

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

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

Par : Merzougui saida / Lebcir fatima

Tabi ahlem / Lograda hanane

Intitulé

*Immunomodulation de la réponse immunitaire au cours de
l'echinococcose kystique*

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Bisset Seghira	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. Bouaziz Samia	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. Fatmi Ahlem	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2023 /2024

Dedicace

A mon mari

A mes enfants

A mes parents et toute ma famille

A mes amis

Je dédie ce modeste travail

TABJ AHLEM

MERZOUGUI SAJDA

LEBOUR FATJMA

LOGRADA HANANE

Remerciement

Avant tout, nous remercions le tout puissant ALLAH

De nos avoir donné le courage

La patience et la volonté pour accomplir ce travail.

Nous remercions vivement notre encadrant Madame " Bouaziz samia "

Pour avoir accepté de diriger notre travail

Ses précieux conseils, ses encouragements et sa patience

Nos vifs remerciements vont également à l'examineur de notre mémoire

Nous tenons à remercier aussi tous les enseignants de département de microbiologie et biochimie pour l'aide et la patience éprouvée à notre égard pendant cette année

Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations	ii
Liste des figures	iii
Liste des tableaux	iv
Introduction	1
ChpitreI . Généralités sur l'Hydatidose	2
I.1. Définition	2
I.2. Historique	2
I.3. Taxonomie d' <i>Echinococcus granulosus</i>	3
I.4. Etude morphologique de l'agent pathogène	5
I.4.1. Le parasite adulte	5
I.4.1.1. Le scolex (la tête)	5
I.4.1.2. Le Cou	5
I.4.1.3. Le strobile (le corps)	5
I.4.2. Etapes du développement de l'adulte Dans l'intestin grêle	6
I.4.3. Embryophores (œufs)	9
I.4.4. Le métacestode (larve ou kyste hydatique)	10
I.4.4.1. Adventice	10
I.4.4.2. La cuticule	10
I.4.4.3. Une membrane proligère	10
I.4.4.4. Vésicule ou capsule proligère	11
I.4.4.5. Les vésicules filles	11
I.4.4.6. Le liquide hydatique	11
I.4.4.7. Le Sable hydatique	12
I.4.4.8. Protoscolex	12
I.5. Etude biologique	13

I.5.1.	Cycle biologique de l' <i>Echinococcus granulosus</i>	13
I.5.1.1.	Cycle naturel	13
I.5.1.2.	Cycle accidentel	14
I.1.1.	Evolution d' <i>Echinococcus granulosus</i> au cours du cycle.....	15
I.6.	Epidémiologie.....	18
I.6.1.	Repartition géographique	18
I.6.1.1.	Dans le monde.....	18
I.6.1.2.	En Algérie	19
I.7.	Mode de contamination	20
I.7.1.	Chez l'hôte définitive	20
I.7.2.	Chez l'hôte intermédiaire	20
I.7.3.	Chez l'hôte intermédiaire (Homme)	21
I.8.	Risque d'infection pour l'homme	21
I.9.	Localisation et manifestations cliniques de l'hydatidose	22
I.9.1.	Localisation hépatique.....	22
I.9.2.	Localisation pulmonaire	23
I.9.3.	Localisation splénique	23
I.9.4.	Localisation cardiaque.....	23
I.9.5.	Localisation osseuse	23
I.9.6.	Autre localisation	23
I.10.	Diagnostic	23
I.10.1.	Diagnostic radiologique.....	23
I.10.2.	Diagnostic sérologique	24
I.11.	Traitement	24
I.11.1.	La chirurgie.....	24
I.11.2.	La chimiothérapie	24
I.11.3.	La PAIR (Ponction-Aspiration-Injection-Réaspiration).....	25

I.11.4.	L’ablation percutanée par l’utilisation de la chaleur (percutaneous thermal ablation).....	25
I.12.	Prévention	25
I.12.1.	Individuelle	25
I.12.2.	Collective.....	26
ChpitreII .	Immunité face au kyste hydatique.....	28
II.1.	Généralités sur la réponse immunitaire	28
II.1.1.	Polarisation des macrophages M1/M2	28
II.1.2.	Les lymphocytes Th1 et Th2.....	28
II.1.3.	Les lymphocytes Th1	28
II.1.4.	Les lymphocytes Th2	29
II.1.5.	Les lymphocytes Th17	29
II.1.6.	Les lymphocytes Treg	29
II.1.7.	La réponse humorale	30
II.2.	La réponse immunitaire au cours de l’échinococcose kystique	30
II.2.1.	Phase aiguë (précoce).....	30
II.2.1.1.	La réponse inflammatoire	30
II.2.1.2.	Réponses aux anticorps.....	32
II.2.1.3.	Balance Th1 Th2.....	33
II.2.2.	Phase chronique (tardive).....	34
II.2.2.1.	Les récepteurs Toll-like (TLR)	34
II.2.2.2.	Polarisation des macrophages M1/M2.....	35
II.2.2.3.	Réponses aux anticorps.....	37
II.2.2.4.	Th2 / Th1/ Th17/ T reg	37
II.2.2.5.	Les lymphocytes Treg.....	37
II.2.2.6.	Treg /cytokines.....	37
II.3.	Antigènes hydatiques.....	38

II.3.1.	Antigène B.....	38
II.3.2.	Antigène 5	38
II.3.3.	L'antigène E4.....	39
II.3.4.	Eg95 (vaccin prometteur).....	39
II.3.5.	Autres composantes antigéniques	40
ChpitreIII .	Mécanismes d'évasion immunitaire d' <i>E. granulosus</i>	38
III.1.	Protection exercée par la paroi du kyste hydatique	38
III.1.1.	Rôle d'Antigène B dans la modulation de la réponse immunitaire.....	38
III.1.2.	L'effet protecteur de la couche lamellaire	39
III.2.	Déguisement et variabilité antigénique	39
III.3.	Mimétisme moléculaire	39
III.4.	Tactique de camouflage	40
III.5.	Inhibition des protéases de l'hôte	40
III.6.	Production des protéases.....	41
III.7.	Interférence avec l'activité du complément.....	41
III.8.	Altération de la fonction des cellules immunitaires.....	43
III.9.	Altération de la capacité de présentation de l'antigène	43
III.10.	Altération du chimiotactisme	44
III.11.	Résistance à l'apoptose	45
Conclusion.....		48
Références Bibliographique		49

المخلص

الكيس المائي مرض طفيلي سببه تطور يرقات الدودة الشريطية الشوكية المحببة عند الانسان و الماشية. ينتشر هذا المرض انتشارا عالميا خاصة في مناطق تربية الأغنام في حوض البحر الأبيض المتوسط مثل الجزائر أين يمثل مشكلة صحية عامة. يعتبر الكيس المائي مرضا مزمنًا و بدون أعراض , الأمر الذي يثبت أن الطفيلي المسبب للمرض يتحاييل على الجهاز المناعي بواسطة مولدات الضد الخاصة به (مولد الضد B الذي يثبط الاستجابة الالتهابية و يستقطب الاستجابة المناعية نحو الاستجابة Th2) إضافة الى الطبقة الصفائحية التي توقف الاستجابة المناعية عن طريق حث الأرجيناز و تعطيل انتاج أحادي أكسيد الازوت ذو التأثير الدفاعي .

يستخدم الطفيلي اليات أخرى لتعديل الاستجابة المناعية نذكر منها : تغيير مولدات الضد – تمويه – تثبيط بروتياز المضيف – انتاج البروتياز الخاص به – اعاقه عمل الخلايا المناعية – اضعاف القدرة على عرض المستضدات – مقاومة الموت الخلوي المبرمج .

الكلمات المفتاحية

المشوكة الحبيبية / تعديل الاستجابة المناعية / Th2 : الخلايا اللمفاوية المساعدة 2 / مرض مزمن .

Abstract

Echinococcosis is a parasitic infection caused by *Echinococcus granulosus* : This cosmopolitan disease is highly responsive in the sheep farming areas of the Mediterranean basin countries such as Algeria; where it presents a public health problem.

Echinococcosis is a chronic disease characterized by long-term growth of metacestodal cysts in the intermediate host. It is also asymptomatic, which means that the parasite modulates the immune response via its own antigens (such as the B antigen that inhibits the inflammatory response and polarizes the immunity response to a Th2 response), the lamellar membrane that blocks the immunity response by inducing arginase and disabling NO synthesis.

The parasite uses also other modulation mechanisms like: antigenic variation, molecular mimicry, camouflage tactics, inhibition of host proteases, protease production, impairment of immune cell function, impairment of the antigen presentation capacity, alteration of chemotacticism and resistance to apoptosis.

Keywords

Echinococcus granulosus / modulation mechanisms / **Th2** : Lymphocytes T helpers 2 / chronic disease .

Résumé

L'échinococcose est une parasitose causée par une infection à *Echinococcus granulosus*. Cette maladie cosmopolite est très répandue dans les zones d'élevage des ovins des pays du bassin méditerranéen comme l'Algérie; où elle présente un problème de santé publique.

L'échinococcose est une maladie chronique caractérisée par une croissance à long terme de kystes métacestodes chez l'hôte intermédiaire. Elle est aussi asymptomatique, ce qui signifie que le parasite module la réponse immunitaire via ses propres antigènes (comme l'antigène B qui inhibe la réaction inflammatoire et polarise la réponse immunitaire vers une réponse à Th2), la membrane lamellaire qui bloque la réponse immunitaire par l'induction de l'arginase et la désactivation de la synthèse de NO.

Le parasite utilise d'autres mécanismes de modulation : la variation antigénique, le mimétisme moléculaire, le tactique de camouflage, l'inhibition des protéases de l'hôte, la production de protéase, l'altération de la fonction des cellules immunitaires, l'altération de la capacité de présentation de l'antigène, l'altération du chimiotactisme et la résistance à l'apoptose.

Mots clés

Echinococcus granulosus / **Th2** : Lymphocytes T auxiliaires 2 / les mécanismes de modulation / maladie chronique .

Liste des abréviations

BALB/c : Bagg albinos c

Bax : marqueurs pro-apoptotiques

Bcl-2 : anti-apoptoseux

C Ag : d'antigènes circulants

CCL1: C-C Motif Chemokine Ligand 1

CD: Cellules dendritique

CIC : Complexes immuns circulants

CPA: Cellule présentatrice d'antigène

E.L.I.S.A : Enzyme-linked Immunosorbent Assay

E4 : Antigène *Echinococcus* 4

Eg95 : *Echinococcus granulosus* 95

EgKI1/2: Inhibiteur de protéase de type Kunitz *Echinococcus granulosus* 1/2

FH : facteur inhibiteur hôte H.

Foxp3+: Forhead box protein p3+

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

ICAMI: Molécule d'adhérence intracellulaire

IFN: Interféron

IL: Interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LPS: Lipopolysaccharide

LTCD4+ : Lymphocytes T auxiliaires

M1/M2: macrophages de phénotype M1/M2

MAC : complexe d'attaque membranaire

MBL : Mannose-Binding Lectine

MHC-II: complexe d'histocompatibilité de type 2

Mon/Mac : Monocyte /Macrophage

Nacl : Chlorure de sodium

NO : d'oxyde nitrique

NOS2: synthase NO inductible.

OVA : ovalbumine.

PAIR: Ponction Aspiration Injection Réaspiration

PBMC: Cellules mononuclées du sang périphérique

PD-1 : Programmed Death-1

PD-L1 : Programmed Death-Ligant 1

PGE2: prostaglandine E2.

PMN: polymorphonucleaires.

PSC: protoscolex

PTA : ablation thermique percutanée

SHF: fluide hydatide ovine.

Th0 : Lymphocytes T auxiliaires (helper)

Th1/2/17: Lymphocytes T auxiliaires(helper) 1/2/17

TLR : Toll-like Receptor

TNF : Facteur de nécrose tumorale

Treg : Les lymphocytes T régulatrice

Liste des figures

Figure 1.La forme adulte de <i>Echinococcus granulosus</i>	6
Figure 2.Les étapes de développement de l'adulte <i>E.granulosus</i> dans l'intestin grêle du chien	8
Figure 3.Œuf d' <i>Echinococcus granulosus</i>	9
Figure 4.Schéma du structure d'une larve ou kyste hydatique	12
Figure 5. Cycle de vie de <i>Echinococcus granulosus</i>	15
Figure 6.Cycle évolutif d' <i>Echinococcus granulosus</i>	17
Figure 7. Répartition géographique de l'hydatidose dans le monde.....	19
Figure 8.Implication des réponse immunitaires et inflammatoires au cours de l'hydatidose humaine	32
Figure 9.Phénomènes immunologiques précoces dans la cavité péritonéale de souris infectées.	33
Figure 10.Interaction entre le système immunitaire inné et <i>Echinococcus granulosus</i>	35
Figure 11.Les macrophages anti-inflammatoires dérivés de l'intestin, des tissus ou du sang, stimulés par les helminthes ou leurs produits, et leur mécanisme d'action	36
Figure 12.Implication des antigènes d' <i>Echinococcus granulosus</i> dans la régulation de la réponse immunitaire	40
Figure 13.Les modes d'activation du complément.	42
Figure 14.La réponse immunitaire innée de l'hôte, les deux voies de l'apoptose chez les protoscolices d' <i>E.granulosus</i>	46

Liste des tableaux

Tableau 1. Les sous espèces d'*Echinococcus granulosus*. 4

Tableau 2. Nombre de cas d'hydatidose recensé par an. 20

Introduction

Introduction

L'échinococcose; dite aussi hydatidose ou kyste hydatique est une Zoonose causée par le parasite: *Echinococcus granulosus*. Cette maladie est cosmopolite, elle est très répandue dans les zones d'élevage des ovins des pays du bassin méditerranéen comme l'Algérie; où elle présente un problème de santé publique.

Cette pathologie est caractérisée par une évolution lente et silencieuse (Klotz *et al.*,2000). Selon le cas pathologique; il existe trois options de traitement : la chirurgie, la chimiothérapie et la PAIR (ponction aspiration, injection et réaspiration) (Vuitton *et al.*, 2019) .

Ce pathogène multicellulaire complexe produit divers antigènes qui modulent la réponse immunitaire de l'hôte et favorisent la survie et le développement du parasite (Zhang *et al.*, 2012). Le parasite a développé des stratégies très efficaces pour échapper aux défenses de l'hôte et éviter son élimination. Ces mécanismes peuvent être classés en mimétisme antigénique, déplétion antigénique, variation antigénique et détournement immunologique (Zhang *et al.*, 2003).

Pour cela nous nous sommes intéressés à l'étude de la réponse immunitaire au cours de l'échinococcose kystique chez l'hôte intermédiaire.

Dans notre mémoire de fin d'étude, nous avons traité le sujet de recherche en trois parties:

- La première partie se concentre sur le parasite *Echinococcus granulosus*, elle décrit sa morphologie, sa biologie, son épidémiologie, les modes de contamination, la répartition géographique, les symptômes de la maladie et son diagnostic.
- La deuxième partie décrit les réponses immunitaires de l'hôte au cours de l'infection par *E. granulosus* qui comporte l'immunité aiguë et l'immunité chronique et les différentes molécules qui interviennent au cours du contact parasite-hôte.
- La troisième partie renferme les différents mécanismes immunomodulateurs utilisés par le parasite pour s'échapper aux différents mécanismes de système immunitaire de l'hôte.

Chapitre I

Généralités sur l'Hydatidose

ChpitreI . Généralités sur l'Hydatidose

I.1. Définition

L'échinococcose est une zoonose cosmopolite, causée par des stades adultes ou larvaires de cestodes appartenant au genre *Échinococcus* (famille des Taeniidae) (McManus *et al.* , 2003) . Ce parasite commun à l'homme et à de nombreux mammifères, est une espèce endémique dans les pays d'élevage bovins, caprins, ovins, camelins, porcins dans le monde (Euzeby ,1984).

Ces cestodes se trouvent dans l'intestin grêle de leur hôte définitif (les canidés) et s'y nourrissent par osmose, ce qui signifie qu'ils n'ont pas de tube digestif : ce sont des (osmotrophes). Ils sont dépourvus d'appareil respiratoire car ils ont une vie en anaérobiose (Yang *et al.*, 2006 ; Xiao *et al.*, 2006 ; Craig *et al.*, 2007).

I.2. Historique

L'Hydatidose est une maladie connu depuis l'antiquité, provoquée par la larve d'*Echinococcus granulosus*. Cette maladie a été décrite par Hippocrate au IVe siècle avant J.-C., mais a été actualisée par Al-Razi au IXe siècle.

Les principales dates qui ont marqué la caractérisation de la maladie sont:

- **1804** : R. Laennec met en évidence les variations entre l'hydatidose humaine et animale.
- **1821** : Identification du parasite par Bresher
- **1835** : Von Siebold identifie son mode de transmission et son cycle évolutif, lui donnant le nom d'*Echinococcus*.
- 1869** : Première évaluation clinique de la maladie par Trousseau.
- 1887** : La péri-kystéctomie est réalisée par Pozzi.
- **1901** : Exposé du processus anaphylactique engendré par le parasite.
- 1910** : Recherche sur l'intradermo-réaction par Casoni.
- 1950** : Présentation de la thérapie de la maladie lors du premier congrès mondial sur le kyste hydatique à Aigre.
- 1961-1996** : Création des tests d'immunité par Fisherman, de l'électrophorèse par Capronen et de l'ultra-sonographie pour le diagnostic du kyste hydatique (Aliane et Atilous ,2017).

I.3. Taxonomie d'*Echinococcus granulosus*

Le cestode *Echinococcus granulosus* est classé D'après (Xiao *et al.*, 2005 ; Yang *et al.*, 2006 ; Craig *et al.*, 2007) comme suit :

- Embranchement : *Plathelminthes* (vers plats)
- Phylum : *Plathelminthes* (vers plats)
- Classe : *Cestode* (vers segmentés)
- Sous-classe : *Eucestoda*
- Ordre : *Cyclophyllidea* (ont un scolex portant des ventouses et des crochets)
- Famille : *Teanidae*
- Genre : *Echinococcus*
- Espèces : *Echinococcus granulosus* (Valeix , 2019).

