heure de traitement.

**Selon Barabadi et al. (2017)**, les nanoparticules d'or, formées par un procédé écologique en utilisant *Penicillium culeatum*, ont montré une puissante activité scolicide. Différentes concentrations (0,05, 0,10, 0,20 et 0,30 mg/ml) ont été utilisées pendant 10, 30, 60 et 120 minutes et. La variation entre les effets scolicides était statistiquement significative à différentes concentrations et à différents intervalles de temps.

Les nanoparticules d'or ont tué efficacement les protoscolexes à une concentration de 1mg/ml après 60 minutes (**Malekifard, 2017**).

#### III.4.2 Les nanoparticules d'oxyde métallique

##### III.4.2.1 Les nanoparticules de dioxyde de zirconium

**Ibrahim et al. (2020)** ont évalué des nanoparticules de dioxyde de zirconium à des concentrations de 1000, 2000 et 4000 µg/ml. Après 1 heure d'incubation, elles ont endommagé 49,6, 52,7 et 53,1 % des protoscolexes.

##### III.4.2.2 Les nanoparticule de dioxyde de cérium

Le dioxyde de cérium et *Holothuria leucospilota* ont également révélés une activité scolicide efficace lorsqu'ils sont utilisés séparément ou en combinaison. Des études ont montré que l'extrait de *H. leucospilota* avait un effet scolicide de 70 % à une concentration de 20 mg/ml après 1 heure d'exposition, suivi de la combinaison (63%) à une concentration de 15 mg/ml après le même temps (**Aryamand et al., 2019**).

##### III.4.2.3 Les nanoparticules de dioxyde de titane

**Navvabi et al. (2019)** ont indiqué l'effet scolicide *in vitro* était de 84 % lorsque l'extrait de gonade d'oursin était utilisé en combinaison avec du dioxyde de titane à une concentration de 15 µg/ml pendant 60 minutes. En outre, Lorsque l'extrait de gonade et les nanoparticules de dioxyde de titane ont été administrés par voie orale à des souris infectées pendant trois mois; des réductions significatives de la taille, du volume et du nombre des kystes hydatiques ont été observées.

#### III.4.3 Nanopolymères

Les diverses propriétés des nanoparticules de chitosane (Ch NPs), notamment la non-toxicité, la solubilité dans l'eau, la stabilité, la simplicité de préparation, le respect de

l'environnement et l'activité antimicrobienne, en ont fait des composés remarquables et efficaces dans le domaine de la médecine.

#### III.4.3.1 Nanoparticules de chitosane contenant de la curcumine (Ch-Cu NPs)

Les effets protoscolicides *in vitro* des nanoparticules de chitosane-curcumine (Ch-Cu NPs) à différentes concentrations de 0,25, 0,05, 1, 2 et 4 mg/mL ont été évalués pendant 5, 10, 20, 30 et 60 min. Les résultats ont montré que le taux de mortalité le plus élevé (68 %) des protoscolexes a été observé après une exposition aux NP de Ch-Cu à une concentration de 4 000 µg/mL pendant 60 minutes, tandis qu'au microscope électronique à balayage, la longueur et la largeur des protoscolexes ont été significativement réduites par rapport au groupe témoin. et on suggéré que des nanoparticules de chitosane contenant de la curcumine (Ch-Cu NPs) pourraient être considérées comme un médicament antiprotoscolex qui a montré une bonne efficacité contre *E granulosus* (Napooni et al., 2019)

#### III.4.4 Les nanoparticules chargée à des médicaments

##### III.4.4.1 ABZ avec CuNPs

La mortalité maximale est rapportée lorsque les nanoparticules de cuivre sont administrées en même temps que l'ABZ à une concentration de 750 mg/ml. Respectivement pour un temps d'exposition de 10 minutes (Ezzatkah et al., 2021).

##### III.4.4.2 ABZ avec AgNPs

Nassef et al. (2019) ont rapporté que les nanoparticules d'argent chargées d'ABZ présentaient l'activité la plus élevée par rapport aux nanoparticules d'argent et à l'ABZ seul. Dans un model expérimental *in vivo*; une diminution marquée du poids du kyste et de la taille du granulome ont été observés après le traitement par les nanoparticules d'argent chargées d'albendazole.

##### III.4.4.3 Effets de l'AmB, Ag-NPs

Une autre étude sur L'amphotericin B (Fungizone, AmB) qui a été utilisé ce médicament ; a montré que l'AmB, Ag-NPs était moins efficace contre les protoscolexes et n'éliminait que 71,6 % des protoscolexes en une heure à une concentration de 4 mg/ml, alors que la solution saline hypertonique (20 %) éliminait 100 % des protoscolexes en 10 minutes. (Lashkarizadeh et al.2015).

#### III.4.4.4 Nanoparticules de chitosane-praziquantel et albendazole

**Torabi et al. (2018)** ont examiné les effets protoscolicides, prophylactiques et thérapeutiques de ChPZQ et ChABZ. Pour évaluer les effets protoscolicides *in vitro* de ces composés, des microkystes ont été exposés (pendant 16 jours) à des concentrations de 1, 5 et 10 µg/mL de chitosan-praziquantel (ChPZQ) et -albendazole (ChABZ) ; puis, il a été observé que le meilleur effet pendant cette période était lié à l'utilisation de ces deux composés ensemble (aux concentrations 5 et 10) lorsqu'aucun microkyste n'a été observé pendant 10 jours après l'incubation.

La ChPZQ a donné de meilleurs résultats que la ChABZ. Afin d'évaluer les effets thérapeutiques et prophylactiques de ces composés, le nombre et le poids des kystes en contact avec les composés ci-dessus ont été évalués. Pour évaluer l'effet prophylactique de ces composés, une diminution significative du nombre et du poids des kystes dans le groupe recevant les deux composés a été observée par rapport au groupe témoin ne recevant aucun médicament. Cependant, lors de l'évaluation de l'effet thérapeutique, une différence significative a été observée dans le nombre de kystes dans le groupe recevant les nanoparticules ChABZ et ChPZQ ensemble par rapport au groupe témoin ; mais aucune diminution significative n'a été observée dans le poids des kystes par rapport au groupe témoin. Chez les souris recevant les deux combinaisons, les GL et LL étaient séparés.

De plus, dans une autre étude menée par **Torabi et al.,2018** la ChPZQ a montré une plus grande stabilité que la ChABZ, ce qui pourrait être dû à sa meilleure performance (**Webster et al .,2011**)

#### III.4.4.5 NPs de PLGA-PEG chargées de sulfoxyde d'albendazole

Jusqu'à présent, les particules nanopolymériques ; composées de poly (acide lactique)/poly (acide lactique-co-glycolique)(PLA/PLGA) et d'un copolymère à blocs PEG en tant que nanoparticules à longue circulation ; s'avèrent être les nanocarriers les plus efficaces pour l'administration prolongée de médicaments (**Bakhtiar et al., 2019**).

**En 2016, Naseri et al.** Ont étudié les effets protoscolicides et l'activité apoptotique des PLGA-PEG chargés de sulfoxyde d'albendazole (PLGA-PEG chargés d'ABZ). Dans cette étude, des concentrations de 50, 100, 150 et 200 µg/mL de ces composés ont été exposées à une concentration spécifique de liquide de kyste hydatique pendant 5 à 60 min. Pour évaluer les effets protoscolicides, il a été observé qu'à des concentrations de 150 et 200 µg/mL, le nanomédicament (à tous les moments de l'expérience) avait des effets protoscolicides de 100 %,

tandis qu'à une concentration de 200 µg/mL, l'albendazole à 30 min avait un effet de 100 %. Les protoscolecques traités avec le PLGA-PEG chargé d'ABZ ont montré un rétrécissement de la surface, une apparence désorientée et une caractéristique perturbée due à la mort cellulaire programmée. Les deux composés avaient une intensité apoptotique, mais aucune différence significative n'a été observée dans l'activité des deux composés (**Naseri et al., 2016** )

Dans une étude récente ; **Darvishi et al. (2020)** ont travaillé sur les effets des NPs de chitosan (CS)-PLGA chargées d'ABZ-sulfoxyde (SO) et synthétisées par nanopréciipitation. Après leur administration par voie orale à des souris malade; et à une dose de 10 mg/kg/jour pendant 45 jours, ils ont montré un effet thérapeutique significatif sur le poids et le volume des kystes par rapport au groupe témoin, ce qui indique que les NPs de CS-PLGA chargées d'ABZ-SO pourraient améliorer les effets thérapeutiques de l'ABZ-SO dans le traitement de l'EK.

#### III.4.4.6 NPs mPEG-PCL chargées de flubendazole

**En 2018**, des études sur les effets protoscolicides des NPs mPEG-PCL chargées de flubendazole ont été menées par **Farhadi et al.2018** ; L'étude *in vitro* a montré que, pour une durée d'exposition de 27 jours, 10 µg/mL de ces nanoparticules étaient capables de tuer tous les protoscolecques au 15ème jour. Les études *in vivo* ont également montré que le nombre de kystes était significativement inférieur à celui du groupe témoin, mais la différence entre le nombre de kystes dans le groupe recevant du flobendazole libre et le groupe ayant reçu des nanoparticules n'était pas significative. Le poids des kystes dans le groupe recevant des nanoparticules était beaucoup plus faible que dans les autres groupes ; les kystes ont subi de nombreux changements et la couche germinale a subi des changements ultrastructuraux marqués (**Farhadi et al.,2018**)

Enfin, la majorité des travaux ont démontré que les nanoparticules les plus utilisées pour le traitement du kyste hydatique étaient les nanoparticules métalliques et les nanoparticules d'oxyde métallique, suivies par les nanoparticules polymériques. Nous avons constaté que les médicaments les plus compatibles avec les nanoparticules étaient l'albendazole, suivi du praziquantel et du flubendazole, ce qui indique une meilleure compréhension des effets synergiques des nanoparticules et des médicaments antiparasitaires actuels pour le traitement des kystes hydatiques. (**Albalawi et al., 2020** ).

