

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF -
FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



M'SILA

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: Bensadek Zoulikha

Bensadek Safia

Intitulé

**Evaluation du modèle expérimental murin
d'*Echinococcus granulosus***

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Drif Seifeddine.	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. Bouaziz Samia	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. Harrar Abdennacer	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2024 /2025

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents, source de vie, d'amour et d'affection.

A mes chers frères et sœurs pour l'aide qu'ils ont fourni tout au long de cette année.

A mes enfants source de joie et de bonheur.

A mon cher mari source d'espoir, de motivation, d'aide et d'encouragement.

A toutes mes amies et collègues qui m'ont tant donné de courage pour accomplir mon étude.

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon travail et qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce mémoire.

Je voudrais dans un premier temps remercier, à ma directrice de mémoire, Madame Bouaziz.S, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion. Je la remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Nous tenons à exprimer notre sincère remerciement aux membres du jury Mr. Drif.S et Mr. Harrar. A.N pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'être membres de jury et de bien vouloir juger ce travail

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs et toutes les personnes intervenantes.

Je remercie mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi, et je remercie mes sœurs et mes frères, pour leurs encouragements.

Je remercie mon cher mari pour sa patience et son encouragement.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations	ii
Liste des figures	iii
Liste des tableaux	iv
Introduction	1
Chapitre I. L'hydatidose.....	2
I.1. Historique :.....	2
I.1.1. Dans le monde :	2
I.1.2. En Algérie :	3
I.2. Définition de l'hydatidose :	3
I.3. Etude de l'agent pathogène :.....	4
I.3.1. Classification du parasite :	4
I.3.2. Les sous espèces d' <i>Echinococcus granulosus</i> :	4
I.3.3. Les souches d' <i>Echinococcus granulosus</i> :.....	5
I.3.4. La morphologie générale du parasite :.....	5
I.3.5. Le stade œuf.....	7
I.3.6. Le métacestode.....	8
I.4. Morphologie du protoscolexe:	9
I.5. Structure du kyste hydatique (stade larvaire) :	12
I.5.1. La couche externe (périkyste) :.....	12
I.5.2. Couche laminée (médiale) :	12
I.5.3. Couche germinative (interne) :	12
I.5.4. Localisation hépatique :	13
I.5.5. Localisation pulmonnaire :.....	13
I.5.6. Autres localisations :.....	13

I.6. Le cycle biologique du parasite :	14
I.7. Transmission :	16
I.8. Epidémiologie :	16
I.8.1. Répartition géographique et épidémiologie mondiale de l'échinococcose :	16
I.8.2. Épidémiologie de l'échinococcose kystique en Algérie :	17
I.9. Clinique :	18
I.10. Méthodes diagnostiques :	18
I.10.1. Imagerie médicale	18
I.10.2. Sérologie	19
I.10.3. Biologie	19
I.10.4. Biopsie	19
I.11. Traitement	20
I.11.1. Techniques chirurgicales	20
I.11.2. Approches percutanées :	21
I.12. Prévention :	21
I.12.1. Mesures de prophylaxie :	21
I.12.2. Vaccins contre <i>E. granulosus</i> :	22
I.12.3. Raisons de l'échec des programmes de lutte contre <i>E. granulosus</i>	22
I.13. Impact socio-économique de l'hydatidose/échinococcose	22
I.13.1. Echinococcose animale :	22
I.13.2. Hydatidose humaine :	23
I.14. Perspectives :	23
Chapitre II. Réponse immunitaire et relation hôte-parasite	25
II.1.1. Réponse immunitaire humorale à <i>E. granulosus</i> :	25
II.1.2. Réponse immunitaire cellulaire à <i>E. granulosus</i> :	27
II.1.3. Molécules immunomodulatrices :	29

II.2. Mécanismes d'échappement :.....	30
Chapitre III. Modèles expérimentaux.....	32
III.1. Historique des modèles expérimentaux sur l'échinococcose kystique	32
III.2. Les avantages de l'utilisation du modèle murin pour l'étude d' <i>Echinococcus granulosus</i> :	34
III.3. Limitations du modèle murin :	35
III.4. Types d'infection :.....	35
III.4.1. Infection primaire :.....	35
III.4.2. L'infection secondaire :.....	40
III.5. Exemples des études expérimentales utilisant les différentes voies d'infection :.....	41
III.5.1. Exemple d'un modèle utilisant la voie orale :.....	41
III.5.2. Exemple d'un modèle utilisant la voie intraveineuse :.....	42
III.5.3. Exemple d'un modèle utilisant la voie intrapéritonéale :.....	45
III.5.4. Un modèle utilisant la voie sous-cutanée :.....	48
III.5.5. Exemple d'un modèle utilisant un autre type d'infection (implantation directe des kystes):	49
III.6. Les approches complémentaires dans l'étude de l'échinococcose sur un modèle murin	51
III.6.1. Histologie (étude tissulaire) :	51
III.6.2. Microscopie électronique (MET et MEB) :	51
III.6.3. Immunohistochimie et immunofluorescence :.....	52
III.6.4. Imagerie médicale non invasive :.....	52
III.6.5. Culture <i>in vitro</i> des protoscolexes (étude complémentaire <i>in vivo</i>) :.....	52
III.7. Procédure technique pour la réalisation d'une échinococcose expérimentale secondaire murine.....	53
III.7.1. Le parasite : Obtention et manipulation :.....	53
III.7.2. Infection : Souris et procédures :.....	55
III.7.3. Résultat : Suivi et évaluation parasitologique :.....	57
Conclusion.....	60

ملخص

داء الكيسات العدارية، الناتج عن الطفيلي *Echinococcus granulosus*، لا يزال يُعد من الأمراض الطفيلية المشتركة (الزوناتية) المهمة التي تصيب الإنسان والحيوان على حد سواء. ومن أجل فهم أفضل لآليات تطور المرض، وتقييم فعالية العلاجات الجديدة، ومتابعة نمو الأكياس العدارية داخل الجسم الحي، أثبتت النماذج التجريبية المعتمدة على الفئران فعاليتها بشكل خاص.

يسمح النموذج الفأري (الفأر أو الجرذ) بمحاكاة مضبوطة للعدوى، ومراقبة دقيقة لنمو الأكياس، ودراسة تفصيلية للاستجابة المناعية للمضيف. وباستخدام تقنيات مكملة كالفحص النسيجي، والمجهر الإلكتروني، والتصوير غير التداخلي، يوفر هذا النموذج رؤية متكاملة للتغيرات البنيوية والوظيفية التي تطرأ على الكيس بمرور الوقت.

ويُعتبر هذا النموذج أداة أساسية في البحوث الطبية الحيوية المتعلقة بداء الكيسات العدارية، حيث يُسهم في تطوير استراتيجيات علاجية أكثر فاعلية، ويعزز من فهمنا لهذا المرض الطفيلي المعقد.

الكلمات المفتاحية: *Echinococcus granulosus* – النموذج التجريبي الفأري – تقييم.

Abstract

Cystic echinococcosis, caused by the parasitic tapeworm *Echinococcus granulosus*, remains a major zoonotic disease affecting both humans and animals. To better understand the developmental mechanisms of the disease, evaluate the efficacy of new treatments, and monitor the progression of hydatid cysts in vivo, experimental murine models have proven particularly relevant.

The murine model (mouse or rat) allows for a controlled reproduction of the infection, close observation of cyst growth, and detailed analysis of the host immune response. Through complementary approaches—histology, electron microscopy, and non-invasive imaging techniques—it provides an integrated view of the structural and functional changes occurring in the cyst over time.

This model is now considered an essential tool in biomedical research on echinococcosis, contributing to the development of more effective therapeutic strategies and enhancing our understanding of this complex parasitic disease.

Key words: *Echinococcus granulosus* - evaluation - experimental murine models -

Résumé

L'échinococcose hydatique, due au parasite *Echinococcus granulosus*, demeure une zoonose parasitaire majeure affectant à la fois l'homme et les animaux. Afin de mieux comprendre les mécanismes de développement de la maladie, d'évaluer l'efficacité de nouveaux traitements et de suivre l'évolution des kystes hydatiques in vivo, l'utilisation de modèles expérimentaux murins s'est avérée particulièrement pertinente.

Le modèle murin (souris ou rat) permet une reproduction contrôlée de l'infection, une observation fine de la croissance des kystes, ainsi qu'une étude approfondie de la réponse immunitaire de l'hôte. Grâce à des approches complémentaires – histologie, microscopie électronique, techniques d'imagerie non invasive – il offre une vision intégrée des modifications structurales et fonctionnelles du kyste au cours du temps.

Ce modèle s'impose aujourd'hui comme un outil indispensable dans la recherche biomédicale sur l'échinococcose, contribuant au développement de stratégies thérapeutiques plus efficaces et à une meilleure compréhension de cette parasitose complexe.

Mots clés : *Echinococcus granulosus* – évaluation – modèle expérimental murin

Liste des abréviations

ABZ: Albendazole

ARN : acide ribonucléique messager

BALB/c: Bagg Albinos c

C57L/6 : C57 Black 6

CAg: Antigène circulant

CD4 : Cluster de Différenciation 4

EC / EK: échinococcose

Eg 95 : *Echinococcus granulosus* 95

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

Fc : Fragment cristallisable de l'immunoglobuline

GL: Couche germinale

IFN: interferon

Ig : immunoglobuline

IL: interleukine

I.P : intrapéritonéale

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

I.V : intraveineuse

KH : kyste hydatique

KHF : kyste hydatique du foie

LL : Couche laminée

OMS : organisation mondiale de la santé

S.C : sous cutanée

Th 0/1/2: Lymphocytes T/T helper (auxiliaire)

TNF α : facteur de nécrose tumorale Alpha

Treg : les lymphocytes T régulatrices

Liste des figures

Figure 1. Crochets de protoscoléxes d' <i>E. granulosus</i> (X 100).....	6
Figure 2. A et B. Forme adulte du ténia d' <i>E. granulosus</i>	7
Figure 3. Œuf d' <i>E. granulosus</i>	8
Figure 4. Schéma du métacéstode ou kyste hydatique.....	9
Figure 5. Morphologie du protoscoléxes	10
Figure 6. Microscopie de la structure du kyste hydatique.....	10
Figure 7. Coupe transversale du kyste hydatique.....	13
Figure 8. Cycle évolutif d' <i>E. granulosus</i>	15
Figure 9. Répartition mondiale de l'échinococcose kystique.....	17
Figure 10. Phénomènes immunologiques précoces dans la cavité des souris infectées.....	27
Figure 11. Représentation schématique de l'induction et de la régulation des lymphocytes Th1 et Th2	30
Figure 12. Morphologie des différents stades du cycle de vie d' <i>E. multilocularis</i>	38
Figure 13. Protooscoléx d' <i>Echinococcus granulosus</i> après marquage par l'éosine à 0,1%.....	40
Figure 14. Conception expérimentale et plan de suivi.....	43
Figure 15. Pathogénicité et efficacité évaluées par kyste de protoscoléxes.....	44
Figure 16. Kystes hydatiques développés dans la cavité péritonéale des souris.....	46
Figure 17. A) Kystes hydatiques développés dans les régions du site d'injection des souris.....	48
Figure 18. Mesure de diamètre des kystes néoformés dans un modèle d'échinococcose secondaire murin par pied de coulisse ou simple règle.....	59

Liste des tableaux

Tableau 1.Taux d'infection par la maladie hydatique chez les souris des trois groupes ayant reçu différentes concentrations de protoscolexes	43
--	----

Introduction

Introduction

L'hydatidose ou échinococcose kystique est une anthroponose parasitaire majeure, à caractère chronique (Ohiolai et al., 2020). Et de répartition cosmopolite (Cai et al., 2017). Elle est classée selon l'OMS dans la liste de 17 maladies tropicales négligées (Odongo et al., 2018 ; Tamarozzi et al., 2020). Elle est ciblée pour être contrôlée ou éliminée en 2050 (Wen et al., 2019).

C'est une zoonose fortement répandue dans de nombreuses parties du monde. Elle est due au stade larvaire du ténia, *Echinococcus granulosus*, un parasite qui affecte des chiens domestiques et d'autres espèces de canidés sauvages. Le cycle de transmission du parasite se fait principalement entre les chiens, qui jouent le rôle d'hôtes définitifs, et les moutons, qui servent d'hôtes intermédiaires (Pandey et al., 1988).

L'échinococcose kystique représente un problème de santé publique et socio-économique majeur, notamment dans les zones d'élevage ovin comme les pays d'Afrique du Nord (Eckert et al., 2001 ; Shambesh., 2017).

C'est une maladie endémique chez les humains. L'incidence chirurgicale annuelle en Algérie peut aller de 1,78 à 2,26 pour 100 000 habitants (Hotez et al., 2012 ; Seimenis et al., 2006). Le ministère de la santé publique et de la réforme hospitalière déclare annuellement plus de 700 cas de patients pris en charge chirurgicalement au niveau des différents hôpitaux du pays (Zait et al., 2016). Et malgré le fait que l'incidence annuelle des cas humains semble être importante, même si elle reste diversement estimée (3,4-4,6/ 100,000 habitants selon (Bardonnnet et al., 2002) 6/ 100,000 habitants selon (Hamrat et al., 2011) et de 1,78-2,26/ 100,000 habitants d'après (El Fegoun et al., 2016). Très peu de données épidémiologiques sur l'EK sont disponibles dans notre pays.

À partir de ce qui vient d'être cité, une question se pose à nous : Dans quelle mesure le modèle murin d'échinococcose constitue-t-il un outil fiable et transposable pour l'évaluation préclinique de nouveaux traitements antiparasitaires et vaccins, et quelles sont ses limites expérimentales et biologiques ?

Pour cela nous proposons ce travail de recherche ayant pour but d'évaluer le modèle expérimental murin de l'*Echinococcus granulosus*.

Chapitre I : Généralités sur L'hydatidose

Chapitre I. L'hydatidose

Historique :

I.1.1. Dans le monde :

L'hydatidose est une pathologie connue depuis des siècles, reconnue par d'anciens érudits comme Aretaeus, Rhazes et Hippocrate, ce dernier était le premier à décrire les kystes chez les patients depuis plus de 2400 ans (Howorth, 1945 ; Vuitton et al., 2020).

Alen définit le foie comme site principal de localisation du KH chez l'Homme, et mentionne la présence des mêmes kystes chez les animaux (Romig et al., 2015 ; Eckert & Thompson, 2017).

En 1796, August Batsch nomma le parasite du kyste hydatique *Hydatigena granulosa* qu'il décrivit à partir de kyste du mouton de Germanie (Romig *et al.*, 2015). Puis en 1801, Carl Asmund Rudolphi identifia le genre *Echinococcus*. Inspiré de l'aspect épineux des protoscolexes aux membranes internes du kyste et ainsi créa le nom *E. granulosus*.

En 1808, Rudolphi décrivit *Echinococcus* du chien comme *Taenia cateniformis* puis en 1856 Beneden le nomme *Taenia nana*.

En 1853, von Siebold et Kuchenmeister détermine une relation entre le kyste et le ver adulte en prouvant expérimentalement la nature du parasite après ingestion du kyste au chien.

En 1863, Leuckart décrivit *E. multilocularis* mais ce n'est qu'en 1950 que son cycle ne fut élucidé mettant fin au concept que les échinococcoses alvéolaire et kystique sont dûes à une même espèce. Cette même année Diesing décrivit *E. oligarthra*.

Une réalisation in vitro de la reproduction de cycle à partir de scolex d'origine humaine a été faite, en 1872 par Nauxyn et Krabb (Noomen *et al.*, 2013).

Entre 1961-1996, Fisherman et Capronem ont découvert les tests immunologiques, de l'électrophorèse et ont introduit l'usage de l'ultrasonographie (US) pour le diagnostic du kyste hydatique (Noomen et al., 2013).

En 1985, le traitement réussi d'un kyste hydatique du foie (KHF) par drainage percutané fut décrit pour la première fois par Mueller et son équipe. Puis en 2001 : l'OMS a standardisé la technique PAIR (Hannad, 2023).

Chez le bétail : Le taux d'infection varie entre (30% à 80%). Et chez les chiens ayant subi des autopsies, 10% d'entre eux ; hébergeait l'adulte d'*Echinococcus granulosus* dans leurs intestins grêles (Lacroix *et al.*, 1955).

La souche ovine est déclarée comme étant la plus incriminée dans l'infection de l'Homme (Bardonnnet *et al.*, 2003). En 2007 : l'équipe de Maillard a mis en évidence la souche cameline et a déclaré un croisement possible de cette souche avec les autres souches d'*Echinococcus granulosus* (Maillard *et al.*, 2007).

I.1.2. En Algérie :

Les premiers cas d'hydatidose humaine en Algérie furent signalés par Berthérand en 1862. L'infestation humaine a été rapportée tout au long des années du siècle passé.

En 1903, Lemaire traite dans sa thèse 14 observations de KH du poumon et de la plèvre.

En 1911, Alberti effectue une étude sur l'hydatidose infantile.

En 1915 Kadi réalise une étude sur 17 ans portant sur 222 cas de KH (Mokhtari *et al.*, 1966, Larbaoui et Alloula 1979).

En 1926 Senevet et Witas effectuent une étude statistique sur 25 ans portant sur 226 cas (Senevet *et al.*, 1926).

En 1935, ces mêmes auteurs étudièrent 2078 cas de KH dépistés en 75 ans.

L'infestation humaine est rapportée par Sieur en 1939-1940, par Delvoye en 1945- 1950, par Ruff 1953 (Lacroix *et al.*, 1955).

En 1951, s'est tenu le premier congrès mondial sur le KH en Algérie.

|Définition de l'hydatidose :

L'hydatidose, connue sous le nom d'échinococcose hydatique ou encore appelée la maladie du kyste hydatique est une maladie helminthique ou zoonose parasitaire endémique chronique causée par une infection par des métacestodes (stade larvaire) du ténia *E. granulosus* (Carmena, 2008).

Etude de l'agent pathogène :

I.3.1. Classification du parasite :

La classification du genre *Echinococcus* est controversée depuis longtemps, Seize espèces et treize sous-espèces de ce genre ont été décrites, sur la base des différences entre les propriétés structurales et phénotypiques du parasite et les caractéristiques de l'hôte et de son type. Cependant, seules quatre d'entre elles sont taxonomiquement adoptées : *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. oligarthrus* et *E. vogeli* (McManus, 2013). Selon (Rahman, 2015), le système de classification des parasites granulocytaires est le suivant :

Royaume : Animalia

Embranchement : Plathelminthes

Superclasse : Eucestoda

Classe : Cestoda

Sous-classe : Cestoda

Ordre : Cyclophyllidea (Ben; Braun, 1900)

Classe : Cestoda

Famille : Taeniidae (Ludwig, 1886)

Genre : *Echinococcus* (Rud, 1801)

Espèce : *granulosus* (Batsch, 1786)

I.3.2. Les sous espèces d'*Echinococcus granulosus* :

Les caractères morphologiques du ver adulte, et le tropisme de la larve hydatique ont permis de classer des sous-espèces, issues de l'espèce *E. granulosus*, en *E. g. canadensis* découverte chez le renne. *E. g. borealis* dont le cycle (élan - canidé). *E. g. equinus* dont le cycle (équin - chien) et *E. g. granulosus* dont le cycle est domestique (ovin/ bovin /caprin - chien) (Romig *et al.*, 2015).

I.3.3. Les souches d'*Echinococcus granulosus*:

Les espèces d'*E. granulosus* sont divisées en plusieurs souches telles que G1–G10 et celles-ci présentent un degré élevé d'adaptation à leurs hôtes, car ces souches sont nommées d'après les noms de leurs hôtes intermédiaires qui jouent un rôle important dans la continuité du cycle de vie de ces souches. Ces souches varient en forme, vitesse de développement, pathogénicité et étendue géographique de leur présence : G1 pour la souche ovine, G2 pour la souche d'ovin de Tanzanie, G3 pour la souche du buffle, G4 pour la souche équine, G5 pour la souche bovine, G6 pour la souche cameline, G7 pour la souche caprine, G8 pour la souche du cervidé américain et G9 pour G10 la souche de cervidés et de lions fennoscandiens (Lavikainen *et al.*, 2006 ; Romig *et al.*, 2015).

I.3.4. La morphologie générale du parasite :

Trois principales étapes de développement de l'*E. granulosus* sont étudiées, selon le stade de développement la morphologie du parasite change.

|Stade adulte

L'Echinocoque adulte est un Cestrode (vers plats), il se loge dans le duodénum de l'hôte définitif (certains canidés comme les chiens, le chacal, le coyote et le loup) (Ahmadi & Dalimi, 2006 ; Zait, 2017), il atteint sa maturation après 40 à 60 jours ; de l'ingestion de l'œuf et sa durée de vie en moyenne chez l'hôte parasité est de 6 mois à deux années.

Un seul hôte est capable d'héberger une centaine voire plusieurs milliers de vers adultes, le corps du parasite adulte est de 2 à 9 mm de long et il est composé de trois parties : la tête, le cou et le corps (Ouzzaouit, 2018). Les parties composant le corps du ténia échinocoque (adulte) :

|Le scolex (tête)

Il est piriforme et mené d'un rostre saillant (non rétractile) ainsi que deux paires de ventouses ; et son rostre est armé de 2 couronnes de crochets dont le nombre varie entre 30 à 42, et de tailles variables, les crochets de la première rangée mesurent 22 à 45 µm et ceux de la seconde ; mesurent entre 18 et 38 µm. Les propriétés morphologiques des crochets ainsi que leur disposition ont un intérêt dans l'identification morphologique de l'espèce (Tahiri, 2019). Rarement, une troisième rangée avec de minuscules crochets existe. Ces crochets forment un poignard en fourche en épine de rosier ces derniers ainsi que les ventouses assurent l'adhésion du parasite (Klotz *et al.*,

2000) Ils sont formés de trois éléments : une garde et un manche et une lame incurvée ; au milieu (Zait, 2017 ; Vuitton et al., 2020) (Fig. 1).

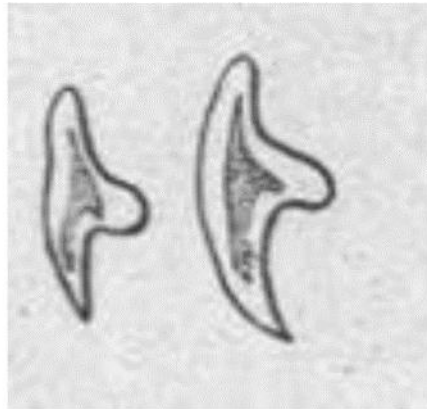


Figure 1. Crochets de protoscolexes d'*E. granulosus* (X 100) (Brumpt et Joyeux, 2017)

|Le cou

C'est la partie la plus courte du corps de l'équinocoque adulte, il est d'une croissance continue et à partir de laquelle bourgeonnent tous les segments de la chaîne du cestode. Cette partie a un intérêt dans la vermifugation, et elle ne s'élimine qu'avec la tête (Deghbar, 2019).

|Le corps (le strobile)

En moyenne, il est composé de trois jusqu'à six anneaux formant une chaîne dite Strobile. Les deux premiers sont immatures, tandis que le dernier anneau mature, appelé proglottide, se forme en 6 à 11 semaines. Il s'agit d'un utérus en développement avec des formations sacciformes bien développées, contenant jusqu'à 1500 œufs mûrs. C'est à maturité qu'il se détache totalement pour être saisi par le péristaltisme intestinal.