IL existe quatre espèces du genre *Echinococcus* , qui sont :

Échinococcus granulosus et *Echinococcus multilocularis*, qui cause respectivement l'échinococcose kystique et l'échinococcose alvéolaire. Il s'agit de deux maladies graves potentiellement mortelles. Deux autres espèces, *Échinococcus vogeli* et *Echinococcus oligarthrus* , sont responsables de l'échinococcose poly-kystique (McManus *et al.* , 2003).

- Il y a quatre sous-espèces d'*Echinococcus granulosus* :

E.granulosus granulosus , *E. granulosus. Equinus* , *E. granulosus.borealis* et *E. granulosus.canadensis* (Tableau 1) (Gentilini, 2012).

Tableau 1. Les sous espèces d'*Echinococcus granulosus* (Gentilini, 2012).

Sous espèce	Répartition géographique	localisation	Hôtes définitif	Hôtes intermédiaires
<i>E. granulosus granulosus</i> ,	Cosmopolite (ubiquiste)	foie, poumon, os, muscle, rate, pancréas, cœur,....	Chien, chacal renard, Félidés lion, hyène	Homme, Ovins, bovins, porcins camelins, Phacochères, Gnous, zèbres,
<i>E. granulosus. Equinus</i>	Angleterre	foie	Chien ou renard	Cheval, Homme
<i>E. granulosus. canadensis</i>	Nord du canada	poumon	renard	Renne, caribous, Homme
<i>E. granulosus. borealis</i>	Amérique du nord, Europe, Sibérie	poumon	Chien, loup ; Canidés sauvages	Elan, wapiti, mouton, Homme

Ces espèces sont différentes entre elle selon plusieurs critères :

- la longueur du ver.
- le nombre de segments.
- l'importance du segment final par rapport à la longueur totale.
- le nombre de testicules et leur arrangement.
- l'aspect morphologique de l'ovaire.
- L'emplacement du pore génital.
- la disposition de l'utérus dans le segment ovigère.
- la forme de la larve (Belkaid *et al.*, 1984).

I.4. Etude morphologique de l'agent pathogène

Le ténia *Echinococcus granulosus* se présente sous 3 formes: l'adulte, l'œuf et la larve ou kyste hydatique (Bourée et Bisaro, 2007).

I.4.1. Le parasite adulte

Echinococcus granulosus est un ver plat en ruban. Sa longueur varie entre 2 à 7 mm. Il est composée d'une tête (le scolex) et d'un corps (le strobile), et un cou (Figure 1) (Bourée et Bisaro, 2007)

I.4.1.1. Le scolex (la tête)

Le scolex est la partie céphalique munie de deux couronnes de crochets dont ceux de la première mesurent 22 à 45 µm et ceux de la deuxième 18 à 38 µm. Et Parfois, une troisième rangée qu'est munie de minuscules crochets. Ces crochets forme une structure semblable à un poignard à trois parties : Une lame incurvée, une manche et une garde.

Les ventouses et les crochets assurent l'adhésion du parasite à la paroi intestinale de l'hôte (Klotz *et al.*, 2000).

On utilise les caractéristiques morphologiques des crochets et leur arrangement dans L'identification de l'espèce par la morphologie (Odev *et al.*, 2005).

I.4.1.2. Le Cou

C'est une partie mince, non divisée. Qui relie le scolex au reste du corps.

I.4.1.3. Le strobile (le corps)

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).

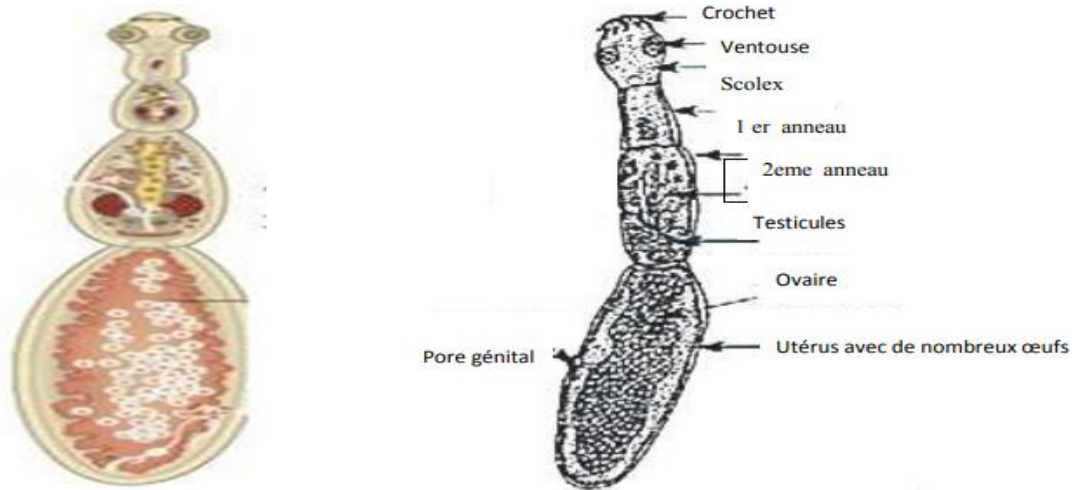


Figure 1. La forme adulte de *Echinococcus granulosus* (Moulinier ,2003)

I.4.2. Etapes du développement de l'adulte Dans l'intestin grêle

Le développement de l'adulte passe par les étapes suivantes dans l'intestin grêle.

- **Jour 1** : Le protoscolex est étendu et évasé, contenant de nombreux petits corpuscules calcaires.
- **Jours 11-14** : Disparition des corpuscules calcaires ; les canaux excréteurs latéraux deviennent visibles ; apparition des premiers signes du développement génital dans le premier proglottis ; formation d'une zone claire en dessous du cou, marquant l'emplacement du premier segment.
- **Jours 14-16** : Le développement du premier proglottis se divise en deux et se prolonge ; le premier segment est entièrement formé.
- **Jours 17-20** : Apparition des rudiments des testicules dans le premier proglottis ; début de la formation du deuxième proglottis.
- **Jours 20-28** : Formation de deux segments ; développement complet des organes génitaux mâles (testicules, sac cirrus et canal spermatique) ; développement continu des organes génitaux femelles (ovaires et glandes vitellines) ; l'utérus devient strié ; le sac cirrus et le vagin s'ouvrent à l'extérieur par le pore génital.

- **Jours 28-33** : Maturation complète des organes génitaux mâles et femelles dans le proglottis terminal ; l'utérus continue à se dilater ; développement du proglottis avant-dernier ; apparition d'une bande ou du troisième segment.
- **Jours 33-37** : Ovulation et fertilisation dans le proglottis terminal ; l'utérus dilaté contient des zygotes en division ; dégénérescence des organes génitaux mâles et femelles dans le proglottis terminal ; le strobile se divise en 3 ou 4 segments.
- **Jour 37-45** : le segment gravide avec des œufs embryonnés (oncosphères) dans l'utérus ; le strobile est divisé en 3, 4 ou 5 segments (Figure 2) (Smyth *et al.* ,1967 ; Thompson *et al.*, 1995 ; Thompson ,2017) .

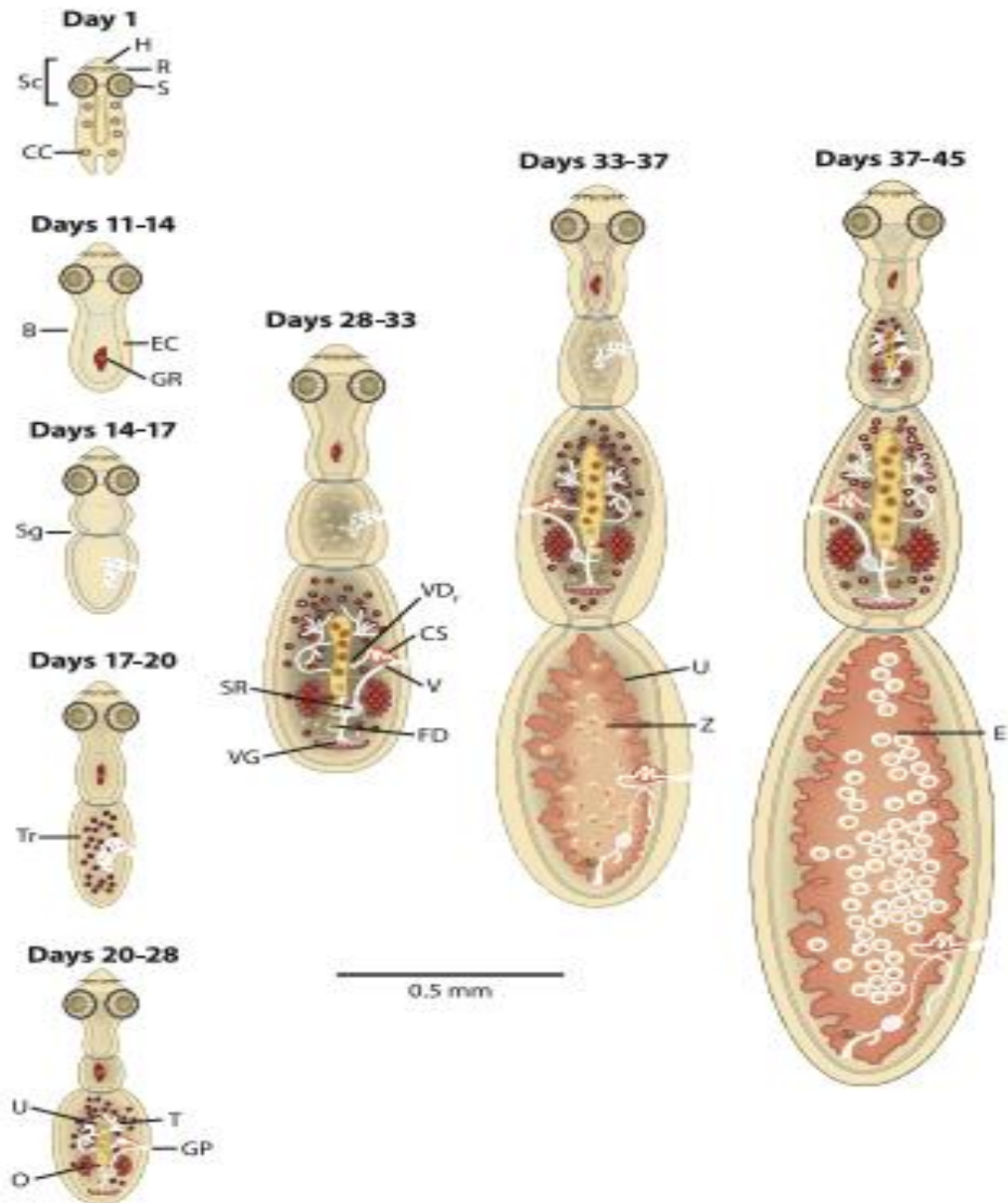


Figure 2. Les étapes de développement de l'adulte *E. granulosus* dans l'intestin grêle du chien (Thompson, 2017)

B : bande, C : crochet, CC : corpuscules calcaires, CS : conduit spermatique, E : embryophore, GV : glande vitelline, O : ovaire, PG : pore génitale, SC : sac cirrus, Sc : scolex, Sg : segment, T : testicule, Tr : testicule rudimentaire, U : utérus, V : ventouse, vg : vagin, Z : zygote.

I.4.3. Embryophores (œufs)

Les œufs d'*Echinococcus granulosus* ont une forme légèrement ovoïde non operculée, protégées et entourées par plusieurs enveloppes épaisses et striées. Ils ont un diamètre compris entre 30 µm et 36 µm, qui sont morphologiquement semblables aux œufs de *T. saginata* et *T. solium*. Il contient un embryon hexacanthé à 6 crochets (avec 3 paires de crochets) ou oncosphère, qui correspond au premier stade larvaire (Figure 3).

Ils sont aussi sensibles aux températures élevées, ne pouvant pas rester plus de cinq minutes à des températures supérieures à 60°C. Par contre, ils sont très résistants aux températures froides, en particulier à la température de congélation habituelle (-20°C).

Les œufs ne peuvent être tués que par une exposition à des températures extrêmement froides (-70°C) pendant plusieurs jours (Veit *et al.*, 1995 ; Bronstein et Klotz, 2005 ; Kohil, 2008).

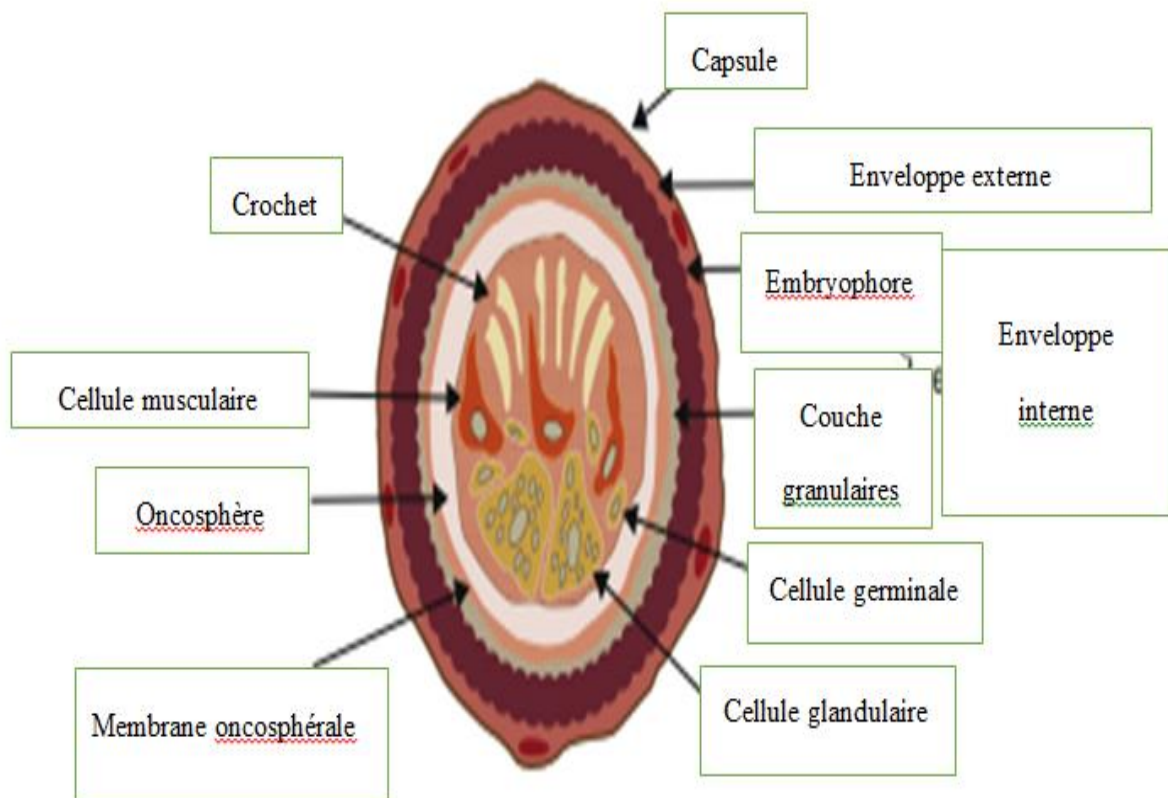


Figure 3. Œuf d'*Echinococcus granulosus* (Thompson, 2017).

I.4.4. Le métacestode (larve ou kyste hydatique)

La seconde étape du développement larvaire de l'échinocoque est le métacestode.

Il s'agit d'une vésicule sphérique remplie de liquide sous pression, dont le diamètre varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Le kyste hydatique est dit : Fertile, lorsque contient plusieurs milliers de scolex en fonction des dimensions de l'hydatide ou stérile, sans vésicules prolifères ni vésicules filles (Holcman *et al.*, 1997 ; Vilgrain, 2001).

Dans l'organe infesté de l'hôte intermédiaire, le kyste hydatique est formé, de l'extérieur vers l'intérieur, de divers éléments (Figure 4) (Guillaume, 2007).

I.4.4.1. Adventice

L'hôte réagit à la présence de la larve par une fibrose progressive péri hydatique des tissus de l'organe parasité. Selon Moulinier (2003), cette réaction périphérique joue un rôle essentiel en régulant la taille du parasite (Bronstein et Koltz, 2005 ; Guillaume, 2007).

I.4.4.2. La cuticule

La couche lamellaire externe, une paroi périphérique d'une épaisseur de 0,5 à 1 mm, est dure, élastique, non cellulaire, secrétés par la membrane germinative (Moulinier, 2003 ; Diaz *et al.*, 2011). Selon Moulinier (2003), sa composition lipidique, protidique et mucopolysaccharidique, avec une structure anhydre (sans cellules), joue un rôle essentiel en tant que membrane de dialyse ou filtre dans les kystes âgés. De plus, elle joue un rôle dans l'établissement et la persistance de la parasitose en protégeant la larve contre la réponse immunitaire cellulaire de l'hôte (Freire *et al.*, 2004 ; Guillaume, 2007).

I.4.4.3. Une membrane prolifère

Egalement connue sous le nom de membrane germinative interne, recouvre la face interne de la cuticule, avec une fine teneur en acides aminés, lipides et glycogène. Elle donne naissance à la couche lamellaire vers l'extérieur, et les vésicules ou capsules prolifères, contenant des protoscolex, vers l'intérieur de la cavité (Morseth, 1965).

Elle a plusieurs rôles :

- Maintient le développement de la larve.
- Produire les couches de la cuticule extérieure.
- Sécréter le liquide hydatique qui maintient la tension de l'hydatide.

- Garantir la prolifération asexuée par polyembryonie en développant des scolex (protoscolex) qui seront les futurs ténias adultes de l'hôte final (Moulinier , 2003).

I.4.4.4. Vésicule ou capsule prolifère

Les bourgeons de la membrane prolifère se développent sur la face interne et forment des vésicules prolifères qui restent attachées à la vésicule mère par un pédicule syncitial. Chacune de ces vésicules donne naissance à de nombreux protoscolex invaginés équipés de ventouses et de crochets, qui deviendront les futurs échinocoques adultes chez le chien (Wejih , 2017) .

Il est possible que les vésicules prolifères se fissures et libèrent des scolex dans le liquide hydatique. De plus, elles peuvent se détacher et flotter libres dans le liquide hydatique.