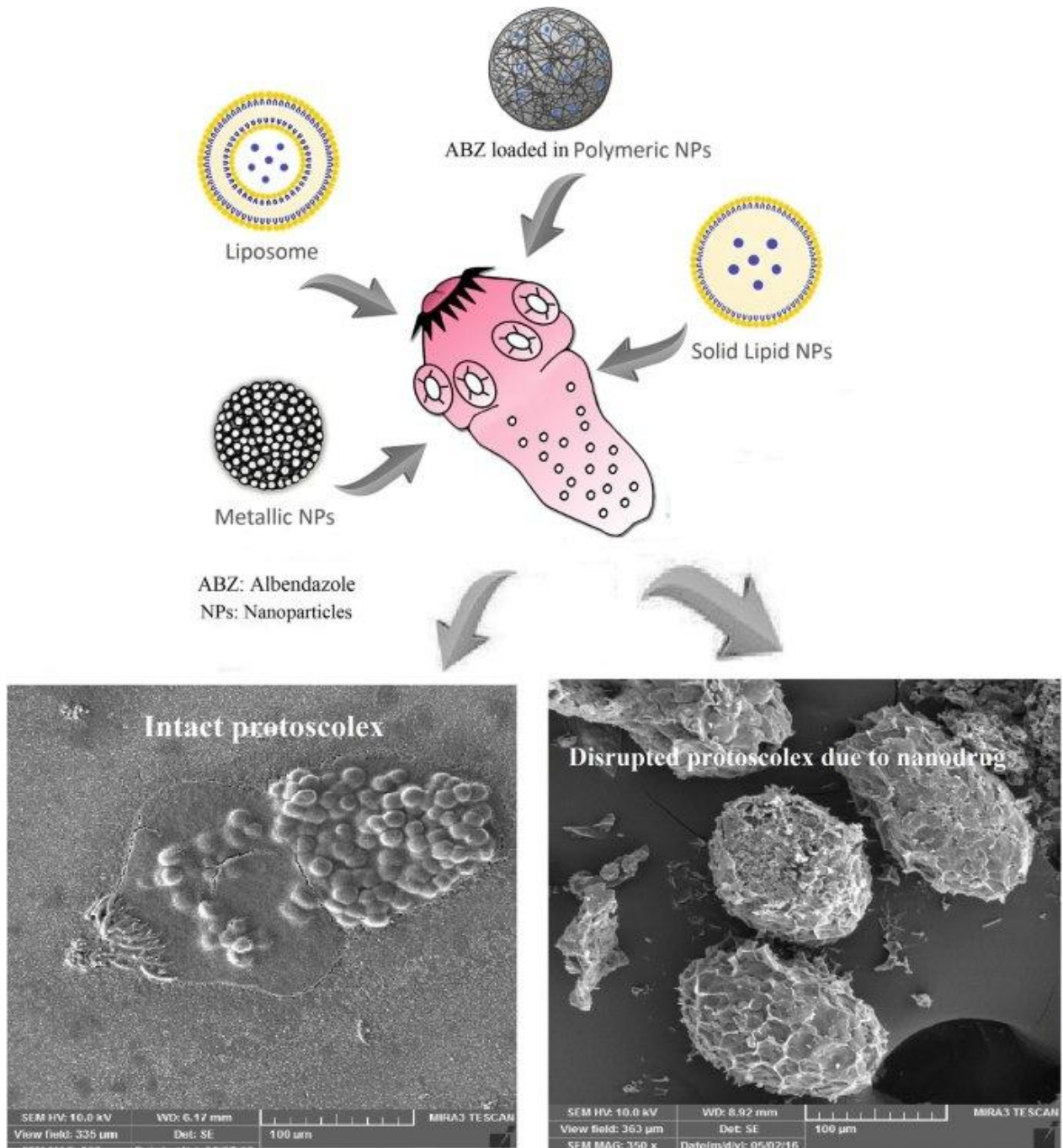


Figure 7. Schéma des propriétés protoscolicidaires de divers nanomatériaux, y compris les nanoparticules (NPs) lipidiques solides, métalliques, les liposomes, polymères, et NP chargé d'albendazole.

### III.5 Approche *in silico*

L'approche *in silico*, utilise les informations de la base de données génomiques d'*Echinococcus* afin de rechercher des cibles appropriées pour les composés avec un mode d'action connu (Hemphill et al., 2007).

**Mathis et al. (2005)** ont utilisé les informations génomiques pour définir une cible médicamenteuse chez *Echinococcus in silico*, ils ont été les premiers à utiliser une approche in silico basée sur les séquences. Pour l'exploration de médicaments dont le mode d'action a été bien étudié au niveau moléculaire et dont la cible correspondante était précisément définie. Cependant, une telle approche nécessite la disponibilité d'informations complètes sur la séquence du génome des espèces *Echinococcus*.

### III.5.1 Docking moléculaire

Au cours des dernières décennies, le criblage virtuel basé sur les protéines a été largement utilisée et a été facilité par les quantités croissantes d'information sur la structure des protéines dans le PDB (**Hemphil et al., 2007**).

Peu de travaux ont été réalisés sur les interactions moléculaires des médicaments avec le parasite *Echinococcus granulosus*. Cependant, le travail de **Liu et al., 2020** qui ont identifié la glycogène phosphorylase comme une cible médicamenteuse potentielle pour des aminoalcools dont le MEF (Mefloquine). Ce dernier qui est utilisé pour le traitement du paludisme et la schistosomiase, a récemment été signalé comme étant efficace contre *Echinococcus spp* (**Liu et al., 2015**). Les deux gènes codant la glycogène phosphorylase chez *Echinococcus granulosus* sont EgGp1 et EgGp2 (Figure 07) (**Liu et al., 2020**).

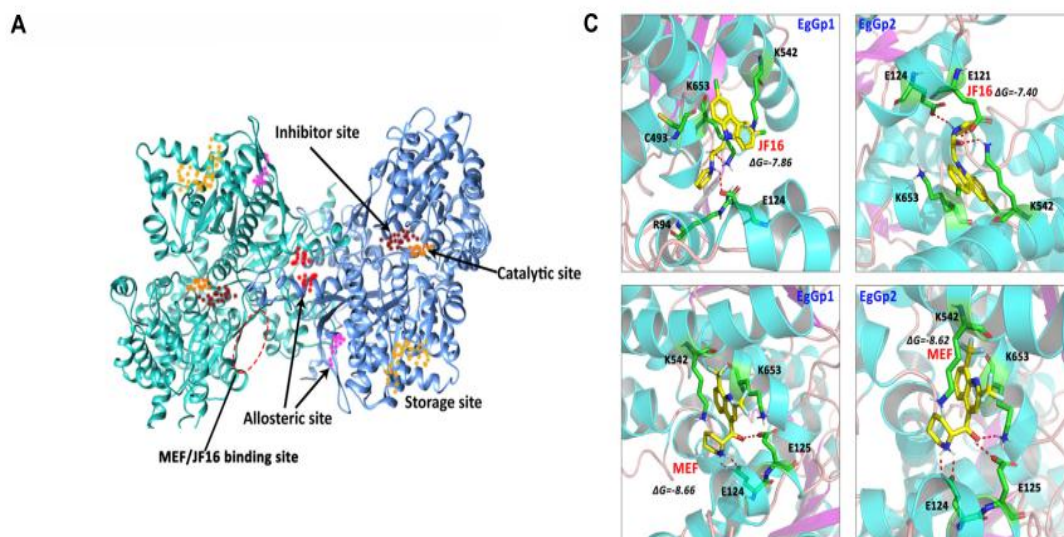


Figure 8. Structure prédite et alignements de séquences de l'EgGps (**Liu et al., 2020**)

### III.6 Méthodes d'évaluation des médicaments anti-hydatiques

Les études de chimiothérapie *in vitro* sur l'*EC* ont surtout, mais pas exclusivement, été réalisées sur des protoscolexes, car ceux-ci sont facilement obtenus à partir des kystes d'un animal infecté. Le métabolisme, et donc la sensibilité aux médicaments, des protoscolexes *d'E. granulosus* peut cependant être différent de celui des tissus au stade métacestode. Par exemple, le praziquantel est très actif contre les ténias adultes et contre les protoscolexes, mais n'a qu'une efficacité limitée contre les métacestodes. Inversement, l'albendazole est moins actif contre les protoscolexes, mais est nettement plus contre les métacestodes (**Taylor et al. ,1980**)

Des couches structurellement différentes et des types cellulaires différents ont été décrits par microscopie électronique. En particulier, l'ultrastructure de la membrane germinale des kystes hydatiques *d'E. granulosus* a été étudiée par **Lascano, Coltorti & Varela Diaz (1975)**.

#### III.6.1 Culture *in vitro* de cellules germinales

Des cultures de cellules primaires ont été obtenues à partir de kystes hydatiques selon la méthode décrite par **Albani et al (2010)**. Après 24 heures d'établissement de la culture cellulaire primaire, les cellules non adhérentes ont été éliminées, ne laissant que des cellules adhérentes. Les cultures ont été fractionnées tous les 7 jours pendant un mois maximum en utilisant de la trypsine à 0,25 % à une dilution de 1:2 dans des plaques et des flacons à 12 puits (25 cm<sup>2</sup>) comme décrit par Freshney (2005). Et effectué la caractérisation morphologique. Après un mois, certaines cultures ont été maintenues indivises jusqu'à 4 mois pour étudier l'agrégation cellulaire (Figure 08)

Cette procédure expérimentale a été effectuée régulièrement, obtenant toujours des types de cellules proliférantes. Milieu additionné de 10 % de sérum bovin fœtal (FBS), 10 % de glucides et 10 % de liquide hydatique (filtré et conservé à -20 °C), agent réducteur ( $5 \times 10^{-5}$  M 2-mercaptoéthanol et 100 M cystéine), 2 l-glutamine mM (Bio-Rad, USA), glucose 4 mg ml<sup>-1</sup> (Sigma, USA), pyruvate de sodium 1 mM (Sigma, USA), antibiotiques (pénicilline, streptomycine et gentamicine 100 g ml<sup>-1</sup>) et oxygène atmosphérique conditions. Dans tous les cas, le pH final du milieu était de 7,5 et le milieu était changé deux fois par semaine.