On le remplace en 8 à 15 jours, avec un délai maximal de 5 semaines (Klotz et al., 2000 Odev et al., 2005). À la suite de leur consommation, ces œufs vont produire un embryon qui pourra traverser la paroi digestive et se propager par voie hématogène. La période de maturité se situe entre le 40ème et le 60ème jour après l'infection (Zinebi, 1999).

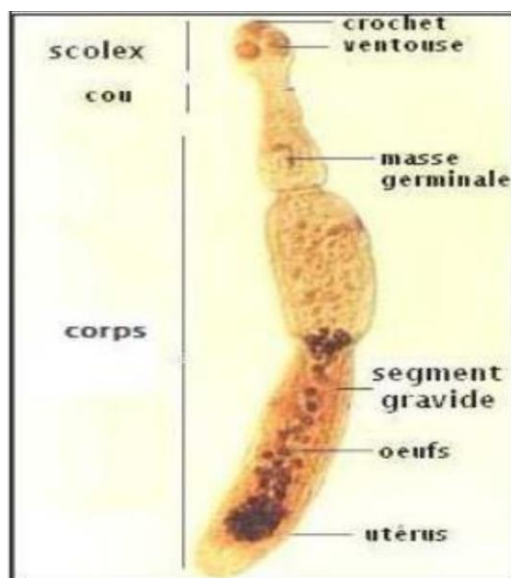


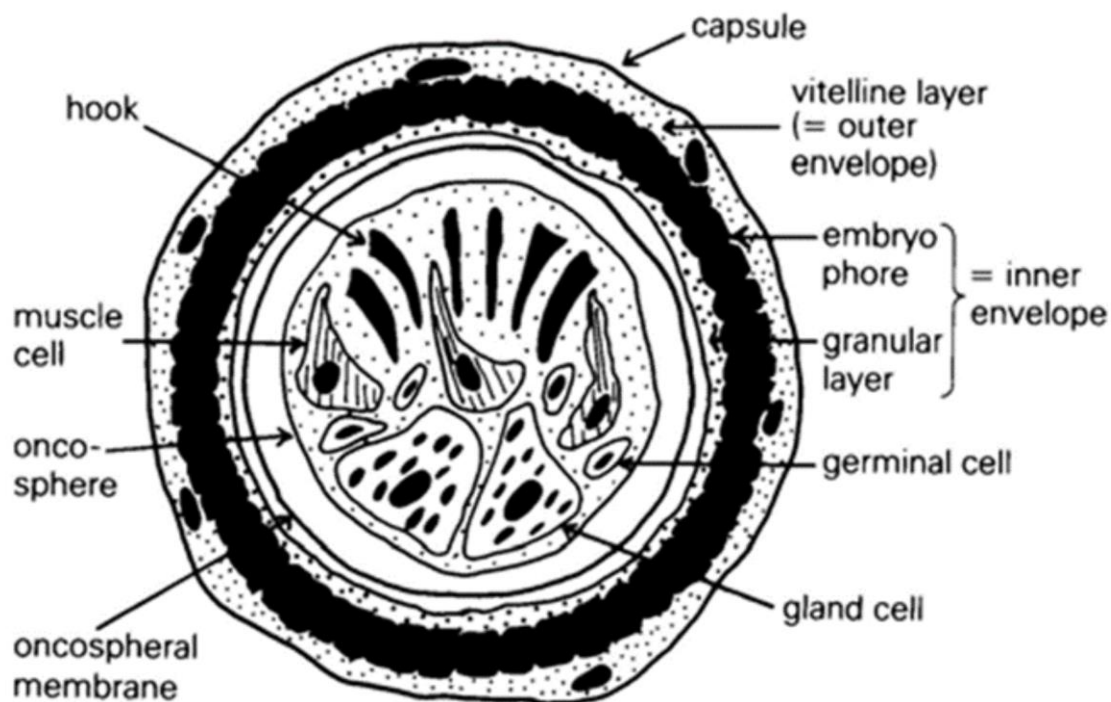
Figure 2. A et B. Forme adulte du ténia d'*E. granulosus* (Myatt, 2020)

I.3.5. Le stade œuf

La forme des œufs d'*Echinococcus* est ovale, elle est identique morphologiquement aux œufs de *T. saginata* et *T. solium*. Pour l'établissement du diagnostic différentiel de ces deux œufs ; il faut faire recours à l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou à la PCR (Craig & Larrieu, 2006).

Les œufs d'*Echinococcus granulosus* mesurent entre 30 et 40 μm de diamètre, non operculés, protégés par une coque striée et épaisse. Ils renferment un embryon hexacanthé à six crochets, entouré de deux enveloppes. Le revêtement interne (l'embryophore) est dur, épais, formé de plaques polygonales composées d'une protéine similaire à la kératine, ce qui lui permet de résister dans le milieu extérieur, et une enveloppe externe plus mince et moins résistante (Zait, 2017 ; Jouahar, 2020).

Dans le milieu extérieur ; se passe la maturation de l'œuf quand les conditions sont favorables (Oukheir, 2010). Ces œufs peuvent rester infectants plusieurs mois à une année voire jusqu'à 15 mois à de faibles températures entre $+4^{\circ}\text{C}$ et 15°C , 4 mois à -10°C (Klotz *et al.*, 2000). Et les produits chimiques, ou désinfectants n'altèrent pas la vitalité de ces œufs (Benhamdane, 2013).

Figure 3. Œuf d'*E. granulosus* (Eckert et al., 2001)

I.3.6. Le métacestode

Ce stade de développement du parasite est appelé l'hydatide, la larve hydatique, le métacestode, kyste hydatique ou encore vésicule d'échinocoque. Il s'agit d'une vésicule sphérique (collection liquidienne) sous pression ; son diamètre varie de quelques millimètres à plusieurs cm (Zait, 2017). Par vésiculisation, elle se forme dans les organes, suite à la croissance progressive d'un embryon hexacanthé (un œuf contenant un embryon présentant six crochets chitineux). Sa vitesse de maturation est lente, dépendante de l'espèce hôte et du viscère parasité. Sa taille définitive est atteinte après 16 mois chez les ruminants, et après plusieurs années chez l'Homme.

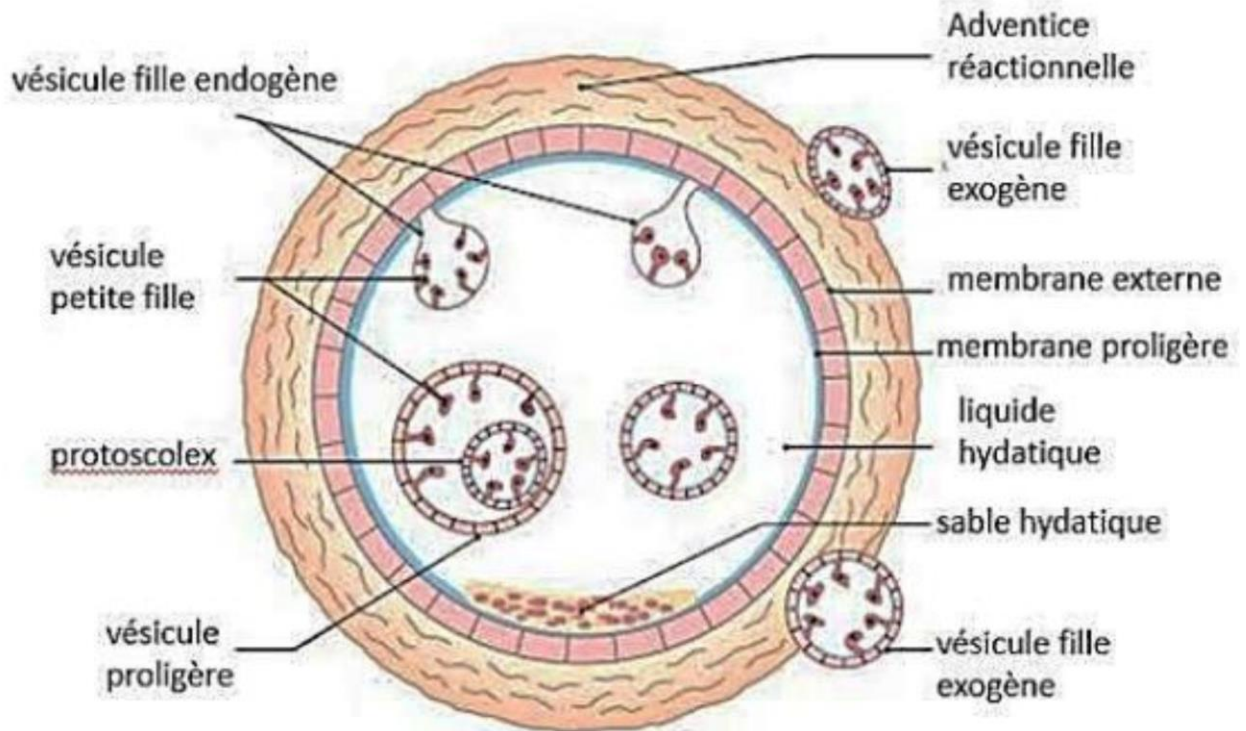


Figure 4. Schéma du métacestode ou kyste hydatique (Klotz et al., 2000)

Morphologie du protoscolex:

A partir du 5^{ème} mois post-infection, il est possible de voir les capsules prolifératives, qui correspondent à une vacuolisation interne du germinal auquel il reste attaché.

Habituellement, 30 à 40 protoscolexes se développent (Fig. 4) ; ils apparaissent environ 16 mois après l'infection dans les kystes de mouton et 10 à 12 mois dans les kystes de porc (Cordero del Campillo & Rojo Vázquez, 2000 ; Sapunar, 2013 ; Martínez et al., 2016).

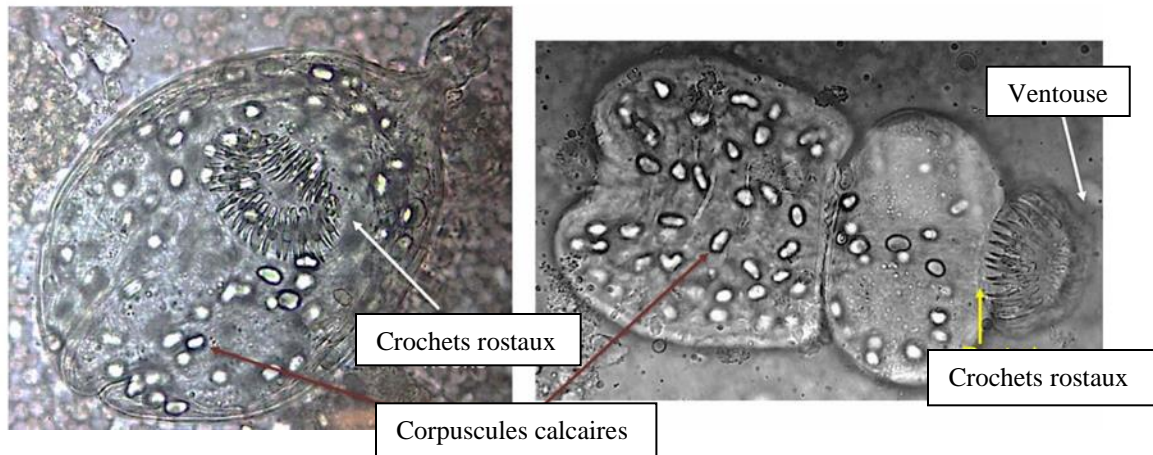


Figure 5. Morphologie du protoscolex (Manterola et al., 2023).

Il existe 7 stades de développement dans la formation d'un protoscolex d'un bourgeon (Galindo et al., 2002) (Fig. 6).

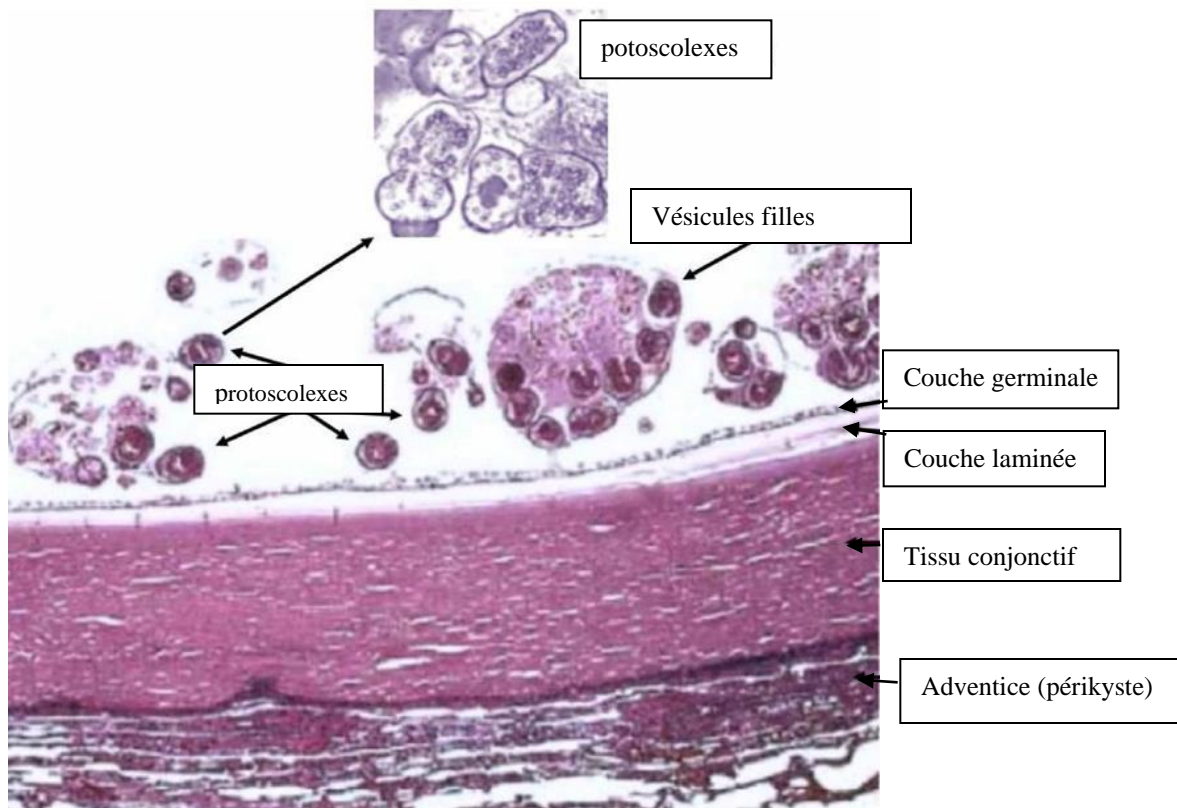


Figure 6. Microscopie de la structure du kyste hydatique.

Le premier état est un bourgeon sphérique. Il est creux et naît de la couche germinative, mais n'émerge pas d'un type cellulaire spécifique.

Le deuxième stade est un bourgeon précoce allongé dont la base, attachée à la membrane germinale, se rétrécit pour former une tige, ce qui permet d'identifier une région antérieure et une région postérieure. Les cellules se regroupent dans les régions apicale et apico-latérale, comme le montre la figure 6, et entourent un espace libre appelé foramen, qui devient le siège de l'invagination aux stades ultérieurs du développement (Martínez et al., 2005).

Le troisième stade est un bourgeon allongé tardif avec un scolex et un corps présumé. Des noyaux cellulaires se forment autour du bord du bourgeon et certains se regroupent dans une région centrale antérieure d'où se développent les crochets et les ventouses.

À mesure que le bourgeon mûrit, des dépôts de calcium appelés corpuscules calcaires se forment autour de la base du protoscolexes, mais leur fonction reste incertaine (Galindo et al., 2008).

Au quatrième stade, les noyaux sont concentrés dans le coussinet rostélaire et les jeunes pousses du protoscolexes. Après le développement du vitellus allongé, le rostellum commence à se former dans la région apicale du scolex, autour de la région d'invagination, de sorte qu'un corps et un scolex distincts apparaissent. Des crochets se développent en deux rangées autour du foramen, alternant entre grandes et petites tailles, au nombre de 32 à 37 au total, avec des variations liées à l'hôte (Singh et al., 2012). Ensuite, les crochets sont fixés au coussinet rostélaire, qui contient des fibres musculaires permettant leur extension et leur rétraction lorsqu'ils sont fixés à la muqueuse intestinale. Les crochets sont également caractérisés par un réseau plus dense et ramifié de microtriches, introuvable ailleurs dans le protoscolexes. Il a été observé que les microtriches sont plus petites (environ 6 µm) et plus fines chez les protoscolexes évaginés que chez les protoscolexes invaginés (7 µm). (Galindo et al., 2002).

Le cinquième stade montre un protoscolexes en développement avec formation de rejets, un stade appelé « protoscolexes en différenciation ». À ce stade, des projections et des indentations circulaires indiquent où les jeunes plants se développeront, mais ces derniers ne sont complètement formés qu'une fois le protoscolexes terminé.

Au 6ème état, la protoscolexesis est complètement développée avec 4 ventouses complètement formées, chacune le long de la ligne médiane, distales par rapport aux crochets rostéllaires, mais attachées à la couche germinative.

Enfin, le protoscolexes libre dans le kyste représente le 7ème état (Galindo et al., 2002).

Structure du kyste hydatique (stade larvaire) :

Les kystes hydatiques d'*E. granulosus* sont souvent sphériques ou semi-sphériques s'ils ne sont pas comprimés par les organes adjacents. Leur taille varie avec l'âge, d'environ 15 à 1 cm³ (Salhi., 2011).

I.5.1. La couche externe (périkyste) :

La couche externe, également appelée adventice ou éctocyste, enveloppe le kyste hydatique.

Cette couche est produite par les cellules hôtes (tissu protecteur fibreux dense modifié) en réponse à l'infection. Elle joue un rôle crucial dans le développement et la survie du kyste. La dégradation de la couche externe dégénère le kyste hydatique ou provoque son explosion ; le diamètre d'une couche périkystique varie selon l'organe hôte où l'hydatique est présent, mais en général, il est de l'ordre de quelques millimètres (Golzari et al., 2014).

I.5.2. Couche laminée (médiale) :

Il s'agit d'une couche chitineuse solide, non cellulaire, de couleur blanche, constituée de microfibrilles, fibres et granules denses riches en glucides aminés observés au microscope électronique (Muller et al., 2007). Elle contribue à défendre le parasite contre la réponse immunitaire de l'hôte et l'offre un environnement favorable à son développement continu. Également il réduit l'effet des médicaments prescrits dans le traitement de la maladie.

I.5.3. Couche germinative (interne) :

Il s'agit de la couche interne du kyste hydatique, une couche cellulaire vivante contenant des noyaux et associée à la couche lamellaire par des empreintes digitales formées par la couche germinale. Elle agit pour protéger les composants du kyste et contrôle la pression osmotique de la paroi du kyste. Les bourgeons se forment à partir de la couche germinale et croissent vers la cavité du kyste. Une fois les bourgeons vacuolés et pédonculés, le processus de formation des bourgeons à partir de la couche interne de cellules commence à partir de ces cavités qui conduisent à la formation de protoscolexes. La présence de protoscolexes, leur croissance augmentée et leur association avec la couche germinale détermine la fertilité du kyste aqueux, ainsi que par d'autres critères permettant de déterminer la fertilité du kyste par la couleur blanche et l'épaisseur de la couche germinale (Al-Khalidi et al., 2020).

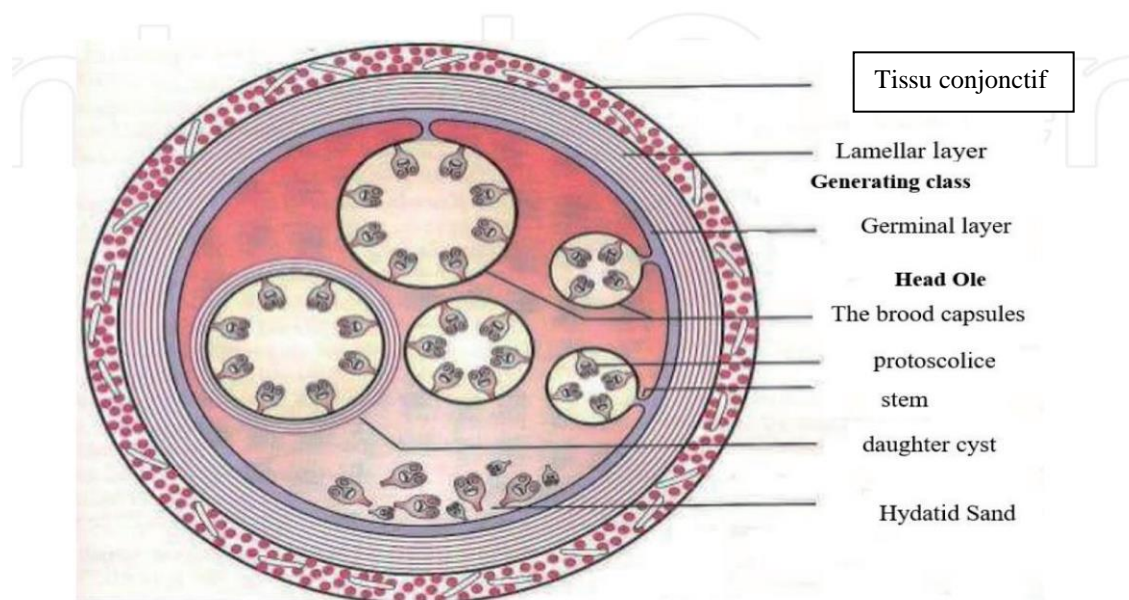


Figure 7. Coupe transversale du kyste hydatique (Al-Khalidi et al., 2020).

Approximativement 40 à 80% des patients hébergent un kyste solitaire au niveau d'un seul organe (Eckert et Deplazes P. 2004) mais les formes multiples siégeant dans une ou plusieurs localisations sont possibles. La larve hydatique peut se localiser dans toutes les parties de l'organisme (McManus, D. P., 2003).

I.5.4. Localisation hépatique :

Le développement du kyste se produit le plus fréquemment dans le foie (68,8-75,2%) (Eckert et Deplazes, 2004). Environ dans 25% des cas le KHF est symptomatique (Eckert et Deplazes 2004).

I.5.5. Localisation pulmonnaire :

C'est la deuxième localisation viscérale préférentielle après le foie (Rabiou *et al.*, 2018).

I.5.6. Autres localisations :

Localisation rénale (Razouq, 2018), osseuse, parotidienne (Basmacyan et al., 2018), appendiculaire (Ferjaoui et al., 2019), cardiaque (Belhadj et al., 2018), musculaire (Alaoui et al., 2016), péritonéale primitive, rétro-vésicale (Tazi & Badraouiune, 2007 ; Bencherki et al., 2020), splénique (Founas, 2018), mammaire (Chaabane et al., 2013), et au niveau du système nerveux centrale (Tsitouridis et al., 1997 ; Bahri, 2016).