I.4.4.5. Les vésicules filles

Ils sont nombreux et leur structure est similaire à celle de l'hydatide d'origine. En tant que véritables copies de la vésicule mère, elles possèdent les mêmes capacités évolutives. (Thompson ,2017).

Deux catégories de vésicules filles sont distinguées :

- Vésicules filles endogènes

Selon Moulinier (2003), elles sont issues de la vésiculation de protoscolex libre dans le liquide hydatique. Elles sont formées d'une membrane prolifère et entourées d'une couche cuticulaire, ce qui les distingue des vésicules prolifères.

- Vésicules filles exogènes

Elles sont issues de fragments de membrane prolifère de l'hydatide qui sont enfermés dans la cuticule anhiste, puis se vésiculent, s'entourent d'une cuticule et forment des protoscolex (Moulinier ,2003)

I.4.4.6. Le liquide hydatique

Il s'agit d'un liquide transparent et limpide qui ressemble à de l'eau de roche.

Il contient et maintient l'hydatide, les capsules et les vésicules filles sous tension. Il est principalement constitué de sécrétions de la membrane germinative, mais certains de ces éléments sont issus de l'hôte, comme l'albumine et les immunoglobulines (Holcman *et al* .,1997).

Sa particularité réside dans la présence de protéines particulières qui lui confèrent des propriétés antigéniques comme l'Ag5 et l'AgB.

Selon Khuroo *et al.*, (2002), il renferme des sels minéraux, des enzymes et des substances toxiques, des phospholipides, du glucose et des protéines (acides aminés+++) à haute propriété anaphylactisante.

I.4.4.7. Le Sable hydatique

Les sédiment constitués de protoscolex qui se détachent de la membrane prolifère ou qui sont libérés des vésicules de capsules déhiscentes forme le sable hydatique .Ce qui au liquide hydatique un aspect granuleux et blanchâtre (Figure 4) (Guillaume, 2007).

I.4.4.8. Protoscolex

Sont contenus dans les kystes ou dans les vésicules filles, avec une forme ovoïde et un diamètre variant de 120 à 190 μm . Ils sont caractérisés par la présence de crochets sur le rostre invaginé, et donne naissance des futures têtes de tænia. Les protoscolex peuvent se développer en parasites adultes ou en kystes après rupture du kyste d'origine et désamination dans l'organisme de l'hôte (Carmoi *et al.*, 2008).

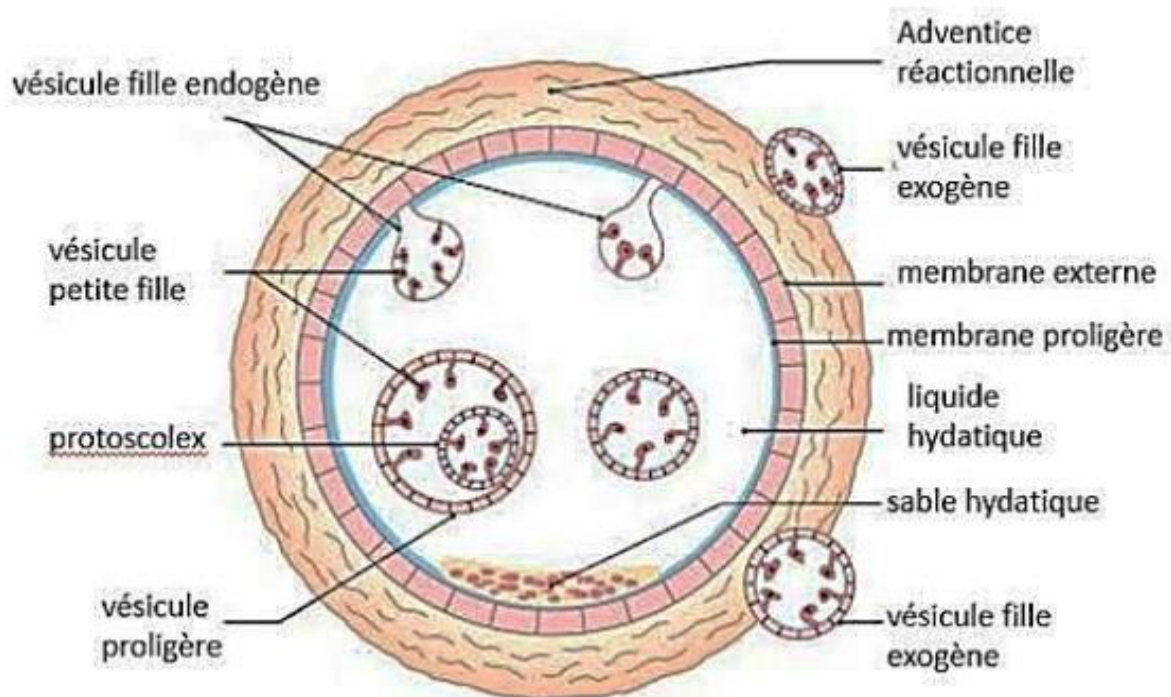


Figure 4.Schéma du structure d'une larve ou kyste hydatique (Koltz *et al.*,2000)

I.5. Etude biologique

I.5.1. Cycle biologique de l'*Echinococcus granulosus*

Le cycle évolutif l'*Echinococcus granulosus* est de type dixène impliquant deux hôtes, un hôte carnivore définitif et un hôte herbivore intermédiaire (Zhang *et al.*, 2012 ; Valeix , 2019) .

Le cycle est appelé naturel lorsque le chien est l'hôte définitif, et l'herbivore est l'hôte intermédiaire. L'être humain est une impasse parasitaire, il entre accidentellement dans le cycle du parasite (Wejih, 2017).

I.5.1.1. Cycle naturel

Le cycle évolutif de ce parasite est de type hétéroxéne qui demande 2 hôtes.

*** Hôte Définitif**

les canidés (hôtes définitifs) de l'*Echinococcus granulosus* sont des carnivores comme le chien surtout ou autres canidés sauvages , qui sont infectés et contaminée par l'ingestion des viscères parasités de l'hôte intermédiaire (déchets d'abattage contenant le kyste hydatique avec protoscolex viable) ; après l'ingestion , les protoscolexes contenus dans le kyste s' évaginent , le scolex s'accroche à la muqueuse digestive (intestinal) du chien et se développe et transforme en parasite à stade adulte (Valeix, 2019) .

Le parasite mature libère régulièrement des proglottis qui contiennent les œufs. Les œufs ou les proglottis gravides sont excrétés dans les selles (McManus *et al.* , 2003).

*** Hôte Intermédiaire**

Généralement les ruminants (ongulé, herbivores) comme : bovin, ovin, caprin, cheval, porc chèvre, mouton L'hôte Intermédiaire se contamine par ingestion (infection) d'un ou plusieurs œufs par voir orale (Zhang *et al.* ,2012) .

Les œufs, embryophores viable de l'*Echinococcus granulosus*, sont éliminés et libérés par l'hôte Définitif dans les selles (contamination des fourrages ou l'eau de boisson souillée par les matières fécales).

Ces œufs éclosent dans le tractus gastro- intestinale et deviennent des larves actives qui traversent la paroi intestinal et pénètrent dans la circulation sanguine pour aller et localiser au divers organes internes (le plus souvent le foie et les poumons) ou elle se développent en kyste hydatique (Zhang *et al.* ,2012).

Le kyste hydatique est principalement localisé dans le foie (70 %) ou les poumons (20 %), mais il peut occasionnellement se diriger vers d'autres organes (rein 2 %, rate 2 % et cerveau

moins de 2 %) (Pakala *et al* ., 2016). L'oncosphère se développe graduellement en kyste hydatique. les organes infectés peuvent être ingérés par l'hôte définitif. Chaque protoscolex du kyste dévoré donne naissance, après une série de transformations, à un ténia adulte dans l'intestin de l'hôte définitif, dans ce cas le cycle est fermé.

I.5.1.2. Cycle accidental

Accidentellement, l'homme entre dans le cycle évolutif du ver ; cela entraîne une impasse épidémiologique (Chai ,1995), et remplace les hôtes intermédiaires. Ainsi, il est possible que des kystes hydatiques se forment sur son corps (Euzéby, 1971).

L'homme est infecté de deux façons par le système digestif

*** Indirecte**

En utilisant de l'eau potable, des légumes crus, des fruits et Légumes mal nettoyés et des selles de chiens infestés.

*** Par contact direct**

Avec un chien parasité (infesté) (le cas le plus fréquent) (figure 5).

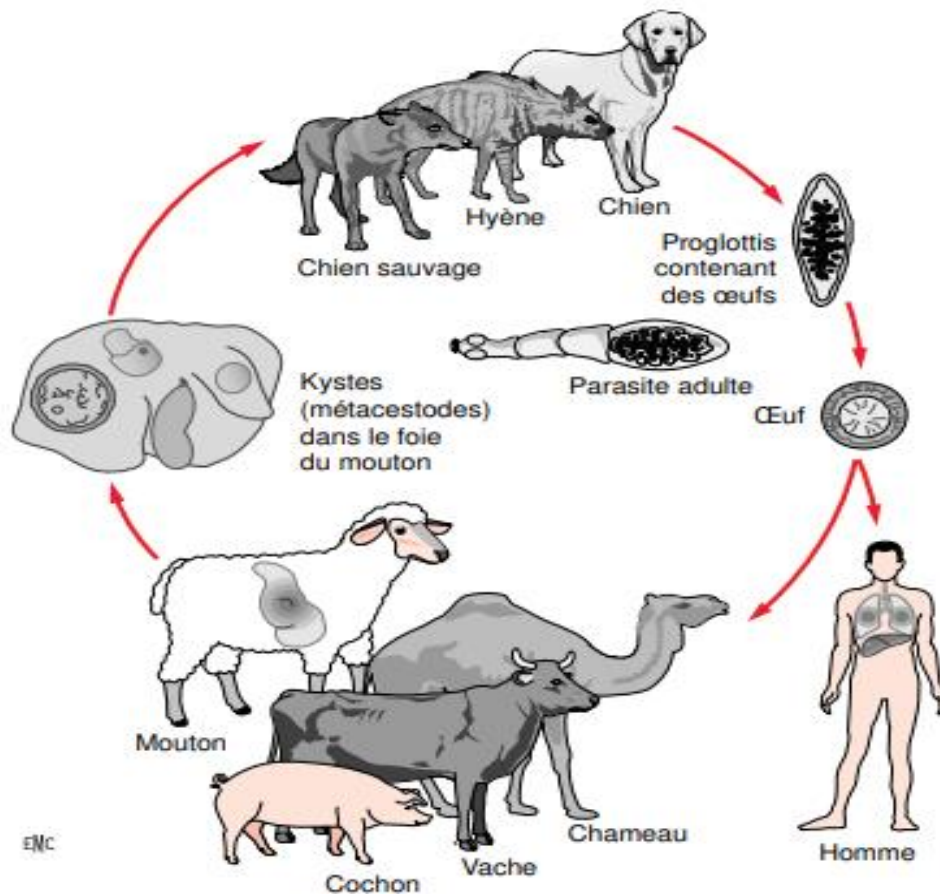


Figure 5. Cycle de vie de *Echinococcus granulosus* (Anne et al .,2020).

I.1.1. Evolution d'*Echinococcus granulosus* au cours du cycle

Après l'ingestion des déchets d'abattage contenant le kyste hydatique par l'hôte définitif, *Echinococcus granulosus* se développe et passe par plusieurs stades les suivants :

* Le stade adulte chez le chien

À la suite de l'ingestion du kyste hydatique fertile, les protoscolex sont exposés à l'action du suc digestif (pepsine stomacale) et, grâce à l'action de la bile et à la modification du pH, et de la température, se métamorphosent en un ver adulte, sexuellement mature, dans le duodénum, quatre à six semaines après infection. Puis le parasite entre par ses crochets rostraux entre les microvillosités intestinales et les cryptes de Lieberkuhn et s'attache à l'épithélium.

À la fin de ce stade pré-patente, les hôtes définitifs (chiens) deviennent infectieux et diffusent les embryophores dans l'environnement externe (Thompson, 1995).

* Libération des œufs à l'extérieur

L'œuf est encapsulé par une coque, ou dit embryophore, contenant une larve (hexacanthé) (6 crochets) également connue sous le nom oncosphère. L'embryophore est un revêtement épais, dur, résistant et imperméable constitué de plaques polygonales composées d'une protéine similaire à la kératine qui confère et assure à l'œuf sa résistance dans le milieu extérieur (Morseth, 1965).

* Forme larvaire chez l'hôte intermédiaire

Après l'ingestion, l'embryophore est introduit dans l'estomac de l'animal où sa coque est dissoute par les enzymes stomacales et intestinales, libérant ainsi l'embryon hexacanthé ou oncosphère. L'oncosphère est également activée par la bile, qui pénètre dans la membrane de l'intestin grêle. Les mouvements des crochets continuent la pénétration et peuvent être accompagnés de sécrétions des oncosphères.

Au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, l'oncosphère traverse la paroi intestinale et pénètre dans le foie par le système de la veine porte. L'embryon évolue soit directement dans le foie en hydatide, soit il traverse la barrière hépatique pour atteindre le poumon, voire parfois la grande circulation et se répandre dans les différents tissus et organes (figure 6) (Morseth, 1965).

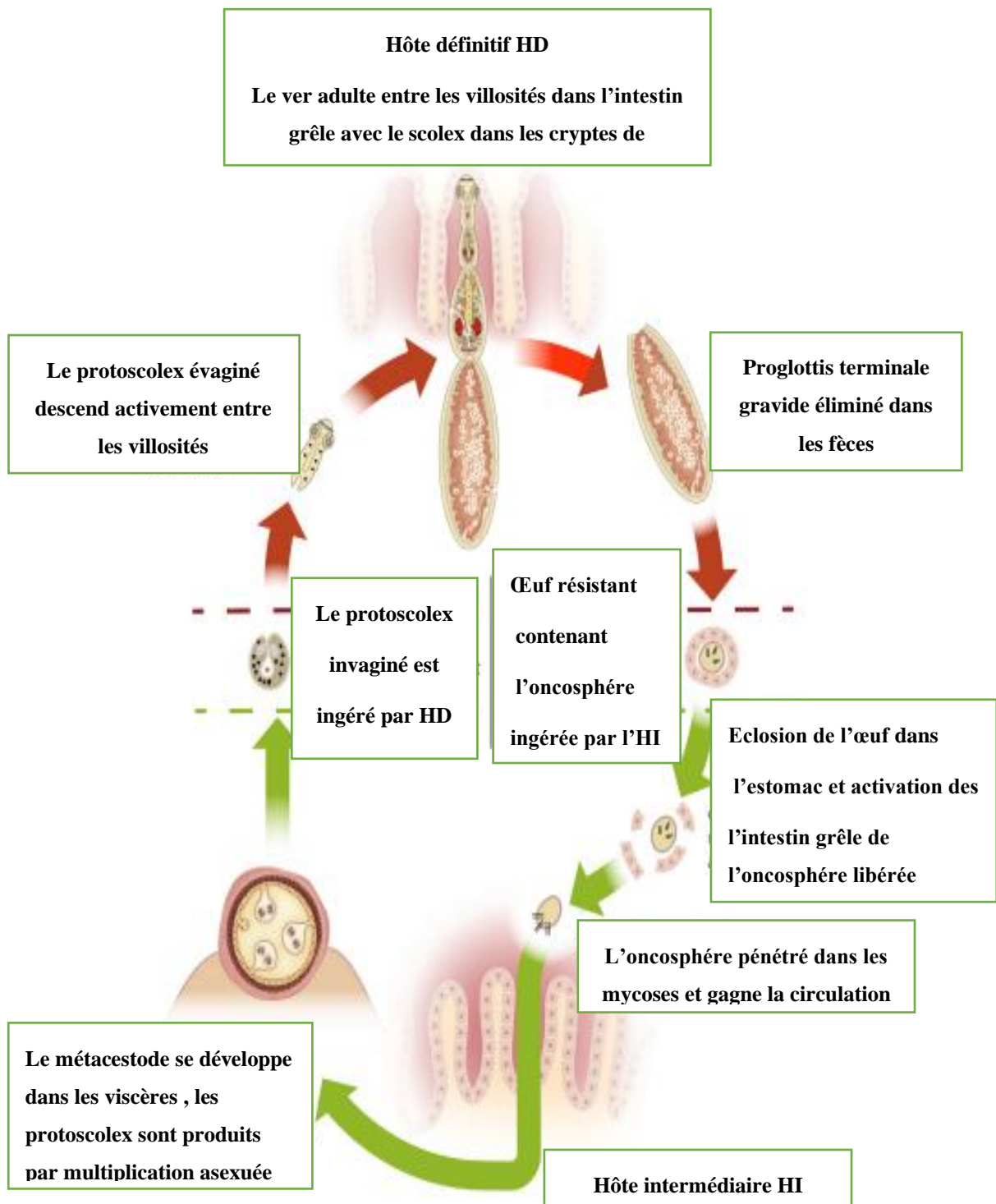


Figure 6. Cycle évolutif d'*Echinococcus granulosus* (Thompson, 2017).

I.6. Epidémiologie

I.6.1. Repartition géographique

I.6.1.1. Dans le monde

L'échinococcose est une maladie épidémique des grands pays d'élevage du mouton.

Elle se rencontre partout dans le monde. en raison sa capacité d'adaptation ; Particulièrement dans les pays où le chien entretient le troupeau, dans les zones rurales et chez les individus ayant un niveau de vie bas (Koltz *et al.* , 2000) .

L'hydatidose représente un défi majeur pour la santé publique dans les principaux foyers, où 500 à 1 000 cas sont détectés chaque année. Deux formes biologiques sont reconnues pour *E. granulosus* , qui n'est pas une espèce homogène. La configuration nordique (au-dessus de 50° latitude nord) est marquée par un tropisme pulmonaire et un cycle sauvage avec le loup et l'élan.