Observer et photographier périodiquement les cultures cellulaires à l'aide d'un microscope inversé. La coloration DAPI a été utilisée pour visualiser les noyaux. La viabilité cellulaire a été évaluée à l'aide du test d'exclusion du bleu trypan (**Redondo et al., 2007**).

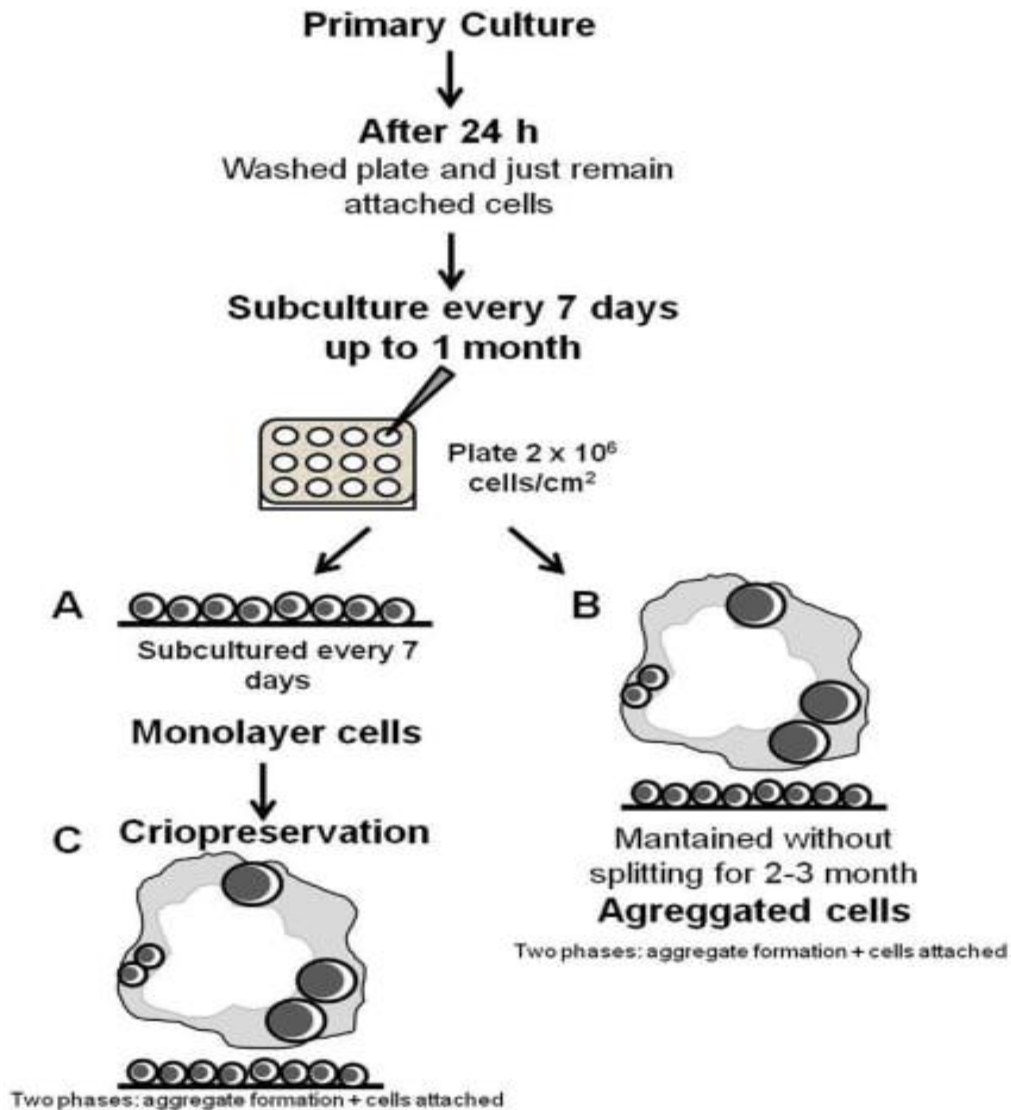


Figure 9. Organigramme résumant les systèmes de culture in vitro de cellules germinales pour *Echinococcus granulosus*. ( Albani et al., 2013 )

### III.6.2 Culture des protoscolexes (*in vitro*)

Plusieurs d'études (Casado et al., 1986 ; Elissondo et al., 2004 ; Younes et al., 2011 ; Ismail et Saad, 2017) ont utilisé les mouvements musculaires du protoscolex, l'activité des cellules de la flamme, la perfection morphologique de l'ensemble du corps, et l'évagination comme critères d'évaluation de la viabilité des protoscolex en appliquant de l'éosine ou du bleu de méthylène à une concentration de 0,1 %.

Les protoscolexes sont obtenus généralement par ponction aseptique des kystes hydatiques. Le liquide obtenu est centrifugé afin de permettre la sédimentation des protoscolexes (Xing *et al.* ,2016). La viabilité et la mobilité de ces derniers ont été évaluées par les méthodes suivantes :

#### III.6.2.1 Test d'exclusion à l'éosine

L'éosine est un colorant vitale qui permettra de distinguer entre les protoscolex vivants et morts par la non perméabilité du colorant à l'intérieur du parasite.

Les PSC morts sont colorés en rouge alors que les parasites vivants sont réfringents et non colorés (Figure09).

Dans la recherche des nouveaux médicaments antihydatique; l'évaluation de l'activité scolicide constitue la première étape de recherche des nouveaux médicaments antihydatique ( Hemphill *et al.*, 2007).

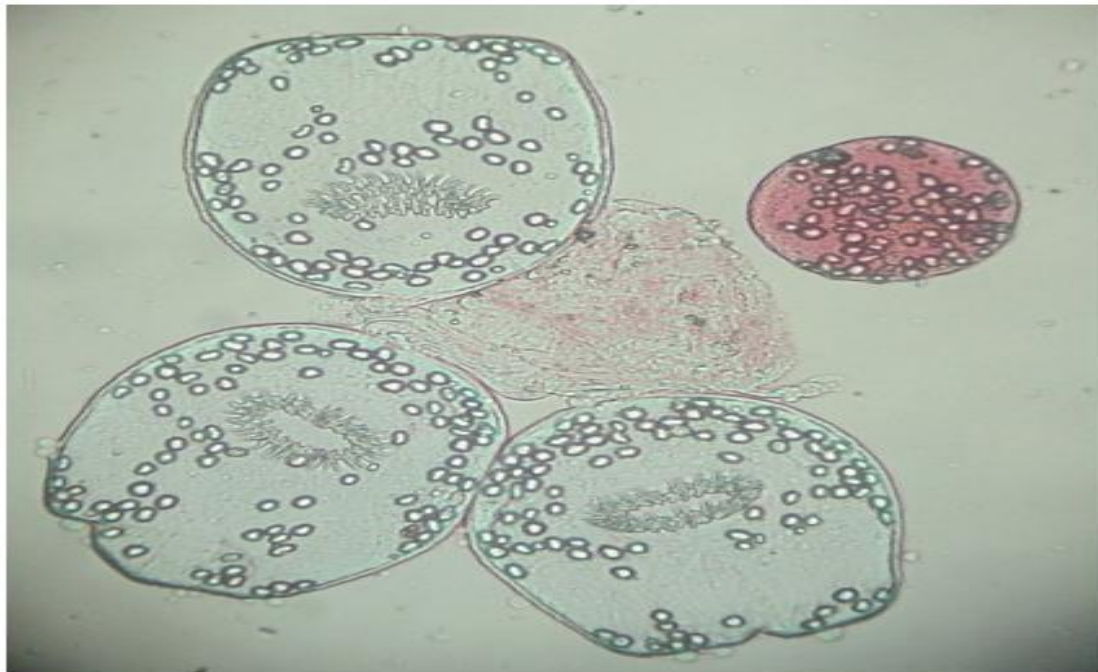


Figure 10. Protoscolexes viables et morts à l'examen microscopique direct coloré à l'éosine 0,2% ( Zait *et al.* ,2014)

#### III.6.2.2 Bleu de méthylène

Le bleu de méthylène 0,1 % a été utilisé comme colorant vital pour l'évaluation de la viabilité des Protoscolexes des kystes hydatiques. Les PSCs morts sont colorés en bleu tandis que les vivants ne sont pas colorés (Figure10) dans la lecture ne doit pas dépasser 10 min ce qui faussera les résultats après (Elowni *et al.* , 2019 )

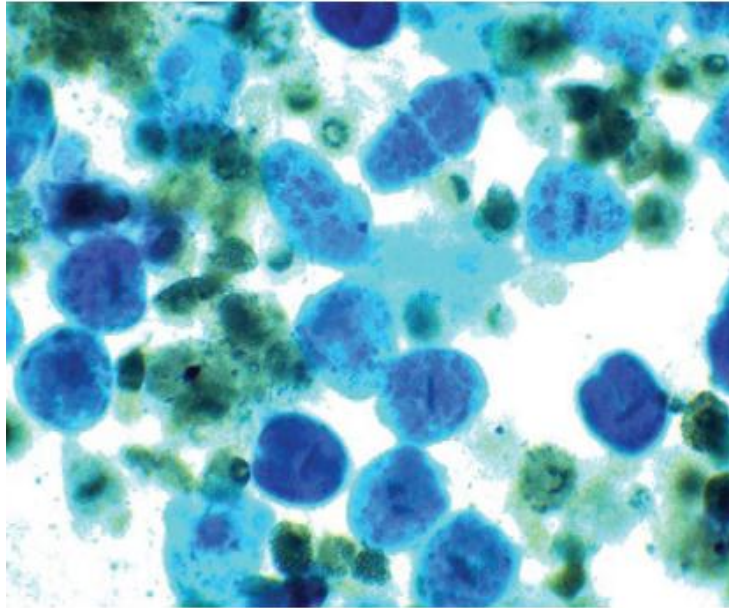


Figure 11.Absorption de bleu de méthylène 0,1% par des protoscolaires préalablement traités à l'eau chaude (**Elowni et al .,2019**)