Le cycle biologique du parasite :

Le parasite cestode *E. granulosus* de la famille des Téniiidés est l'un des plus petits taenias (3-4 mm de long) impliqués dans la pathologie humaine. Au cycle de vie d'*E. granulosus* Un mammifère carnivore de la famille des canidés (généralement le chien) intervient comme hôte définitif, et un mammifère herbivore (ovin ou bovin) intervient comme hôte intermédiaire (Fig 8).

Après maturité du parasite adulte qui vit dans l'intestin grêle du chien, se fait le détachement du dernier anneau et la libération des œufs ou embryophores qui sont dispersés dans l'environnement avec les selles. Ces œufs, ayant un diamètre de 30 à 37 Pm, ont la capacité de survivre plus d'une année dans le sol, ils résistent aussi bien à des climats chauds que froids. Les ovins et les bovins se contaminent en consommant des aliments ou d'eau souillés par les excréments des chiens infectés. Généralement, l'homme se contamine en touchant sa bouche après avoir été en contact avec un chien infesté.

Une fois arrivés dans l'estomac, et sous l'effet du suc gastrique, les œufs éclosent. Grâce à ses six crochets, L'embryon hexacante traverse la paroi de l'intestin grêle par sa partie supérieure avant de rejoindre le système porte. Dans la plupart des cas, il s'installe dans le foie où il se transforme en une larve hydatide. Lorsqu'elle atteint la forme d'un kyste, connu sous le nom de kyste hydatique, son développement se termine. La grande circulation achemine les embryons à d'autres organes comme les poumons, les reins, la rate et le péritoine. Dans la larve, des centaines de protoscolexes bourgeonnent à partir de la membrane germinative du kyste et peuvent redonner des adultes si un organe parasité est dévoré par le chien.

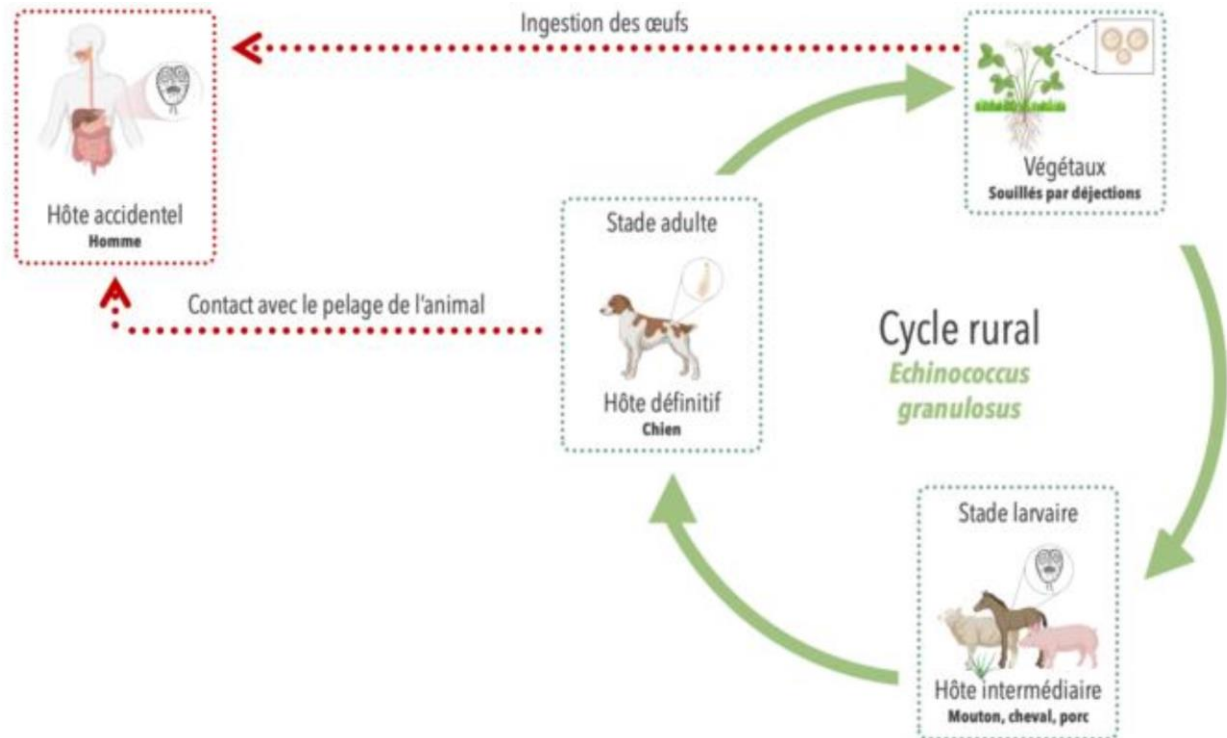


Figure 8. Cycle évolutif d'*E. granulosus* (Laboratoire national de référence, 2021)

Lorsqu'un œuf est ingéré par un hôte intermédiaire, l'action digestive mécanique et les sucs digestifs libèrent l'oncosphère. Par l'évagination de leurs crochets, des glandes de pénétration lysent les tissus et protègent des glandes digestives, pénétrant les cryptes et les villosités du jéjunum et de l'iléon supérieur, pour ensuite atteindre une veinule intestinale ou un vaisseau lymphatique puis migrer vers un organe cible tel que le foie, les poumons, etc. À ces endroits, les oncosphères peuvent mourir spontanément, être détruites par la réaction cellulaire ou initier l'évolution vésiculaire (Cordero del Campillo & Rojo Vázquez, 2000).

L'embryon hexacanthé subira ensuite une série de transformations pour devenir un kyste hydatique. Initialement, il perdra ses crochets et les tissus sans utilité majeure seront subir une dégénérescence afin d'initier la prolifération cellulaire.

Les kystes peuvent croître en moyenne de 1 à 30 mm par an et rester plusieurs années sans se transformer, selon, entre autres, l'organe parasité. Chez l'homme, la taille finale d'un kyste peut atteindre 30 cm de diamètre (voire plus). (Sapunar, 2013 ; Martínez et al., 2016).

À 3 semaines, le kyste hydatique mesure environ 250 µm de diamètre et possède une cavité centrale. Au 5e mois, il mesure un centimètre et sa paroi est composée de deux couches : une couche

externe épaisse et laminée de 10 μm , chargée de protéger le kyste hydatique de la réponse immunitaire de l'hôte, et une couche germinative interne granuleuse de 15 à 20 μm , responsable de la reproduction asexuée (Acha et Szyfres, 2003 ; Sapunar, 2013 ; Martínez et al., 2016 ; Manterola et al., 2023).

Transmission :

La transmission à l'homme se fait par voie fécale-orale lors de l'ingestion d'aliments et d'eau contaminés par des œufs de parasites. Ces œufs sont rejetés avec les excréments des hôtes définitifs, comme les chiens, ou par contamination des mains par des œufs présents dans le sol ou le sable contaminés, ou dans les poils des chiens infectés. Les hôtes définitifs sont infectés par le ver adulte en se nourrissant des kystes hydatiques, présents dans les organes de l'hôte intermédiaire, comme les moutons infectés (Manterola et al 2023).

Epidémiologie :

L'échinococcose est une helminthique endémique chronique causée par une infection par des métacestodes (stade larvaire) du ténia *E. granulosus*, c'est l'une des zoonoses les plus répandues chez l'homme, tant dans les pays en développement que dans les pays développés. Récemment, l'Organisation mondiale de la santé a inclus l'échinococcose dans un sousgroupe « Zoonose négligée » de ses plans stratégiques 2008-2015 pour la lutte contre les maladies tropicales négligées.

L'échinococcose est répandue dans les pays des zones tempérées, notamment en Amérique du Sud, dans toute la région méditerranéenne, en Russie, en Asie centrale, en Chine, en Australie et dans certaines régions d'Afrique. Aux États-Unis, la plupart des infections sont diagnostiquées chez des immigrants originaires de pays où l'échinococcose est présente et endémique. Une transmission autochtone sporadique est actuellement reconnue en Alaska, en Californie, dans l'Utah, en Arizona et au Nouveau Mexique (Siracusano et al., 2012).

I.8.1. Répartition géographique et épidémiologie mondiale de l'échinococcose :

L'EK est une pathologie cosmopolite avec des foyers endémiques, notamment : dans les pays du bassin méditerranéen (Figure 9), nous citons l'exemple du Maroc où l'EK est considérée comme zoonose de haute endémicité (OMS, 2019 ; Amarir, 2020), chez l'homme l'incidence est de 8/100 000/an à 22/100 000/an, et dans le sud de ce pays 50 % des

chiens dépistés étaient porteurs de parasites. Dans L'Afrique de l'Est, le Kenya est considéré comme le pays avec l'incidence la plus forte de cas humains à travers le monde (220 cas par 100 000 habitants). L'Asie Centrale, la Nouvelle-Zélande. Le sud de l'Australie et le sud de l'Amérique sont également considérées comme des zones à forte endémicité (Lanjiri, 2020).

La prévalence de l'hydatidose rapportée, pour les animaux d'élevage, selon les investigations menées aux abattoirs des régions hyper endémiques de l'Amérique du Sud, varie de 20 à 95 % des animaux abattus et dans les régions où les animaux sont sacrifiés à un âge avancé, la prévalence la plus élevée dans la République de Moldavie. En fin des années 1980, l'incidence des cas humains est de 4.3 par 100,000 habitants par an, et une très haute prévalence a été signalée chez le bétail, 72,6 % d'ovins, 49,1 % de bovins. Puis une récente enquête auprès des abattoirs a révélé une estimation de la prévalence presque similaire, avec 61,9% chez les moutons et 59,3 % chez les bovins (Umhang *et al.*, 2019).

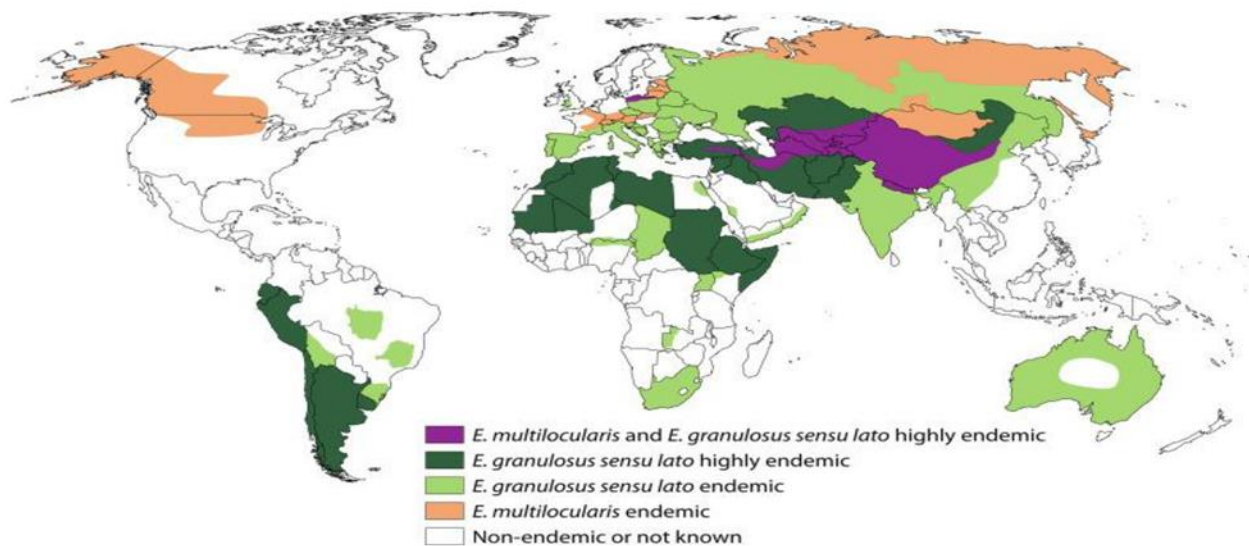


Figure 9. Répartition mondiale de l'échinococcose kystique montre l'Algérie comme zone hyperendémique (Wen *et al.*, 2019)

I.8.2. Épidémiologie de l'échinococcose kystique en Algérie :

Bien que l'échinococcose kystique ait une répartition géographique mondiale, elle est émergente et endémique dans certaines régions plus que d'autres, comme le Nord-Africain (Carmena *et al.*, 2008 ; Khan *et al.*, 2021), notamment l'Algérie, où certaines études épidémiologiques ont déclaré une prévalence de 3,4 à 4,6 cas pour 100000 habitants, et dans

une autre évaluation une prévalence de 1,8 à 2,3 cas pour 100000 habitants (Kayoueche, 2009). Dans certaines zones endémiques, l'incidence humaine peut atteindre les 200 cas par 100,000 habitants (Boue *et al.*, 2017). D'après les résultats de quelques études génétiques menées en Algérie. La souche cameline G6 coexiste avec la souche ovine G1 dans le Sud algérien (Maillard *et al.*, 2007). Cette souche circule également entre les hôtes intermédiaires comme le bovin et le camelin (Bardonnnet *et al.*, 2002).

|Clinique :

La maladie est toujours asymptomatique en phase initiale. Certaines personnes contractent l'infection durant leur enfance, avec des symptômes cliniques qui se manifestent (ou non) à l'âge adulte, le plus souvent à cause de la croissance kystique très lente. La découverte chez des patients asymptomatiques est donc le plus souvent fortuite ou bien constatée à l'autopsie. Lorsque la maladie se manifeste, la présentation clinique dépend généralement de la taille et du site du kyste.

Les manifestations cliniques lors d'une atteinte hépatique peuvent être une hépatomégalie associée ou non à une gêne, voire une douleur, localisée dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, ou encore des symptômes plus aspécifiques comme une perte d'appétit, une altération de l'état général, des nausées et des vomissements (Frider *et al.*, 1999).

L'apparition de symptômes peut aussi résulter d'une complication. Ces complications peuvent être : (a) une obstruction portale ou des veines hépatiques (Kirmizi *et al.*, 2016), des canaux biliaires ou de la veine cave inférieure pouvant entraîner une hypertension portale, une obstruction veineuse, une cholestase ou un syndrome de Budd-Chiari; (b) une rupture du kyste au sein des voies biliaires pouvant causer une cholangite, un ictère obstructif ou encore une pancréatite; (c) un abcès hépatique suite à une surinfection bactérienne du kyste; (d) une péritonite, voire un choc anaphylactique résultant d'une rupture intra-péritonéale du kyste.

|Méthodes diagnostiques :

I.10.1. Imagerie médicale

Le diagnostic d'EC repose principalement sur l'imagerie et la sérologie. En raison de sa simplicité et son coût très raisonnable, l'échographie est l'imagerie la plus couramment utilisée. Ces caractéristiques sont cruciales car cette maladie est fréquemment rencontrée dans des pays en voie

de développement. De plus, l'échographie présente une sensibilité et une spécificité remarquables avec des valeurs de 88-98 % et 93-100 %, respectivement (Westerberg et al., 2014). C'est à base de l'échographie qu'est basée la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2001).

Le suivi de la lésion après traitement est réalisé par l'échographie. Dans les pays développés, l'échographie sera souvent suivie d'un scanner et/ou une IRM. Une représentation anatomique plus précise de la lésion par le scanner le rend mieux adapté pour examiner des complications telles que les ruptures de kystes et les compressions d'organes avoisinants. L'IRM pourrait être plus précise que le scanner dans la délimitation de la lésion par rapport aux voies biliaires et apparaît être l'examen idéal à la fois en pré- et post-opératoire (Mihmanli et al., 2016).

I.10.2. Sérologie

La sérologie complète et/ou confirme le diagnostic radiologique et est utilisée dans le suivi du traitement. En première intention, les tests sérologiques peuvent se faire par la technique ELISA ainsi que par le test d'hémagglutination indirecte (McManus et al., 2003). La sensibilité de ces tests en cas de kyste hépatique est comprise entre 85 et 98 % (Brunetti et al., 2010). En effet, la réponse immunitaire peut varier d'un individu à l'autre et est fonction de l'état du kyste (indemne, fistulisé ou rompu) et de sa localisation. Une sérologie négative ne peut donc formellement exclure le diagnostic d'échinococcose. En outre, la spécificité de ces tests est limitée (faux positifs dus à des réactions croisées avec d'autres parasites, tumeurs ou cirrhose) (Eckert et al., 2004) et l'utilisation des tests de confirmation est nécessaire en cas de doute (Brunetti et al., 2010).

I.10.3. Biologie

Les résultats des tests sanguins ne sont pas spécifiques. Une thrombocytopénie ou une leucopénie aspécifique de même qu'une éosinophilie modérée et une altération des tests hépatiques peuvent être trouvés. Également, une hyperbilirubinémie, une majoration des phosphatases alcalines peuvent être enregistrées en cas de rupture du kyste dans les voies biliaires.

I.10.4. Biopsie

Lorsque le diagnostic radiologique ou sérologique est douteux, une biopsie à l'aiguille peut être envisagée. Mais à cause du risque de choc anaphylactique et d'échinococcose secondaire, la biopsie doit rester exceptionnelle (Frider et al., 1999) et doit être accompagnée d'un traitement à

base d'Albendazole 4 jours avant et au minimum 1 mois après cette ponction (Eckert et al., 2004 ; Mihmanli et al., 2016).

Traitement

Les mesures thérapeutiques sont variables. Elles incluent, l'observation, le traitement médical, le traitement percutané et la chirurgie. Aucun consensus de prise en charge clairement défini n'existe pour l'instant, car aucune étude clinique randomisée n'a jamais été menée avec succès. Toutefois, pour orienter le traitement, l'OMS recommande de se baser sur sa classification échographique.

I.11.1. Techniques chirurgicales

L'intervention chirurgicale est recommandée dans les kystes compliqués (fistule biliaire, compression de structure vitale, rupture, kyste infecté secondairement ou hémorragique), dans les kystes contenant des kystes filles, les kystes menaçant de se rompre, les kystes extrahépatiques, les kystes de plus de 10 cm et en cas de traitement percutané impossible. Afin de diminuer le risque d'ensemencement dans la cavité abdominale par les protoscolices et, donc, le risque d'échinococcose cystique secondaire, un traitement néo-adjuvant par Albendazole est indiqué. Il est donné entre 4 et 30 jours avant l'opération et minimum 1 mois après.

La chirurgie peut être conservatrice; elle consiste dans ce cas à enlever le contenu du kyste, stériliser l'intérieur avec des «agents protoscolicides» (salin hypertonique, albendazole, praziquantel ou ivermectin pendant 15 minutes) et, ensuite, soit à enlever le kyste avec la membrane périkystique, soit à laisser la membrane périkystique (Mihmanli et al., 2016 ; McManus et al., 2003). On retrouve dans la littérature l'indication de meilleurs résultats, en cas de chirurgie conservatrice, lorsque la résection est associée à une omentoplastie (Moro., 2016).

La chirurgie peut être radicale et, dans ce cas, il s'agit d'enlever l'entièreté du kyste avec sa membrane périkystique, voire parfois de réaliser une hépatectomie partielle. Il est impératif d'éviter un déversement intra-abdominal du contenu kystique car il existe un risque important de choc anaphylactique et d'échinococcose secondaire. Si cette situation était rencontrée, il est conseillé de procéder à un lavage péritonéal au sérum salé hypertonique. Il faut ensuite traiter le patient par albendazole pour une durée de 3 à 6 mois associé à 7 jours de praziquantel (Mihmanli et al., 2016). La laparoscopie peut être utilisée dans certains cas (Detry et al., 2005 ; Descottes et al., 2003).

Les complications chirurgicales décrites sont l'infection secondaire, la fistule biliaire, la cholangite sclérosante secondaire, l'abcès intraabdominal, l'échinococcose cystique secondaire et le choc anaphylactique (Mihmanli et al., 2016 ; Kayaalp et al., 2002). Le risque de récurrence est compris entre 2 et 45 % et varie selon la taille du kyste, sa localisation, ou encore l'expérience du chirurgien.

I.11.2. Approches percutanées :

Il existe deux types de traitement percutané de l'EC : la technique PAIR et le cathétérisme du kyste.

|Prévention :

I.12.1. Mesures de prophylaxie :

|Mesures individuelles:

Ces mesures sont du ressort de chaque individu pour assurer sa propre protection et celle de sa famille. Elles peuvent se résumer comme suit : - éviter le contact avec des chiens ; - éviter d'être léché par un chien aux mains ou au visage ; - faire surveiller les chiens à propriétaires par des vétérinaires pour des traitements vermifuges ; - ne jamais oublier de bien se laver les mains après un contact avec un chien ; - apprendre surtout aux enfants à se laver systématiquement les mains après avoir joué avec des chiens ou touché des ustensiles ou autres objets souillés par des chiens ; - Laver soigneusement les légumes crus avec de l'eau de Javel (3 à 4 gouttes par litre d'eau) ; - détruire les abats infectés par le ténia *Echinococcus* ; - empêcher les chiens de manger des abats infestés par le ténia *Echinococcus* ; - éloigner les chiens des habitations et des potagers ; - empêcher les chiens de lécher les assiettes et les bols.

|Mesures collectives

Le but de ces mesures est d'interrompre le cycle entre l'hôte final et l'hôte intermédiaire. Elles couvrent tous les aspects liés à la prévention et au contrôle des chiens errants ainsi qu'au contrôle de l'abattage de la viande. Parmi ces mesures: - l'amélioration des conditions d'abattage réglementé (abattoirs et abattoirs ruraux) ; - le renforcement de la surveillance vétérinaire de la viande en milieu rural ; - la lutte contre l'abattage privé ; - l'interdiction de nourrir directement les chiens avec des organes d'hôtes intermédiaires contenant des kystes ; - l'interdiction de l'accès des chiens aux abattoirs ; - combattre la présence de chiens errants ; - accomplir l'élimination des organes infectés selon les méthodes préconisées pour éviter que les chiens ou les animaux sauvages

ne les consomment ; - tous les propriétaires de chiens doivent administrer un traitement vermifuge, au praziquantel, semestriellement et s'abstenir de leur donner de la viande crue ou leur permettre de consommer des déchets d'animaux abattus pour leur chair ; - consolider le cadre légal régissant les lieux et modalités d'abattage et de contrôle sanitaire.

I.12.2. Vaccins contre *E. granulosus* :

Les programmes de lutte contre l'échinococcose kystique reposent traditionnellement sur l'administration d'anthelminthiques aux chiens, l'amélioration de l'hygiène et de la surveillance des abattoirs, et l'instauration d'une éducation sanitaire relative au comportement humain-chien. Idéalement, les vaccins contre *Echinococcus* devraient prévenir le développement de kystes hydatiques chez les ovins, et ainsi stopper le développement de ténias adultes gravides chez les chiens.

Un vaccin recombinant défini contre l'échinococcose kystique ovine (appelé EG95)

I.12.3. Raisons de l'échec des programmes de lutte contre *E. granulosus*

Jusqu'à présent, seuls les cinq programmes de lutte contre l'hydatidose insulaires (Islande, Nouvelle-Zélande, Tasmanie, Îles Malouines et Chypre) ont été couronnés de succès, principalement grâce à l'éducation sanitaire, au contrôle ou à l'élimination de l'abattage domestique des moutons. Une baisse de l'infection canine a été suivie d'une baisse de la prévalence de l'infection chez les moutons et les jeunes bovins et d'une diminution de l'incidence annuelle des cas humains. En revanche, seuls deux des programmes continentaux en Amérique latine (la Région XII au Chili et Rio (Craig et al., 2007).