La forme européenne est cosmopolite et se subdivise en deux sous-espèces : *E. granulosus equinus* et *E. granulosus granulosus*. Elle comprend les souches bovine, ovine, porcine et cameline. L'homme ne peut être infecté que par les souches ovine et porcine. La souche bovine ne confirme pas cette possibilité. Il n'y a pas d'infection humaine dans les zones où seuls les bovins et les porcins sont élevés. Il est vrai que leurs kystes ne sont généralement pas fertiles, contrairement aux kystes des ovins (Klotz *et al.* , 2000) .

Ces données ne sont que partiellement représentatives de la distribution géographique de l'hydatidose.

Les principales régions mondialement connues comprennent :

*La Méditerranée entourée : Moyen-Orient, Turquie, Chypre, Grèce, Afrique du Nord, Italie méridionale et Espagne.

* L'Amérique méridionale, en particulier en Bolivie, Argentine, Uruguay

* Chili, Pérou, et Brésil méridional.

*Toute la Nouvelle-Zélande et l'Australie méridionale.

* En Afrique de l'Est, notamment au Kenya, où la prévalence est la plus élevée à l'échelle mondiale, avec une proportion de 220 cas pour 100000 habitants (figure 7) (Eckert et Deplazes , 2004) .

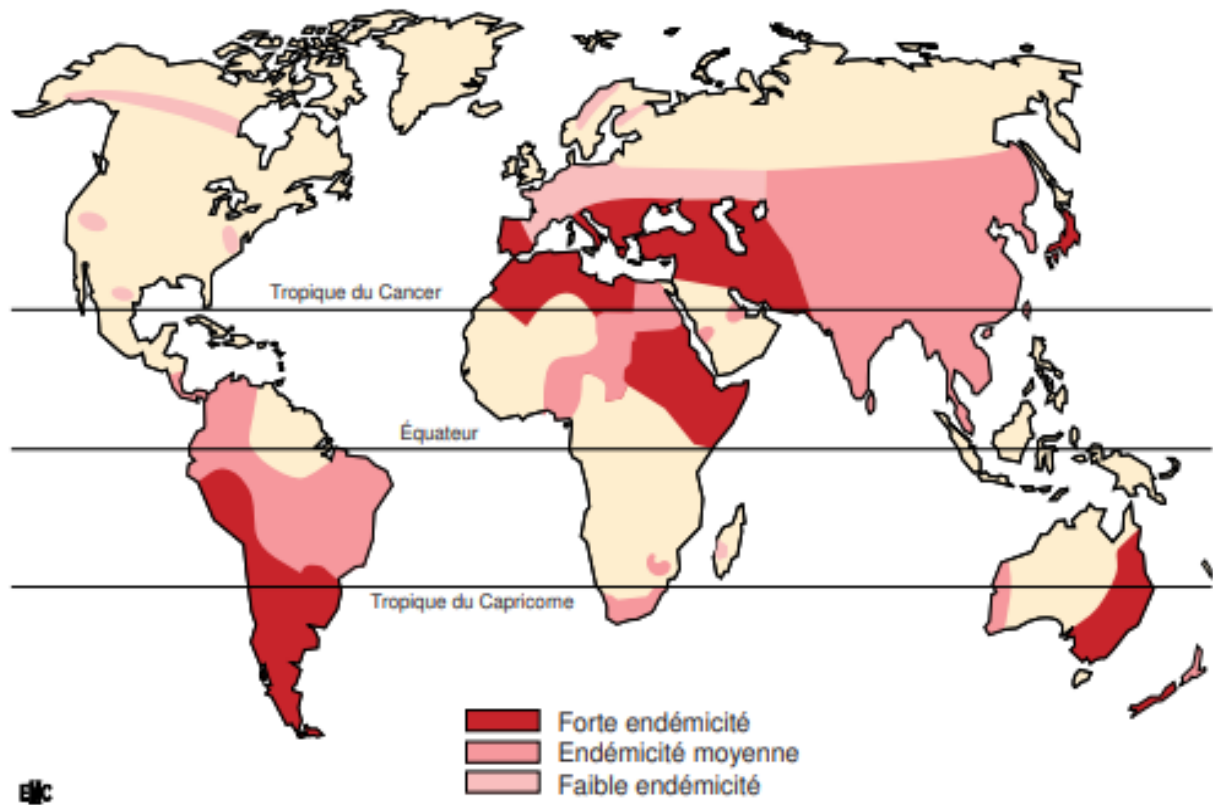


Figure 7. Répartition géographique de l'hydatidose dans le monde (Carmo *et al.*.,2008)

I.6.1.2. En Algérie

On observe souvent cette parasitose dans les hauts plateaux, notamment dans les villages qui ne sont pas surveillés par les services vétérinaires. Le type d'élevage pratiqué dans ces zones expose le mouton au risque de poly-parasitisme. Au moment de l'abattage rituel du mouton (Aïd El Adha), les réservoirs du parasite (abats infectés par les kystes) laissés à la portée des chiens errants accroissent la contamination et la dispersion des éléments de dissémination parasitaire dans l'environnement (Zait *et al.*., 2014).

Le tableau 2, ci –dessous présente les régions d'Algérie les plus affectées par l'hydatidose :

Tableau 2. Nombre de cas d'hydatidose recensé par an (INSP, 2004).

Année	Nombre de cas	Wilaya plus touché
2000	771	Saida, Mascara, Médéa, M'sila, Oum El Bouaghui
2001	651	Sidi Bel Abbès, M'sila, Batna, Biskra.
2002	644	Tiaret, Relizane ,Médéa, M'sila,
2003	686	Tiaret, Médéa, Relizane, M'sila.
2004	573	Relizane, Mascara, Tiaret, M'sila

I.7. Mode de contamination

I.7.1. Chez l'hôte définitive

Le principal hôte permanent d'*E. Granuleux* est le chien domestique, mais dans certaines régions, des canidés sauvages peuvent participer au cycle de vie du parasite.

Même s'il pénètre très profondément entre les villosités de l'intestin grêle d'un hôte définitif, *E. Granuleux* n'a aucun effet pathogène, même chez les animaux très infectés. Il est donc courant que les hôtes définitifs infectés soient des porteurs asymptomatiques du parasite (Eckert et Deplazes ,2004).

L'hôte final se contamine en consommant l'hôte intermédiaire ou en consommant les viscères porteurs de kystes de l'hôte intermédiaire (mouton). Les scolex invaginés consommés avec la larve hydatide seront en mesure de développer les villosités de la muqueuse de l'intestin grâce à leurs réserves énergétiques en glycogène où ils se fixeront afin de se développer en tant que vers adultes matures en 1 mois et demi à 2 mois (Moulinier, 2003).

I.7.2. Chez l'hôte intermédiaire

L'Infection par *E. granuleux* est asymptomatiques chez les hôtes intermédiaires (ovins, caprins, bovins, chevaux, etc.), sauf dans quelques cas d'infections lourdes et anciennes, comme chez les chevaux. La contamination des ruminants survient lorsque les aliments ou l'eau de boisson sont contaminés par les œufs du parasite (Eckert et Deplazes ,2004).

I.7.3. Chez l'hôte intermédiaire (Homme)

L'infection humaine est causée par le commensalisme et la cohabitation avec les chiens infectés de taeniasis à *E. granulosus*. La maladie est transmise à l'homme par l'ingestion des œufs selon deux méthodes:

*** Directement**

Car le chien qui se lèche l'anus, remplit sa langue et son pelage d'œufs, et contamine l'homme en lui léchant le visage ou en se faisant caresser du visage.

*** Indirectement**

La contamination indirecte est causée par l'eau de boisson, les fruits cueillis à terre et les légumes crus contaminés par les œufs. (Klotz *et al.*, 2000).

Le vent, les oiseaux, les coléoptères et les mouches peuvent éventuellement contaminer les denrées alimentaires ou les surfaces par des œufs d'échinocoque (Carmona *et al.*, 1998 ; Eckert, et Deplazes ,2004).

I.8. Risque d'infection pour l'homme

Les humains sont infectés par le kyste hydatique primaire par l'absorption orale des œufs granuleux excrétés par les carnivores infectés.

On peut contracter l'infection en manipulant des hôtes définitifs infectés, des matières fécales contenant des œufs, des plantes ou des sols contaminés par des œufs, puis en passant directement de la main à la bouche (Angel *et al.* ,2000 ; Eckert et Deplazes ,2004).

On a montré que les œufs d'échinocoque se fixent sur le pelage des chiens, notamment sur les poils autour de l'anus et sur les cuisses, le museau et les fesses.

Les petites communes de jusqu'à 500 habitants présentaient un risque d'infection plus élevé, qui augmentait avec le nombre de chiens dans la famille et le nombre d'années de cohabitation avec eux (Angel *et al.* ,2000 ; Eckert et Deplazes ,2004).

L'accès des chiens aux viscères crus des animaux de boucherie et les chiens qui sont laissés en liberté et qui peuvent entrer dans les habitations constituaient d'autres facteurs de risque majeurs.

Dans une étude cas-témoins réalisée en Argentine, l'un des éléments qui augmentaient le risque de kyste hydatique était de passer les premières années de la vie entouré d'un grand nombre de chiens (Angel *et al.* ,2000 ; Eckert et Deplazes ,2004).

Des risques plus élevés de kyste hydatique étaient liés à la vie nomade, à l'âge, au jeu avec des chiens, à la non-protection des aliments contre les mouches et à l'élevage de yacks ou de moutons dans les régions tibétaines de Chine (Sichuan).

Dans les zones arides d'Afrique, les puits d'eau ont également été considérés comme des foyers d'infection par *E. Granuleux*, où les humains et les carnivores utilisent souvent les mêmes points d'eau (Angel *et al.*.,2000 ; Eckert et Deplazes ,2004).

En général, il est difficile d'identifier les facteurs de risque en raison de différentes raisons, comme la petite taille des échantillons, le temps long entre l'infection et le diagnostic de kyste hydatique, la mobilité importante des patients et la migration des hôtes définitifs (Angel *et al.*.,2000 ; Eckert et Deplazes ,2004).

I.9. Localisation et manifestations cliniques de l'hydatidose

Le symptôme du kyste varie en fonction de sa localisation, de sa taille, du nombre de kystes, de leur stade évolutif et de l'apparition d'éventuelles complications.

I.9.1. Localisation hépatique

Le foie, qui est le premier filtre rencontré, est le plus souvent touché par les parasites (50 à 70 %). L'asymptomaticité fréquente de la localisation hépatique témoigne d'une bonne tolérance du foie à l'infection. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un kyste cliniquement muet, qui reste pendant de nombreuses années, bien encapsulé et calcifié (30 à 60 %) (Klotz *et al.*, 2000).

Les symptômes cliniques se manifestent peu à peu avec l'apparition de la tumeur : sensation de tiraillement ou de pesanteur de l'hypocondre droit, dyspepsie, plénitude postprandiale. La palpation de l'abdomen révèle généralement une hépatomégalie, une tumeur indolore, lisse, déformant la paroi, régulière, circonscrite, avec une certaine résistance à la pression.

La complication la plus courante du kyste hydatique du foie est la complication biliaire.

Le tableau courant correspond à une angiocholite aiguë hydatique avec la triade de Charcot (douleur, fièvre et ictère) accompagnée d'une hyperleucocytose. L'infection, la compression vasculaire et la rupture du kyste hydatique peuvent être survenir comme d'autres complications (Wejih *et al.*, 2017).

I.9.2. Localisation pulmonaire

Le deuxième organe le plus souvent touché est le poumon (25 à 40 %).

Ses symptômes peuvent être la vomique, l'infection et l'hémorragie kystique, toux, dyspnée et hémoptysie. Il est fréquent que l'atteinte isolée soit primitive, plus rarement secondaire (Tourne *et al.*, 2019 ; Klotz *et al.*, 2000).

Une hydatidose pulmonaire peut entraîner des complications telles que l'infection, la compression anatomique des structures adjacentes, notamment une rupture dans une bronche qui entraîne une vomique hydatique classique avec des vésicules filles en grains de raisins blancs (Tourne *et al.*, 2019).

I.9.3. Localisation splénique

Dans 20 à 30 % des cas, le kyste splénique (2 à 5 %) est lié à une hydatidose hépatique ou péritonéale. Sa localisation est extra splénique.

Une douleur dans l'abdomen est le symptôme le plus courant. La présence de kyste hydatique de la rate est rare, mais il est possible en période d'endémie hydatique (Aubry et Gauzere, 2018).

I.9.4. Localisation cardiaque

Parmi les cas d'hydatidose, le kyste hydatique du cœur représente entre 0,5 et 2 %.

Il existe de nombreuses circonstances pour le diagnostic : Il y a une précordialgie, une dyspnée d'effort, des palpitations, une ischémie du myocarde, une hémoptysie et une anomalie électrique, les troubles du rythme et fièvre (Klotz *et al.*, 2000).

I.9.5. Localisation osseuse

L'ostéopathie hydatique est rarene présente que (0,9 à 3 %), il affecte l'adulte jeune Elle est située par ordre décroissant dans le rachis (50 %), les os longs, le bassin, plus rarement le crâne, les côtes, le sternum et l'omoplate (Klotz *et al.*, 2000).

I.9.6. Autre localisation

Muscles, rein, cerveau, thyroïde, pancréas, ovaires, articulations, yeux

I.10. Diagnostic

I.10.1. Diagnostic radiologique

L'identification des structures du kyste par des techniques d'imagerie, notamment l'échographie, la tomodensitométrie, les examens radiographiques, l'IRM et la confirmation

par la détection d'anticorps sériques spécifiques par des tests d'immuno-diagnostic, sont les éléments essentiels pour le diagnostic de kyste hydatique chez chaque patient (Klotz *et al.*, 2000).

I.10.2. Diagnostic sérologique

Malgré le fait que la maladie hydatique soit une infection sans symptômes, l'hôte développe des réactions humorales et cellulaires qui peuvent être détectées contre l'infection.

Toutes les méthodes d'immuno-diagnostic connues, y compris les techniques de détection d'anticorps spécifiques et d'antigènes parasitaires circulants dans le sérum ou d'autres liquides organiques, ont été utilisées pour le diagnostic de l'échinococcose. Toutefois, tous les outils développés jusqu'à présent sont généralement utilisés exclusivement pour la recherche en laboratoire (Wenbao *et al.*, 2011).

I.11. Traitement

Différentes options principales sont disponibles pour traiter l'échinococcose kystique, telles que

I.11.1. La chirurgie

En utilisant différentes méthodes techniques, il est possible de supprimer les kystes et de donner lieu à une guérison totale. Il est possible de la réaliser avec succès chez une grande partie des patients présentant des formes simples d'échinococcose kystique. (Le nombre de kyste et l'atteinte des organes sont limités, les kystes ne se trouvent pas dans des endroits à risque, la maladie n'est pas trop avancée)

(Eckert et Deplazes, 2004).

I.11.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie fait partie des traitements contre les helminthiases. Les médicaments utilisés pour le traitement des helminthiases chez l'homme sont majoritairement présentés Par les dérivés benzimidazoles, le praziquantel, le pipérazine, le niclosamide, le diéthylcarbamazine, levamisole, le pyrantel, et l'ivermectine.

Un anti-helminthique doit être capable de pénétrer la cuticule ou d'atteindre le système digestif du parasite afin d'être efficace.

Il a la capacité de paralyser le vers ou de causer des dommages à leur cuticule. Il a également la capacité de perturber le métabolisme du parasite visé. La chimiothérapie n'est pas toujours efficace et son prix est élevé (El-On, 2003).

I.11.3. La PAIR (Ponction-Aspiration-Injection-Réaspiration)

Il est apparu au milieu des années 1980. Ce procédé est de nature mini-invasive et comprend les étapes suivantes :

Ponction du kyste par voie percutanée avec guidage échographique

Une partie importante (par exemple 10 à 15 ml) du liquide du kyste est aspirée.

Une solution parasitocide (éthanol à 95 % ; environ un tiers de la quantité aspirée) est injectée.

Réaspiration du liquide après 5 minutes.

On peut également utiliser une solution hypertonique de NaCl (avec une concentration finale d'au moins 15 % dans le liquide du kyste) comme solution parasitocide, mais son action est plus lente, ce qui signifie que la respiration n'est réalisée qu'après 15 à 20 minutes (Eckert et Deplazes ,2004).

I.11.4. L'ablation percutanée par l'utilisation de la chaleur (percutaneous thermal ablation)

L'ablation thermique percutanée (PTA) de la couche germinale du kyste est une nouvelle méthode de traitement au moyen d'un dispositif d'ablation par radiofréquence. Brunetti et Filice ont employé le PTA afin de soigner deux patients souffrant de kystes hépatiques ; il est essentiel d'approfondir leur expérience avec cette méthode (Eckert et Deplazes ,2004).

I.12. Prévention

La lutte contre cette maladie reste un problème épidémiologique majeur. Elle rencontre de nombreux obstacles, La prévention la seule option pour contrôler et éliminer la maladie ultérieurement.

I.12.1. Individuelle

Éducation et information sanitaire dans les régions d'endémie :

- * Après avoir contacté un chien ou manipulé des viscères, il est essentiel de prendre des mesures d'hygiène manuelle rigoureuses.
- * Analyse séro-immunologique systémique dans les zones à risque (bergers, vétérinaires)
- * Lavage et cuisson des légumes susceptibles d'être contaminés.
- * La surveillance médicale et biologique des individus à risque (agricultures, bergers, chasseurs ...) (Anofel , 2022).

I.12.2. Collective

Interruption du cycle biologique du parasite

a - L'hôte définitif : Le chien

- la lutte contre les chiens errants, diminuer la proximité avec les chiens (caresses, présence à l'intérieur du domicile).
- Il est interdit aux chiens d'entrer dans les zones d'abattage, de préparation ou de conditionnement des aliments, ainsi que dans les jardins potagers. .
- Il est interdit de donner à manger aux chiens des viscères crus.
- Effectuer une vermifuge régulière pour les chiens domestiques et éliminer les déjections (car le vermifuge n'est pas ovicide).

b - L'hôte intermédiaire : Le mouton

- surveillance vétérinaire de la santé des abattoirs et élimination des viscères hydatifères.
- Combattre les abattoirs non autorisés.
- Privilégier l'abattage d'animaux jeunes (moins de kyste).
- Incinération des viscères contaminés par le parasite (Valeix ,2019).