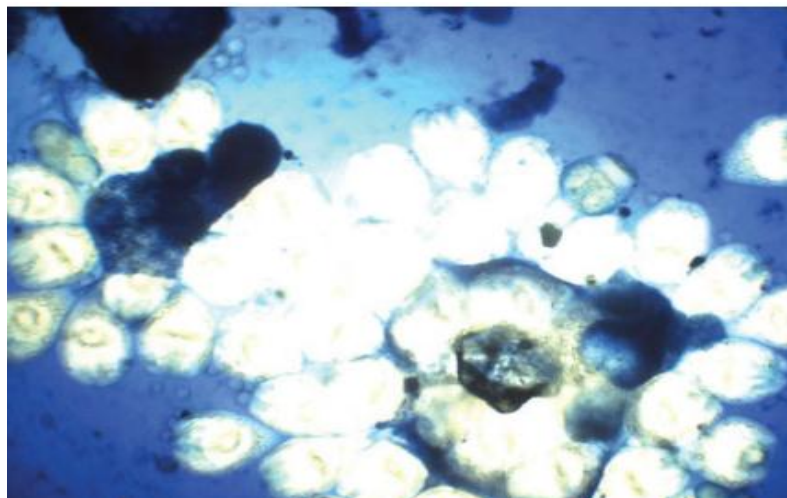


Figure 12.Réduction du bleu de méthylène 0,1 % par la normale protoscolaires (**Elowni et al .,2019**)

### III.6.3 L'étude ultrastructurale

Certains auteurs combinent cette vitale avec l'étude des changements ultra-structurels survenus après l'exposition au médicament, tels qu'ils sont observés en microscopie électronique.( **Pan D et al .,2012**)

### III.6.4 Autre méthodes

La mesure des marqueurs indirects des dommages causés par le parasite y compris la fragmentation des nucléosomes et les activités enzymatiques liées à l'apoptose dans les protoscolexes traités ont été étudiés (**Pan et al ., 2018**).

#### III.6.4.1 Test des caspases

C'est un test colorimétrique qui évalue les marqueurs de morts cellulaires. Les protoscolexes ; des groupes traités et du groupe témoin ont été prélevés et suspendus dans 50 ml d'un tampon de lyse.

En effet, les protoscolexes traités avec un médicament scolicide présentaient l'activité de la caspase-3 la plus élevée par rapport aux protoscolexes non traités (**Pan et al., 2012**).

Il est admis que l'apoptose a joué un rôle binaire dans l'association *échinococcose kystique* (EK) dans les mécanismes de survie et/ou de suppression ( **Bakhtiar et al., 2020; Moghaddam et al ., 2019**).

Généralement, les enzymes caspases jouent un rôle important dans la progression apoptotique. Parmi elles, la caspase-3 protéinase essentielle à la fragmentation de l'ADN et les changements morphologiques associés à la mort cellulaire. En effet, le processus apoptotique du praziquantel et de la dexaméthasone a été démontré dans les PSC d'E. granulosus par le biais d'un test de marquage TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) et de l'activité enzymatique de la caspase-3 (**Rahimi et al ., 2015**).

### III.6.5 Modèle *in vivo*

Les modèles *in vivo* ont également été utilisés pour évaluer l'effet antihydrique des nouveaux médicaments après l'étude *in vitro* (**Pensel et al ., 2014**).

L'évaluation des altérations causés par les différents traitements dans les modèles *in vivo* a généralement été réalisée en estimant le nombre moyen de kystes et, plus fréquemment, le poids moyen de la biomasse des kystes développés chez les rongeurs infectés et traités par rapport à ceux d'animaux infectés et non traités (**Ceballos L et al., 2011** ).

L'étude histologique, immunohistologique et ultrastructurale des kystes néoformés permettra d'élucider l'impact des traitements antihydriques sur *l'échinococcose* expérimentale (Figure 12).

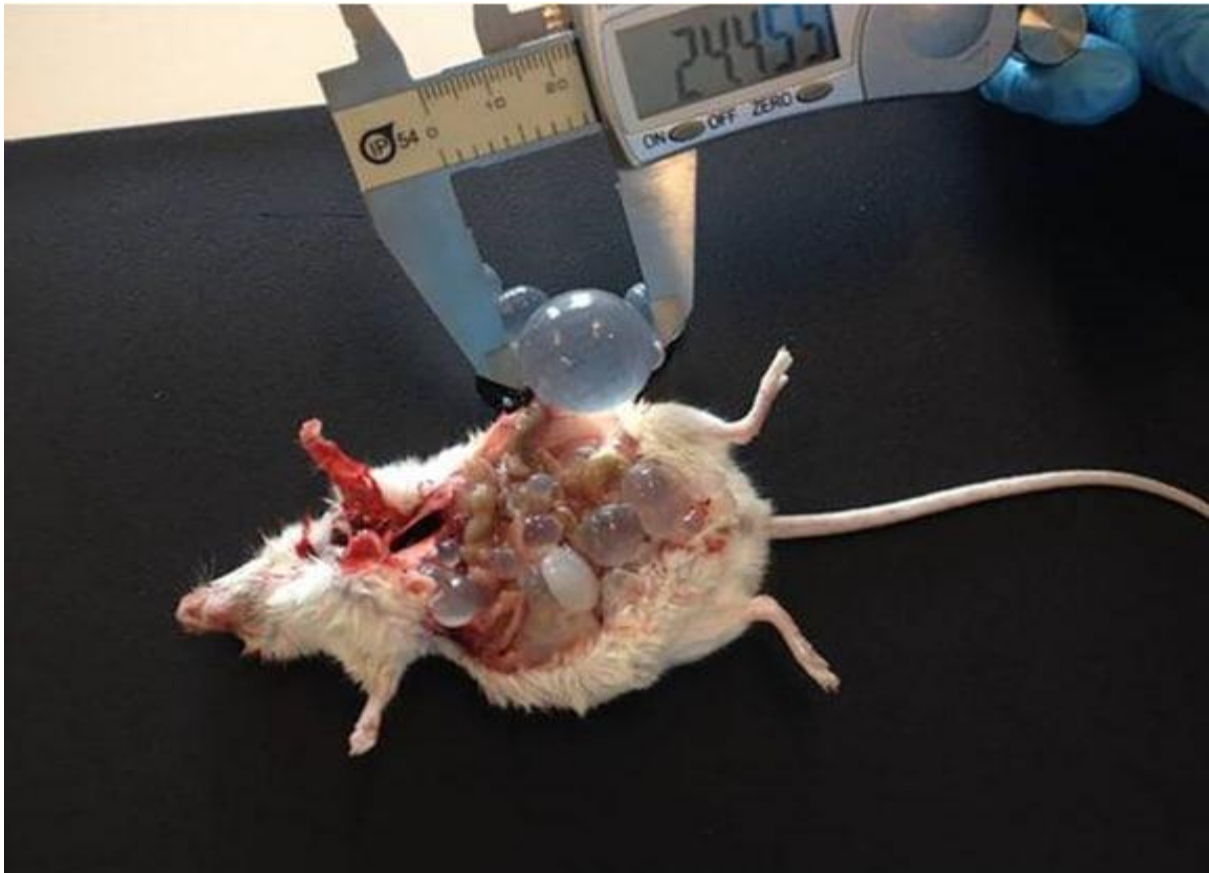


Figure 13. Souris infectée expérimentalement par *Echinococcus granulosus*. Kystes d' *E. granulosus* dans la cavité péritonéale d'une souris infecté( **crédit image : Dr. Gulay Vural, Université Namik Kemal, Turquie**)

# **CONCLUSION**

**Conclusion :**

Les médicaments actuellement disponibles contre l'EK en milieu clinique se limitent principalement aux benzimidazoles (BMZ), et plus spécifiquement à l'albendazole et au mébendazole lorsque l'albendazole n'est pas bien toléré.

Les BMZ, seuls ou en association avec d'autres adjuvants scolicides sont également utilisés pour prévenir les récurrences dues à la dissémination des protoscolexes après une intervention chirurgicale ou un traitement percutané dans les EK .

Bien que l'efficacité du BMZ ait été prouvée contre le EK, elle dépend de plusieurs variables. L'efficacité du BMZ varie en fonction du nombre, de la taille, du type et de la localisation des kystes, qui influencent probablement la pénétration des médicaments, et donc la biodisponibilité du composé à l'intérieur du kyste et de l'âge du patient.

Des médicaments alternatifs peuvent être utilisés. Parmi ces médicaments les composés synthétiques, le glucose à 50 %, le cétrimide et le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ont un effet rapide sur les protoscolexes et plusieurs composés naturels connus pour leur efficacité contre EK.

Pour cela plusieurs techniques ont été testées *in vitro* et *in vivo* pour déterminer l'efficacité des différents traitements antihydatique comme : le test d'exclusion à l'éosine, le bleu de méthylène, ainsi que l'évaluation de quelques marqueurs apoptotiques des PSC par teste du TUNEL ou l'activité des caspases.

Malgré ces progrès mais il n'existe actuellement aucun traitement efficace et radical contre cette maladie.