Impact socio-économique de l'hydatidose/échinococcose

I.13.1. Echinococcose animale :

L'impact économique de l'échinococcose sur le cheptel abattu provient du besoin de saisir le foie, les poumons ou tout autre organe contaminé, et parfois même l'ensemble de la carcasse. Également, ces organes doivent être éliminés ou traités de manière spécifique, entraînant ainsi des coûts additionnels. Ces pertes se révèlent d'autant plus significatives lorsqu'il s'agit de saisir des organes de haute valeur marchande, comme le foie. En ce qui concerne les pertes indirectes, diverses recherches ont estimé ces pertes pour les ovins à environ 7 à 10 % de la production laitière, 5 à 20 % de la production de viande, et 10 à 40 % de la production de laine. Par ailleurs, le poids à la

naissance des agneaux provenant de brebis atteintes d'hydatidose est réduit de 20 à 30 % comparé à celui des agneaux issus de brebis en bonne santé (Battelli., 1999).

I.13.2. Hydatidose humaine :

Sur le plan socio-économique, la maladie est très couteuse tant pour le patient que pour l'État. Les pertes économiques proviennent des dépenses liées aux soins médicaux des individus concernés, nécessitant souvent une opération chirurgicale suivie de quelques jours à plusieurs semaines d'hospitalisation, et dans certains cas, plusieurs interventions et périodes d'hospitalisation, étant donné que, dans certaines situations, des patients peuvent nécessiter de 2 à 3 opérations en raison de récurrences fréquentes.

La maladie du kyste hydatique peut aussi être fatale (Mahami *et al.*, 2015 ; Kinkar *et al.*, 2018). Le taux de mortalité liée à cette pathologie a été estimé à 0,2 cas par 100000 habitants (Yunita Paramita & Wibana, 2023). Dans les régions endémiques comme en Afrique et en Asie, il a été estimé que 50 millions de personnes sont à risque d'acquérir la maladie du kyste hydatique. En moyenne, 10 cas par 100.000 habitants, sont enregistrés dans les pays du pourtour méditerranéen (Belamalem *et al.*, 2014). La moyenne de pertes économiques annuelles liée à l'EK en Italie, est estimée à 4 millions de dollars par an selon, Pieseddu *et al.* (2017). Les pertes économiques chez les animaux de rente, sont estimés par l'OMS à trois milliards de dollars par an (Boue *et al.*, 2017).

En Algérie, le ministère de la santé publique et de la réforme hospitalière déclare annuellement plus de 700 cas de patients pris en charge chirurgicalement au niveau des différents hôpitaux du pays (Zait *et al.*, 2016). L'incidence annuelle des cas humains semble être importante, même si elle reste diversement estimée (3,4-4,6/ 100,000 habitants selon (Bardonnnet *et al.*, 2002). 6/ 100,000 habitants selon Hamrat *et al.* (2011) et de 1,78-2,26/ 100,000 habitants pour (ElFegoun *et al.*, 2016)

|Perspectives :

La sensibilisation des cliniciens et des chercheurs médicaux à l'importance de l'échinococcose pour la santé publique, même dans les zones non endémiques, est cruciale. Une meilleure connaissance de l'imagerie de l'échinococcose est essentielle au diagnostic et constitue un préalable à la prise de décisions multidisciplinaires sur la stratégie thérapeutique. Pour la

confirmation diagnostique, la standardisation et le contrôle qualité des tests sérologiques actuellement disponibles, tant pour diagnostiquer que pour suivre la maladie, sont plus prioritaires que la quête perpétuelle de l'antigène parfait ; un recours plus facile à l'identification moléculaire des parasites garantit un diagnostic d'espèce plus rapide et plus fiable.

Pour la prise en charge de l'échinococcose et de l'échinococcose aiguë, un nouveau concept, similaire à celui envisagé pour les patients cancéreux, a émergé, et la question de la récurrence, et donc du suivi prolongé des patients, est désormais prise au sérieux dans l'échinococcose. De nouvelles techniques chirurgicales facilitent la résection complète des kystes de l'échinococcose et permettent la résection complète des lésions d'échinococcose aiguë, même dans les cas très avancés. Les techniques de traitements interventionnels non chirurgicaux actuellement disponibles ont amélioré la qualité de vie des patients. Cependant, des études prospectives avec un suivi prolongé sont encore nécessaires pour étayer la stratégie thérapeutique de l'échinococcose. De plus, plus de 30 ans après les premiers essais du mébendazole et de l'ABZ, il n'existe aucune alternative à ces deux médicaments comme traitement anti-infectieux, une situation unique dans le domaine des maladies infectieuses. Heureusement, de nouvelles cibles thérapeutiques biologiques ou immunologiques peuvent désormais être identifiées plus facilement.

Chapitre II :

**Réponse immunitaire et
interaction hôte-parasite**

Chapitre II. Réponse immunitaire et relation hôte-parasite

Un kyste hydatique d'*E. granulosus* a une durée de vie pouvant aller jusqu'à 53 ans chez l'homme. La caractéristique distinctive de la relation hôte-parasite est que l'infection chronique coexiste avec des réponses humorales et cellulaires détectables contre le parasite. *E. granulosus* pourrait recourir à deux stratégies pour contourner la réponse immunitaire de l'hôte : d'une part, l'échappement passif, où le parasite évite les effets délétères d'une réponse immunitaire en se développant sous forme de kyste hydatique, et d'autre part, l'immunomodulation, par laquelle le parasite interagit de manière proactive avec le système immunitaire de l'hôte afin d'atténuer l'impact d'une réponse de l'hôte (Zhang et al., 2003). Les réactions immunitaires menées par les hôtes définitifs et intermédiaires à l'infection par *E. granulosus* ont été étudiées en profondeur (Conchedda et al., 2004 ; Zhang et McManus, 2006). La recherche clinique humaine est complémentaire aux études animales pour mieux comprendre les interactions hôte-parasite et est nécessaire à la conception de nouvelles approches thérapeutiques pour l'EC. *E. granulosus* module activement la réponse immunitaire de l'hôte chez l'homme.

II.1.1. Réponse immunitaire humorale à *E. granulosus* :

Les anticorps ont évolué en classes dotées de fonctions spécifiques. Au sein de ces classes, des sous-classifications supplémentaires accroissent la diversité des immunoglobulines, notamment dans les quatre sous-classes d'IgG chez les mammifères (Litman et al., 1999). La classe et la sous-classe de la réponse anticorps sont cruciales, car chaque isotype possède des fonctions biologiques distinctes, notamment la cytotoxicité, la phagocytose et la libération de médiateurs inflammatoires (Ravetch et Bolland, 2001). L'isotype peut également affecter la spécificité des anticorps. Les parasites peuvent échapper à l'immunité de l'hôte en produisant des anticorps bloquants qui inhibent les systèmes effecteurs dépendants des anticorps médiés par d'autres isotypes. Les immunologistes parasitaires savent depuis longtemps que les réactions d'hypersensibilité médiées par les IgE sont rares chez les patients atteints d'helminthiases chroniques, même si les basophiles et les mastocytes de ces patients sont sensibilisés par les IgE antiparasitaires et sont souvent exposés en permanence aux antigènes parasitaires. Dans les infections chroniques par les helminthes, la réactivité allergique est inhibée par des « anticorps bloquants » sériques, principalement présents dans la sous-classe IgG4 (Vercelli et al., 1998). Comme l'IgG4, une sous-classe normalement associée aux infections chroniques prolongées, n'est ni cytophile ni

fixatrice du complément, est fonctionnellement monovalente et se lie faiblement aux récepteurs de la portion Fc des immunoglobulines, elle pourrait aider le parasite à échapper à la réponse immunitaire de l'hôte (Garraud et al., 2003). Bien qu'*E. granulosus* induise une forte réponse humorale chez l'homme et que les sérums des personnes atteintes d'EC contiennent d'abondants anticorps IgG, IgM, IgA et IgE circulants dirigés contre les antigènes d'*E. granulosus*, aucun de ces anticorps n'est associé à une protection. Alors que des anticorps IgG spécifiques peuvent persister dans le sérum des patients plusieurs années après la guérison, l'analyse des réponses anticorps de la sous-classe IgG, un test qui a prouvé non concluant dans le diagnostic clinique, s'est avéré extrêmement utile dans le suivi car les isotypes d'anticorps varient au cours de l'évolution de la maladie. Les premières études sur les réponses des anticorps de sous-classe IgG dans l'EC humaine avancée ont indiqué une augmentation significative des IgG1 et IgG4 (Aceti et al., 1993 ; Wen et Craig, 1994), avec un passage d'une réponse IgG1 prédominante à une réponse IgG4 chez les patients atteints d'EC à mesure que la maladie progresse (Shambesh et al., 1997). De plus, les patients traités par albendazole qui ont montré une bonne réponse thérapeutique et clinique au traitement avaient des taux significativement plus faibles d'anticorps sériques IgG4 que les mauvais répondeurs ou les non-répondeurs ; alors que les taux d'anticorps IgG1 ont montré une tendance inverse (Rigano et al., 1995). Ces observations suggèrent une corrélation entre les réponses distinctes des anticorps de sous-classe IgG et la relation hôte-parasite et les mécanismes d'évasion (Fig. 10).

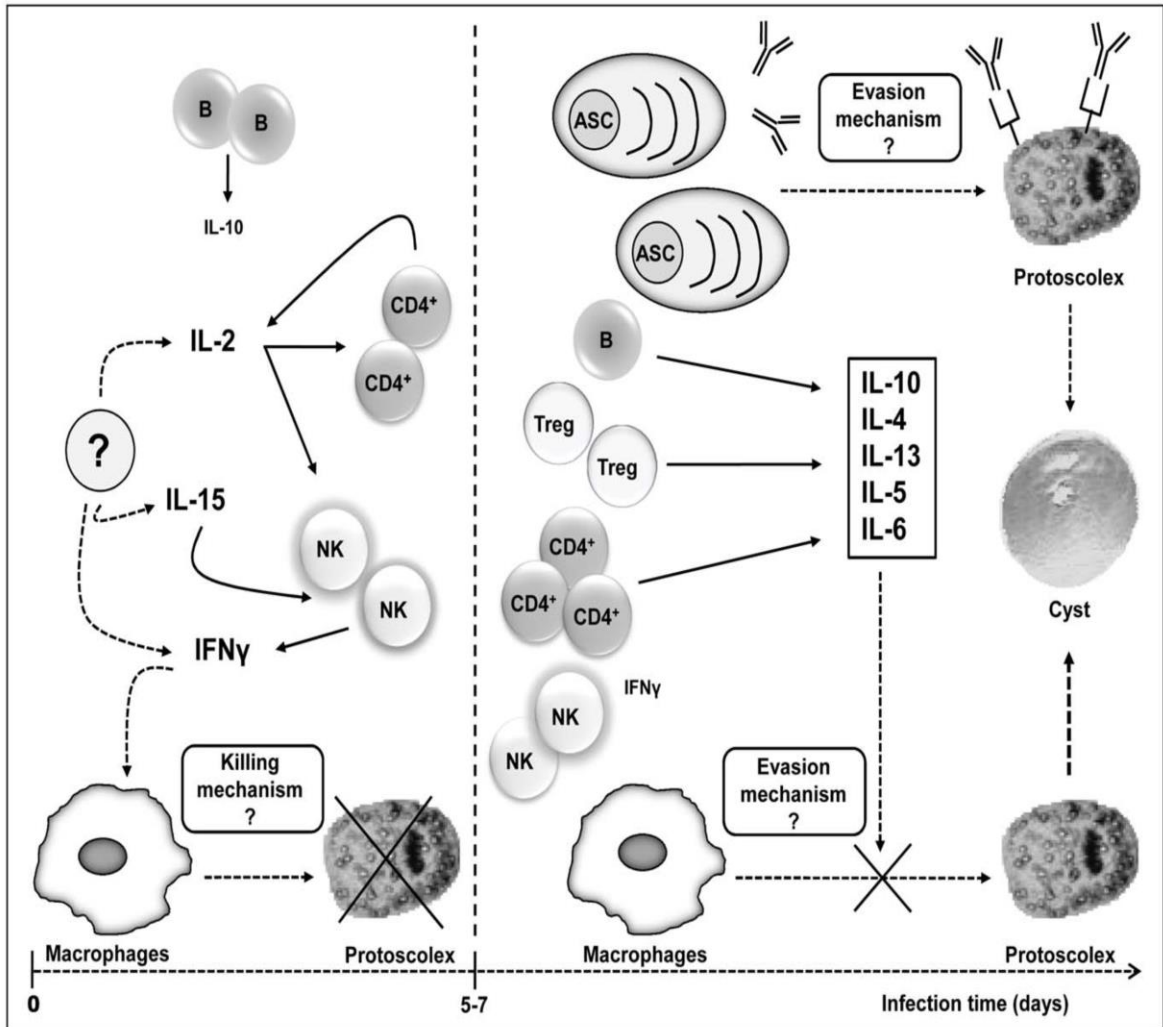


Figure 10. Phénomènes immunologiques précoces dans la cavité des souris infectées (Mourglia et al. 2011)

II.1.2. Réponse immunitaire cellulaire à *E. granulosus* :

L'expression de la sous-classe d'IgG est influencée par de multiples facteurs, notamment l'environnement cytokinique dominant et modifications des profils de cytokines. Tous ces facteurs peuvent influencer l'issue des interactions hôte-*E. granulosus* (Vuitton, 2003).

Les données actuelles concernant les niveaux d'anticorps des isotypes IgG4 et IgE et l'éosinophilie fréquente dans l'EC suggèrent que la réponse immunitaire à une infection établie par *E. granulosus* est dominée par Th2 et que les antigènes d'Echinococcus modulent les lymphocytes T polarisés. Ces observations ont été confirmées par des études précoces menées dans un laboratoire montrant une production in vitro élevée d'IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IFN γ induite par l'antigène parasitaire par des PBMC isolés de patients atteints d'EC (Rigano` et al., 1995a,b). La découverte

que les PBMC de la plupart des patients produisaient une abondance d'IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IFN- γ démontre que la réponse immunitaire humaine à une infection par *E. granulosus* est principalement régulée par l'activation des cellules Th2 mais aussi par le sous-ensemble de cellules Th1 (ou Th0).

L'induction de cytokines Th2, en particulier d'IL-5 et d'IL-10, a été confirmée ultérieurement par Fauser et Kern (1997) qui ont étudié l'expression de l'ARNm des cytokines chez des patients atteints de CE. Les données obtenues lors d'une infection expérimentale à *E. granulosus* ont étayé l'hypothèse selon laquelle l'IL-10 précoce, sécrétée par les lymphocytes B en réponse à des antigènes non protéiques, pourrait favoriser la survie du parasite et l'établissement d'une réponse polarisée des cytokines de type 2 (Baz et al., 2006).

Étant donné que l'issue du traitement pharmacologique dans l'EC ressemble à l'histoire naturelle d'un kyste hydatique, en évaluant la production de cytokines induite par le parasite chez un grand nombre de patients atteints d'EC traités par l'albendazole, les chercheurs ont obtenu des preuves soulignant le rôle crucial des cytokines dans la relation hôte-parasite. Les PBMC des patients qui ont répondu à la chimiothérapie ont produit des quantités élevées d'IFN- γ , tandis que les PBMC des patients qui n'ont pas répondu ont produit de l'IL-4 et de l'IL-10. Ils ont ensuite confirmé ce résultat dans une étude moléculaire en détectant l'ARNm de l'IL-12 p40 presque exclusivement chez les patients traités avec succès (86 %) à la fin de la chimiothérapie. L'ARNm de l'IL-4 était faiblement exprimé avant le traitement, et a augmenté par la suite, en particulier dans les PBMC des patients chez qui le traitement a échoué ; et l'expression de l'ARNm de l'IFN- γ et du TNF- α a augmenté chez les patients qui ont répondu au traitement et a diminué chez ceux qui n'y ont pas répondu (Rigano` et al., 1999). Pour étudier plus en détail le rôle des lymphocytes T dans la réponse immunitaire à *E. granulosus*, ils ont généré des lignées de lymphocytes T à partir de patients présentant des kystes actifs, transitionnels et inactifs et stimulé ces lignées avec des antigènes parasitaires. Les lignées de lymphocytes T provenant d'un patient présentant un kyste inactif avaient un profil Th1, tandis que les lignées de lymphocytes T dérivées de patients présentant un kyste actif et transitionnel avaient des clones mixtes Th1/Th2 et Th0 (Rigano` et al., 2004).

Les résultats ont montré que, dans l'EC, une forte réponse Th2 est corrélée à une sensibilité à la maladie (kyste actif), tandis qu'une réponse Th1 est corrélée à une immunité protectrice (kyste inactif), et que les réponses Th1 et Th2 coexistent. Les antigènes parasitaires et certaines cytokines

affectent la commutation des immunoglobulines à chaîne lourde et la production d'un ou de quelques isotypes d'anticorps spécifiques. Ils ont constaté que les PBMC de patients séronégatifs ne produisaient pas d'IL-5 induite par l'antigène parasitaire, et que de faibles concentrations d'IL-4 et d'IL-10 étaient observées. (Rigano` et al., 1998). Ces différences suggèrent que la séronégativité survient parce que des facteurs de l'hôte ou du parasite, ou les deux, empêchent l'activation des cellules Th2, limitant ainsi la production de cytokines Th2 et, plus important encore, d'IL-5, la cytokine qui joue un rôle essentiel dans l'expression des immunoglobulines.

II.1.3. Molécules immunomodulatrices :

Afin d'échapper aux réponses immunitaires de l'hôte, *E. granulosus* utilise la structure du kyste exposée à l'hôte et ses composants internes (Rickard et Williams, 1982). La stratégie de recherche vise à caractériser les différentes molécules immunorégulatrices présentes dans les protoscolexes et le liquide hydatique, qui inhibent directement certains sous-ensembles de cellules immunitaires et stimulent d'autres populations cellulaires, modifiant ainsi l'équilibre cytokinique en faveur de Th2 (Fig. 11). Parmi les différentes protéines isolées du liquide hydatique et caractérisées, le principal antigène immunomodulateur d'*E. granulosus* est l'antigène B (AgB) (Mamuti et al., 2006) Aussi, d'autres molécules immunomodulatrices sont décrites comme EgTeg et EgTPx (Siracusano et al., 2012).

(Agudelo Higueta et al., 2016). Le liquide du kyste hydatique (HCF), qui circule à l'intérieur du kyste, recueille une gamme diversifiée de produits libérés par les cellules, le GL de la paroi du kyste et les protoscolexes. De plus, le liquide hydatique recueille différentes protéines plasmatiques de l'hôte (principalement des immunoglobulines et de l'albumine) qui contournent la paroi du kyste par des processus inconnus. La particularité des infections à métacestodes à *E. granulosus* est que les kystes hydatiques à croissance progressive peuvent ne pas être diagnostiqués pendant des mois, voire des années, après l'apparition de la maladie primitive. Les immunologistes s'intéressent à ces kystes en raison de leur persistance. Une fois formés, ils semblent incapables d'être affectés par les réponses immunitaires de l'hôte. Pour visualiser les différents stimuli immunitaires affectant l'hôte et décrire les outils diagnostiques et thérapeutiques, il est essentiel de bien comprendre les événements biologiques qui se produisent tout au long de l'infection (Sadr et al., 2022).

E. granulosus peut utiliser l'échappement passif et l'immuno-modulation comme mécanismes qui aident à renverser les réponses immunitaires de l'hôte. L'échappement passif par lequel le parasite se transforme en kyste hydatique pour éviter les dommages causés par le système immunitaire et l'immunomodulation, le parasite coopère délibérément avec le système immunitaire de l'hôte pour réduire l'effet des réponses immunitaires. Sur la base des conceptions, la réponse immunitaire contre le parasite a été classée en deux étapes : pré et postenkystement. Le facteur de différenciation entre les deux étapes est la genèse de la LL autour de l'oncosphère infectieuse en croissance. Le parasite doit contourner les barrières chimiques et physiques avant d'atteindre la partie interne du corps. Après l'infection initiale, le protoscolexe induit une réponse inflammatoire robuste. La réponse inflammatoire recrute des éosinophiles, des lymphocytes, des macrophages et des neutrophiles, conduisant à l'activation du complément (Sadr et al., 2022).

Chapitre III :

Modèles expérimentaux

Chapitre III. Modèles expérimentaux

Historique des modèles expérimentaux sur l'échinococcose kystique

L'échinococcose hydatique, due à *Echinococcus granulosus*, suscite l'intérêt des scientifiques depuis le XIXe siècle. Les premières observations de cette affection peuvent être attribuées à des études menées par des scientifiques tels que Rudolf Virchow et Hermann Looss, qui ont documenté les larves de ce parasite. Durant la décennie des années 1920, l'analyse morphologique et biologique a connu un approfondissement notable, avec notamment la réalisation d'études sur le cycle de vie du parasite. Ces recherches ont été menées principalement à travers des expériences impliquant des animaux hôtes, ce qui a favorisé une meilleure compréhension de l'infection zoonotique transmise entre les animaux canins et leurs hôtes intermédiaires, comme les moutons et les bovins.

Dans les années 1950 et 1960, les travaux de recherche se concentraient initialement sur les hôtes naturels (moutons, chiens). Ensuite, pour des raisons de coût, d'éthique, et de facilité de manipulation il y'avait l'introduction de modèles murins (souris, rats) comme systèmes expérimentaux alternatifs.

En 1959, Calvin W. Schwabe a publié une étude fondamentale intitulée « Host-parasite Relationship in echinococcosis. II. Age resistance to secondary echinococcosis in the white mouse » dans *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*.

En 1963, le parasitologiste Gordon K. Sweatman a publié une étude intitulée « Comparative studies on the biology and morphology of *Echinococcus granulosus* from domestic livestock, moose and reindeer » dans la revue *Parasitology*. Cette recherche a approfondi la compréhension des différences biologiques et morphologiques entre les souches d'*Echinococcus granulosus* provenant de diverses espèces hôtes.

En 1969, le Dr. S. Pauluzzi a coécrit avec F. De Rosa un article intitulé « L'idatidosi sperimentale. V. Vaccinoprofilassi contro l'idatidosi sperimentale secondaria da *Echinococcus granulosus* del topo BALB/c » publié dans *Annali di Sclavo*. Cette étude est un jalon important dans la recherche sur l'échinococcose expérimentale. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité de différentes stratégies de vaccination pour prévenir l'échinococcose secondaire chez la souris BALB/c, un modèle expérimental couramment utilisé dans les études parasitaires.

En 1970, le parasitologiste D.D. Heath a publié une étude intitulée « The development of *Echinococcus granulosus* larvae in laboratory animals » dans la revue *Parasitology*. Cette recherche a approfondi la compréhension du développement larvaire d'*Echinococcus granulosus* chez les hôtes intermédiaires, en particulier les souris de laboratoire.

En 1974, Cristina W. Colli a publié une étude intitulée « Growth and development of *Echinococcus granulosus* from embryophores in an abnormal host (*Mus musculus*) » dans *The Journal of Parasitology*. Cette recherche a exploré le développement de *Echinococcus granulosus* chez la souris, un hôte intermédiaire atypique, en analysant la formation et la croissance des kystes hydatiques. Les résultats ont montré que, bien que la souris ne soit pas l'hôte naturel du parasite, elle pouvait développer des kystes hydatiques, fournissant ainsi un modèle expérimental utile pour étudier la biologie du parasite et tester des traitements. Cette étude a contribué à la compréhension des interactions hôte-parasite et a facilité le développement de stratégies de contrôle de l'échinococcose.