Chapitre II

Immunité face au kyste

hydatique

ChpitreII . Immunité face au kyste hydatique

II.1. Généralités sur la réponse immunitaire

Les réponses innées et adaptatives seront en interaction constante pour préserver l'intégrité de soi. Le rôle de plusieurs cellules, bien qu'elles soient spécifiées dans un type de réponse, est souvent présent dans les deux types d'immunité. Ces deux systèmes sont assurés par un ensemble complexe d'interactions directes entre les différentes cellules immunocompétentes, impliquant des contacts physiques à travers des récepteurs membranaires, ainsi que des interactions indirectes à travers des médiateurs solubles tels que les cytokines. L'importance de ces derniers réside dans l'orientation et la régulation de la réponse (Amri, 2012).

II.1.1. Polarisation des macrophages M1/M2

Une gamme d'agents pathogènes, dont les helminthes, polarise les macrophages vers la voie M2 pour s'échapper aux défenses de l'hôte. Les macrophages activés alternativement M2 jouent un rôle essentielle dans l'échappement parasitaire ainsi que l'établissement chronique de la maladie (La *et al.* , 2015 ; Stempin *et al.* , 2016).

II.1.2. Les lymphocytes Th1 et Th2

La classification repose sur le profil de sécrétion cytokinique de la cellule. On distingue deux types : le type 1 et le type 2. Une fois établi, chaque profil de réponse a tendance à supprimer le profil opposé. Les cellules Th0 ont un profil de sécrétion intermédiaire entre celui des cellules Th1 et Th2. (Wisniewski et Borish , 2011).

L'IFN- γ empêche le développement des cellules Th2, tandis que l'IL-10 empêche la production de cytokines Th1 (figure 8) (Rigano *et al.*, 2007) .

La décision de distinguer entre Th1 et Th2 est influencée par plusieurs facteurs. Non seulement elle est influencée par le contexte cytokinique, mais aussi par les molécules de co-stimulation exprimées par la CPA (cellule présentatrice d'antigène) (Wisniewski et Borish, 2011).

II.1.3. Les lymphocytes Th1

Elles sont produites à l'aide d'IL-12, IL-18 et IFN- γ (Wisniewski et Borish, 2011).

L'IL-27, les IFN- α et IFN- β , ainsi que les molécules ICAM1 (molécule d'adhérence intracellulaire 1) peuvent aussi guider le système immunitaire vers une réponse de type Th1.

Les cellules Th1 secrètent de l'IFN- γ , du TNF- β et de l'IL-2. Ces cellules ont un rôle crucial dans l'immunité à médiation cellulaire et l'activation du système Monocyte/Macrophage. Celles-ci se développent principalement lors des infections par les bactéries intracellulaires et des maladies inflammatoires chroniques (Nakayama et Yamashita, 2010).

Certaines preuves soutiennent un effet antiparasitaire accru lorsque les réponses de type Th1 sont renforcées (réponse tueuse de parasites) (figure 8) (Tamarozzi *et al.* , 2016).

II.1.4. Les lymphocytes Th2

Elles sont provoquées par l'IL-4. Les interleukines 4, 5, 10 et 13 sont principalement synthétisées par les lymphocytes Th2. Ce genre de lymphocytes joue un rôle essentiel dans la formation de la réponse des cellules Th2 polarisées (une caractéristique importante du stade chronique d'infection par *l'Échinococcus granulosus*), et aussi dans la formation de la réponse immunitaire humorale , et domine les réponses aux allergènes (figure 8) (Zhang *et al.* , 1997 ; Zhang *et al.* ,2012).

II.1.5. Les lymphocytes Th17

Déjà en 1993, la découverte des lymphocytes Th17 immuno-régulateurs avait ébranlé l'hypothèse rigide selon laquelle les Th1/Th2 étaient les seules. Cette dernière est une lignée distincte des deux voies classiques Th1 et Th2 (Zygmunt et Veldhoen, 2011).

Les lymphocytes Th17 ont été qualifiés de cellules T CD4+ qui produisent à la fois IL-17A et IL-17F, ainsi que IL-21 et IL-22, d'IL-6 et de TNF α , et l'IL-26 chez l'Homme (Annunziato *et al.*, 2008).

Ces cytokines sont qualifiées de cytokines pro-inflammatoires. Elles agissent sur les macrophages, les cellules endothéliales, les fibroblastes et épithéliales. Ces cellules suscitent la production de plusieurs médiateurs de l'inflammation et des chimiokines (Korn *et al.*, 2007).

II.1.6. Les lymphocytes Treg

Les cellules Treg représentent une minime fraction (5 à 6%) de l'ensemble des LTCD4+. Les cellules T-régulatrices ont été récemment identifiées dans l'infiltrat périparasitaire de lymphocytes T autour des kystes hydatiques (Tamarozzi *et al.* , 2016).

Ces cellules jouent un rôle important dans la modulation de la réponse lymphocytaire T soit par des mécanismes directs de contact cellule/cellule, soit indirectement en modulant négativement l'activation de la CPA (Siri *et al.* , 2012).

II.1.7. La réponse humorale

En réponse à la mosaïque antigénique constituée par l'hydatide, l'hôte parasité produit principalement des anticorps de type IgG et IgE, ainsi que dans certains cas des IgM. La production d'anticorps varie en fonction de l'état du kyste et de sa localisation.

Selon des recherches, il a été démontré aussi qu'il y a une régulation positive des réponses humorales par des cytokines telles que l'IFN- α , l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-5 pendant l'hydatidose. (Touil-Boukoffa, 1998, Rigano *et al.*, 2001).

II.2. La réponse immunitaire au cours de l'échinococcose kystique

Deux mécanismes essentiels semblent être à la base de l'infection souvent durable et asymptomatique du kyste hydatique chez l'hôte intermédiaire : l'évasion/modulation immunitaire et l'immunité protectrice (au moins partielle) contre l'infection.

La réponse immunitaire aux parasites a été divisée conceptuellement en deux phases : phase aiguë (pré-enkystement) et phase chronique (post-enkystement), ces phases se différencient essentiellement par la formation de la couche lamellaire autour des oncosphères développés en métacestode. En effet, le stade postenkystement qui se différencie par l'apparition de la couche lamellaire autour du kyste hydatique et qui est produite entre 2 et 4 semaines après l'infection : ingestion de l'œuf et libération de l'oncosphère) (Zhang et Manus, 2003 ; Tamarozzi *et al.*, 2016).

II.2.1. Phase aiguë (précoce)

II.2.1.1. La réponse inflammatoire

Les infections précoces peuvent être associées à une réponse inflammatoire qui peut causer des changements pathologiques, car il y a une augmentation des leucocytes, principalement éosinophiles, les lymphocytes et les macrophages (Zhang et Manus, 2003).

Après la première infection, les PSC provoquent une forte réponse inflammatoire. Cette dernière implique l'infiltration cellulaire (les éosinophiles, les neutrophiles, les macrophages), ainsi qu'une activation du complément. La réponse inflammatoire n'est pas susceptible d'arrêter définitivement la croissance du parasite puisqu'il est entouré par une capsule fibreuse qui l'isole totalement des tissus et lui protège contre les réponses immunitaires (Siracusano *et al.*, 2008).

Dans l'infection primaire ou échinococcose primaire par les oncosphères, la nécrose des cellules environnantes est suivie d'une infiltration de neutrophiles et de macrophages 3 à 5 jours

après l'infection chez le mouton (Petrova, 1968). Des expériences *in vitro* ont également montré que les neutrophiles, associés à des anticorps, peuvent provoquer la destruction de ces oncosphères (Rogan *et al.*, 1992)

Dans les infections secondaires induites expérimentalement chez la souris, par l'injection intrapéritonéale des PSC ; une infiltration cellulaire considérable en 3 jours, impliquant initialement des macrophages activés et incluant ensuite des neutrophiles, des éosinophiles et des lymphocytes (Riley *et al.*, 1986)

Les protoscolex sont capables d'activer les neutrophiles et d'induire la production d'oxyde nitrique (NO) par les PBMC. Plusieurs études ont montré que les macrophages, le NO, la protéine cationique des éosinophiles et le complément sont capables de tuer les protoscolex (Tamarozzi *et al.*, 2016).

Les éosinophiles sont moins phagocytaires que les neutrophiles, mais comme les neutrophiles ils peuvent tuer les larves de parasite, à la fois par des mécanismes dépendants et indépendants, où leur activité est également renforcée par les cytokines (Zhang *et al.*, 2003).

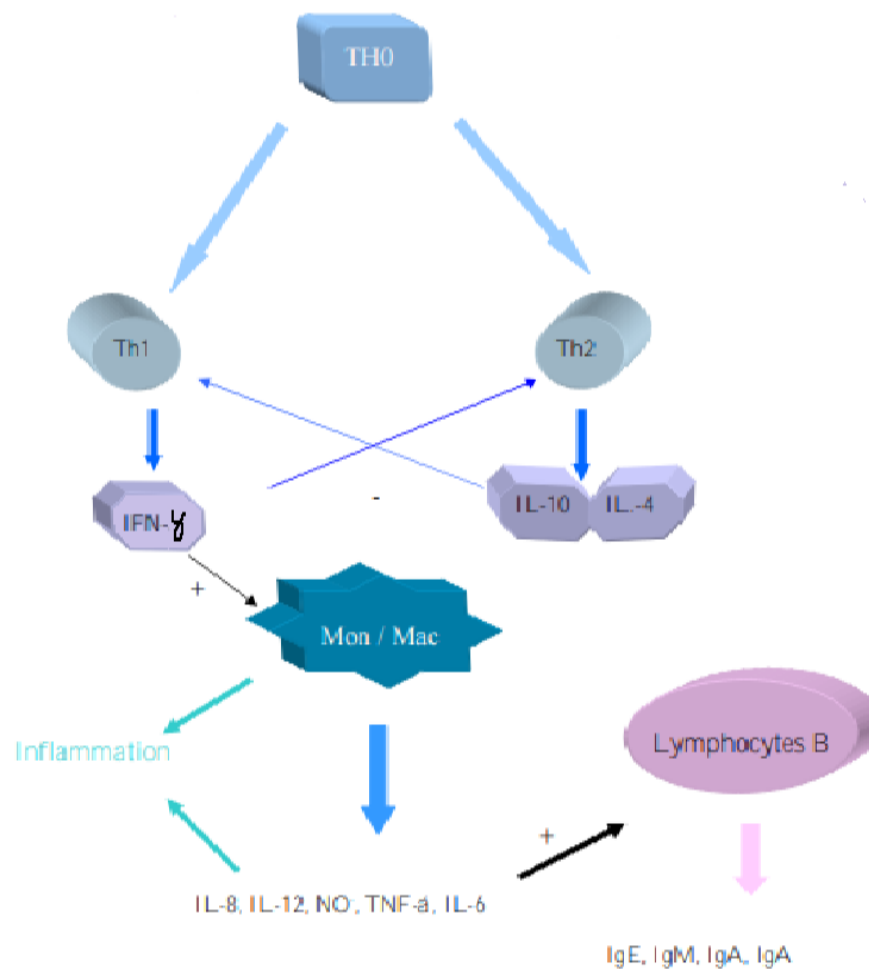


Figure 8. Implication des réponses immunitaires et inflammatoires au cours de l'hydatidose humaine (Rigano *et al.*, 2001 ; Mezioug, 2003). Mon/Mac : Monocyte/macrophage

II.2.1.2. Réponses aux anticorps

La première réponse des immunoglobulines G au liquide du kyste hydatique et aux antigènes oncosphériques apparaît après 2 et 11 semaines, respectivement, chez la souris et le mouton soumis à une provocation avec des œufs ou des oncosphères d'*E. Granuleux*. Ces anticorps anticosphériques jouent un rôle majeur dans la destruction des parasites et sont essentiels à la réponse immunitaire protectrice contre *E. Granuleux*. Bien que les niveaux d'anticorps contre l'oncosphère soient faibles. Dans les premiers stades de l'infection, les mécanismes de destruction des parasites peuvent impliquer des réactions de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendantes des anticorps (Zhang *et al.*, 2012).

II.2.1.3. Balance Th1 Th2

Plusieurs travaux sur le modèle expérimentale murin ont étudié la balance TH1/ Th2 au cours des premiers jours de l'établissement de l'échinococcose kystique (Mourglia *et al.*, 2011).

Zhang et coll. ont rapporté que la réponse immunitaire de type Th1 est stimulée par des kystes en phase précoce d'établissement, tandis que le profil de type immunosuppresseur Th2 est associé à des kystes en phase tardif (Zhang *et al.*, 2003).

En effet ; les travaux de Mourglia 2011 montrent une réponse cytokinique avec une cinétique biphasique locale : la première phase avec une induction précoce prédominante de cytokines de type Th1 (IFN-gamma, IL-2 et IL-15), suivie d'une deuxième phase caractérisée par l'évolution vers un profil de type Th2 (Figure 9) (Mourglia *et al.*, 2011).

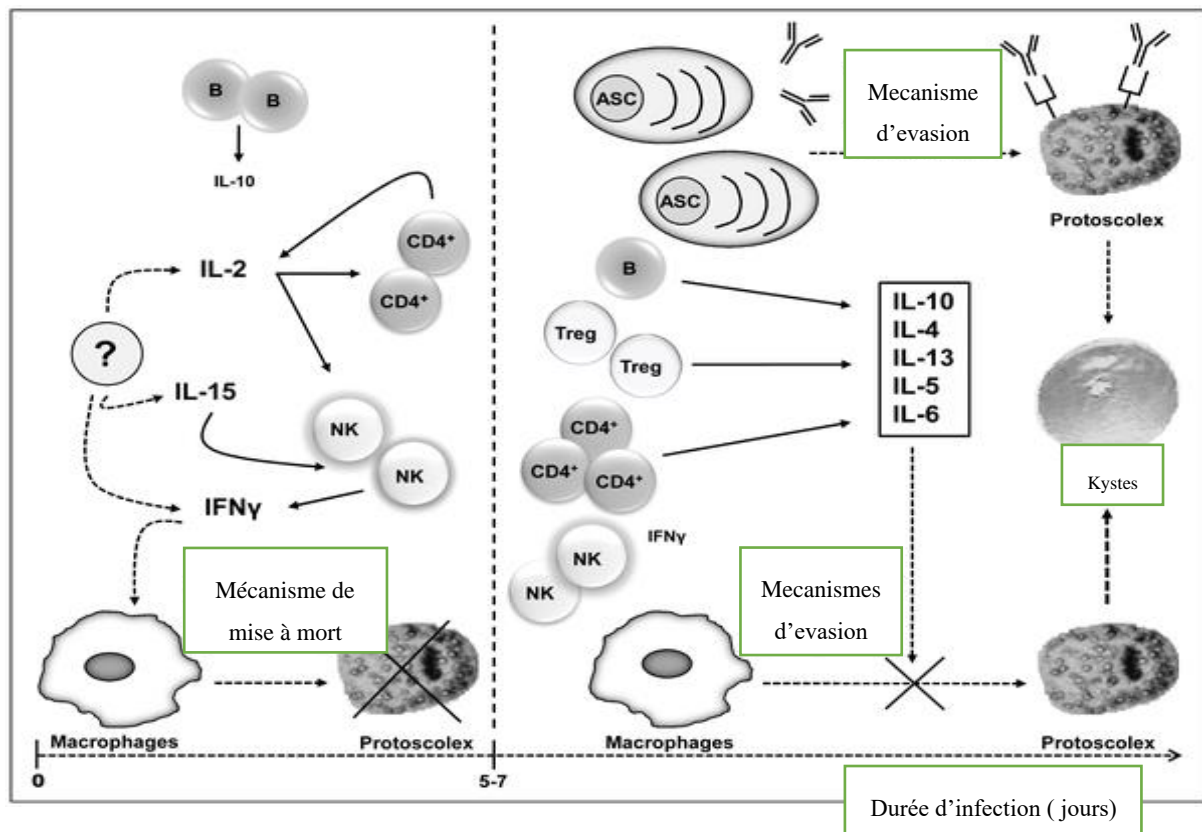


Figure 9. Phénomènes immunologiques précoces dans la cavité péritonéale de souris infectées (Mourglia *et al.*, 2011).

II.2.2. Phase chronique (tardive)

L'apparition de la membrane lamellaire ainsi que les différents antigènes du métacestode contribuent à la modulation de la réponse immunitaire en faveur de l'établissement chronique et des fois asymptomatique du métacestode.

II.2.2.1. Les récepteurs Toll-like (TLR)

Les TLR sont l'un des éléments les plus puissants de l'immunité innée qui détecte et répond aux antigènes dérivés des helminthes. Durant le stade chronique de l'infection par l'échinococcose kystique, l'expression des TLR, régule positivement les cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et supprime l'immunité de l'hôte (shan *et al.*, 2011 ; solyemani *et al.*, 2021).

En effet ; les TLR2 et TLR4 sont impliqués également dans les interactions entre *E. granulosus* et l'hôte. Des études ont montré une forte expression TLR2 et TLR4 chez les patients atteints d'échinococcose kystique chronique, et suggère leur implication dans la tolérance immunitaire du kyste hydatique établi (Figure 10) (Sadr *et al.* , 2022) .

En raison de leur forte expression chez les patients atteints d'Echinococcose kystique chronique, on peut conclure que leur implication ne se limite pas à la première étape de la reconnaissance immunitaire, et qu'ils font toujours partie de la rétention à long terme de la tolérance immunitaire contre un kyste hydatique établi (Tuxun *et al.*, 2015, Bakhtiar *et al.*, 2020).