# **Références Bibliographiques**

**Références bibliographiques**

- Acha, P. N., & Szyfres, B. (2005).** Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. Volume 2: chlamydioses, rickettsioses, viroses. Abou bekr Belkaid –Tlemcen. 67p
- Adas, G., Arikan, S., Kemik, O., Oner, A., Sahip, N., & Karatepe, O. (2009).** Use of albendazole sulfoxide, albendazole sulfone, and combined solutions as scolicidal agents on hydatid cysts (in vitro study). *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(1), 112.
- Albalawi, A. E., Alanazi, A. D., Baharvand, P., Sepahvand, M., & Mahmoudvand, H. (2020).** High potency of organic and inorganic nanoparticles to treat cystic echinococcosis: an evidence-based review. *Nanomaterials*, 10(12), 2538.
- Albani, C. M., Cumino, A. C., Elissondo, M. C., & Denegri, G. M. (2013).** Development of a cell line from *Echinococcus granulosus* germinal layer. *Acta tropica*, 128(1), 124-129.
- Aliane, A., & Atilous, M. (2017).** Kyste hydatique du foie: Etude rétrospective d'une cohorte de patients traités au service de chirurgie générale du CHU de Bejaia. *Mém. Doctorat. Univ. Bejaia*, 155p.
- Aljanabi, A. A., Al-Mussawi, K. A., & Bashi, A. M. (2021).** Scolicidal effects of silver–copper (core-shell) nanoparticles against *Echinococcus granulosus* protoscolices in vitro. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 4335-4342.
- Amahong, K., Yan, M., Li, J., Yang, N., Liu, H., Bi, X., ... & Lü, G. (2021).** EgGLUT1 Is Crucial for the Viability of *Echinococcus granulosus* sensu stricto Metacestode: A New Therapeutic Target?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 747739.
- Amarir, F.E., Saadi, A., Marcotty, T., Rhalem, A., Oukessou, M., Sahibi, H., Obtel, M., Bouslikhane, M., ANOFEL, (2019).** Echinococcoses [WWW Document]. Univ. Médicale Virtuelle Francoph. URL approche intégrée de lutte.
- Andraos, C., & Gulumian, M. (2021).** Intracellular and extracellular targets as mechanisms of cancer therapy by nanomaterials in relation to their physicochemical properties. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 13(2), e1680.
- Aryamand, S., Khademvatan, S., Tappeh, K. H., Heshmatian, B., & Jelodar, A. (2019).** In vitro and in vivo scolicidal activities of *Holothuria leucospilota* extract and CeO<sub>2</sub> nanoparticles against hydatid cyst. *Iranian Journal of Parasitology*, 14(2), 269.

- Aydin, I., Teksoz, S., Aytac, E., Polat, E., Ramazanoglu, R., & Ozcan, M. (2012).** Scolicidal activity of taurolidine for the treatment of hydatid disease. *Bratislavske Lekarske Listy*, 113(11), 648-651.
- Bakhtiar, N. M., Akbarzadeh, A., Casulli, A., Mahami-Oskouei, M., Ahmadpour, E., Nami, S., & Spotin, A. (2019).** Therapeutic efficacy of nanocompounds in the treatment of cystic and alveolar echinococcoses: challenges and future prospects. *Parasitology Research*, 118, 2455-2466.
- Bakhtiar, N. M., Spotin, A., Mahami-Oskouei, M., Ahmadpour, E., & Rostami, A. (2020).** Recent advances on innate immune pathways related to host–parasite cross-talk in cystic and alveolar echinococcosis. *Parasites & vectors*, 13(1), 1-8.
- Barabadi, H., Honary, S., Ali Mohammadi, M., Ahmadpour, E., Rahimi, M. T., Alizadeh, A., ... & Saravanan, M. (2017).** Green chemical synthesis of gold nanoparticles by using *Penicillium aculeatum* and their scolicidal activity against hydatid cyst protoscolices of *Echinococcus granulosus*. *Environmental Science and Pollution Research*, 24, 5800-5810.
- Belkaid M., Bellazoug H., Kellou D. (1984).** “Eléments de parasitologie à l’usage des étudiants du S1 clinique”. 2ème édition, P140-143
- Bethony, J.M., Cole, R.N., Guo, X., Kamhawi, S., Marshall, W., Loukas, A., Petri, W., Reed, S., Valenzuela, Bourée, P., Bisaro, F., (2007).** Hydatidose : aspects épidémiologique et diagnostique. *Antibiotiques* 9, 237
- BEZZARI M, BIGAIGNON G, NACHEGA J, LAASOU K, GIGOT J.F et AYADI A.(1999)** - .L’hydatidose: Echinococcose d’importation en Belgique. *LOUVAIN MED.* 118: 64-7
- Biava, M. F., Dao, A., Md, A., Fortier, B., & Md, P. P. (2001).** Laboratory diagnosis of cystic hydatid disease. *World journal of surgery*, 25(1), 10.
- BOUREE P, BISARO F.,( 2007)**- « Hydatidose : aspects épidémiologique et diagnostique ». *Antibiotiques*, 9: 237-247.
- Bradley, M., & Horton, J. (2001).** Assessing the risk of benzimidazole therapy during pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95(1), 72-73.
- Breijo, M., Isnardi, F., Brauer, M., Schenker, R., Ferrari, M., & Ferreira, A. M. (2011).** An insect growth inhibitor–lufenuron–enhances albendazole activity against hydatid cyst. *Veterinary Parasitology*, 181(2-4), 341-344.

- Brnnetti, E., Kern, P., & Vuitton, D. A. (2010).** Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*, 114, 1-16..
- Bronstein, J.-A., Klotz, F., (2013).** Cestodoses larvaires. EMC - Mal. Infect. 2, 1–18.
- Bronstein, J.A., Klotz, F.,( 2005).** Larval tapeworms infections. EMC - Mal. Infect. 2, 59–83.
- Brunetti, E., Kern, P., & Vuitton, D. A. (2010).** Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta tropica*, 114(1), 1-16.
- Budke, C. M., Deplazes, P., & Torgerson, P. R. (2006).** Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis.
- BUSSIERAS J. et CHERMETTE R., (1988)-** Parasitologie vétérinaire Helminthologie. Fascicule ||| . : 103 -108.
- Butt A and Khan JA, (2020).** Cystic Echinococcosis: a 10-year experience from a middle-income country. *Tropical Doctor* 50: 117-121
- Carmoi T., Farthouat P., Nicolas X., Debonne J.-M., Klotz F. (2008).** Kystes hydatiques du foie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-023-A-10.
- Ceballos, L., Virkel, G., Elissondo, C., Cantón, C., Canevari, J., Murno, G., ... & Alvarez, L. (2013).** A pharmacology-based comparison of the activity of albendazole and flubendazole against *Echinococcus granulosus* metacestode in sheep. *Acta tropica*, 127(3), 216-225.
- Chaudhry, U. (2015).** Molecular Genetic Analysis of Benzimidazole Resistance in the Parasitic Nematodes *Haemonchus contortus* and *Haemonchus placei*.
- CHRISTIAN R.,( 1998) ---**Helminthoses. Tome 2 Ed. Méd. Internationales..
- Craig, P. S., & Larrieu, E. (2006).** Control of cystic echinococcosis/hydatidosis: 1863–2002. *Advances in parasitology*, 61, 443-508.
- Croston, G. E. (2017).** The utility of target-based discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 12, 427–429.
- Darvishi, M. M., Moazeni, M., Alizadeh, M., Abedi, M., & Tamaddon, A. M. (2020).** Evaluation of the efficacy of albendazole sulfoxide (ABZ-SO)–loaded chitosan-PLGA nanoparticles in the treatment of cystic echinococcosis in laboratory mice. *Parasitology Research*, 119, 4233-4241.
- Davis A, Pawlowski ZS, Dixon H(1986)** Multicentre clinical trials of benzimidazolecarbamates in human echinococcosis. *Bull World Health Organ.* 64:383–388.

- Dawson, M., & Watson, T. R. (1985).** The effect of dose form on the bioavailability of mebendazole in man. *British journal of clinical pharmacology*, 19(1), 87-90.. Doctorat. Univ. Bejaia, 155p.
- De S., Pan, D., Bera, A. K., Sreevatsava, V., Bandyopadhyay, S., Chaudhuri, D., ... & Bhattacharya, D. (2012).** In vitro assessment of praziquantel and a novel nanomaterial against protoscoleces of *Echinococcus granulosus*. *Journal of helminthology*, 86(1), 26-29
- Doğru, D., Kiper, N., Özçelik, U., Yalçın, E., & Göçmen, A. (2005).** Medical treatment of pulmonary hydatid disease: for which child?. *Parasitology international*, 54(2), 135-138...
- Drolshammer I., Wiesmann E. & Eckert J. (1973).** – Echinokokkose beim Menschen in der Schweiz 1956-1969. *schweizer. Med. Wochenschr.*, **103**, 1337-1341, 1386-1382
- ECKERT J, GEMMELL M.A, MESLIN F.X AND PAWLOWSKI Z.S.( 2001a)** Manual epidemiology and control of hydatid disease caused by *Echinococcus granulosus*—past, present and future.
- Eckert, J. and Deplazes, P. (2004).** Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clinical Microbiology Reviews* 17, 107–135.
- Eckert, J., Deplazes, P., Craig, P. S., Gemmell, M. A., Gottstein, B., Heath, D., ... & Lightowers, M. (2001).** Echinococcosis in animals: clinical aspects, diagnosis and treatment. *WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern*, 72-99.
- Eckert, J., Gemmell, M. A., Meslin, F. X., Pawlowski, Z. S., & World Health Organization. (2001).** WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. *World Organisation for Animal Health. Emerg. Infect. Dis.* 12, 296–303.
- Elowni, E. E., Ahmad, M. F., Abdelnabi, G. H., & Badawi, R. M. (2019).** Validation of the methylene blue test for assessment of viability of protoscolices from hydatid cysts. *Open Veterinary Journal*, 9(2), 172-176.
- Emerich, D. F. (2005).** Nanomedicine—prospective therapeutic and diagnostic applications. *Expert opinion on biological therapy*, 5(1), 1-5.
- Euzeby, J. (1984).** Les parasitoses humaines d'origine animale. Caractères épidémiologiques. Paris: Flammarion Médecine-Sciences. p28-38
- Ezzatkhah, F., Khalaf, A. K., & Mahmoudvand, H. (2021).** Copper nanoparticles: Biosynthesis, characterization, and protoscolicidal effects alone and combined with albendazole against hydatid cyst protoscoleces. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 136, 111257.