En 1977, le Dr. George F. Araj a publié une étude intitulée « The host response in secondary hydatidosis of mice. I. Circulating antibodies » dans la revue *Zeitschrift für Parasitenkunde* (Volume 52, pages 23–30). Cette recherche a exploré la réponse immunitaire des souris BALB/c après une infection secondaire par *Echinococcus granulosus*. L'objectif principal était d'étudier la production d'anticorps circulants chez les souris infectées secondairement par *Echinococcus granulosus*, afin de mieux comprendre la réponse immunitaire de l'hôte face à cette infection.

Depuis les années 1980 jusqu'aux 1990, les recherches se sont orientées vers la normalisation et l'exploration immunitaire. L'utilisation des souches de souris (ex. BALB/c, C57BL/6) pour homogénéiser les réponses immunitaires, début des études immunologiques : différenciation des profils Th1/Th2, rôle des macrophages, premières analyses cytokiniques.

Les années 2000–2010, c'est la période d'approfondissement immunologique et thérapeutique telles que L'intégration de souris transgéniques / knock-out pour décortiquer les mécanismes immunitaires (ex : souris IL-4^{-/-}, IFN- γ ^{-/-}), l'identification du rôle de l'IL-10, des cellules T régulatrices (Treg) et de la polarisation Th2 dans la persistance du parasite, évaluation de nouveaux médicaments antiparasitaires alternatives (exemple mefloquine, nitazoxanide, etc.), développement de modèles pour les vaccins expérimentaux : Essais de l'antigène Eg95 dans le modèle murin avant des tests sur les ovins.

Les années 2010 à aujourd'hui, ce sont les approches modernes et translationnelles et l'utilisation de technologies modernes telles que le suivi de la croissance des kystes par imagerie non invasive (échographie, IRM), l'application de l'analyse transcriptomique et protéomique pour étudier les interactions hôte-parasite, l'étude des mécanismes d'échappement du système immunitaire et de la tolérance induite, l'utilisation du modèle murin pour pré-évaluer des stratégies thérapeutiques ou vaccinales avant les essais sur les espèces cibles ou en clinique humaine.

Aujourd'hui, le chemin reste parsemé de défis, et la recherche se concentre sur l'élaboration de vaccins et de traitements innovants, tout en intégrant des efforts pluridisciplinaires pour mieux gérer cette infection parasitaire sur le plan mondial.

Différentes espèces animales, dont des moutons, des singes, des babouins, des lapins, des gerbilles, mais les petits rongeurs présentent une grande faisabilité en milieu animalier (afin que l'expérience puisse économiser du travail et des coûts, et éviter les problèmes éthiques sur les moutons ou les humains.

Les avantages de l'utilisation du modèle murin pour l'étude d'*Echinococcus granulosus* :

Les souris constituent un modèle expérimental très utile et largement utilisé pour l'étude d'*Echinococcus granulosus*, bien qu'elles présentent certaines limites biologiques.

Le choix des souris comme modèle expérimental pour l'étude d'*Echinococcus granulosus* ; l'agent pathogène responsable de l'échinococcose kystique (ou hydatidose) ; repose sur plusieurs raisons scientifiques, pratiques et éthiques (Mourglia-Ettlin et al. 2011) :

-Sensibilité de certaines souches de souris : Certaines souches de souris (comme BALB/c ou C57BL/6) sont susceptibles à l'infection par les protoscolexes ou les œufs d'*E. granulosus*, permettant ainsi de reproduire la formation des kystes hydatiques. Cette sensibilité permet d'étudier l'évolution de l'infection, la réponse immunitaire de l'hôte, ainsi que l'effet de différents traitements (Mourglia-Ettlin et al. 2016).

- Taille, coût et gestion faciles : Les souris sont de petite taille, peu coûteuses à entretenir, et faciles à manipuler en laboratoire. Leur cycle de reproduction rapide permet de réaliser des études à grande échelle et de suivre plusieurs générations si nécessaire (Ahmadnia et al., 2014).

- Outils immunologiques et génétiques disponibles : L'un des grands avantages est la disponibilité d'outils immunologiques, moléculaires et génétiques bien établis chez la souris. Il existe de nombreuses lignées de souris transgéniques ou knock-out, utiles pour étudier la réponse immunitaire spécifique à l'infection par *E. granulosus* (Cucher et al., 2013) .

- Modèle éthique comparé aux autres animaux : Par rapport à des modèles plus gros (comme les moutons ou les chiens, hôtes naturels), les souris posent moins de problèmes éthiques et permettent un meilleur contrôle du protocole expérimental (Mourglia-Ettlin et al. 2016).

- Reproductibilité et contrôle de l'environnement : Les conditions expérimentales chez la souris sont hautement contrôlables, ce qui augmente la reproductibilité des résultats (température, alimentation, microbiote, etc.) (González-Porcile et al., 2024).

|Limitations du modèle murin :

Les souris ne sont pas des hôtes naturels d'*E. granulosus*, donc certaines réponses pathologiques ou immunitaires peuvent différer de celles observées chez l'humain ou l'animal d'élevage.

La taille des kystes est limitée par la taille de l'animal, ce qui peut restreindre certaines études morphologiques ou thérapeutiques (Rafiei et al., 2017).

Choix de la souche murine :

Plusieurs souches de souris ont été utilisées indistinctement pour modéliser l'EC secondaire : Balb/c, C57Bl/6, NMRI (González-Porcile et al., 2024).

|Types d'infection :

L'échinococcose kystique peut se développer lors de deux types d'infection. La primo-infection survient par ingestion d'oncosphères, tandis que l'infection secondaire est causée par la dissémination de protoscolexes après rupture accidentelle des kystes fertiles (Mourglia-Ettlin et al. 2011).

III.4.1. Infection primaire :

L'EC primaire survient chez des hôtes intermédiaires (ongulés domestiques et sauvages, humains accidentels) et dérive de l'ingestion d'œufs contenant des oncosphères, qui se développent

plus tard en métacestodes (également appelés kystes hydatiques) principalement dans le foie et les poumons de l'hôte infecté (Zhang et al., 2003).

- **Le parasite utilisé**

Le parasite utilisé est l'oncosphère, la forme infestante à l'homme, et qui est récupéré des excréments fécaux des chiens. L'oncosphère peut être activé ou non activé.

Oncosphère non activé : utilisé par voie orale où il sera activé ultérieurement par les sucs gastriques de l'estomac qui permet l'ingestion des parois externe et la libération de l'hexacanthé ; ce dernier qui traversera la barrière intestinale grâce à ces crochets et gagne le foie et les autres organes pour former le métacestode ou le kyste hydatique.

Oncosphère activé : utilisé lors de l'implantation directe de l'oncosphère chez la souris. Le parasite est activé par l'utilisation des enzymes permettant la libération de l'hexacanthé et son injection.

- **Collecte des oncosphère (œufs)**

Trois chiens ont été infectés par voie orale avec des protoscolexes viables d'*E. granulosus*. Après 11 semaines d'infection, les chiens ont été euthanasiés et les intestins parasités ont été ouverts, coupés en morceaux et trempés dans une solution saline normale à 37°C jusqu'à ce que tous les vers aient été libérés. Les vers ont été collectés et lavés dix fois avec une solution saline chaude, suivi de deux lavages dans du bicarbonate de sodium chaud à 2 % (w/v) pour dissoudre le mucus résiduel, puis de deux derniers lavages dans du PBS. Les vers ont été homogénéisés à l'aide d'un mixeur électrique pour libérer les œufs, puis la suspension a été tamisée et lavée. Les œufs ont été conservés dans du PBS contenant 1000 UI/ml de benzylpénicilline et 1 000 Iu/ml de streptomycine sulfate à 4 C (Zhang et al. 2001).

- **Activation des oncosphères**

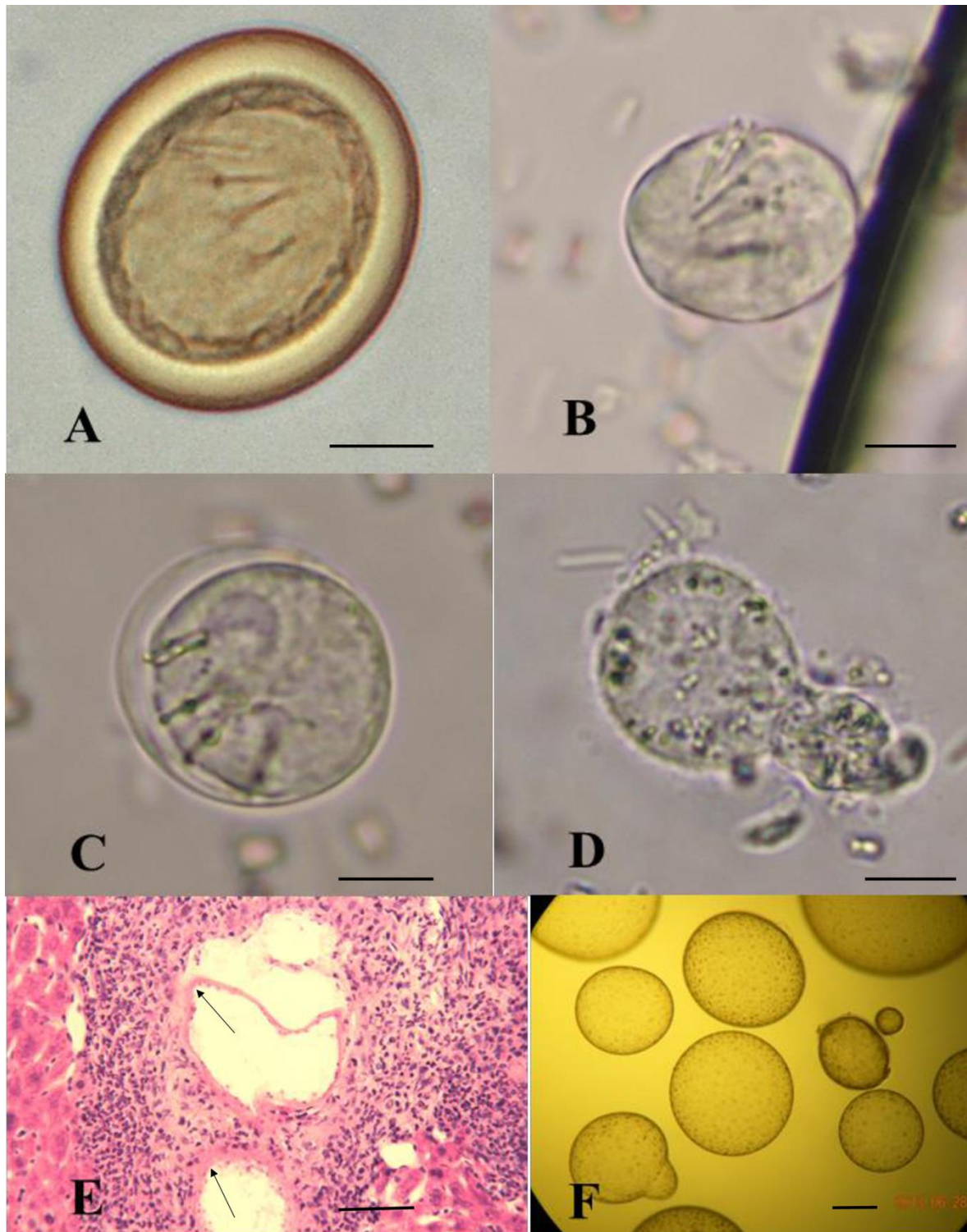
- a- Par liquide gastrique artificiel**

Environ 500 000 œufs ont été placés dans chaque tube. Ces œufs ont été centrifugés à 1000 g pendant 2 minutes, le surnageant a été retiré et remplacé par 10 ml de liquide gastrique artificiel stérile, à 37 C. Les tubes ont été mélangés sur un rotateur à 37° C pendant 1 h. Les œufs ont été centrifugés à 1000g pendant 10 minutes, le surnageant a été retiré. Les tubes ont été mélangés sur un

rotateur à 37 C° pendant 1 h. Les œufs ont été centrifugés à 1 000g pendant 10 min, le surnageant a été jeté et 10 ml de liquide intestinal artificiel stérile à 37° C ont été ajoutés. Les œufs ont été mélangés sur un rotateur à 37° C pendant 30 minutes, suivi d'une centrifugation à 1000 g pendant 10 minutes. Le surnageant a été jeté, et le culot contenant les oncosphères a été lavé deux fois avec 10 ml de PBS stérile, en centrifugeant pendant 2 min à 1 000g à chaque fois. Le culot a finalement été suspendu dans un volume approprié de PBS stérile (Heath et Smyth 1970, Kyngdon et al. 2006). Le nombre d'oncosphères activées et non activées a ensuite été estimé en plaçant un volume entier de 2 x 10 microlitres de suspension sur les deux côtés d'une lame de Neubauer. Le grossissement de x200 a été utilisé pour distinguer et compter les oncosphères non activées de celles qui sont libres de leurs membranes oncosphériques (oncosphères activées) (Heath et Lawrence 1996).

b- Activation enzymatique

Les œufs ont été incubés dans des tubes à 37°C pendant 45 minutes dans une solution stérile de 1% de pepsine et 1% de HCl dans 0,85% de NaCl. Après centrifugation à 500g, 5 minutes, la solution de pepsine a été versée. Les œufs ont été lavés une fois avec du PBS et incubés dans une solution stérile de pancréatine à 1%, 1%NaHCO₃ et 5% de bile de mouton stérile. Les oncosphères ont été contrôlées toutes les 2 minutes à l'aide d'un microscope jusqu'à ce que toutes les oncosphères aient été libérées des membranes embryonnaires. Les oncosphères ont ensuite été centrifugées à 1000g pendant 5 minutes. Le surnageant a été éliminé et les oncosphères ont été lavées deux fois avec du tampon de Hank. Après le dernier lavage, l'activation des oncosphères a été estimée en plaçant une goutte de suspension sur une lame et en ajoutant une goutte de bleu Trypan 10 à 0,1 %.



métacestodes cultivées *in vitro* ; Barre : 10µm (A-E), 1mm (F) ; Pointe de flèche : Vésicules miniatures (Huang et al., 2016)

Exemple d'étude utilisant des oncosphères

Les travaux de Zhang 2001 : il a utilisé un model expérimentale d'échinococcose murin primaire en pratiquant quatre voies ; sous cutané s.c., orale, intraveineuse i.v. et intrapéritonéale i.p..

Dans l'infestation par voie orale, on utilise des oncosphères non activés. En outre ; dans la voie sous cutanée, intraveineuse et intrapéritonéale ; des oncosphère activés sont utilisés.

Il a montré que le nombre des oncosphères développés en kystes injectés par voie ip est plus important que celui obtenu par voie s.c. ou orale : En plus La taille des kystes obtenus après injection i.v. était plus importante qu'après infection i.p. ou s.c. Les plus gros kystes produits chez les souris après 210 jours par les différentes voies d'infection étaient : s.c., 18 mm ; i.p., 20 mm ; infection orale, 25 mm. Dans la voie intraveineuse, la quasi-totalité des kystes résultants étaient présents dans les poumons. Après l'infection orale ; les kystes résultants ont été répartis en deux localisations ; 72% ont été trouvés dans le foie ou la cavité péritonéale, avec 28% présents dans les poumons ou la cavité thoracique (Zhang et al., 2001).

Ahmadnia et al ont évalué et comparé le taux d'infectivité et d'enkystement entre deux groupes de souris infectées intrapéritonéalement par des protodcolex ou des oncosphères activés. Les protoscolexes ont été prélevés de manière aseptique sur le foie de moutons naturellement infectés. Les œufs ont été obtenus à partir de trois chiens infectés expérimentalement et les oncosphères activées ont été préparées comme décrit par Heath et Smyth (1970). Un total de 20 souris Balb/c a été divisé en deux groupes de dix animaux chacun. Les souris du premier et du second groupe ont été infectées par voie intrapéritonéale avec 1 500 protoescolx et 1 500 oncosphères activées respectivement. Après 8 mois d'infection, toutes les souris ont été sacrifiées, et les kystes hydatiques ont été récupérés, comptés, mesurés et pesés.

Les résultats ont montré que neuf des dix souris du premier groupe étaient infectées. Le nombre maximum de kystes était 551 chez une souris dont la taille moyenne était de $3,78 \pm 2,21$ mm et le poids total de 25,48 g. Le nombre minimum de kystes était 13 chez une souris dont la taille moyenne était de $3,93 \pm 2,18$ mm et le poids total de 0,564 g. Dans le second groupe, une seule souris a été infectée par deux kystes d'une taille moyenne de $11,15 \pm 1,94$ mm et d'un poids total de

1,193 g. Cette étude a montré que la souris Balb/c mâle est plus permissive à l'infection par injection intrapéritonéale de protoscolexes que d'oncosphères activées (Ahmadnia et al., 2012).

III.4.2. L'infection secondaire :

L'EC secondaire survient après le déversement de protoscolexes d'un kyste hydatique fertile dans un hôte intermédiaire déjà infecté. Ce type d'infection résulte de la plasticité développementale des protoscolexes, qui leur permet de se développer en nouveaux kystes au sein d'hôtes intermédiaires ou en vers adultes s'ils sont ingérés par un hôte définitif (généralement des chiens).

Le modèle expérimental d'infection secondaire a été utilisé pour étudier les interactions hôte-parasite et repose sur l'inoculation intrapéritonéale de protoscolexes viables à des souris sensibles et immunocompétentes (Heath, 1970). L'EC secondaire expérimentale chez la souris Balb/c peut être divisée en deux stades : un stade précoce (jusqu'au jour 20-30 pi) où les protoscolexes se développent en kystes hydatiques (Richards et al., 1983), et un stade tardif ou chronique où les kystes déjà différenciés se développent et finissent par devenir des kystes fertiles (Heath, 1970).

- **Le parasite : obtention des protoscolexes**

Les protoscolexes d'*E. granulosus* ont été prélevés aseptiquement à partir des kystes hydatiques du foie ou poumon des moutons naturellement infectés ou humain. Les protoscolexes ont été lavés plusieurs fois avec du NaCl stérile à 0,85 % et conservés dans un milieu de culture RPMI 1640 pendant une nuit à 37 C. la viabilité des protoscolexes a été déterminée par coloration à l'éosine à 0,1 % (ahmdania et al., 2012). (Fig. 13).

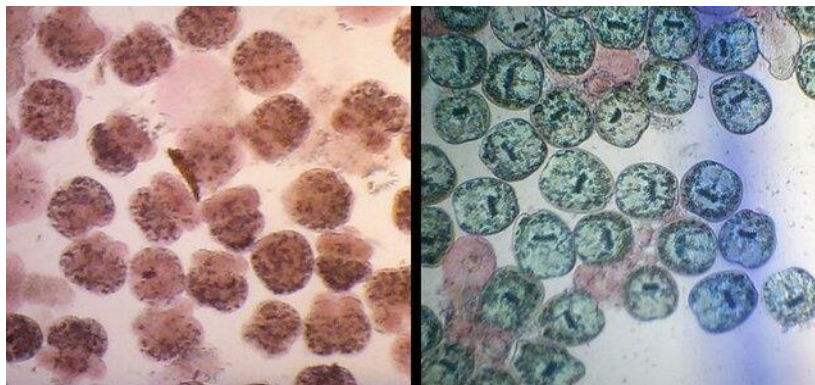


Figure 13. Protooscolex d'*Echinococcus granulosus* après marquage par l'éosine à 0,1% (Moazeni et al., 2019)

Exemples des études expérimentales utilisant les différentes voies d'infection :

III.5.1. Exemple d'un modèle utilisant la voie orale :

L'absence d'hôte de laboratoire approprié pour le stade larvaire d'*E. granulosus* si est considérée comme l'une des limites des recherches passées sur l'échinococcose (Schwabe, 1968). Les souris blanches de laboratoire constituent des hôtes intermédiaires appropriés pour établir des EC expérimentales, car elles sont peu coûteuses et leur alimentation, ainsi que leur logement, ne sont pas difficiles (Barnet, 1936).

L'objectif de l'étude était d'évaluer la possibilité d'établissement d'une EC primaire chez des souris Balb/c par administration orale d'œufs d'*Echinococcus granulosus*. Les résultats de cette étude ont révélé que les souris Balb/c ne sont pas un hôte approprié pour l'établissement de l'EC primaire après l'administration orale d'œufs d'*E. granulosus*.

D'après les résultats d'études antérieures, différentes souches de souris peuvent présenter une sensibilité/ résistance différente aux œufs d'*E. granulosus*. Les souris Balb/c sont très sensibles à l'EC secondaire et des cas d'EC primaire ont été signalés chez des souris Balb/c après administration orale d'œufs d'*E. granulosus*. Cependant, les efforts pour établir une EC primaire chez les souris Balb/c, qu'elles soient immunodéprimées ou non, ont échoué. Cela pourrait être attribué à un processus d'éclosion incomplet des œufs dans le tractus gastro-intestinal de cette souche (Sohraby et al., 2022).

Outre le faible taux d'infection, l'infestation d'animaux de laboratoire par voie orale avec des œufs pourrait présenter des risques de contamination pour le personnel de laboratoire.

L'ingestion accidentelle d'œufs infectieux constitue le principal risque en laboratoire. Un seul œuf infectieux présent dans les excréments de l'hôte définitif pourrait entraîner une infection grave. La manipulation des parasites nécessite des précautions particulières et un laboratoire spécialisé.

L'échinococcose kystique est considérée comme une infection professionnelle. Certaines personnes, comme les bergers, les abatteurs, les éleveurs et les agriculteurs, sont plus exposées au risque de contracter la maladie, car leur profession les amène à travailler en étroite collaboration avec les animaux. Lors de la création d'un modèle de maladie, les chercheurs sont exposés au risque lié à l'administration orale d'œufs de parasites aux animaux.

III.5.2. Exemple d'un modèle utilisant la voie intraveineuse :

Différents stades parasitaires ont été utilisés, notamment par voie parentérale. Rui-Qing Zhang *et al* ont suivi un protocole amélioré et ceci sans administration d'œufs à haut risque par voie orale dans l'intestin, mais avec injection de protoscolaxeses via la veine porte. Ce protocole a réduit l'apparition d'infections contractées en laboratoire et il est sans danger pour le personnel soignant les animaux (Zhang *et al.*, 2017).

Les protoscolaxeses de cette étude ont été collectés à partir de kystes hydatiques chez des patients naturellement infectés lors d'une chirurgie. Le nombre de protoscolaxeses a été ajusté dans une solution de NaCl à 0,9 % avec un taux de viabilité de 95 %.