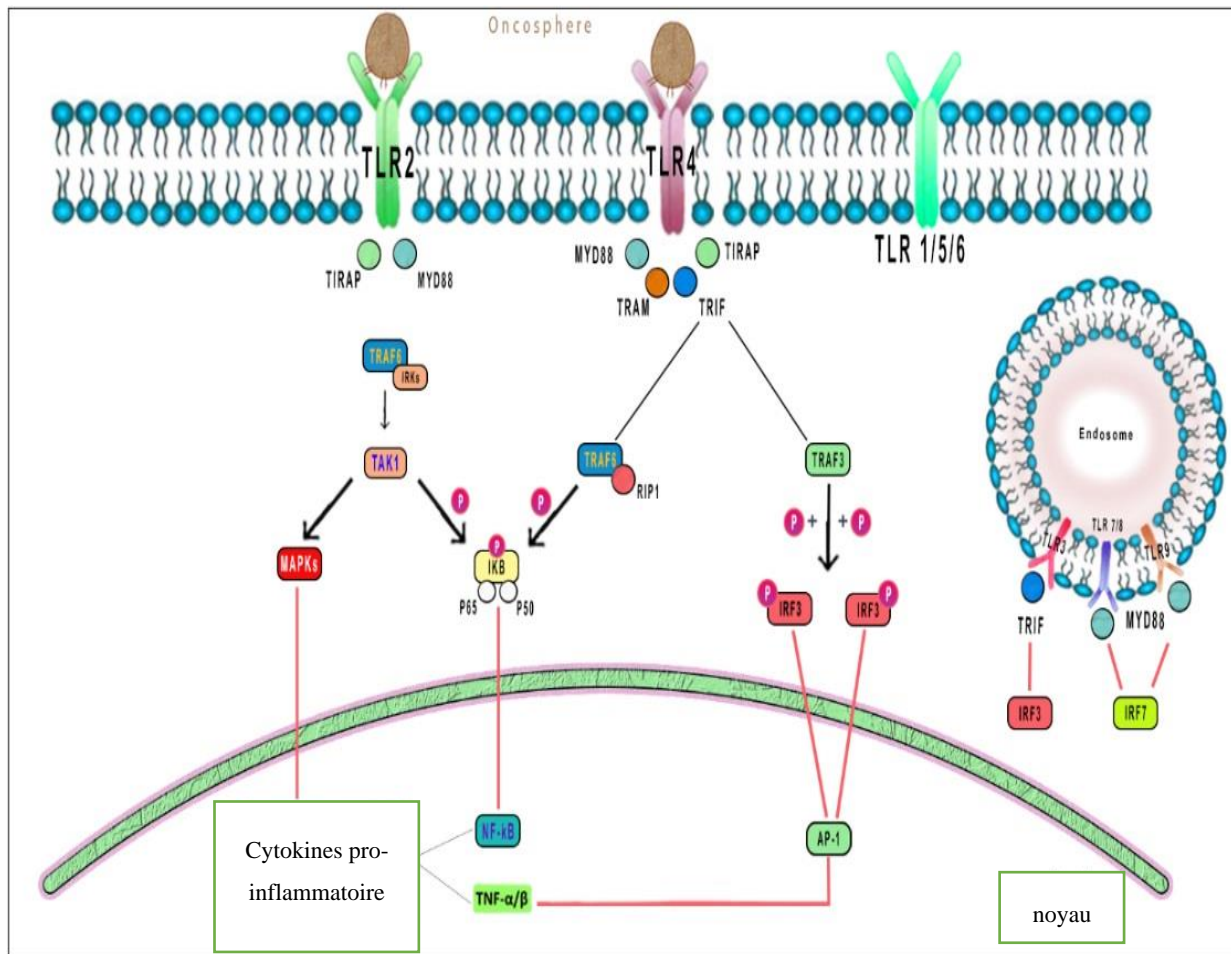


Figure 10. Interaction entre le système immunitaire inné et *Echinococcus granulosus* (Sadr et al., 2022).

II.2.2.2. Polarisation des macrophages M1/M2

Il a été démontré récemment ; une régulation positive de l'expression de PD-L1 et/ou PD-L2 dans différentes populations de macrophages présentes dans la cavité péritonéale des souris infectées par *Echinococcus granulosus*, indiquant que ces cellules ont une fonction immunosuppressive. Il est bien connu que l'interaction de PD-L1 et PD-L2 avec leur récepteur PD-1 sur les lymphocytes T atténue l'activation et les fonctions effectrices des lymphocytes T (Domblides et al., 2018).

Les macrophages différenciés de phénotype M1 se transforment en macrophages anti-inflammatoires de phénotype M2 (CD206+) au cours de la phase chronique de la maladie (Sadr et al., 2022).

Les macrophages de phénotype M1 assurent l'élimination précoce des larves, tandis que les macrophages de phénotype M2 favorisent l'infection continue par métacestodes (Sadr *et al.*, 2022).

Les macrophages activés produisent du NO, essentiel pour empêcher la diffusion de la couche du kyste hydatique. La réponse au NO (oxyde nitrique) synthase peut menacer la survie d'*E. granulosus*, mais la couche lamellaire la protège en régulant positivement les voies de l'arginase de l'hôte. Il a été mentionné que l'IL-12 a une fonction régulatrice de l'immunité innée chez les hôtes intermédiaires contre l'infection par échinococcose kystique (figure 11) (Sadr *et al.*, 2022).

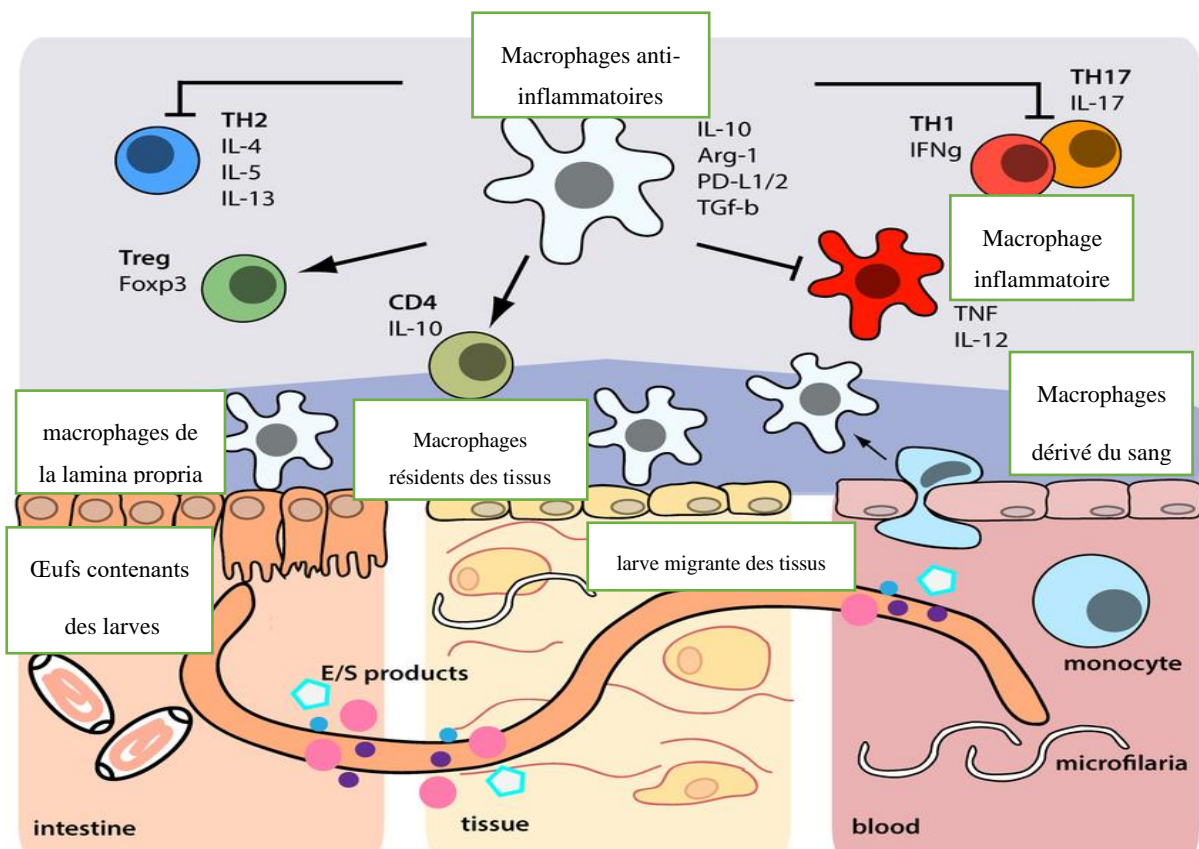


Figure 11. Les macrophages anti-inflammatoires dérivés de l'intestin, des tissus ou du sang, stimulés par les helminthes ou leurs produits, et leur mécanisme d'action (Steinfelder *et al.*, 2016).

II.2.2.3. Réponses aux anticorps

Dans les phases chroniques de l'échinococcose kystique, on observe fréquemment des niveaux élevés d'anticorps, en particulier d'IgG, d'IgM et d'IgE, les sous-classes IgG1 et IgG4 étant prédominantes (Zhang *et al.*.,2012).

Environ 30 à 40 % des patients sont négatifs en anticorps contre l'échinococcose kystique. Cependant, chez beaucoup de ces patients, différents niveaux d'antigènes circulants (CAg) et de complexes immuns circulants (CIC) sont mesurables. Ce phénomène suggère que l'activité et la prolifération des lymphocytes B pourraient être régulées et inhibées par *E. granuleux* antigènes. On ne sait pas si ces antigènes ciblent directement les lymphocytes B ou via des mécanismes de régulation des lymphocytes T (Zhang *et al.*.,2012).

II.2.2.4. Th2 / Th1/ Th17/ T reg

Il a été démontré que les réponses Th2 jouent un rôle crucial dans les helminthiases chroniques (Zhang *et al.*., 2012).

Cependant, une caractéristique remarquable de l'infection chronique par l'échinococcose kystique est la production d'IFN gamma, d'IL-4 et d'IL-10 à des niveaux élevés au cours de l'échinococcose humaine. Toutefois ; On ne sait pas pourquoi une infection hydatique peut induire des taux élevés de cytokines Th1 et Th2. Puisqu'ils se régulent généralement négativement (Zhang *et al.*.,2012).

II.2.2.5. Les lymphocytes Treg

L'analyse des populations locales de lymphocytes T présentes dans la cavité péritonéale après 6 à 7 mois d'infection a révélé que les animaux infectés augmentaient considérablement le Treg (FoxP3+) population dans CD4+cellules (Grezzi *et al.*,2024).

II.2.2.6. Treg /cytokines

Les cytokines désignent des substances solubles qui sont produites par les macrophages, les monocytes (monokine) ou les lymphocytes (lymphokine).

Ces médiateurs transmettent des signaux de stimulation ou d'inhibition d'une cellule à l'autre, et les molécules qui transmettent ces signaux entre les cellules du système immunitaire sont désignées sous le nom d'interleukines. Les cytokines ont diverses caractéristiques communes (Chapel *et al.*., 2004).

On peut observer la sécrétion *in vitro* d'interleukine-10 (IL-10), d'IL-4 et d'IL-5 par les splénocytes dès la première semaine après l'infection. Dans le sérum, on pouvait observer des

taux élevés de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF), d'interféron gamma (IFN), d'IL-6 et d'IgG1 spécifiques, et on pouvait mesurer les IgG3 dans la cavité péritonéale à l'aide d'antigènes protoscolex spécifiques (Zhang *et al.*, 2011).

Le rôle de l'IL-10 dans l'infection chronique reste largement flou, bien qu'un rapport ait montré que l'IL-10 pourrait altérer la réponse protectrice Th1 et permettre au parasite de survivre chez les patients hydatiques (Zhang *et al.*, 2012).

II.3. Antigènes hydatiques

Les anticorps présents dans l'hôte démontrent la capacité antigénique de l'hydatide d'*Echinococcus granulosus*. Ce pouvoir antigénique est lié à l'existence d'une véritable mosaïque antigénique constituée par les antigènes des scolex, des membranes et du liquide hydatique (Carmena *et al.*, 2006 ; Diaz *et al.*, 2011)

Les lipoprotéines antigène B (AgB) et antigène 5 (Ag5) de liquide hydatique sont les plus immunogéniques.

II.3.1. Antigène B

L'AgB est une lipoprotéine polymère d'une masse moléculaire de 120 kDa. Il peut être mesuré dans le sang des patients sous forme d'antigène circulant, et il a été suggéré qu'il joue un rôle important dans la biologie du parasite et dans ses relations avec l'hôte. L'AgB est une molécule hautement immunogène, une caractéristique qui sous-tend sa valeur dans le sérodiagnostic (Zhang *et al.*, 2011).

L'AgB est probablement impliqué dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte, modifiant les réponses immunitaires innées et adaptatives de l'hôte (figure 12) (Siracusano *et al.*, 2008).

II.3.2. Antigène 5

Ag5 est un complexe lipoprotéique de très haute masse moléculaire (environ 400 kDa) Historiquement, l'une des procédures d'immunodiagnostic les plus utilisées pour l'échinococcose kystique était la démonstration d'anticorps sériques précipitant l'antigène 5 par immunoélectrophorèse ou des techniques similaires (Zhang *et al.*, 2011).

II.3.3. L'antigène E4

L'antigène E4 stimule la production élevée de IgG2 et IgG4, cette expression est associée à l'évolution de la maladie. Les cellules mononuclées du sang périphériques sécrètent de l'IL-13 lors qu'elles sont stimulées par l'Ag E4, et l'IL-10 en grande quantité que l'IL-13.

Un rôle pour l'Ag E4 dans l'immunosuppression a été évalué. Des concentrations élevées d'IL-10 ont été également sécrétées par les splénocytes naïfs après stimulation par l'Ag E4, ce qui suggère un rôle supposé de cet antigène dans l'induction et le maintien de la réponse de type Th2 (Cardozo *et al.*, 2002).

II.3.4. Eg95 (vaccin prometteur)

Il y a vingt ans, Lightowers et al. ont abouti à la découverte de la protéine oncosphérique Eg95 d'*E. granulosus* (et de son homologue Em95 de *E. multilocularis*), qui, sous forme recombinante, offre un niveau très élevé de protection de l'hôte contre ces parasites (Lightowers *et al.*, 1996).

C'est une protéine recombinante de 16,5 kDa, appelée EG95, isolée et utilisée en forme native avant d'être produite par biotechnologie. Les études montrent une protection significative de 96 % à 98 % chez les ovins ; contre le développement de l'échinococcose kystique (David Heath *et al.*, 1981; 1999; Zhang *et al.*, 2001).

Il est intéressant de noter que c'est la seule protéine spécifiquement connue qui s'exprime dans les vésicules sécrétoires des glandes de pénétration d'*E. granulosus*, et qu'elle semble être sécrétée après l'activation de l'oncosphère .

Cela suggère qu'Eg95 et ses homologues ont des rôles importants dans les premières phases de l'infection, et peuvent être en contact direct avec l'hôte. Eg95 est une petite protéine sécrétée qui est attachée à la membrane plasmique par une ancre de glycosyl-phosphatidylinositol, et la plupart de la chaîne de polypeptides comprend en fait une région avec des similitudes avec les domaines Fibronectin III (FnIII) (Lightowers *et al.*, 1996).

En outre, l'analyse évolutionnaire des homologues Eg95 de différentes espèces d'*Echinococcus* a montré que les résidus d'acides aminés dans le domaine FnIII ont évolué sous la sélection naturelle positive, ce qui suggère qu'ils peuvent avoir un rôle important dans l'adaptation à différentes espèces hôtes.

Cependant, aucune information supplémentaire n'existe concernant leur fonction biologique réelle (Brehm et Koziol, 2017).

II.3.5. Autres composantes antigéniques

Des recherches ont caractérisé d'autres composantes antigéniques du kyste hydatique nommées EgEF-1 β/δ , EA21, et Eg2HSP70 associées à des troubles allergiques due à l'échinococcose. Ces antigènes sont responsable d'une hypersensibilité immédiate avec augmentation de la production d'IgE/IgG4, et de recrutement d'éosinophiles et de mastocytes, ce qui oriente vers la voie Th2 (figure 12) (Ortona *et al.*, 2002 ; Ortona *et al.*, 2003).

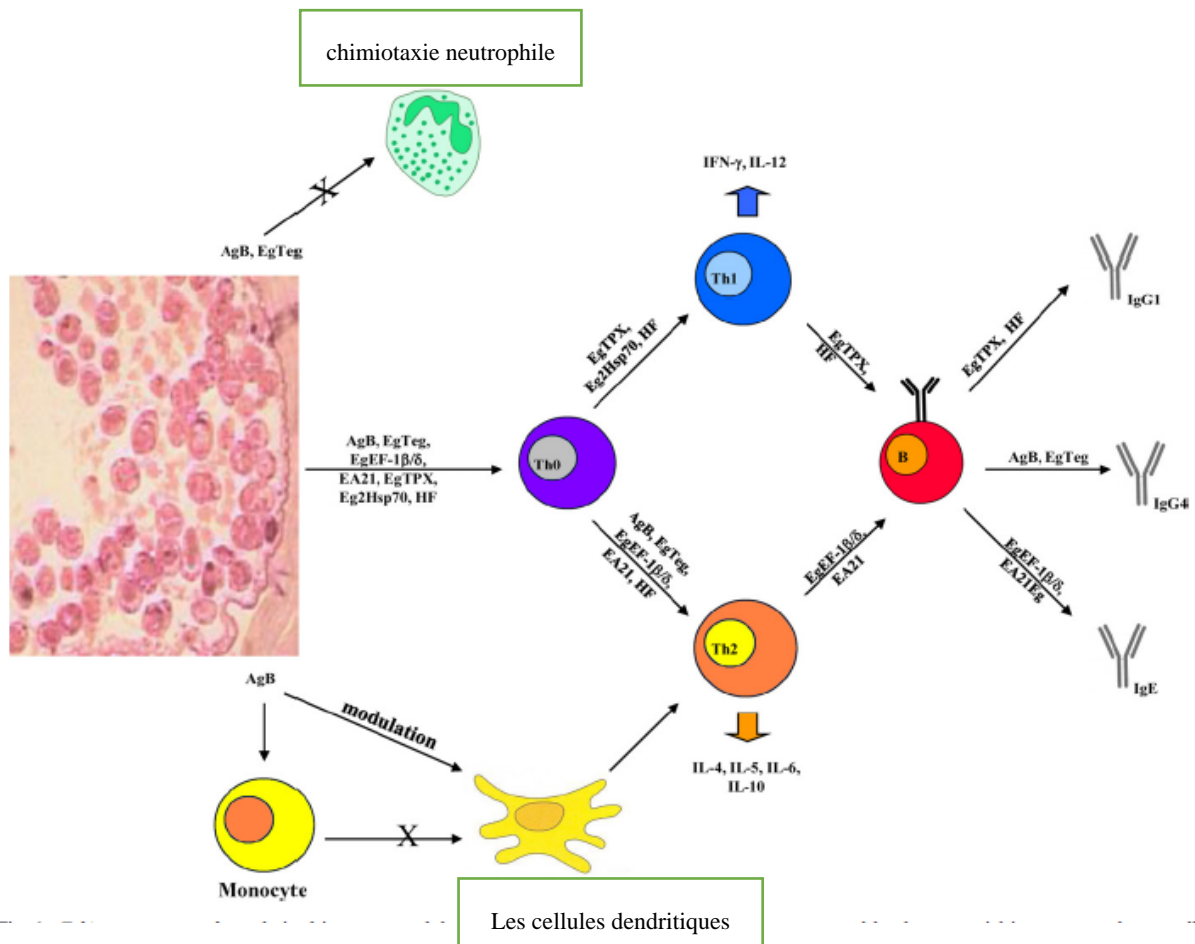


Figure 12. Implication des antigènes d'*Echinococcus granulosus* dans la régulation de la réponse immunitaire (Siracusano *et al.*, 2008).