- Farhadi, M., Haniloo, A., Rostamizadeh, K., & Faghihzadeh, S. (2018).** Efficiency of flubendazole-loaded mPEG-PCL nanoparticles: A promising formulation against the protoscolecids and cysts of *Echinococcus granulosus*. *Acta tropica*, 187, 190-200.
- Fiori, P. L., Monaco, G., Scappaticci, S., Pugliese, A., Canu, N., & Cappuccinelli, P. (1988).** Establishment of cell cultures from hydatid cysts of *Echinococcus granulosus*. *International journal for parasitology*, 18(3), 297-305.
- Franchi, C., Di Vico, B., & Teggi, A. (1999).** Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. *Clinical Infectious Diseases*, 29(2), 304-309.
- GASSER R.B., JENKIUSD.,J., HEATHD. D. et LAWRENCES.B.,(1992)** - Use of *Echinococcus granulosus* worm antigens for immunodiagnosis of *Echinococcus granulosus* infection in dogs. *veterinary parasitology*, 45 .pp:89-100.
- Gasser, R. B., Lightowers, M. W., Rickard, M. D., Lyford, R. A., & Dawkins, H. J. S. (1990).** Serological screening of farm dogs for *Echinococcus granulosus* infection in an endemic region. *Australian veterinary journal*, 67(4), 145-147.
- GEMMELL, M. A., (2002)-** —Australasian contributions to an understanding of the epidemiology and control of hydatid disease caused by *Echinococcus granulosus*—past, present and future
- Geramizadeh, B. (2013).** Unusual locations of the hydatid cyst: a review from Iran. *Iranian journal of medical sciences*, 38(1), 2.
- Gharbi, H.A., Hassine, W., Brauner, M.W., Dupuch, K., (1981).** Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology* 139, 459–463
- Gibelin. M. (1982).** “Épidémiologie de l'échinococcose en Algérie”. Thèse de doctorat en Médecine Nice (France Année 1982)
- Gloor B. (1988).** – Echinococcose beim Menschen in der Schweiz 1970-1983. Med. Diss. University of Zurich, 87 pp.
- Haddad, M. C., Birjawi, G. A., Khouzami, R. A., Khoury, N. J., El-Zein, Y. R., & Al-Kutoubi, A. O. (2001).** Unilocular hepatic echinococcal cysts: sonography and computed tomography findings. *Clinical radiology*, 56(9), 746-750.
- Hemphill, A., Stadelmann, B., Rufener, R., Spiliotis, M., Boubaker, G., Müller, J., ... & Gottstein, B. (2014).** Treatment of echinococcosis: albendazole and mebendazole—what else?. *Parasite*, 21.

- Hemphill, A., Stadelmann, B., Scholl, S., Müller, J., Spiliotis, M., Müller, N., ... & Siles-Lucas, M. (2010).** Echinococcus metacestodes as laboratory models for the screening of drugs against cestodes and trematodes. *Parasitology*, 137(3), 569-587..
- Horton, R. J. (1989).** Chemotherapy of Echinococcus infection in man with albendazole. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(1), 97-102
- Hosseini, S. V., Ghanbarzadeh, K., Barzin, Z., Sadjjadi, S. M., Tanideh, N., & Mehrabani, D. (2006).** In vitro protoscolicidal effects of hypertonic glucose on protoscolices of hydatid cyst. *The Korean journal of parasitology*, 44(3), 239.
- Hu, H., Kang, J., Chen, R., Mamuti, W., Wu, G., & Yuan, W. (2011).** Drug-induced apoptosis of Echinococcus granulosus protoscoleces. *Parasitology research*, 109, 453-459..
- Ibrahim, A. A. J. (2020).** Scolicidal activity of zirconium oxide (ZrO<sub>2</sub>) nanoparticles against protoscolices of hydatid cysts. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(2), 469-472.
- Jamkhande, P. G., Ghule, N. W., Bamer, A. H., & Kalaskar, M. G. (2019).** Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. *Journal of drug delivery science and technology*, 53, 101174.
- Jenkins, D. J. (2006).** Echinococcus granulosus in Australia, widespread and doing well!. *Parasitology International*, 55, S203-S206.
- Jha, R. K., & Smyth, J. D. (1969).** Echinococcus granulosus: ultrastructure of microtriches. *Experimental Parasitology*, 25, 232-244.
- Junghans, T., Da Silva, A. M., Horton, J., Chiodini, P. L., & Brunetti, E. (2008).** Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 79(3), 301-311.
- Kammerer, W. S., & Pérez-Esandi, M. V. (1975).** Chemotherapy of experimental Echinococcus granulosus infection. Trials in CF1 mice and jirds (*Meriones unguiculatus*). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 24(1), 90-95..
- Karabulut, K., Ozbalci, G. S., Kesicioglu, T., Tarim, I. A., Lap, G., Polat, A. K., ... & Erzurumlu, K. (2014).** Long-term outcomes of intraoperative and perioperative albendazole treatment in hepatic hydatidosis: single center experience. *Annals of Surgical Treatment and Research*, 87(2), 61-65.

- Kayoueche, F. Z.(2009).** Epidémiologie de l'hydatidose et de la fasciolose chez l'animal et l'homme dans l'Est algérien. DOCTORAT ES SCIENCES , Option : Epidémiologie. Département des Sciences Vétérinaires. Université Mentouri Constantine.
- KHALLOUKI M., (2001)-** Kyste hydatique du poumon chez l'enfant. A propos de 124 cas , Rabat , n°167.
- Kitzman, D., Cheng, K. J., & Fleckenstein, L. (2002).** HPLC assay for albendazole and metabolites in human plasma for clinical pharmacokinetic studies. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 30(3), 801-813..
- Kumar, S., Choudhary, G. R., Pushkarna, A., Najjapa, B., & Ht, V. (2013).** Percutaneous nephroscopic management of an isolated giant renal hydatid cyst guided by single-incision laparoscopy using conventional instruments: The S antosh-PGI technique. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 6(4), 342-345..
- LAGARDERE B. , CHEVALLIER B. , CHERIET R., (1995) -** Kyste hydatique chez l'enfant. *Pédiatrie*,4-350-B-10,.
- Larrieu, E., Frider, B., del Carpio, M., Salvitti, J. C., Mercapide, C., Pereyra, R., ... & Sustercic, J. (2000).** Portadores asintomáticos de hidatidosis: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 8(4), 250-256.
- Lascano, E. F., Coltorti, E. A., & Varela-Diaz, V. M. (1975).** Fine structure of the germinal membrane of Echinococcus granulosus cysts. *The Journal of Parasitology*, 853-860.
- Lasгаа M. (2010).** kystes hydatique chez l'enfant .Thèse de doctorat. Université hèse de doctorat. Université Abou bekr Belkaid –Tlemcen. 67p
- Lashkarizadeh, M. R., Asgaripour, K., Dezaki, E. S., & Harandi, M. F. (2015).** Comparison of scolical effects of amphotricin B, silver nanoparticles, \_and Foeniculum vulgare Mill on hydatid cysts protoscoleces. *Iranian journal of parasitology*, 10(2), 206
- Li, H., Song, T., Shao, Y., Tuergan, A., Ran, B., & Wen, H. (2013).** Chemotherapy in alveolar echinococcosis of multi-organs: what's the role?. *Parasitology research*, 112, 2237-2243
- Liu C., Zhang H., Yin J., Hu W. (2015).** In vivo and in vitro efficacies of mebendazole, mefloquine and nitazoxanide against cyst echinococcosis. *Parasitol. Res.* 114 2213–2222. 10.1007/s00436-015-4412-4

- Liu, C., Yin, J., Hu, W., & Zhang, H. (2020).** Glycogen phosphorylase: a drug target of amino alcohols in *Echinococcus granulosus*, predicted by a computer-aided method. *Frontiers in Microbiology*, 11, 557039.
- Loos, J. A., Churio, M. S., & Cumino, A. C. (2017 a).** Anthelmintic activity of glibenclamide on secondary cystic echinococcosis in mice. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(11), e0006111.
- Loos, J. A., Dávila, V. A., Rodríguez, C. R., Petrih, R., Zoppi, J. A., Crocenzi, F. A., & Cumino, A. C. (2017b).** Metformin exhibits preventive and therapeutic efficacy against experimental cystic echinococcosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(2), e0005370.
- Magnino, S., Brunetti, E., Filice, C., Tamarozzi, F., (2017).** Human cystic echinococcosis in Morocco: Northern Morocco. *J. Biosoc. Sci.* 48, S92–S115.
- Mahmoudvand, H., Dezaki, E. S., Sharififar, F., Ezatpour, B., Jahanbakhsh, S., & Harandi, M. F. (2014).** Protoscolicidal effect of *Berberis vulgaris* root extract and its main compound, berberine in cystic echinococcosis. *Iranian journal of parasitology*, 9(4), 503
- Mahmoudvand H, HarandiMF, ShakibaieM, AflatoonianMR, ZiaAli N, Makki MS, Jahanbakhsh S (2014)** Scolicidal effects of biogenic selenium nanoparticles against protoscolices of hydatid cysts. *Int J Surg* 12(5):399–403
- Malekifard, F. (2017).** Solicidal effect of the gold nanoparticle on protoscolices of hydatid cyst in vitro. *Urmia Medical Journal*, 28(2), 130-137.
- Marchiondo, A. A., & Andersen, F. L. (1984).** Light microscopy and scanning electron microscopy of the in vitro evagination process of *Echinococcus multilocularis* protoscolices. *International journal for parasitology*, 14(2), 151-157.
- Maté, L., Virkel, G., Lifschitz, A., Ballent, M., & Lanusse, C. (2008).** Hepatic and extra-hepatic metabolic pathways involved in flubendazole biotransformation in sheep. *Biochemical pharmacology*, 76(6), 773-783.
- Mathis, A., Wild, P., Boettger, E. C., Kapel, C. M. O. and Deplazes, P. (2005).** Mitochondrial ribosome as the target for the macrolide antibiotic clarithromycin in the helminth *Echinococcus multilocularis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 3251–3255.
- McManus, D. P., Gray, D. J., Zhang, W., & Yang, Y. (2012).** Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *Bmj*, 344.
- McManus, D. P., Zhang, W., Li, J., & Bartley, P. B. (2003).** Echinococcosis. *The lancet*, 362(9392), 1295-1304