En effet, des souris femelles C57B/6 âgées de huit semaines ont été rasés, nettoyés, puis transférés dans une zone chirurgicale stérile. Les animaux ont été anesthésiés à l'hydrate de chloral (300 mg/kg) et sont restés anesthésiés pendant l'opération. Une incision de 1,5 cm a été pratiquée de la vessie jusqu'au niveau de l'appendice xiphoïde. Les couches cutanées et musculaires ont été retracées par des écarteurs de tissus pour les maintenir à gauche et à droite. Les intestins ont été délicatement déplacés d'un côté avec une gaze stérile pour exposer la veine porte. La veine porte était située sous le pancréas. L'aiguille reliée à la seringue remplie de protoscolaxeses a été insérée dans la veine porte et la solution de protoscolaxeses a été libérée. Les intestins ont été replacés dans l'abdomen et la paroi abdominale a été refermée. Les souris ont été maintenues sur le coussin chauffant pendant leur convalescence, avec des inspections fréquentes, et aucun saignement ni infection n'a été constaté (Zhang *et al.*, 2017).

Au total, 31 souris ont été réparties aléatoirement en trois groupes (Fig 12) : groupe A : 2000 protoscolaxeses dans 100 µL de solution saline, n = 10 ; groupe B : 200 protoscolaxeses dans 100 µL de solution saline, n = 10 ; groupe C : 100 protoscolaxeses dans 100 µL de solution saline, n = 11 souris (Fig. 14).

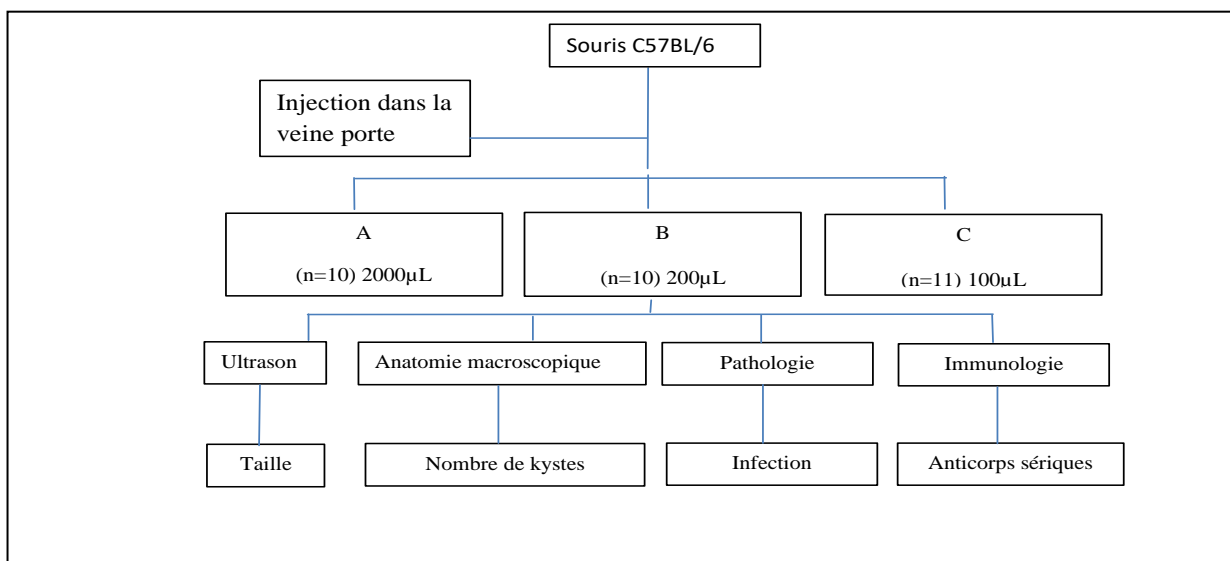


Figure 14. Conception expérimentale et plan de suivi. Trois concentrations différentes ont été préparées pour une conception expérimentale parallèle avec suivi à long terme: groupe A (2000 protoscolex/100 µL), groupe B (200 protoscolex/100 µL) et groupe C (100 protoscolex/100 µL). Après l'injection, la formation, la localisation, la distribution, la taille des kystes hydatiques, ainsi que leur pathologie et leur immunologie, ont été suivies régulièrement jusqu'au dixième mois suivant l'injection (Zhang et al., 2017).

Les taux d'infection par la maladie hydatique chez les souris des trois groupes étaient respectivement de 90 % (9/10 dans le groupe A), 100 % (10/10 dans le groupe B) et 63,6 % (7/11 dans le groupe C) (Tableau 1). Il n'y avait pas de différence significative dans les taux d'infection entre les trois groupes ($P < 0,05$).

Tableau 1. Taux d'infection par la maladie hydatique chez les souris des trois groupes ayant reçu différentes concentrations de protoscolexes (Zhang et al., 2017).

Groupe	Concentration de protoscolexes injectés	Nombre de souris infectées	Nombre de souris non infectées	Total	Taux d'infection (%)
Groupe A	2000/100 µL	9	1	10	90,0
Groupe B	200/100 µL	10	0	10	100,0
Groupe C	100/100 µL	7	4	11	63,0
TOTAL		26	5	31	84,55

^a $P = 0,096$, aucune différence significative dans les taux d'infection entre les trois groupes

Le trajet et le cours de la migration du protoscolexes de la veine porte vers le foie ont été suivis par examen ouvert, pathologie et échographie.

Les protoscolexes ont migré dans la veine porte avec le flux sanguin, se sont installés dans le foie et se sont développés en kystes hydatiques hépatiques orthotopiques, ressemblant à la voie et à l'évolution naturelles de l'infection.

Les kystes hydatiques sont apparus dans n'importe quelle partie du foie et il n'y avait aucune préférence significative pour aucun des lobes hépatiques.

Lorsque les kystes hydatiques étaient complètement développés dans le foie de souris, le rapport kystes développés/nombre de protoscolexes a été évalué à l'aide de deux marqueurs : la pathogénicité (nombre de kystes par protoscolexes) et le nombre de kystes hydatiques par souris (fig.15).

Ces résultats permettent l'utilisation de modèles rongeurs en chirurgie hépatobiliaire expérimentale.

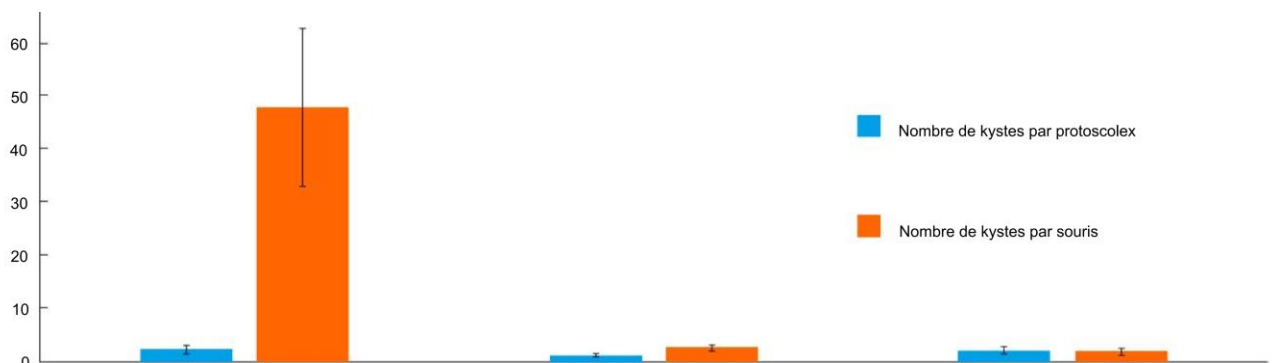


Figure 15. Pathogénicité et efficacité évaluées par kyste de protoscolexes

Après 6 mois, lorsque les kystes hydatiques étaient complètement développés dans le foie de souris, l'efficacité de l'injection a été évaluée par deux marqueurs : la pathogénicité (nombre de kystes par protoscolexes) et le nombre de kystes hydatique par souris (Zhang et al., 2017).

Lorsque les protoscolexes ont migré dans la veine porte, l'hôte avait un faible niveau d'IgG (40 ng/mL à la semaine 1). Après environ 6 mois, le kyste hydatique s'est complètement développé et a commencé à libérer différents antigènes pour moduler la surveillance immunitaire de l'hôte. Les IgG ont augmenté parallèlement au volume du kyste hydatique (500800 ng/mL pendant les semaines 24 à 32).

Grâce au modèle animal, il a été démontré que celui-ci peut se développer progressivement en kystes hydatiques dans le foie et stimuler progressivement la réaction immunitaire spécifique de l'hôte. La densité et la qualité des kystes sont optimales (Zhang et al., 2017).

III.5.3. Exemple d'un modèle utilisant la voie intrapéritonéale :

Sara Ahmadania et al ont pratiqué la formation de kystes hydatiques chez des souris mâles Balb/c par injection intrapéritonéale de protoscolexes et d'oncosphères activées. Les protoscolexes ont été prélevés aseptiquement dans le foie de moutons naturellement infectés. Les œufs ont été obtenus à partir de trois chiens infectés expérimentalement et les oncosphères activées ont été préparées comme décrit par Heath et Smyth (1970) et Kyngdon et al. (2006).

Au total, 20 souris Balb/c ont été divisées en deux groupes de dix souris chacun. Dans le premier groupe, chaque souris a été infectée expérimentalement par injection intrapéritonéale de 1 500 protoscolexes dissous dans 0,2 ml de milieu RPMI 1640 et dans le second groupe, chaque souris a été infectée expérimentalement par injection intrapéritonéale de 1 500 oncosphères activées dissoutes dans 0,2 ml de PBS. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local de la faculté de médecine vétérinaire de l'université de Shiraz, conformément aux normes éthiques des « Principes de soins aux animaux de laboratoire ». Huit mois après l'infection, les souris ont été euthanasiées et une autopsie a été pratiquée immédiatement après. Lors de l'autopsie, la cavité péritonéale a été ouverte et différents organes viscéraux ont été inspectés et découpés soigneusement. Les kystes hydatiques ont été retirés et pesés. Ils ont été soigneusement séparés les uns des autres et photographiés avec un appareil photo numérique Sony (modèle : DSC-HX9V, numéro de série : 2291889, Japon) (Fig. 16). La taille des kystes a été déterminée à l'aide d'une règle graduée, sous Adobe Photoshop CS3.

Cette étude a montré que la souris consanguine mâle Balb/c est plus tolérante à l'infection par injection intrapéritonéale de protoscolexes que par oncosphères activées (Ahmadania et al., 2014).

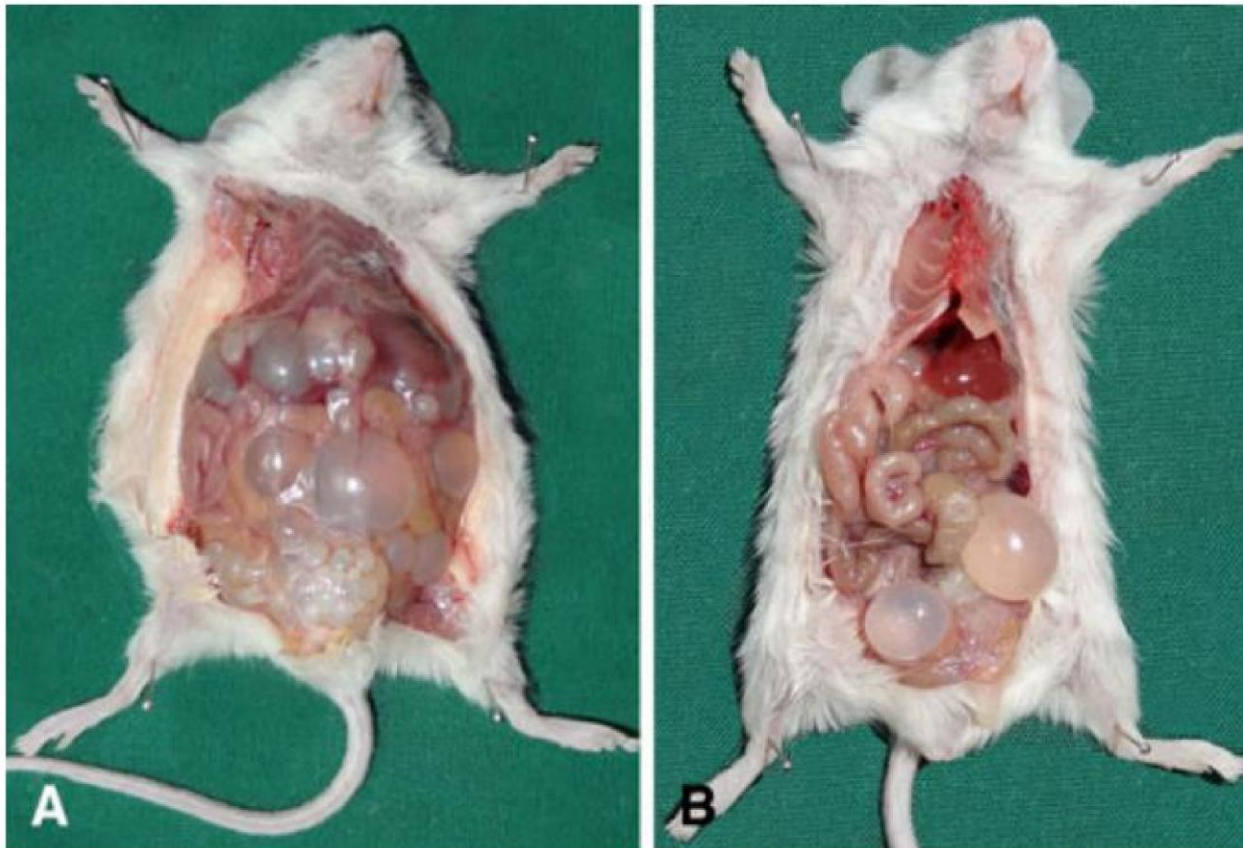


Figure 16. Kystes hydatiques développés dans la cavité péritonéale de la souris qui a reçu 1500 protoscolexes (A) et 1500 oncosphères activées (B) (Ahmadania et al., 2014).

- **Un autre modèle utilisant l'injection péritonéale :**

Rafiei A et al ont travaillé sur trois types d'animaux de laboratoire, des souris femelles Balb-c, NMRI et C57BL/6 âgées de 6 semaines. Ces animaux ont servi d'hôtes pour le développement larvaire secondaire par injection péritonéale (Rafiei et al., 2017).

La surface externe des kystes a été rincée à l'éthanol à 70 % et les protoscolexes ont été prélevés dans des conditions stériles et transportés dans des tubes Falcon de 50 ml. Les protoscolexes ont été lavés cinq fois avec une solution saline stérile et la suspension a été laissée au repos pendant 20 minutes pour les décanter. Finalement, les précipitants ont été conservés dans du milieu RPMI 1640. La viabilité des protoscolexes a été examinée à 90 % par coloration à l'éosine à 0,1 %.

Environ 0,2 ml de milieu RPMI 1640 contenant 2000 protoscolexes ont été injectés par voie interapéritonéale à trois groupes de souris (n = 10). Les souris ont été maintenues à 24 °C et avec une photopériode obscurité : lumière de 12 : 12.

Après 5 mois, tous les animaux ont été disséqués et une infection kystique a été recherchée dans la région inguinale, le foie, les poumons, la rate, le cerveau et les muscles. Les résultats ont montré une croissance de 80 % (huit souris sur dix) de kystes hydatiques secondaires parmi la souche NMRI. Le taux d'infection chez Balb-c était de 90 %. La plupart des kystes se trouvaient au site d'injection sous-cutané (10 souris).

Le taux d'infection chez C57BL/6 était de 33,33 %, et seulement trois d'entre eux ont été infectés. Il n'y a pas de différence significative concernant le taux d'infection entre les souris NMRI et Balb-c, bien que le nombre et le poids total des kystes chez la souche Balb-c soient supérieurs à ceux de la souche NMRI. Enfin, les deux souches peuvent être considérées comme des modèles animaux appropriés pour la production de kystes hydatiques secondaires.

Les résultats de cette étude ont montré que seuls quelques protoscolexes inoculés sont capables de créer des kystes dans les différents groupes. L'incapacité de tous les protoscolexes à développer un kyste hydatique peut être liée à la variation de leur antigénicité somatique, ce qui peut entraîner des réponses immunitaires différentes et une propagation inefficace des protoscolexes dans l'organisme. Il n'y a pas de différence significative concernant le taux d'infection entre les souris NMRI et Balb-c, bien que le nombre et le poids total des kystes dans la souche Balbc soient supérieurs à ceux de la NMRI. Breijo et al. ont indiqué que l'établissement et la permanence du kyste hydatique sont associés au contrôle de la réponse inflammatoire précoce. Les réponses humorales et cellulaires ont été renforcées par les infections à *E. granulosus* chez l'hôte intermédiaire. Les différents modes de dissémination de l'infection chez les différentes souris constituent le point fascinant de cette étude (Breijo et al., 2008).

D'après les résultats, les kystes des souches NMRI et C57BL/6 étaient limités au site d'injection, tandis que chez Balb-c, les kystes ont été observés dans différents organes (Fig. 17). La localisation et la morphologie des kystes sont liées à des facteurs liés à l'hôte et au parasite, tels que la souche d'*E. granulosus* impliquée. La raison la plus probable de cette différence pourrait être due à des réponses immunitaires différentes selon les espèces et à la variation de la souche d'*Echinococcus granulosus*. La survie du parasite dépend de la stimulation du système immunitaire

de l'hôte. Chez certaines espèces, comme C57BL/6, la réponse est plus élevée et crée une plus grande résistance. Chez les souris résistantes infectées, l'immunité cellulaire répond de manière plus importante que chez les autres races. Les résultats confirment ce problème et indiquent que l'espèce C57BL/6 est plus résistante à l'infection. Il convient de noter que tous les kystes étaient stériles et non fertiles (Breijo et al., 2008).

Des réactions immunologiques et humorales peuvent expliquer l'absence de production de kystes chez certains animaux. Outre la taille du kyste et les caractéristiques de l'hôte, la durée de l'infection peut également affecter le kyste hydatique fertile (Rafiei A et al., 2017).

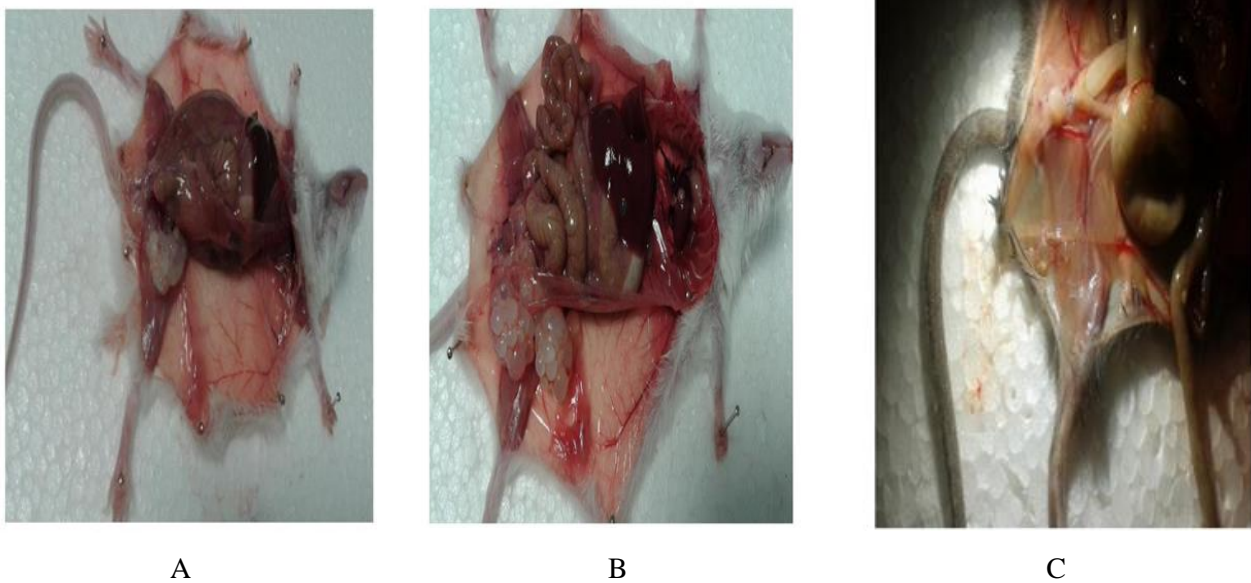


Figure 17. A) Kystes hydatiques développés dans la région sous-cutanée du site d'injection de la souris NMRI. B) Kystes hydatiques développés dans la cavité péritonéale et d'autres organes de la souris Balb-c. C) Kystes hydatiques développés dans la région sous-cutanée du site d'injection de la souris C57BL/6 (Rafiei et al., 2017).

III.5.4. Un modèle utilisant la voie sous-cutanée :

Une étude a été faite par Ahmadi et al (2020) pour comparer l'impact de la nanoémulsion d'huile essentielle de *Z. multiflora* sur les kystes hydatiques sous-cutanés à celui de l'albendazole (ABZ). Pour cela les souris ont été infectées par injection sous cutanée de protoscolexes étant injectés dans les deux côtés de l'abdomen des souris.

Cinquante souris mâles de laboratoire ont été inoculées avec 300 protoscolexes viables par voie sous cutanée des deux côtés de l'abdomen. Après cinq mois d'infection, les souris infectées restantes (n = 42) ont été réparties en deux groupes de traitement et un groupe témoin (sans traitement) contenant quatorze animaux chacun. Le groupe A a reçu de l'ABZ à la dose de 50 mg/kg pendant 60 jours, le groupe B a reçu les nanoémulsions de *Z. multiflora* à la dose de 50 mg/kg dans l'eau de boisson pendant 60 jours, et le groupe C a été considéré comme le groupe témoin. Toutes les souris infectées ont été euthanasiées et autopsiées deux mois après l'intervention. Ensuite, les kystes ont été soigneusement collectés et leur nombre, leur taille et leur poids ont été comparés entre les souris des différents groupes. Le nombre moyen de kystes hydatiques indiquait que la nanoémulsion d'essence de *Z. multiflora* avait une supériorité relative sur l'ABZ. D'autre part, l'effet thérapeutique de l'ABZ était supérieur à celui de la nanoémulsion d'huile essentielle de *Z. multiflora* en termes de poids moyen et de taille moyenne des kystes hydatiques.

Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ($P > 0,5$). Globalement, le nombre, le poids et la taille des kystes n'étaient pas significativement différents entre les groupes de cette étude. L'absence de résultats thérapeutiques satisfaisants dans cette étude pourrait être due à la localisation des kystes hydatiques dans l'espace sous cutané (Ahmadi et al., 2020).

Des études antérieures ont montré des résultats positifs pour les souris infectées par voie intrapéritonéale où les kystes sont localisés dans les organes internes. Par conséquent, la voie intrapéritonéale est recommandée pour l'établissement de la maladie hydatique chez les souris de laboratoire afin de tester l'efficacité des molécules thérapeutiques (Ahmadi et al., 2022).

III.5.5. Exemple d'un modèle utilisant un autre type d'infection (implantation directe des kystes):

La viabilité des kystes hydatiques développés *in vitro* pendant 90 jours a été évaluée par implantation chez des souris (Casado et al., 1992). Les kystes prélevés sur les souris 270 jours après l'infection ont vu leur taille multipliée par 13,5 et contenaient plusieurs capsules de couvain contenant des protoscolexes. Ainsi, les kystes restent viables après une culture *in vitro* prolongée. L'implantation chez la souris de 15 kystes développés *in vitro* a donné une moyenne de 10 kystes par souris, ce qui indique un taux de survie élevé lors de ces infections expérimentales.