Chapitre III

Mécanismes d'évasion

immunitaire d'*E. granulosus*

ChpitreIII .Mécanismes d'évasion immunitaire d'*E. granulosus*

Pour éviter la réaction immunitaire efficace de l'hôte, *E. granulosus* à développer plusieurs techniques dites les stratégies d'évasion immunitaire. Deux principaux mécanismes sont mis en lieux pour équivoquer le système immunitaire de l'hôte ; le premier est un échappement passif en évitant les effets néfastes exercés par immunité innée au début d'infection, et le deuxième est une modulation de la réponse immunitaire adaptative humorale et cellulaire (Siracusano *et al.*, 2008).

III.1. Protection exercée par la paroi du kyste hydatique

Chez les hôtes intermédiaires, la première barrière protectrice lors de la formation d'un kyste hydatide (métacestode) est la paroi du kyste lui-même. Elle se compose d'une mince couche germinale intérieure et d'une couche lamellaire acellulaire épaisse extérieure. Cette couche est supposée protéger le parasite de la réponse immunitaire de l'hôte (Holcman *et al.*,1997).

Bien que la paroi du kyste hydatique se compose de différentes protéines motivantes des réponses immunitaires contre le parasite, mais elle fournit aussi une protection physique contre les composants immunitaires (Siracusano *et al.*, 2008). En outre, certaines des molécules hôtes impliquées dans la réponse immunitaire peuvent être séquestrées dans le liquide hydatique du kyste, suggérant que ces molécules peuvent être absorbées par des couches germinales lamellaire lors de l'interaction hôte-parasite (Dos Santos *et al.*,2016).

III.1.1.Rôle d'Antigène B dans la modulation de la réponse immunitaire

L'abondance d'Ag B dans le liquide hydatique suggère que cet antigène joue un rôle biologique important dans l'infection par *E. granulosus*. Ag B est probablement impliqué dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte, modifiant à la fois les réponses immunitaires innée et adaptative. La sous-unité 12-kDa d'Ag B est un inhibiteur de la protéase qui peut inhiber le recrutement de neutrophiles. Conformément à ce rôle immunomodulateur, il a été démontré que l'Ag B affecte la réponse inflammatoire en inhibant le recrutement de neutrophiles sans modifier ni la migration aléatoire ni le métabolisme oxydatif (siracusano *et al.*, 2008) .

Rigano et ses collaborateurs ont démontré que l'Ag B influence l'équilibre Th1/Th2 vers une polarisation Th2, permettant ainsi à la relation hôte-parasite de survivre et d'évoluer au fil du temps, ils ont déterminé son action sur l'immunité acquise en évaluant la prolifération de PBMC à base d'Ag B. Le PBMC des patients stimulé par Ag B a produit des concentrations faibles d'IL-4, d'Il-13 et d'IFN-c, mais il n'a pas produit de l'IL-12. Cette polarisation Th2 était plus évidente

chez les patients atteints de maladie active, chez lesquels la stimulation avec Ag B augmentait le déséquilibre observé dans les cultures chez les patientes atteintes de la maladie inactive.

III.1.2.L'effet protecteur de la couche lamellaire

L'oxyde nitrique (NO) a un rôle dans la défense des hôtes contre les larves d'*Echinococcus granulosus*. Toutefois, la production de NO par NOS2 (synthase NO inductible) est contre-activée par l'expression de l'arginase.

Amri et Touil-Boukoffa ont évalué l'effet protecteur de la couche lamellaire sur la survie d'*Echinococcus granulosus*, la couche lamellaire (couche externe du kyste parasitaire) est impliquée dans l'induction de l'arginase et la survie des protoscolex (partie vivante et infectieuse du kyste). Les résultats *in vitro* indiquent que ce composé kystique augmente l'activité de l'arginase dans les macrophages (Amri et Touil-Boukoffa, 2015).

Il a été démontré que la couche lamellaire sert à protéger le parasite de la réponse immunitaire de l'hôte et que le transfert des vésicules sécrétoires de la zone germinale vers la couche lamellaire représente un des aspects les plus vulnérables du mécanisme immunoprotecteur du parasite (Holcman et Heath, 1997).

III.2. Déguisement et variabilité antigénique

Le déguisement antigénique est la capacité des agents pathogènes tels que les parasites, les bactéries et les virus à modifier les protéines et les glucides exposés à leurs surfaces régulièrement pour éviter d'être reconnues par les cellules immunitaires hôtes. Cette stratégie peut aider le pathogène à éliminer la réponse immunitaire efficace générée (Kotwal *et al.*,2001).

Les gènes Ag B sont très polymorphes dont AgB1, AgB2, AgB3 et AgB4 sont exprimés dans les metacestodes d'*Echinococcus*. Ils sont soumis à une pression sélective, qui pourrait résulter de l'interaction directe entre l'Ag B et le système immunitaire hôte. Cela peut être lié à l'effet de différents épitopes d'AgB dans la modulation des réponses d'hôte (Monteiro *et al.*,2012).

E. granulosus a la capacité d'éviter les réponses immunitaires de l'hôte en modifiant ses antigènes exposés conduisant à la production d'anticorps inutiles (Kotwal *et al.*, 2001).

III.3. Mimétisme moléculaire

Mimétisme moléculaire se réfère à la similitude dans le séquençage entre les antigènes spécifiques aux pathogène et les auto-antigènes d'un hôte, où de nombreux agents pathogènes ont la capacité d'exposer des molécules ayant une séquence similaire à celle de l'antigène hôte. Selon la stratégie de mimétisme moléculaire, les antigènes pathogènes peuvent être reconnus comme

des antigènes du soi, ce qui aide à protéger le parasite des réponses immunitaires de l'hôte (Damian, 1989).

En utilisant des techniques d'immunodiffusion, la contamination de la liquide hydatide d'*Echinococcus* par des antigènes d'origine hôte a été démontrée et l'efficacité de l'antigène éclipsé ne doit pas être négligée (Damian, 1964). Les métacéstodes de *E. granulosus* et *E. multilocularis* évitent les réponses immunitaires prospectives chez les hôtes intermédiaires par le mimétisme moléculaire, l'immunomodulation et l'alternance des fonctions des leucocytes (Nunnari *et al.*, 2012).

III.4. Tactique de camouflage

L'utilisation de camouflage par les agents pathogènes envahissants leur permet de rester survivants dans l'organisme de l'hôte, où les agents pathogènes peuvent exploiter les composants et les sécrétions des hôtes telles que les cellules, les protéines et les enzymes pour éviter l'effet des réponses immunitaires contre eux. La couche la plus extérieure autour des kystes hydatiques d'*E. granulosus* est produite par des tissus hôtes tels que le foie et les poumons, ce qui jouent un rôle important dans la survie des parasites (Golzari *et al.*, 2014).

Il a été démontré que des niveaux d'arginase-1 ont un effet immunosuppresseur pendant les infections. Dans la maladie d'échinococcose kystique, un niveau élevé d'arginase-1 mais pas d'arginase-2 produit par les cellules péritonéales aide le parasite à survivre dans les hôtes intermédiaires, où les effets protecteurs de l'arginase-1 en correspondant au processus d'élimination d'*E. granulosus* et des cellules cancéreuses ont été montrés chez les souris Balb/c grâce à la réduction de la régulation d'expression des récepteurs T-cellules (Cao *et al.*, 2020)

L'*E. granulosus* est l'un des parasites qui partagent des antigènes communs avec des cellules cancéreuses humaines. Ces antigènes sont principalement des glycoprotéines qui résultent de la glycosylation immatures de théonine et de sérines, naturellement camouflés par une chaîne complète de glucosylats (Eissa *et al.*, 2023).

III.5. Inhibition des protéases de l'hôte

E. granulosus est capable de survivre dans l'organisme de l'hôte par la libération des inhibiteurs de la protéase ; deux séquences de nucléotides correspondant aux inhibiteurs de la protéase de type Kunitz (EgKIs) sécrétés dans le génome d'*E. granulosus* sont identifiées ; EgKI-1 et EgKI-2 (Zhang *et al.*, 2021) .

L'inhibiteur EgKI-1 est fortement exprimé dans le stade oncosphérique, il représente un puissant inhibiteur de la chymotrypsine et de l'élastase. L'inhibiteur EgKI-2 est fortement

exprimé chez les vers adultes, il représente un puissant inhibiteur de la trypsine (Ranasinghe *et al.*., 2015).

III.6. Production des protéases

E. granulosus, comme d'autres d'helminthes, produit des protéases pour convertir les des tissus de l'hôte en nutriments et pour migrer à travers ces tissus. Les sécrétions des glandes de pénétration des oncosphères d'*E. granulosus* provoquent la lyse des tissus de l'hôte ; ces sécrétions peuvent protéger le parasite contre la réponse immunitaire de l'hôte pendant le développement de la couche lamellaire (Zhang *et al.*, 2003).

Les métacestode de *E. granulosus* sont caractérisés par la présence de deux capsules ; la premier est la couche lamellaire acellulaire dérivée du kyste et la deuxième est la capsule fibreuse de l'hôte, qui entoure généralement des kystes viables pleinement développés d'*E. granulosus*. Ces structures protègent le parasite à la fois physiquement et contre les attaques immunitaires (Slais *et al.*,1980).

III.7. Interférence avec l'activité du complément

Le système du complément correspond à une cascade enzymatique participant à la défense de l'organisme contre l'infection par l'activation d'une réponse inflammatoire locale. Le blocage du complément peut provoquer des perturbations dans le système de défense de l'hôte contre les agents pathogènes (Sarma et Ward, 2011).

Au stade précoce de l'infection, la désactivation du complément de l'hôte peut se produire au cours de plusieurs maladies, y compris l'échinococcose kystique. Cette désactivation conduit à l'inhibition des réponses inflammatoires aiguës qui comprennent ; augmentation de la perméabilité vasculaire, infiltration des leucocytes, et le chimiotactisme des cellules immunitaires vers le site d'infection (Irigoín *et al.*, 2008).

L'activation du complément se fait selon trois modes ; classique, alternatif et lectine liant le mannose (MBL) En mode alternatif d'activation du complément, le déclenchement de la cascade de complément est produit par le clivage C3 en C3b et iC3b, ce qui est essentiel pour produire le complexe d'attaque membranaire (MAC) du complément (Figure 13) (Taylor *et al.*, 1998). L'activation du complément est régulée par le facteur inhibiteur hôte H (FH), où le FH se lie à la composante C3b du complément conduisant à son inhibition et protégeant les cellules hôtes de l'auto-attaque par le complément (Wu *et al.*.,2009).

La prévention de l'accumulation de la cascade complémentaire sur la surface du pathogène et de la perturbation dans la phagocytose a été décrite par l'interaction entre l'inhibiteur du

complément FH et les protéines de liaison de FH d'*E. granulosus*, ce qui augmente la résistance de la paroi de ce parasite à l'activation du complément (Figure 13) (Irigoín *et al.*, 2008).

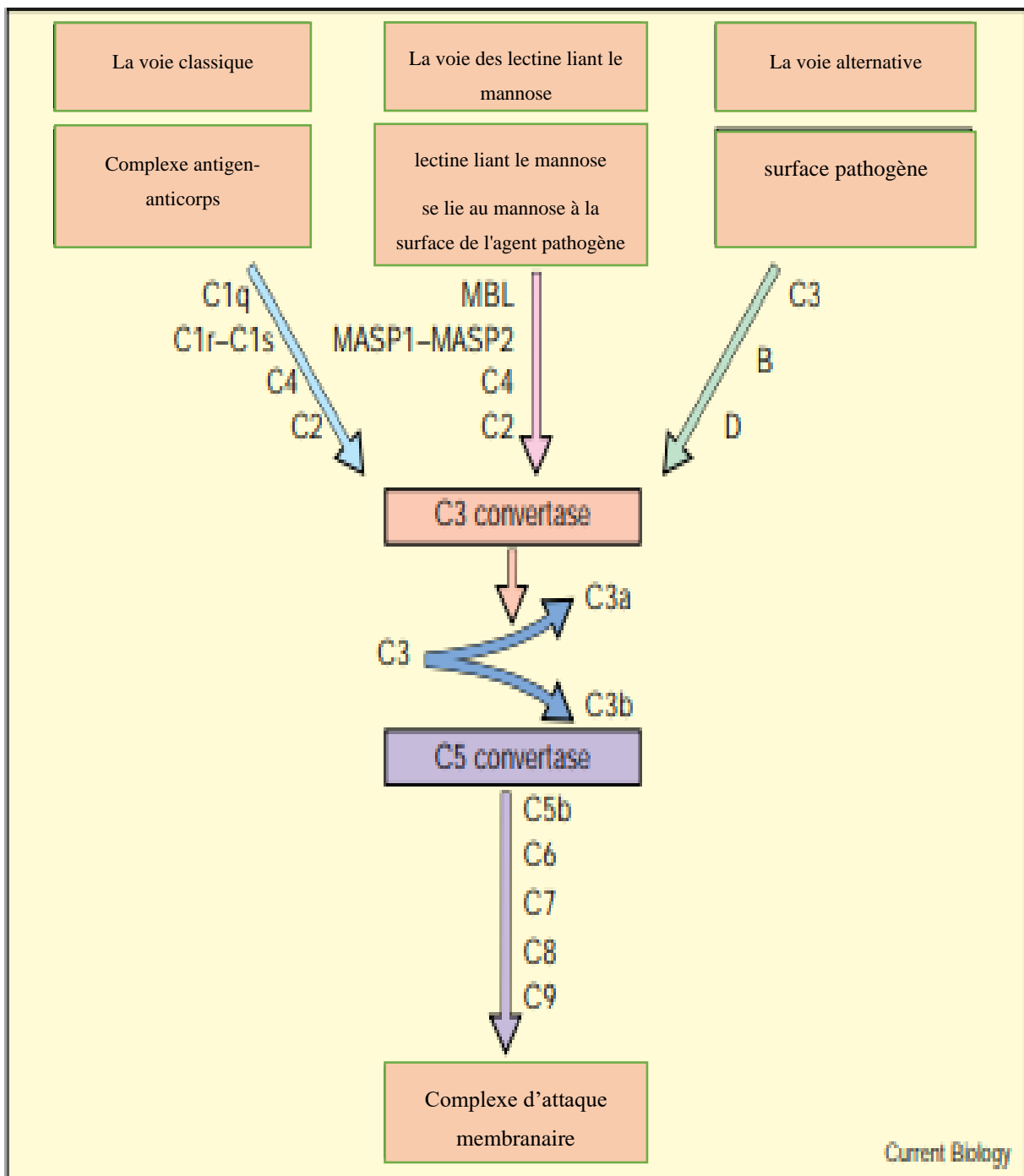


Figure 13. Les modes d'activation du complément (Taylor *et al.*, 1998).

III.8. Altération de la fonction des cellules immunitaires

La migration des cellules immunitaires du système circulatoire vers les divers organes et tissus lors des conditions normales ou inflammatoires sont des événements courants dans le corps de l'hôte. Dans l'échinococcose kystique expérimentale suivie par l'ingestion de souris avec ovalbumine (OVA) pour induire un modèle d'asthme, les données histopathologiques ont indiqué la capacité d'*E. granulosus* à réduire l'infiltration des éosinophiles et la sécrétion de mucus (Wang *et al.*, 2014). En outre, le liquide hydatique a la capacité de moduler les monocytes infiltrants de se différencier en cellules dendritiques (Joaõ *et al.*, 2006).

L'antigène B est une lipoprotéine abondante libérée par la larve du cestode *Echinococcus granulosus* dans les tissus de l'hôte. Il joue un rôle dans le métabolisme lipidique du parasite car il transporte les lipides hôte que *E. granulosus* est incapable de synthétiser. D'autre part, il possède des activités immunomodulatrices, en particulier sur les cellules immunitaires innées. Des interactions de l'antigène B avec les monocytes et les macrophages ont été prouvées, l'antigène B est un ligand pour les récepteurs des monocytes et des macrophages impliqués dans la reconnaissance des lipoprotéines plasmatiques. Cela peut induire un effet anti-inflammatoire lors de la détection d'antigène B (Silva-Álvarez *et al.*, 2016).

L'effet de l'antigène B purifié et de la liquide hydatique ovine (SHF) d'*E. granulosus* a été évalué sur leur effets sur la maturation des monocytes hôtes et leur différenciation en CD, ainsi qu'à la sécrétion d'interleukine. (Rigano *et al.*, 2007).

Les cellules dendritiques sont les cellules présentatrices l'antigène les plus efficaces qui absorbent les antigènes pathogènes et les exposent aux cellules Th2 pour déclencher la production d'anticorps par les lymphocytes B. Il a été constaté que le liquide des kystes hydatiques peut directement moduler les CD prédifférenciés et altérer leur capacité à libérer l'interleukine 12 (IL-12), l'IL-6 et la prostaglandine E2 (PGE2) (Joaõ *et al.*, 2006).