- Men, S., Yücesoy, C., Edgüer, T. R., & Hekimoğlu, B. (2006).** Percutaneous treatment of giant abdominal hydatid cysts: long-term results. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*, 20, 1600-1606.
- Moghaddam, S. M., Picot, S., & Ahmadpour, E. (2019).** Interactions between hydatid cyst and regulated cell death may provide new therapeutic opportunities. *Parasite*, 26.
- Moreno, L., Alvarez, L., Mottier, L., Virkel, G., Sanchez Bruni, S., & Lanusse, C. (2004).** Integrated pharmacological assessment of flubendazole potential for use in sheep: disposition kinetics, liver metabolism and parasite diffusion ability 1. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 27(5), 299-308.
- Morigi, V., Tocchio, A., Bellavite Pellegrini, C., Sakamoto, J. H., Arnone, M., & Tasciotti, E. (2012).** Nanotechnology in medicine: from inception to market domination. *Journal of drug delivery*, 2012.
- Morris, D. L., & Taylor, D. H. (1988).** Optimal timing of post-operative albendazole prophylaxis in *E. granulosus*. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 82(1), 65-66.
- Morseth, D. J. (1965).** Ultrastructure of developing taeniid embryophores and associated structures. *Experimental Parasitology*, 16(2), 207-216.
- Morseth, D. J. (1966).** The fine structure of the tegument of adult *Echinococcus granulosus*, *Taenia hydatigena*, and *Taenia pisiformis*. *The Journal of Parasitology*, 1074-1085.
- Morseth, D. J. (1967).** Observations on the fine structure of the nervous system of *Echinococcus granulosus*. *The Journal of Parasitology*, 492-500.
- Motaæ, C., Motaæ, N., Davidescu, M., Rus, O., & Horvat, T. (2012).** Chistul hidatic al mediastinului anterior. *Chirurgia*, 107, 115-118..
- Nakao, M., Lavikainen, A., Yanagida, T., & Ito, A. (2013).** Phylogenetic systematics of the genus *Echinococcus* (Cestoda: Taeniidae). *International Journal for Parasitology*, 43(12-13), 1017-1029.
- Napooni, S., Arbabi, M., Delavari, M., Hooshyar, H., & Rasti, S. (2019).** Lethal effects of gold nanoparticles on protoscolices of hydatid cyst: in vitro study. *Comparative Clinical Pathology*, 28, 143-150
- Napooni, S., Delavari, M., Arbabi, M., Barkheh, H., Rasti, S., Hooshyar, H., & Mostafa Hosseinpour Mashkani, S. (2019).** Scolicidal effects of chitosan–curcumin nanoparticles on the hydatid cyst protoscolices. *Acta Parasitologica*, 64, 367-375.

- Naseri, M., Akbarzadeh, A., Spotin, A., Akbari, N. A. R., Mahami-Oskouei, M., & Ahmadpour, E. (2016).** Scolicidal and apoptotic activities of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide-loaded PLGA-PEG as a novel nanopolymeric particle against *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Parasitology research*, 115, 4595-4603
- Nassef, N. E., Saad, A. G. E., Harba, N. M., Beshay, E. V., Gouda, M. A., Shendi, S. S., & Mohamed, A. S. E. D. (2019).** Evaluation of the therapeutic efficacy of albendazole-loaded silver nanoparticles against *Echinococcus granulosus* infection in experimental mice. *Journal of Parasitic Diseases*, 43, 658-671.
- Navvabi, A., Homaei, A., Khademvatan, S., Ansari, M. H. K., & Keshavarz, M. (2019).** Combination of TiO<sub>2</sub> nanoparticles and *Echinometra mathaeis* gonad extracts: In vitro and in vivo scolicidal activity against hydatid cysts. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 22, 101432.
- Norouzi, R., Ataei, A., Hejazy, M., Noreddin, A., & El Zowalaty, M. E. (2020).** Scolicidal effects of nanoparticles against hydatid cyst protoscolices in vitro. *International journal of nanomedicine*, 1095-1100.
- Pensel, P. E., Castro, S., Allemandi, D., Bruni, S. S., Palma, S. D., & Elisondo, M. C. (2014).** Enhanced chemoprophylactic and clinical efficacy of albendazole formulated as solid dispersions in experimental cystic echinococcosis. *Veterinary parasitology*, 203(1-2), 80-86.
- PERMIN A. et HANSEN J., W.,( 1994)** - Identification et caractérisation des bovins à courtes cornes d'Afrique Occidentale. *Rev. Mondiale de Zootechnie* N° 79 –PP : 67 -72.
- Puryan, K., Karadayi, K., Topcu, O., Canbay, E., Sumer, Z., Turan, M., ... & Sen, M. (2005).** Chlorhexidine gluconate: an ideal scolicidal agent in the treatment of intraperitoneal hydatidosis?. *World journal of surgery*, 29, 227-230.
- Rahimi, M. T., Ahmadpour, E., Esboei, B. R., Spotin, A., Koshki, M. H. K., Alizadeh, A., ... & Mohammadi, M. A. (2015).** Scolicidal activity of biosynthesized silver nanoparticles against *Echinococcus granulosus* protoscolices. *International Journal of Surgery*, 19, 128-133.
- Rajabi, M. A. (2009).** Fatal reactions and methaemoglobinaemia after silver nitrate irrigation of hydatid cyst. *Surgical Practice*, 13(1), 2-7.
- Rausch, R. L., & Nelson, G. S. (1963).** A review of the genus *Echinococcus* Rudolphi, 1801. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 57(2), 127-135.

- Redondo, P. A., Alvarez, A. I., Garcia, J. L., Larrode, O. M., Merino, G., & Prieto, J. G. (1999).** Presystemic metabolism of albendazole: experimental evidence of an efflux process of albendazole sulfoxide to intestinal lumen. *Drug Metabolism and Disposition*, 27(6), 736-740.
- Ren, F., Liu, H., Zhang, H., Jiang, Z., Xia, B., Genevois, C., ... & Gao, M. (2020).** Engineering NIR-IIb fluorescence of Er-based lanthanide nanoparticles for through-skull targeted imaging and imaging-guided surgery of orthotopic glioma. *Nano Today*, 34, 100905.
- Reuter, S., Jensen, B., Buttenschoen, K., Kratzer, W., & Kern, P. (2000).** Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(3), 451-456..
- Rogan, M. T., & Richards, K. S. (1986).** Echinococcus granulosus: in vitro effect of monensin on the tegument of the protoscolex. *Parasitology*, 93(2), 347-355.
- Romig, T., Ebi, D., & Wassermann, M. (2015).** Taxonomy and molecular epidemiology of Echinococcus granulosus sensu lato. *Veterinary parasitology*, 213(3-4), 76-84.
- Sadak, A., Kirschvink, N., (2020.)** Cystic Echinococcosis in Three Locations in the Middle Atlas , Morocco :Ultrasound screening in the Mid Atlas through an Italian-Moroccan partnership. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11,
- Sadjjadi SM, (2006).** Present situation of Echinococcosis in the Middle East and Arabic North Africa. *Parasitology International* 55: 197–202
- SAKAMOTO, T., & SUGIMURA, M. (1970).** Studies on Echinococcosis XXIII: Electron Microscopical Observations on histogenesis of larval Echinococcus multilocularis. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 18(3), 131-144.
- Sakhri, J., & Ali, A. B. (2004).** Le kyste hydatique du foie. *Journal de chirurgie*, 141(6), 381-389
- Schantz P.M., Chai J., Craig P.S., Eckert J., Jenkins D.J., Macpherson C.N.L. & Schneider R et al., (2010).** Echinococcus canadensis G7 (Pig strain): An underestimated cause of cystic echinococcosis in Austria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 82: 871 874
- Silva, G. A. (2004).** Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. *Surgical neurology*, 61(3), 216-220.
- SMALL L. M., PINCH D.S., 2003** - —Survey for hydatidosis in cattle bred in thnorthern region of the Northern Territory of Australiall. *Aust Vet. Journl.*, 81(6): 355-358.

- Smego Jr, R. A., Bhatti, S., Khaliq, A. A., & Beg, M. A. (2003).** Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases*, 37(8), 1073-1083.
- Stadelmann, B., Rufener, R., Aeschbacher, D., Spiliotis, M., Gottstein, B., & Hemphill, A. (2016).** Screening of the open source malaria box reveals an early lead compound for the treatment of alveolar echinococcosis. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(3), e0004535.
- Taylor, E., & Webster, T. J. (2011).** Reducing infections through nanotechnology and nanoparticles. *International journal of nanomedicine*, 1463-1473.
- Thakur A., (1995).** “ Epidemiology and control of hydatid disease”. In *Echinococcus and hydatid disease* (R.C.A. Thompson & A.J. Lymbery, eds). CAB International,
- Thompson, R. C. A., & Lymbery, A. J. (1995).** *Echinococcus and Hydatid Disease*, CAB International. Wallingford, Oxfordshire, UK.
- Thompson, R. C. A., & Mc Manus, D. P. (2002).** Etiology parasites and life cycles In: Eckert, J. Gemmell, MA, and Meslin, FX (2002). *WHO/OIE Manual of Echinococcosis in Human and Animals: A Public Health Problem of Global Concern*. Paris, France, 17-19.
- Todorov, T., Vutova, K., Mechkov, G., Georgiev, P., Petkov, D., Tonchev, Z., & Nedelkov, G. (1992).** Chemotherapy of human cystic echinococcosis: comparative efficacy of mebendazole and albendazole. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 86(1), 59-66.
- Torabi, N., Dobakhti, F., & Haniloo, A. (2018).** Albendazole and praziquantel chitosan nanoparticles: preparation, characterization, and in vitro release study. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, 42, 1269-1275.
- Torres-Viera C, Thauvin-Eliopoulos C, Souli M, DeGirolami P, Farris MG, et al. (2000)** Activities of taurolidine in vitro and in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1720–1724.
- Torgerson, P. R. (2003).** Economic effects of echinococcosis. *Acta Tropica* 85, 113–118.
- Torgerson, P. R., Shaikenov, B. S., Rysmukhambetova, A. T., Ussenbayev, A. E., Abdybekova, A. M., & Burtisurnov, K. K. (2003).** Modelling the transmission dynamics of *Echinococcus granulosus* in dogs in rural Kazakhstan. *Parasitology*, 126(5), 417-424.
- Tuxun, T., Zhang, J. H., Zhao, J. M., Tai, Q. W., Abudurexti, M., Ma, H. Z., & Wen, H. (2014).** World review of laparoscopic treatment of liver cystic echinococcosis—914 patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 24, 43-50.