L'étude ultra-structurale des kystes récupérés chez la souris 270 jours après l'infection a montré que la membrane germinale était plus compacte qu'avant l'implantation et que plusieurs couches de cellules tégumentaires s'étaient développées. L'observation des kystes prélevés sur des souris a indiqué que la membrane plasmique entourant les microtriches présentait des prolongements s'ouvrant sur la couche laminée.

Des protoscolexes d'*Echinocoecus granulosus* ont été obtenus à partir de kystes hydatiques hépatiques de moutons abattus à l'abattoir municipal d'Alcalá de Henares, en Espagne. Ils ont été retirés par des techniques aseptiques et, avant la culture, des échantillons de protoscolexes ont été prélevés pour évaluation de leur viabilité par le test d'exclusion au bleu de méthylène et des examens microscopiques, comme décrit précédemment (Casado, Rodriguez-Caabeiro et Hernandez, 1986). Le milieu de culture utilisé était le 199 (Flow Laboratories) contenant 100 UI. pénicilline et 100/~gml~ streptomycine supplémentés de glucose, de glutamine et de sérum de veau fœtal comme décrit dans des articles antérieurs (Rodriguez-Caabeiro et Casado, 1988 ; Casado et Rodriguez-Caabeiro, 1989). Les cultures ont été maintenues à 37°C et le milieu a été changé tous les 3 à 4 jours. Après 90 jours, certains kystes développés in vitro ont été récupérés et traités pour la microscopie électronique et certains d'entre eux ont été transmis à des souris.

Des kystes développés in vitro après 90 jours ont été rincés dans du milieu 199 (Flow Laboratories), puis immédiatement transférés à quatre souris femelles NMRI (âgées de 6 semaines) pour chaque expérience. Chaque expérience a été répétée quatre fois. Des groupes de 15 kystes (de 1 à 2,5 mm de diamètre) dans 0,3 ml de milieu 199 ont été implantés chirurgicalement dans la cavité péritonéale, à l'aide d'une pipette Pasteur, sous anesthésie à l'éther, comme suggéré précédemment par De Rycke et Pennoit-De Cooman (1978). Les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale sous anesthésie à l'éther et autopsiées 7 et 9 mois après l'infection. Les kystes ont ensuite été retirés et leur viabilité examinée. L'évaluation de la viabilité a été réalisée par l'observation de la croissance larvaire in vivo (mesurée par le diamètre des kystes), l'examen au microscope électronique des membranes des kystes (ultrastructure de la membrane germinale) et la fertilité (formation de protoscolexes) (Casado et al., 1992).

D'après cette étude, il a été montré que même après une période prolongée de culture in vitro (90 jours), les kystes dérivés contenaient encore du matériel cellulaire viable et qu'ils étaient capables de croître et de devenir fertiles lorsqu'ils étaient transplantés chez des animaux de laboratoire. Les kystes obtenus par culture de protoscolexes en direction vésiculaire, réalisée selon

Rodriguez-Caabeiro et Casado (1988), présentent une viabilité similaire à celle des kystes prélevés sur différents hôtes, ce qui confirme les données ultra-structurales antérieures de Casado et Rodriguez-Caabeiro.

Les approches complémentaires dans l'étude de l'échinococcose sur un modèle murin

L'étude expérimentale de l'échinococcose chez la souris ou le rat ne repose pas uniquement sur l'observation clinique ou macroscopique. Diverses approches scientifiques complémentaires permettent d'analyser la physiopathologie, la réponse immunitaire, et l'effet des traitements sur les kystes hydatiques :

III.6.1. Histologie (étude tissulaire) :

Elle permet de comprendre la composition des différentes couches du kyste, d'identifier des marqueurs de viabilité ou de dégénérescence, et de caractériser la réaction tissulaire de l'hôte. Cette étape est essentielle dans les expérimentations sur le kyste hydatique, notamment pour évaluer l'effet de traitements ou la réponse immunitaire locale.

Les étapes de traitement histologique commencent par la fixation dans le formol pendant 24 à 48 h, une déshydratation dans un bain d'éthanol croissant (70% → 100%), une clarification par xylène ou toluène, une inclusion dans la paraffine. Puis, faire une coupe au microtome de 4–5 µm d'épaisseur. Ensuite, le montage sur lame adhésive. Enfin la coloration, soit par Hématoxyline-éosine (H&E) pour étude générale, par PAS (pour membrane hyaline), par Trichrome de Masson (pour la fibrose) ou Immunohistochimie, si besoin de marquer des cytokines, cellules, etc.

Les résultats typiques montrent soit un contrôle infecté si kystes bien formés, membranes intactes, réaction périphérique fibrotique, soit un traitement efficace si dégénérescence de la membrane germinative, collapsus du kyste, infiltrat inflammatoire plus marqué, fibrose ou calcification plus importante.

III.6.2. Microscopie électronique (MET et MEB) :

- **MET (Microscopie électronique à transmission)** : observe la fine structure des cellules germinatives et des protoscolexes.
- **MEB (Balayage)** : visualise les reliefs de la membrane externe du kyste et permet d'évaluer les altérations induites par un traitement (rupture membranaire, apoptose, etc.).

Une étude menée par Zhou et al. (2017) a établi un modèle murin de l'échinococcose hépatique en injectant des protoscolexes humains dans la veine porte de souris C57BL/6. Les chercheurs ont observé la migration des protoscolexes vers le foie, leur développement en kystes hydatiques et la réponse immunitaire de l'hôte. Ce modèle a permis une observation détaillée des membranes germinative et lamellaire des kystes par MET, offrant ainsi un aperçu précieux de la pathogénie de la maladie.

Une autre étude par Sadjjadi et al. (2020) a induit des kystes hydatiques cérébraux chez des rats Wistar en injectant des protoscolexes dans le ventricule latéral du cerveau. Les résultats ont montré la formation de kystes hydatiques uniloculaires avec une couche germinative et une membrane lamellaire, entourés d'une réaction inflammatoire. Cette approche a permis d'étudier l'infection cérébrale par *E. granulosus* et d'observer les structures kystiques par MET.

III.6.3. Immunohistochimie et immunofluorescence :

Utilisée pour la détection de cytokines, cellules immunitaires (CD4, CD8, macrophages), l'analyse de l'inflammation ou de la tolérance immunitaire et les marqueurs d'apoptose.

III.6.4. Imagerie médicale non invasive :

- **L'échographie** : L'utilisation de l'échographie dans le suivi des modèles expérimentaux de kyste hydatique représente une avancée éthique et technique majeure, permettant d'évaluer l'apparition, la taille et le développement des kystes dans la cavité péritonéale ou le foie, suivre la dynamique parasitaire (croissance ou régression), adapter le moment du sacrifice final selon des critères objectifs, et éviter des euthanasies précoces ou inutiles (Zhang et al., 2009).

- **IRM ou micro-CT** : dans les modèles plus avancés, pour visualiser les kystes dans les organes profonds sans sacrifier l'animal.

III.6.5. Culture *in vitro* des protoscolexes (étude complémentaire *in vivo*) :

Utilisée pour tester la viabilité, la motilité et la réponse des protoscolexes isolés, permet d'évaluer rapidement la toxicité des médicaments avant essais *in vivo*.

- **Analyse biochimique et parasitologique** : permet le dosage des enzymes, protéines parasitaires ou de l'hôte dans les fluides biologiques, le comptage et viabilité des protoscolexes par test à l'éosine.
- **Techniques moléculaires** : RT-PCR, qPCR, pour mesurer l'expression de gènes inflammatoires ou parasitaires, le séquençage ou le typage génétique des souches de *E. granulosus*.
- **Evaluation du taux d'infectivité** : c'est le pourcentage de souris ou de rats ayant développé un ou plusieurs kystes hydatiques après inoculation expérimentale avec des protoscolexes viables de *Echinococcus granulosus*.

Taux d'infectivité (%) = (Nombre total d'animaux infectés / Nombre d'animaux inoculés) x 100

Après administration de protoscolexes, puis un suivi post infection pendant plusieurs semaines à plusieurs mois, une nécropsie terminale (examen de la cavité péritonéale ou des organes cibles : foie, poumon, cerveau selon le modèle) doit être réalisée pour le comptage du nombre de kystes formés et la pesée de l'ensemble des kystes (poids total de la charge parasitaire), c'est le taux d'enkystement.

- **Evaluation du taux d'enkystement** : c'est le nombre total de kystes hydatiques formés et/ou poids total des kystes chez l'animal infecté. Il peut être exprimé de manière quantitative (nombre), pondérale (masse en grammes) ou combinée (moyenne pondérale par kyste ou par souris). Il dépend de plusieurs facteurs : la voie d'inoculation (intrapéritonéale, hépatique...), la durée post-infection, la souche parasitaire et l'état immunitaire de la souris.

Procédure technique pour la réalisation d'une échinococcose expérimentale secondaire murine

González-Porcile et al. (2024) ont fait des recherches et ont mentionnés le matériel, les réactifs généraux, les méthodes et les procédures nécessaires à la réalisation d'un modèle murin d'EC secondaire.

III.7.1. Le parasite : Obtention et manipulation :

La source biologique habituelle de PSC d'*E. granulosus sl* sont des kystes hydatiques fertiles fraîchement obtenus dans les abattoirs, et principalement à partir d'une origine ovine et/ou bovine.

Lorsqu'un organe – principalement le foie et les poumons – est macroscopiquement classé comme infecté par un professionnel qualifié (par exemple, un vétérinaire industriel), il doit être isolé et conservé à 4 °C en vue de son transport vers le laboratoire correspondant.

- 1.1.** Placez l'organe contenant le(s) kyste(s) hydatique(s) sur un plateau propre. Désinfectez la surface de l'organe avec une solution d'éthanol à 70 % (v/v).
- 1.2.** Pratiquez une incision à l'aide d'un scalpel stérile sur la surface la plus exposée du kyste. Versez ensuite soigneusement le liquide hydatique contenu dans le kyste dans un bécher propre.
- 1.3.** Laissez reposer le liquide hydatique pendant 5 minutes à température ambiante et inspecter le fond du bécher à la recherche de PSC (observable à l'œil nu sous forme de sable blanchâtre). Une fois observé, prélever et éliminer le plus de liquide hydatique possible à l'aide d'une pipette sérologique stérile.

Ensuite, à l'aide de la même pipette sérologique, transférez les CSP, avec le volume minimal de liquide hydatique restant, dans un tube conique stérile de 50 ml, puis complétez le volume en ajoutant du PBS stérile.

- 1.4.** Laissez reposer le PSC pendant 5 minutes à température ambiante et éliminer autant de liquide que possible à l'aide d'une pipette sérologique stérile.
- 1.5.** Prélever et éliminer le plus de liquide possible à l'aide d'une pipette sérologique stérile et compléter le volume jusqu'à 20 ml en ajoutant du PBS stérile. Ensuite, à l'aide d'une seringue de 5 ml munie d'une aiguille de 21 G, forcer le passage de la suspension de PSC à trois reprises afin de garantir la rupture des capsules de couvain et la libération complète de PSC. Ensuite, compléter le volume du tube conique (50 ml) en ajoutant du PBS stérile.
- 1.6.** Laissez reposer le PSC pendant 3 minutes à température ambiante et éliminer autant de liquide que possible à l'aide d'une pipette sérologique stérile.
- 1.7.** Homogénéiser la suspension de PSC et prélever immédiatement une aliquote de 10 µL au milieu du volume. La déposer sur une lame propre pour microscopie, ajouter 10 µL d'une solution d'éosine (1 % p/v dans de l'eau distillée) et mélanger par pipetage. Enfin, placer la lamelle.
- 1.8.** Au microscope optique, à l'aide d'un objectif de 40°C, compter chaque PSC de l'échantillon. Les PSC translucides et rosâtres/rougeâtres correspondent

respectivement aux parasites viables et non viables. Calculer la viabilité de l'échantillon comme le rapport entre le nombre de PSC viables et le nombre total de PSC viables, en corrigeant le nombre de parasites viables comptés (dans 10 μ L) par rapport au volume total de la suspension (25 mL).

1.9. Ensuite calculez le nombre de doses infectieuses nécessaires, c'est-à-dire le nombre de souris à infecter. Pour ce faire, la viabilité doit être supérieure à 95 % et, compte tenu des pertes lors du chargement de la seringue, le nombre de CSP viables doit être au moins le double du nombre requis pour infecter les souris. Par exemple, pour infecter 10 souris, 20 000 CSP sont strictement nécessaires (soit 10 souris multipliées par 2 000 CSP par souris) ; ainsi, 40 000 CSP viables constitueraient un nombre idéal.

1.10. Une fois que la viabilité de l'échantillon et le nombre total de CSP viables sont suffisants pour infecter le nombre requis de souris, procéder à l'incubation sous hotte à flux continu stérile. Transférer la suspension de CSP dans un nouveau tube conique stérile (50 ml) et laisser le parasite se stabiliser pendant au moins 5 minutes à température ambiante. Éliminer ensuite le plus de liquide possible à l'aide d'une pipette sérologique stérile (en veillant à éviter la remise en suspension des CSP) et ajouter 25 ml de PBS stérile contenant de la gentamicine (40 μ g/ ml) et de l'amphotéricine B (250 ng/ml). Incuber ensuite les parasites nuit et nuit à 4 °C sans agitation.

III.7.2. Infection : Souris et procédures :

2.1. Placer le tube conique contenant les PSC dans une hotte à flux stérile et laisser les parasites se stabiliser pendant au moins 5 minutes à température ambiante. Ensuite, éliminer autant de liquide que possible à l'aide d'une pipette sérologique stérile (en évitant la remise en suspension des PSC) et ajouter 25 ml de PBS stérile sans antibiotiques/antimycotiques.

2.2. Vérifier la viabilité du parasite et le nombre de PSC viables conformément aux étapes 1.8 et 1.9 si ces deux nombres ont diminué de plus de 15 à 20 % par rapport à ceux obtenus en 1.10, jeter l'échantillon ; sinon, procéder à l'infection des souris.

2.3. Après vérification de la viabilité du parasite, ajuster le volume de suspension pour atteindre une concentration de 10 000 CSP viables par mL ; soit une suspension

contenant une dose infectieuse de 2 000 CSP viables pour 200 µL de suspension. L'ajustement consiste à retirer ou à ajouter du PBS stérile (sans antibiotiques ni antimycosiques) en fonction du nombre de CSP viables.

- 2.4.** Dans une hotte à flux stérile, préparer le nombre de seringues de 1 ml avec des aiguilles 23G nécessaires pour infecter les souris (une seringue par souris).
- 2.5.** Pour charger les seringues, homogénéiser délicatement la suspension de PSC et prélever rapidement environ 0,4 ml avec l'aiguille 23G. Éliminer rapidement les bulles éventuellement introduites dans la seringue et ajuster le volume à 0,2 ml en versant l'excédent dans le tube conique contenant la PSC. Boucher la seringue avec l'aiguille et la placer verticalement sur un support, l'aiguille vers le bas.
- 2.6.** Répétez l'étape 2.5 autant de fois que le nombre de seringues à charger (une par souris à infecter) est important, en veillant à homogénéiser délicatement la suspension de PSC immédiatement avant chaque chargement.

Une fois que chaque seringue est prête, transportez le support les contenant jusqu'au laboratoire d'expérimentation animale, en veillant à la position verticale des seringues.

- 2.7.** Une fois au laboratoire d'expérimentation animale, veillez à travailler avec des souris adultes (8 à 12 semaines) déjà adaptées aux conditions de vie d'une animalerie conventionnelle (cycle lumière/obscurité de 12/12 h, eau et nourriture stériles à volonté, 21 à 23 °C, etc.). Il est important de rappeler que différentes souches de souris peuvent présenter une sensibilité variable à l'EC secondaire. De plus, et bien que moins étudié, les femelles et les jeunes animaux semblent plus sensibles à l'EC secondaire que les mâles et les souris âgées.
- 2.8.** Procéder à l'inoculation de chaque souris avec la suspension de PSC contenue dans une seringue.
- 2.9.** Après avoir inoculé chaque souris, laissez-les dans leurs cages respectives à l'animalerie, dans des conditions de vie conventionnelles (cycle lumière/obscurité de 12/12 h, eau et nourriture stériles à volonté, température de 21 à 23 °C, etc.). Ensuite, examinez les animaux quotidiennement pendant les 4 premiers jours à la recherche de tout signe de détresse générale lié à l'inoculation intrapéritonéale. En l'absence de

signes, laissez les souris dans des conditions de vie conventionnelles jusqu'au stade final de l'infection.

III.7.3. Résultat : Suivi et évaluation parasitologique :

- 3.1.** Comme décrit précédemment, la croissance des kystes dans le modèle murin d'EC secondaire est très lente. D'après notre expérience, des kystes de petite taille, mais macroscopiquement identifiables, sont obtenus après 4 à 5 mois après l'infection, tandis que les kystes > 10 mm de diamètre nécessitent au moins 6 à 7 mois. Par conséquent, les souris infectées doivent être surveillées toutes les 2 à 3 semaines, jusqu'à la fin de l'expérience, à la recherche de signes généraux de détresse, du développement de kystes secondaires sous-cutanés (observables de 2 à 4 mois après l'infection) dérivés d'une inoculation incorrecte de PSC, et de l'apparition spontanée de tumeurs observables due au vieillissement de l'animal. Dans tous les cas, les infections ne doivent jamais dépasser 11 à 12 mois afin d'éviter des souffrances inutiles aux souris.
- 3.2.** Après avoir sélectionné le moment final, procéder à une évaluation parasitologique de l'issue de l'infection. Pour cela, les souris doivent être euthanasiées par inhalation d'un excès d'isoflurane.
- 3.3.** Placer la souris euthanasiée sur une surface propre, en décubitus dorsal, et exposer soigneusement la cavité péritonéale. À l'aide de cuillères à bords non tranchants, prélever délicatement chaque kyste péritonéal et le placer sur une boîte de Petri contenant du PBS. Utiliser une boîte de Petri pour chaque souris, en regroupant tous les kystes.
- 3.4.** Après le traitement de chaque souris infectée, une évaluation parasitologique de l'issue de l'infection doit être réalisée. À cette fin, l'évaluation des cinq paramètres suivants sera très utile : (a) Fréquence d'infection du groupe : pourcentage de souris initialement inoculées avec PSC présentant au moins un kyste hydatique péritonéal à la fin de l'infection.
(b) Établissement de l'infection : Pourcentage de PSC inoculées dans une souris qui se sont développées avec succès en kystes hydatiques au point final de l'infection. N'oubliez pas que dans l'EC secondaire, chaque kyste dérive d'un seul PSC car

aucune prolifération parasitaire ne se produit. De plus, d'après plusieurs travaux, des valeurs d'établissement de l'infection $> 10\%$ sont observées très rarement.

(c) Nombre de kystes par souris infectée : Nombre de kystes hydatiques péritonéaux récupérés chez une seule souris infectée.

(d) Masse parasitaire par souris infectée : Somme de la masse individuelle de chaque kyste dans une souris infectée. Ce paramètre peut être facilement évalué en pondérant l'ensemble des kystes hydatiques récupérés chez une seule souris infectée.

(e) Charge parasitaire par souris infectée : Somme du volume individuel de chaque kyste dans une souris infectée. Ce paramètre peut être évalué soit par une technique de déplacement d'eau, soit après avoir calculé le volume individuel de chaque kyste. Pour la deuxième option, procédez à la mesure du diamètre de chaque kyste, puis calculez le volume du kyste en supposant une morphologie sphérique (Fig. 18).

3.5. Enfin, jetez les cadavres de souris et les kystes hydatiques récupérés conformément aux procédures habituelles pour les matières potentiellement infectieuses.

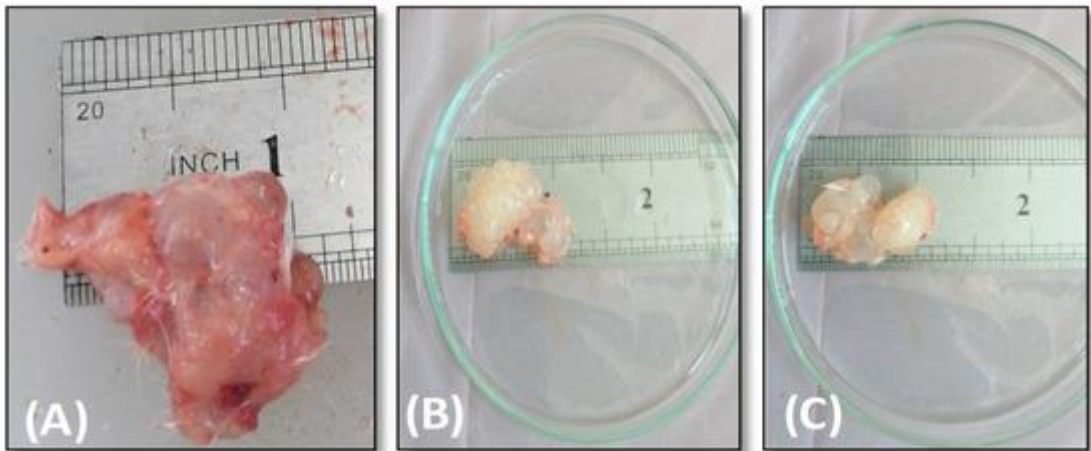
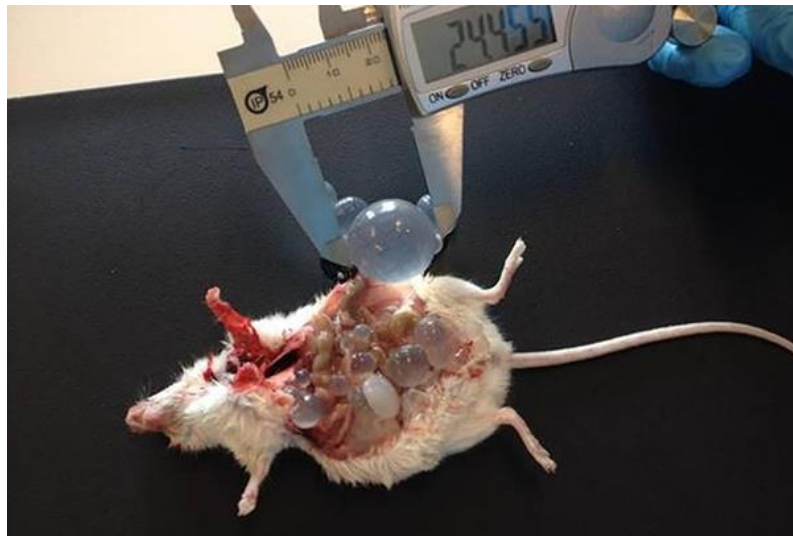


Figure 18. Mesure de diamètre des kystes néoformés dans un modèle d'échinococose secondaire murin par pied de coulisse ou simple règle (Siles-Lucas et al., 2018, Hamad et al., 2022)

Conclusion

Conclusion

L'Echinococcose kystique est un problème d'ordre socio-économique majeur, la pathologie est connue depuis l'Antiquité à l'échelle mondiale et elle sévit de façon endémique dans certains pays, entre autres le pourtour méditerranéen, notamment l'Algérie.

Les humains sont accidentellement infectés par des zones contaminées par des œufs d'*Echinococcus granulosus* et étant sensibles à l'une ou l'autre des formes primaires ou secondaires de EC ; la première due à l'ingestion d'oncosphères, et la deuxième en raison du déversement de protoscolexes (PSC) contenus dans un kyste primaire (González-Porcile et al., 2024).