- Ustünsöz, B., Akhan, O., Kamiloğlu, M. A., Somuncu, I., Uğurel, M. S., & Cetiner, S. (1999).** Percutaneous treatment of hydatid cysts of the liver: long-term results. *AJR. American journal of roentgenology*, 172(1), 91-96.
- Van Voorhis, W. C., Adams, J. H., Adelfio, R., Ahyong, V., Akabas, M. H., Alano, P., ... & Sullivan, W. (2016).** Open source drug discovery with the malaria box compound collection for neglected diseases and beyond. *PLoS pathogens*, 12(7), e1005763.
- Velasco-Tirado, V., Alonso-Sardón, M., Lopez-Bernus, A., Romero-Alegría, Á., Burguillo, F. J., Muro, A., ... & Belhassen-García, M. (2018).** Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 18, 1-19.
- Ventola, C. L. (2017).** Progress in nanomedicine: approved and investigational nanodrugs. *Pharmacy and Therapeutics*, 42(12), 742.
- Vuitton, D. A. (2009).** Benzimidazoles for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis: what is the consensus?. *Expert review of anti-infective therapy*, 7(2), 145-149.
- Vuitton, D. A., & Bresson-Hadni, S. (2014).** Alveolar echinococcosis: evaluation of therapeutic strategies. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2(1), 67-86.
- Wei, G., Wang, Y., Yang, G., Wang, Y., & Ju, R. (2021).** Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy. *Theranostics*, 11(13), 6370.
- Wen, H., Vuitton, L., Tuxun, T., Li, J., Vuitton, D. A., Zhang, W., & McManus, D. P. (2019).** Echinococcosis: advances in the 21st century. *Clinical microbiology reviews*, 32(2), e00075-18.
- WHO Informal Working Group. (2003b).** International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta tropica*, 85(2), 253-261.
- WHO-Informal Working Group on Echinococcosis, (2003a).** PAIR: Puncture, Aspiration, Injection, Re-Aspiration. An Option for the Treatment of Cystic Echinococcosis. WHO, Geneva
- World Health Organization (WHO) (1996).** – Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. *Bull. WHO*, 74, 231-242 1–20.
- Xing, G., Wang, B., Lei, Y., Liu, C., Wang, Z., Shi, H., ... & Lv, H. (2016).** In vitro effect of sodium arsenite on *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 207(2), 49-55.

**Yetim, T. D., Basoglu, A., Sengul, A. T., Yetim, I., Bekdemir, O. S., & Hokelek, M. (2011).** Comparison of the Protoscolocidal Effectiveness of Hypertonic Saline, Povidone—Iodine and Albendazole Solutions in an Experimental Lung Hydatid Cyst Model. *Journal of International Medical Research*, 39(4), 1230-1238.

**Zait, H., Boulahbel, M., Normand, A. C., Zait, F., Achir, I., Guerchani, M. K., ... & Hamrioui, B. (2014).** Étude parasitologique de 78 cas d'échinococcose kystique humaine colligés entre 2005 et 2012 au CHU Mustapha d'Alger. *Pathologie Biologie*, 62(6), 369-376.

**Zeghir-Bouteldja R, Amri M, Aitaissa S, Bouaziz S, Mezioug D, Touil-Boukoffa C.** In vitro study of nitric oxide metabolites effects on human hydatid of Echinococcus granulosus. *J Parasitol Res.* 2009;2009:624919

## ملخص

يعد داء المشوكات الكيسي مشكلة صحية عامة خطيرة في جميع أنحاء العالم ، وكذلك في الجزائر. لا يزال الاستئصال الجراحي الكامل للكيس العدارية يعتبر العلاج القياسي الذهبي لـ CE. يبدو أن العلاج عن طريق الجلد (PAIR) ، باستخدام محلول ملحي مفرط التوتر أو الكحول كعامل مبيد لليرقات ، هو شكل آخر فعال من العلاج. يستخدم العلاج الكيميائي بالبنزيميدازول (ألبندازول ، ABZ ، ميبندازول ، MBZ) ، بمفرده أو بالاشتراك مع البرازيكوانتيل (PZC) ، حاليًا لعلاج الحالات غير الجراحية وكعلاج تكميلي قبل الجراحة وبعدها. كما تم اكتشاف بدائل علاج أخرى ، بما في ذلك المركبات الاصطناعية الفعالة ضد الأمراض المعدية وغير المعدية ، مثل مضادات الجراثيم ومضادات الفيروسات ، والتي لها تأثير فعال على البروتوسكولكس ، وكذلك المركبات الطبيعية المستخرجة من النباتات. من ناحية أخرى ، تم تطوير أنظمة مختلفة لتوصيل الأدوية لتعزيز فعالية العديد من المكونات النشطة في المركبات الصيدلانية ، مثل الجسيمات النانوية. بالإضافة إلى تقييم تأثير هذه الأدوية في المختبر وفي الجسم الحي للتحقق من فعاليتها ، يجب أن تتم زراعة البروتوسكولكس في المختبر ، وقد تمت دراسة حركتها وحيويتها بواسطة اختبارات الاستبعاد الأزرق لليوزين والميثيلين لتمييز الميت عن البروتوسكولكس الحي ، مثل وكذلك عن طريق دراسة البنية التحتية باستخدام المجهر الإلكتروني أو طرق أخرى ، مثل اختبار كاسباس ، الذي يكشف عن موت خلايا البروتوسكولكس.

**الكلمات المفتاحية :** داء المشوكات الكيسي ، البارازيكوانتيل ، البنزيميدازول ، الجسيمات النانوية ، اختبار استبعاد اليوزين ، أزرق الميثيلين ، اختبار كاسباس

## Abstract

*Hydatidosis (cystic echinococcosis, CE)* is a serious public health problem worldwide, as well as in Algeria. Total surgical removal of a hydatid cyst is still considered the gold standard treatment for CE. Percutaneous treatment (PAIR), using hypertonic saline or alcohol as a larvicidal agent, appears to be another effective form of treatment. Chemotherapy with benzimidazoles (albendazole, ABZ; mebendazole, MBZ), administered alone or in combination with praziquantel (PZC), is currently used for the treatment of non-surgical cases and as supplementary treatment before and after surgery. Other CE treatment alternatives have also been discovered, including synthetic compounds effective against infectious and non-infectious diseases, such as antibacterials and antivirals, which have an effective effect on protoscolx, as well as natural compounds extracted from plants. On the other hand, different drug delivery systems have been developed to enhance the efficacy of many active ingredients in pharmaceutical compounds, such as nanoparticles.

In addition to assessing the effect of these drugs *in vitro* and *in vivo* to verify their efficacy, protoscolx have to be cultured *in vitro*, and their mobility and vitality have been studied by eosin and methylene blue exclusion tests to distinguish dead from living protoscolx, as well as by ultrastructural study using electron microscopy or other methods, such as the caspase test, which reveal the death of protoscolx cells.

**Key word:** Cystic echinococcosis, praziquantel, benzimidazole, nanoparticles, eosin exclusion test, methylene blue, caspase test.

## Résumé

*L'hydatidose (échinococcose kystique, EK)* est un sérieux problème de santé publique dans le monde entier ainsi qu'en Algérie. L'ablation chirurgicale totale d'un kyste hydatidique est toujours considérée comme le traitement de référence de l'EK. Le traitement percutané (PAIR), utilisant une solution saline hypertonique ou de l'alcool comme agent larvicide, semble être une autre forme de traitement efficace. La chimiothérapie avec des benzimidazoles (albendazole, ABZ ; mébendazole, MBZ), administrés seuls ou en combinaison avec le praziquantel (PZC), est actuellement utilisée pour le traitement des cas non chirurgicaux et comme traitement complémentaire avant et après la chirurgie. D'autres alternatives du traitement de EK ont également été découvertes, notamment des composés synthétiques efficaces contre les maladies infectieuses et non infectieuses, tels que les antibactériens et les antiviraux, qui ont un effet efficace sur les protoscolx, ainsi que des composés naturels extraits de plantes. D'autre part, différents systèmes d'administration de médicaments ont été mis au point pour améliorer l'efficacité de nombreux ingrédients actifs dans les composés pharmaceutiques, tels que les nanoparticules.

Outre l'évaluation de l'effet de ces médicaments *in vitro* et *in vivo* pour vérifier leur efficacité, les protoscolx doit être cultivés *in vitro*, leur mobilité et leur vitalité ont été étudiées par test l'exclusion à l'éosine et du bleu méthylène pour distinguer les protoscolx morts des protoscolx vivants, ainsi qu'en réalisant une étude ultrastructurale par microscope électronique ou d'autres méthodes, telles que le test des caspases qui révèlent la mort des cellules de protoscolx

**Mots clé :** échinococcose kystique, praziquantel, benzimidazole, les nanoparticules, test d'exclusion à l'éosine , bleu méthylène , test de caspase