L'infection a de graves répercussions économiques, médicales, vétérinaires et de santé publique. Le modèle animal joue un rôle important dans la recherche de nouveaux médicaments, les approches chirurgicales et le développement de vaccins. Un modèle expérimental idéal devrait induire une maladie hydatique de manière orthotopique dans l'organe le plus touché, à savoir le foie. Ce modèle devrait ressembler à la voie et à l'évolution naturelles de l'infection, avec un schéma de croissance stable et prévisible (González-Porcile et al., 2024).

L'évaluation du modèle expérimental murin dans l'étude de l'échinococcose causée par *Echinococcus granulosus* s'est révélée essentielle pour approfondir la compréhension de la biologie parasitaire, la pathogenèse et les réponses immunitaires de l'hôte. Grâce à leur sensibilité à l'infection, leur petite taille, leur coût réduit et la disponibilité de nombreux outils biologiques, les souris et les rats constituent un outil de choix pour la recherche.

Ce modèle permet de reproduire, dans des conditions expérimentales maîtrisées, les différentes étapes du développement du kyste hydatique, d'en suivre l'évolution in vivo, et d'évaluer l'efficacité thérapeutique de composés antiparasitaires. Les approches combinant histologie, microscopie électronique et imagerie non invasive (échographie, IRM) permettent un suivi détaillé et rigoureux de la maladie.

Ainsi, le modèle murin représente un instrument fiable, éthique et reproductible pour tester des stratégies innovantes de prévention, de diagnostic et de traitement de l'échinococcose.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Agudelo Higueta, N. I., Brunetti, E., & McCloskey, C. (2016). Cystic echinococcosis. *Journal of clinical microbiology*, 54(3), 518-523.

Ahmadi, A., Moazeni, M., & Shaddel, M. (2020). Subcutaneous hydatid cyst in laboratory mice: is it a suitable method for evaluating therapeutic agents against hydatid cyst?. *Archives of Razi Institute*, 75(1), 75.

Ahmadnia, S., Moazeni, M., Mohammadi-Samani, S., & Alavi, A. M. (2014). Hydatid cyst formation in male Balb/c mice following the intraperitoneal injection of live protoscoleces and activated oncospheres: a comparative study. *Journal of parasitic diseases*, 38, 77-80.

Al-Khalidi, K. A. H., Al-Abodi, H. R., Jabbar, H. K., & Hmood, B. A. (2020). *Echinococcus granulosus*. In *Overview on Echinococcosis*. IntechOpen.

Bardonnet, K., Benchikh-Elfegoun, M. C., Bart, J. M., Harraga, S., Hannache, N., Haddad, S., ... & Piarroux, R. (2003). Cystic echinococcosis in Algeria: cattle act as reservoirs of a sheep strain and may contribute to human contamination. *Veterinary parasitology*, 116(1), 35-44.

Bardonnet, K., Piarroux, R., Dia, L., Schneegans, F., Beurdeley, A., Godot, V., & Vuitton, D. A. (2002). Combined eco-epidemiological and molecular biology approaches to assess *Echinococcus granulosus* transmission to humans in Mauritania: occurrence of the 'camel' strain and human cystic echinococcosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 96(4), 383-386.

Belamalem¹, S., Khadmaoui¹, A., Hami¹, H., Harrak, M., Aujjar, N., Mokhtari¹, A., & Soulaymani¹, A. (2014). Épidémiologie de l'hydatidose dans la Région du Gharb (Chrarda Beni Hssen) Maroc. *Evolution*, 161, 100.

Boué, F., El Berbri, I., Hormaz, V., Boucher, J. M., El Mamy, A. B., Traore, A., ... & Umhang, G. (2017). Use of FTA® card methodology for sampling and molecular characterization of *Echinococcus granulosus sensu lato* in Africa. *Experimental Parasitology*, 173, 29-33.

- Breijo, M., Anesetti, G., Martínez, L., Sim, R. B., & Ferreira, A. M. (2008). Echinococcus granulosus: the establishment of the metacestode is associated with control of complement-mediated early inflammation. *Experimental parasitology*, 118(2), 188-196.
- Brumpt, E., & Joyeux, C. (1924). Description d'un nouvel échinocoque: Echinococcus cruzi n. sp. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*, 2(3), 226-231.
- 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.
- Cai, H., Guan, Y., Ma, X., Wang, L., Wang, H., Su, G., ... & Wu, W. (2017). Epidemiology of echinococcosis among schoolchildren in Golog Tibetan autonomous prefecture, Qinghai, China. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 96(3), 674.
- Carmena, D., Sánchez-Serrano, L. P., & Barbero-Martínez, I. (2008). Echinococcus granulosus infection in Spain. *Zoonoses and Public Health*, 55(3), 156-165.
- Casado, N., Criado, A., Jimenez, A., De Armas, C., Brasa, C., Perez-Serrano, J., & Rodriguez-Caabeiro, F. (1992). Viability of Echinococcus granulosus cysts in mice following cultivation in vitro. *International journal for parasitology*, 22(3), 335-339.
- Craig, P. S., & Larrieu, E. (2006). Control of cystic echinococcosis/hydatidosis: 1863– Oukhier, I. (2010). Les kystes hydatiques du foie rompus dans les voies biliaires (À propos de 44
- Craig, P. S., McManus, D. P., Lightowers, M. W., Chabalgoity, J. A., Garcia, H. H., Gavidia, C. M., ... & Schantz, P. M. (2007). Prevention and control of cystic echinococcosis. *The Lancet infectious diseases*, 7(6), 385-394.
- Cucher, M., Mourglia-Ettlin, G., Prada, L., Costa, H., Kamenetzky, L., Poncini, C., et al.
- Cvejic, D., Schneider, C., Fourie, J., de Vos, C., Bonneau, S., Bernachon, N., & Hellmann, K. (2016). Efficacy of a single dose of milbemycin oxime/praziquantel combination tablets, Milpro®, against adult Echinococcus multilocularis in dogs and both adult and immature E. multilocularis in young cats. *Parasitology research*, 115, 1195-1202.

Dakkak, A. J. V. P. (2010). Echinococcosis/hydatidosis: a severe threat in Mediterranean countries. *Veterinary Parasitology*, 174(1-2), 2-11.

Del Carpio, M., Hugo Mercapide, C., Salvitti, J. C., Uchiumi, L., Sustercic, J., Panomarenko, H., ... & Larrieu, E. (2012). Early diagnosis, treatment and follow-up of cystic echinococcosis in remote rural areas in Patagonia: impact of ultrasound training of non-specialists. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(1), e1444.

Descottes, B., Glineur, D., Lachachi, F., Valleix, D., Paineau, J., Hamy, A., ... & Gigot, J. F. (2003). Laparoscopic liver resection of benign liver tumors. *Surgical endoscopy and other interventional techniques*, 17, 23-30.

Detry, O., Leonard, P., Delwaide, J., de Leval, L., Radermacher, V., De Roover, A., ... & Honoré, P. (2005). Le cas clinique du mois: Traitement d'un kyste hydatique hépatique par hépatectomie laparoscopique (Bisegmentectomie II-III). *Revue Médicale de Liège*, 60(9).

Díaz, A., Casaravilla, C., Irigoín, F., Lin, G., Previato, J. O., & Ferreira, F. (2011). Understanding the laminated layer of larval Echinococcus I: structure. *Trends in Parasitology*, 27(5), 204-213.

Eckert, J., & Deplazes, P. (2004). Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clinical microbiology reviews*, 17(1), 107-135.

Eckert, J., & Thompson, R. C. A. (2017). Historical aspects of echinococcosis. *Advances in parasitology*, 95, 1-64.

Eckert, J., Schantz, P. M., Gasser, R. B., Torgerson, P. R., Bessonov, A. S., Movsessian, S. O., ... & Nikogossian, M. A. (2001). Geographic distribution and prevalence.

Elfegoun, M. B., Kohil, K., Benguesmia, M., Gouasmia, S., & Aissi, M. (2020). Cystic Echinococcosis in Algeria: the Role of Cattle as Reservoirs in the Dynamics of Transmission of Echinococcus granulosus to Humans via Dogs. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 113(3), 130.

Fausser, S., & Kern, P. (1997). T-lymphocyte cytokine mRNA expression in cystic echinococcosis. *Acta Tropica*, 64(1-2), 35-51.

- Frider, B., Larrieu, E., & Odriozola, M. (1999). Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *Journal of hepatology*, 30(2), 228-231.
- Galindo, M., Gonzalez, M. J., & Galanti, N. (2002). Echinococcus granulosus protoscolexes formation in natural infections. *Biological research*, 35(3-4), 365-371.
- Garraud, O., Perraut, R., Riveau, G., & Nutman, T. B. (2003). Class and subclass selection in parasite-specific antibody responses. *Trends in parasitology*, 19(7), 300-304.
- Golzari, S. E., & Sokouti, M. (2014). Pericyst: the outermost layer of hydatid cyst. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(5), 1377.
- González-Porcile, M. C., Muniz-Lagos, A. C., Cucher, M. A., & Mourglia-Ettlin, G. (2024). Mouse model of secondary cystic echinococcosis. In *Methods in cell biology* (Vol. 185, pp. 115-136). Academic Press.
- Gottstein, B., Soboslay, P., Ortona, E., Wang, J., Siracusano, A., & Vuitton, D. A. (2017). Immunology of alveolar and cystic echinococcosis (AE and CE). *Advances in parasitology*, 96, 1-54.
- Hamad, S. M., Shnawa, B. H., Jalil, P. J., & Ahmed, M. H. (2022). Assessment of the therapeutic efficacy of silver nanoparticles against secondary cystic echinococcosis in BALB/c mice. *Surfaces*, 5(1), 91-112.
- Hamrat, K., Achour, Y., Yacin, G., & Cozma, V. (2011). Epidemiologic study of hydatidosis in the steppe regions of Djelfa, Algeria. *Sci Parasitol*, 12(4), 177-183.
- Hotez, P. J., Savioli, L., & Fenwick, A. (2012). Neglected tropical diseases of the Middle East and North Africa: review of their prevalence, distribution, and opportunities for control. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(2), e1475.
- Huang, F., Dang, Z., Suzuki, Y., Horiuchi, T., Yagi, K., Kouguchi, H., ... & Oku, Y. (2016). Analysis on gene expression profile in oncospheres and early stage metacestodes from Echinococcus multilocularis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(4), e0004634.

- Kayaalp, C., Bzeizi, K., Demirbag, A. E., & Akoglu, M. (2002). Biliary complications after hydatid liver surgery: incidence and risk factors. *Journal of gastrointestinal surgery*, 6(5), 706-712.
- Kirmizi, S., Kayaalp, C., & Yilmaz, S. (2016). Hydatid liver cyst causing portal vein thrombosis and cavernous transformation: a case report and literature review. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 9(4), 331.
- Klotz, F., Nicolas, X., Debonne, J. M., Garcia, J. F., & Andreu, J. M. (2000). Kystes hydatiques du foie. *Encycl Méd Chir*.
- Lacroix, A. C., Jouanneau, J., & Thiodet, J. (1955). Les aspects de la prophylaxie de l'hydatidose en Algérie. *Alger Med*, 59(3), 229-34.
- Lavikainen, A., Lehtinen, M. J., Laaksonen, S., Ågren, E., Oksanen, A., & Meri, S. (2006). Molecular characterization of Echinococcus isolates of cervid origin from Finland and Sweden. *Parasitology*, 133(5), 565-570.
- Litman, G. W., Anderson, M. K., & Rast, J. P. (1999). Evolution of antigen binding receptors. *Annual review of immunology*, 17(1), 109-147.
- Mahami-Oskouei, M., Ghabouli-Mehrabani, N., Miahipour, A., Fallah, E., Shahbazi, A., Mazhari, N., & Hamidi, F. (2015). Genotypic characterization of Echinococcus granulosus isolates based on the mitochondrial cytochrome c oxidase 1 (cox1) gene in Northwest Iran.
- Maillard, S., Benchikh-Elfegoun, M. C., Knapp, J., Bart, J. M., Koskei, P., Gottstein, B., & Piarroux, R. (2007). Taxonomic position and geographical distribution of the common sheep G1 and camel G6 strains of Echinococcus granulosus in three African countries. *Parasitology research*, 100, 495-503.
- Mamuti, W., Sako, Y., Nakao, M., Xiao, N., Nakaya, K., Ishikawa, Y., ... & Ito, A. (2006). Recent advances in characterization of Echinococcus antigen B. *Parasitology international*, 55, S57-S62.
- Manterola, C., Rivadeneira, J., Pogue, S. D., & Rojas, C. (2023). Morphology of Echinococcus granulosus Protoscolexes. *International Journal of Morphology*, 41(2).

- Martínez, C., Paredes, R., Stock, R. P., Saralegui, A., Andreu, M., Cabezón, C., ... & Galanti, N. (2005). Cellular organization and appearance of differentiated structures in developing stages of the parasitic platyhelminth *Echinococcus granulosus*. *Journal of cellular biochemistry*, 94(2), 327-335.
- McManus, D. P. (2013). Current status of the genetics and molecular taxonomy of *Echinococcus* species. *Parasitology*, 140(13), 1617-1623.
- McManus, D. P., Zhang, W., Li, J., & Bartley, P. B. (2003). Echinococcosis. *The lancet*, 362(9392), 1295-1304.
- Mihmanli M, Idiz OU, Kaya C, et al.— Current status of diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. *World J Hepatol*, 2016, 8, 1169–1181.
- Moazeni, M., Saharkhiz, M. J., & Alavi, A. M. (2019). The lethal effect of a nano emulsion of *Satureja hortensis* essential oil on protoscolexes and germinal layer of hydatid cysts. *Iranian Journal of Parasitology*, 14(2), 214.
- Mokhtari, L. (1966). Epidémiologie du kyste hydatique en Algérie. Place de la localisation pulmonaire. *Alger Medicale Chirurgie*, 3, 85-90.
- Moro, P. L. (2016). Clinical manifestations and diagnosis of echinococcosis. *Up to date*, 1.
- Mourglia-Ettlin, G., Cucher, M., Arbildi, P., Rosenzvit, M., & Dematteis, S. (2016). Natural and induced antibodies contribute to differential susceptibility to secondary cystic echinococcosis of Balb/c and C57Bl/6 mice. *Immunobiology*, 221(1), 103-115.
- Müller, N., Frei, E., Nunez, S., & Gottstein, B. (2007). Improved serodiagnosis of alveolar echinococcosis of humans using an in vitro-produced *Echinococcus multilocularis* antigen. *Parasitology*, 134(6), 879-888.
- Nabie, R., Halimi, M., & Spotin, A. (2017). A Rare Case Series of Intraorbital Unilocular Hydatid Cysts in Pediatric Patients. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, 12(4).
- Noomen, F., Mahmoudi, A., Fodha, M., Boudokhane, M., Hamdi, A., & Fodha, M. (2013). Traitement chirurgical des kystes hydatiques du foie. *EMC-Techniques chirurgicales-Appareil digestif*, 8(2), 1-18.

- Odongo, D. O., Tiampati, C. M., Mulinge, E., Mbae, C. K., Bishop, R. P., Zeyhle, E., ... & Romig, T. (2018). Prevalence and genotyping of *Echinococcus granulosus* in sheep in Narok County, Kenya. *Parasitology Research*, *117*, 2065-2073.
- Ohiolei, J. A., Yan, H. B., Li, L., Zhu, G. Q., Muku, R. J., Wu, Y. T., & Jia, W. Z. (2020). Review of cystic echinococcosis in Nigeria: a story of neglect. *Acta Parasitologica*, *65*, 1-10.
- Pandey, V. S., Ouhelli, H., & Moumen, A. (1988). Epidemiology of hydatidosis/echinococcosis in Ouarzazate, the pre-Saharan region of Morocco. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, *82*(5), 461-470.
- Paramita, A. A. K. Y., & Wibawa, I. D. N. (2023). Multimodal treatment of cystic echinococcosis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*, *24*(1), 72-82.
- Piseddu, T., Brundu, D., Stegel, G., Loi, F., Rolesu, S., Masu, G., ... & Masala, G. (2017). The disease burden of human cystic echinococcosis based on HDRs from 2001 to 2014 in Italy. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *11*(7), e0005771.
- Rabiou, S., Ghalimi, J., Lakranbi, M., Ouadnoui, Y., & Smahi, M. (2018). Diagnostic and therapeutic features of extra pulmonary thoracic hydatidosis.
- Rafiei, A., Asgarian, F., Rahdar, M., Jelowdar, A., & Sabaghan, M. (2017). Experimental hydatid cyst development in different breeds of mice: a reevaluation. *Biomedical Research*, *28*(4), 1770-1773.
- Rahman, W. A. (2015). Present status on the taxonomy and morphology of *Echinococcus granulosus*: A review.
- Ravetch, J. V., & Bolland, S. (2001). IgG fc receptors. *Annual review of immunology*, *19*(1), 275-290.
- Rickard, M. D., & Williams, J. F. (1982). Hydatidosis/cysticercosis: immune mechanisms and immunization against infection. *Advances in Parasitology*, *21*, 229-296.

Rigano, R., Profumo, E., Ioppolo, S., Notargiacomo, S., Ortona, E., Teggi, A., & Siracusano, A. (1995). Immunological markers indicating the effectiveness of pharmacological treatment in human hydatid disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 102(2), 281-285.

Romig, T., Deplazes, P., Jenkins, D., Giraudoux, P., Massolo, A., Craig, P. S., ... & De La Rue, M. (2017). Ecology and life cycle patterns of Echinococcus species. *Advances in parasitology*, 95, 213-314.

Romig, T., Ebi, D., & Wassermann, M. (2015). Taxonomy and molecular epidemiology of Echinococcus granulosus sensu lato. *Veterinary parasitology*, 213(3-4), 76-84.

Sadr, S., Charbgoon, A., & Borji, H. (2022). Interactions between innate immunity system and Echinococcus granulosus: permission for vaccine development. *Series of Medical Science*, 3.

Salhi, S. F. C. (2011). Study of biochemical changes in serum of sheep with hydatosis disease in liver [higher diploma]. *College of Veterinary Medicine, University of Al-Qadisiyah*.

Seimenis, A., Morelli, D., & Mantovani, A. (2006). Zoonoses in the Mediterranean region. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 42(4), 437-445.

Shambesh, M. K. (1997). Human cystic echinococcosis in North Africa (excluding Morocco). *Compendium on cystic echinococcosis in Africa and Middle Eastern Countries with special reference to Morocco*.

Shambesh, M. K., Craig, P. S., Wen, H., Rogan, M. T., & Paolillo, E. (1997). IgG1 and IgG4 serum antibody responses in asymptomatic and clinically expressed cystic echinococcosis patients. *Acta tropica*, 64(1-2), 53-63.

Siles-Lucas, M., Casulli, A., Cirilli, R., & Carmena, D. (2018). Progress in the pharmacological treatment of human cystic and alveolar echinococcosis: compounds and therapeutic targets. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(4), e0006422.

Singh, B. B., Sharma, J. K., Ghatak, S., Sharma, R., Bal, M. S., Tuli, A., & Gill, J. P. S. (2012). Molecular epidemiology of Echinococcosis from food producing animals in north India. *Veterinary Parasitology*, 186(3-4), 503-506.

- Siracusano, A., Ortona, E., & Rigano, R. (2002). Molecular and cellular tools in human cystic echinococcosis. *Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, 2(3), 235-245.
- Sohraby, S. A., Moazeni, M., & Rakhshandehroo, E. (2022). Establishment of primary cystic echinococcosis in laboratory mice: our results in the Balb/c strain. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 23(3), 265.
- Thompson, R. C. A., & Jenkins, D. J. (2014). Echinococcus as a model system: biology and epidemiology. *International journal for parasitology*, 44(12), 865-877.
- Umhang, G., Comte, S., Raton, V., Hormaz, V., Boucher, J. M., Favier, S., ... & Boué, F. (2014). Echinococcus multilocularis infections in dogs from urban and peri-urban areas in France. *Parasitology Research*, 113(6), 2219-2222.
- Vercelli, D., De Monte, L., Monticelli, S., Di Bartolo, C., & Agresti, A. (1998). To E or not to E? Can an IL-4-induced B cell choose between IgE and IgG4?. *International archives of allergy and immunology*, 116(1), 1-4.
- Vuitton, D. A. (2003). The ambiguous role of immunity in echinococcosis: protection of the host or of the parasite?. *Acta tropica*, 85(2), 119-132.
- Vuitton, D. A., & Gottstein, B. (2010). Echinococcus multilocularis and its intermediate host: a model of parasite-host interplay. *BioMed Research International*, 2010(1), 923193.
- Vuitton, D. A., McManus, D. P., Rogan, M. T., Romig, T., Gottstein, B., Naidich, A., ... & da Silva, A. M. (2020). International consensus on terminology to be used in the field of echinococcoses. *Parasite*, 27, 41.
- Wen, H., & Craig, P. S. (1994). Immunoglobulin G subclass responses in human cystic and alveolar echinococcosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 51(6), 741-748.
- 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), 10-1128.

- Wuestenberg, J., Gruener, B., Oeztuerk, S., Mason, R. A., Haenle, M. M., Graeter, T., ... & Kratzer, W. (2014). Diagnostics in cystic echinococcosis: serology versus ultrasonography. *Turk J Gastroenterol*, 25(4), 398-404.
- Zait, H., Kouidri, M., Grenouillet, F. E., Umhang, G., Millon, L., Hamrioui, B., & Grenouillet, F. (2016). Molecular characterization of *Echinococcus granulosus sensu stricto* and *Echinococcus canadensis* in humans and livestock from Algeria. *Parasitology research*, 115, 2423-2431.
- Zhang, R. Q., Chen, X. H., & Wen, H. (2017). Improved experimental model of hepatic cystic hydatid disease resembling natural infection route with stable growing dynamics and immune reaction. *World journal of gastroenterology*, 23(45), 7989.
- Zhang, W., & McManus, D. P. (2006). Recent advances in the immunology and diagnosis of echinococcosis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 47(1), 24-41.
- Zhang, W., & McManus, D. P. (2008). Vaccination of dogs against *Echinococcus granulosus*: a means to control hydatid disease?. *Trends in parasitology*, 24(9), 419-424.
- Zhang, W., Li, J., & McManus, D. P. (2003). Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. *Clinical microbiology reviews*, 16(1), 18-36.
- Zhang, W., Zhang, Z., Yimit, T., Shi, B., Aili, H., Tulson, G., ... & Wang, J. (2009). A pilot study for control of hyperendemic cystic hydatid disease in China. *PLoS neglected tropical diseases*, 3(10), e534.
- Zhang, R. Q., Chen, X. H., & Wen, H. (2017). Improved experimental model of hepatic cystic hydatid disease resembling natural infection route with stable growing dynamics and immune reaction. *World journal of gastroenterology*, 23(45), 7989.
- Zinebi ahmed. (1999). Kyste hydatique du foie à Oujda (à propos de 193 cas) Thèse de médecine n°87, rabat. (12).
- Zouak, T., & Lazouzi, L. (2020). *Synthèse bibliographiques des études réalisées sur le kyste hydatique dans la région de Tizi-Ouzou* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mamme