III.9. Altération de la capacité de présentation de l'antigène

La présentation d'antigène se réfère à l'exposition de composants d'un agent pathogène sur la surface des cellules présentatrices d'antigène, y compris les macrophages, les CD et les cellules B, par l'intermédiaire des principaux récepteurs du complexe d'histocompatibilité de type 2 (MHC-II) aux cellules immunitaires spécifiques. La présentation d'antigènes est un processus majeur de la réponse immunitaire adaptative qui comprend ; la reconnaissance, la phagocytose et l'exposition des antigènes pathogènes par les cellules présentatrices d'antigène, suivies par la reconnaissance des antigènes par des cellules de lymphocytes Th. Une étude *in vitro* a suggéré le rôle de liquide hydatique de kystes d'*E. granulosus* dans la modulation des réponses

immunitaires en interférant avec la fonction des cellules présentatrices l'antigène afin d'assurer sa survie continue, où, l'affaiblissement du processus de présentation de l'antigène par la régulation inférieure de MHC-II a été déterminé chez les souris Balb/c infectées par *E. Granulosus* (Pan *et al.*, 2013).

Il a été constaté aussi que les souris Balb/c présentent une tolérance immunitaire après une infection par *Echinococcus granulosus* (Zhang *et al.*, 2015).

La modulation de la fonction cellulaire présentatrice d'antigène peut donc être une stratégie par laquelle *Echinococcus granulosus* module la réponse immunitaire de l'hôte pour assurer sa survie continue ; le liquide hydatique contient des facteurs qui peuvent affecter la fonction des cellules dendritiques, ces facteurs solubles du liquide hydatique peuvent s'échapper dans le système lymphatique ((Joaño *et al.*, 2006).

Les produits excrétoires-sécrétoires et les antigènes de ver adultes d'*E. granulosus* ont été provoqués en altérant le développement des cellules Th1 et en inhibant la fonction des CD, ce qui peut réduire le processus de présentation de l'antigène et la sécrétion de cytokines des CD (Wang *et al.*, 2015).

III.10. Altération du chimiotactisme

L'interaction entre *E. granulosus* et le système immunitaire hôte peut se produire, *E. granulosus* a la capacité d'induire des réponses T-helper 2 (Th2) conduisant à la limitation des réactions immunitaires antiparasitaires et impliquant la survie du parasite de métacestode, plutôt que les réponses de T-Helper 1 (Th1), qui suppriment efficacement la croissance et le développement des kystes hydatides (Joaño *et al.*, 2006).

L'AgB immunomodule directement la réponse immunitaire de l'hôte en inhibant le chimiotactisme des polymorphonucléaires et indirectement en détournant le rapport Th1/Th2 vers une polarisation préférentiellement Th2 associée à la maladie chronique de l'échinococcose kystique (Siracusano *et al.*, 2008).

L'AgB du stade métacestode d'*E. granulosus* qui contribue au métabolisme des lipides chez le parasite joue également un rôle clé dans la modulation immunitaire de l'hôte en inhibant la réponse inflammatoire, où une basse régulation de IL-1 β et TNF- α sécrétées par les macrophages et les monocytes induits par le LPS de manière dépendante de IL-10 a été déterminée (Silva-Álvarez *et al.*, 2016).

L'épuisement des cellules T CD4+ peut favoriser la croissance et le développement des protoscoléxes aux kystes hydatiques souris, indiquant le rôle des cellules T CD4+ dans la suppression et l'élimination des kystes hydatiques dans le modèle expérimental. Cependant,

l'équilibre entre les réponses immunitaires cellulaires médiées par les cellules T CD4+ et celles produites par l'IL-10 joue un rôle crucial dans la croissance et le développement des kystes hydatiques d'*E. granulosus* (Hou *et al.*, 2022).

Dans une autre étude, l'interférence avec la réponse immunitaire contre les protoscolexes au stade précoce de l'infection a été suggérée comme un mécanisme d'évasion, où la co-culture de protoscolex avec des cellules mononucléaires du sang périphérique *in vitro* a indiqué une augmentation de la survie des protoscolexes. Cet indicateur a été soutenu par l'utilisation d'anticorps IL-10 et IL-4, qui ont entraîné une réduction du pourcentage de destruction des protoscolexes avec l'inhibition de la production de NO libérée par les cellules mononucléaires du sang périphérique. En outre, IL-10 et IL-4 peuvent réduire les réponses Th1 provoquant une augmentation de la probabilité de survie du parasite (Siracusano *et al.*, 2012).

Bien que les antigènes glycanes d'*E. granulosus* comprenant; glycoprotéines et molécules glycolipides qui sont exprimées dans les protoscolexes, le liquide du kyste hydatique et la couche lamellaire ont des caractéristiques d'antigenicité élevées, mais le parasite peut réduire leurs effets en inhibant l'expression des antigènes glycaniques sur la surface de couches lamellaire pour générer des réponses immunitaires limitées contre le parasites (Sefiddashti *et al.*, 2016).

Deux antigènes principaux, dont l'antigène tegumentaire et l'Antigène B dans les protoscolexes et le métacestode, ont respectivement montré un rôle clé dans l'évasion immunitaire de l'hôte, où l'antigène Tegumentaire peut inhiber le processus de chimiotactisme, l'induction des lymphocytes produisant l'IL-4, la production d'anticorps de fixation tels que l'IgG4 et la stimulation d'une réponse cellulaire Th2 non protective (Ortona *et al.*, 2004). Une autre étude *in vivo* a été réalisée par Rigano et ses collaborateurs pour évaluer le rôle de AgB du parasite dans la forme d'évasion des réponses immunitaires précoces médiées par des anticorps IgE et IgG4 spécifiques, où les données ont montré une inhibition du processus de chimiotactisme des neutrophiles polymorphonucleaires (PMN) et une production élevée d'IL-4 et IL-13, mais pas d'IL-12 avec une concentration significativement faible d'IFN- γ dans les cellules mononucléaires périphériques du sang induites par AgB.

III.11. Résistance à l'apoptose

L'apoptose, un premier type de mort cellulaire programmée est contrôlée par une série de protéines et d'enzymes responsables de la cascade d'événements dans les organismes unicellulaires et multicellulaires pendant l'infection et les conditions normales. L'apoptose est une voie de transformation cellulaire au cours de la croissance normale, et elle sert de mécanisme de protection en éliminant les cellules endommagées. Il y a deux voies de promouvoir l'apoptose : voies extrinsèques et intrinsèques. Les protoscolexes d'*E. granulosus*

peuvent subir les deux voies de destruction apoptotique médiées par l'enzyme caspase-3 (Figure 14) (Bakhtiar *et al.*, 2020).

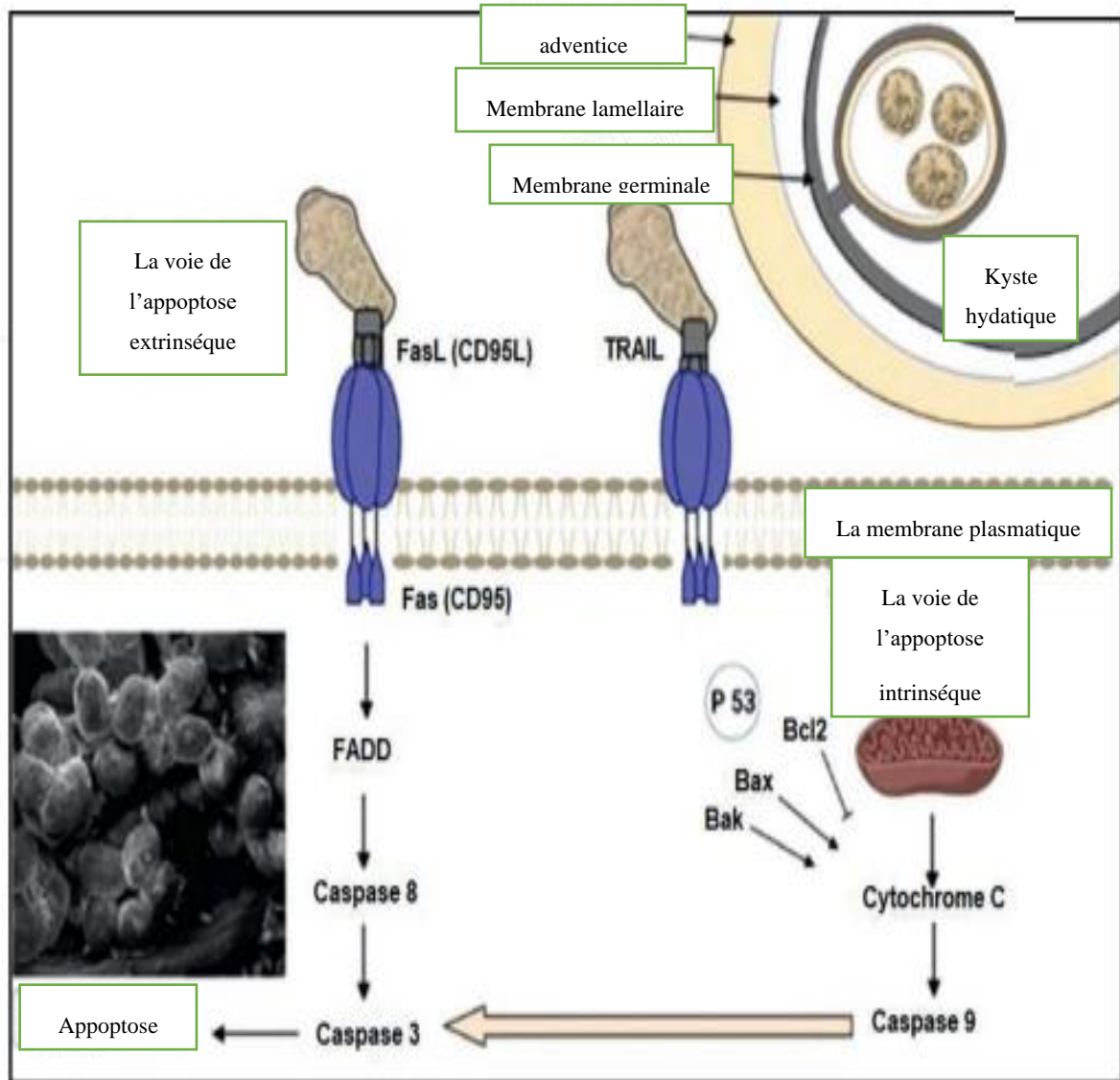


Figure 14. La réponse immunitaire innée de l'hôte, les deux voies de l'apoptose chez les protoscoléxes d'*E. granulosus* (Bakhtiar *et al.*, 2020).

L'étude obtenue par Amirmajdi *et al.* a suggéré que l'apoptose peut servir de mécanisme de survie en aidant *E. granulosus* à surmonter les défenses immunitaires de l'hôte, où ils ont

déecté que le rapport d'expression des marqueurs pro-apoptotiques (Bax)/anti-apoptoseux (Bcl-2) et de l'activité de la caspase-3 sont plus élevés chez les lymphocytes traités avec du liquide de kyste hydatique après 6 heures d'exposition par rapport à un groupe contrôle (Amirmajdi *et al.*,2011).

En plus un deuxième mécanisme de résistance apoptotique peut avoir lieu, où deux protéines anti-apoptotiques de *E. granuleux* y compris; l'inhibiteur de la protéine apoptotique (Eg-IAP) et l'Eg-BIRP peuvent réduire l'apoptose des protoscolexes pendant la phase d'établissement du *E. granuleux* chez les hôtes intermédiaire (Amirmajdi *et al.*,2011).

En outre, il a été démontré que certains kystes hydatiques peuvent être exempts de protoscolexes appelés kystes hydatiques infertiles, ce qui peut être attribué à une expression élevée de composants apoptotiques. Dans le même ordre d'idées, un niveau élevé de fragmentation de l'ADN et de caspase-3 ont été détectés dans les kystes hydratés stériles par rapport aux kystes fertiles, suggérant que l'apoptose peut être impliquée dans l'infertilité du kyste hydatique (Paredes *et al.*, 2007).

En effet, les mécanismes anti-apoptotiques au cours du développement d' *E. granulosus* ; pourrait jouer un rôle important dans le maintien de la fertilité des kystes hydatiques et pourrait être lié aussi à l'évasion immunitaire d' *E. granulosus* (Zhan *et al.*,2020).

Conclusion

Conclusion

L'échinococcose est une zoonose très répandue, elle est due à l'infection par des stades adultes ou larvaires de cestodes du genre *Échinococcus*. Les kystes hydatiques se développent dans les organes internes (principalement le foie et les poumons) des humains et des hôtes intermédiaires (herbivores comme les moutons), les hôtes définitifs sont des carnivores (tels que les chiens). L'infection larvaire est caractérisée par une croissance à long terme de kystes métacestodes chez l'hôte intermédiaire.

Malgré la mise en place de la réponse immunitaire ; le parasite arrive à survivre ce qui indique l'existence des mécanismes de modulation qui lui permet d'échapper aux réponses immunitaires tels que : la protection exercée par la paroi du kyste hydatique, la variabilité antigénique, le mimétisme moléculaire, le tactique de camouflage, l'inhibition des protéases de l'hôte, la production de protéase, l'altération de la fonction des cellules immunitaires. L'altération de la capacité de présentation de l'antigène, l'altération de la chimiotaxie et la résistance à l'apoptose.

Chez l'Homme, le système immunitaire se défend en faisant appel à deux réponses immunitaires ; aigüe et chronique. La réponse de type Th2 augmente la susceptibilité à la maladie, alors que la réponse de type Th1 est protectrice

Le grand pouvoir immunomodulateur d'*Echinococcus granulosus* a poussé les scientifiques à l'utiliser pour des fins thérapeutiques pour traiter des maladies comme : les maladies inflammatoires, les maladies autoimmunes et l'hypersensibilité.

Références

Bibliographique

Références Bibliographique

- A.N.O.F.E.L, (2022). Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Elsevier Health Sciences connaissances clés . Ed 7. P 234-242.
- Aliane, A., & Atilous, M. (2017). Kyste hydatique de foie (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat en médecine générale. Université de Bejaia. 153p).
- Amirmajdi, M. M., Sankian, M., Mashhadi, I. E., Varasteh, A., Vahedi, F., Sadrizadeh, A., & Spotin, A. (2011). Apoptosis of human lymphocytes after exposure to hydatid fluid. *Iranian journal of parasitology*, 6(2), 9.
- Amri, M. (2012). Etude du rôle des effecteurs cytokiniques, antigéniques et du monoxyde d'azote dans le rapport immunité/échappement parasitaire au cours de l'échinococcose (Doctoral dissertation, Alger).
- Amri, M., & Touil-Boukoffa, C. (2015). A protective effect of the laminated layer on *Echinococcus granulosus* survival dependent on upregulation of host arginase. *Acta tropica*, 149, 186-194.
- Campos-Bueno, A. N. G. E. L., López-Abente, G., & Andrés-Cercadillo, A. M. (2000). Risk factors for *Echinococcus granulosus* infection: a case-control study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 62(3), 329-334.
- Annunziato, F., Cosmi, L., Liotta, F., Maggi, E., & Romagnani, S. (2008). The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. *International immunology*, 20(11), 1361-1368.
- Arend, A.C., Zaha, A., Ayala, F. J., & Haag, K.L.(2004).The *Echinococcus granulosus* antigen B shows a high degree of genetic variability. *Experimental parasitology*, 108(1-2), 76-80.
- Aubry, P., & Gaüzère, B. A. (2018). Leishmanioses. *Médecine Tropicale, Mise à jour le*, 31(01), 2018.
- Bakhtiar, N. M., Spotin, A., Mahami-Oskouei, M., Ahmadpour, E., & Rostami, A. (2020). Recent advances on innate immune pathways related to host–parasite cross-talk in cystic and alveolar echinococcosis. *Parasites & vectors*, 13, 1-8.
- Belkaid M., Bellazoug H., Kellou D. (1984). “Eléments de parasitologie à l’usage des étudiants du S1 clinique”.2ème édition, P140-143
- Benoist, C., & Mathis, D. (2012). Treg cells, life history, and diversity. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(9), a007021.

- Bourée, P., & Bisaro, F. (2007). Hydatidose: aspects épidémiologique et diagnostique. *Antibiotiques*, 9(4), 237-245.
- Brehm, K., & Koziol, U. (2017). Echinococcus–host interactions at cellular and molecular levels. *Advances in parasitology*, 95, 147-212.
- Bronstein, J. A., & Klotz, F. (2005). Cestodoses larvaires. *EMC-Maladies infectieuses*, 2(2), 59-83.
- Cao, S., Gong, W., Zhang, X., Xu, M., Wang, Y., Xu, Y., ... & Chen, J. (2020). Arginase promotes immune evasion of *Echinococcus granulosus* in mice. *Parasites & vectors*, 13, 1-12.
- Cardozo, G., Tucci, P., & Hernández, A. (2002). Characterization of the immune response induced by a carbohydrate enriched fraction from *Echinococcus granulosus* protoscoleces in patients with cystic hydatid disease. *Parasitology research*, 88, 984-990.
- Carmena, D., Benito, A., & Eraso, E. (2006). Antigens for the immunodiagnosis of *Echinococcus granulosus* infection: An update. *Acta tropica*, 98(1), 74-86.
- Carmoi, T., Farthouat, P., Nicolas, X., Debonne, J. M., & Klotz, F. (2008). Kystes hydatiques du foie. *EMC-Hépatologie*, 3(2), 1-18.
- Carmona, C., Perdomo, R., Carbo, A., Alvarez, C., Monti, J., Grauert, R., ... & Yarzabal, L. (1998). Risk factors associated with human cystic echinococcosis in Florida, Uruguay: results of a mass screening study using ultrasound and serology. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 58(5), 599-605.
- Chai, J. J. (1995). Epidemiological studies on cystic echinococcosis in China--a review. *Biomedical and environmental sciences: BES*, 8(2), 122-136.
- Chapel, H., Haeney, M., Misbah, S., & Snowden, N. (2004). *Immunologie Clinique. De la théorie à la pratique, avec cas cliniques.*
- Chapel, H., Haeney, M., & Misbah, S. (2004). *Immunologie clinique: De la théorie à la pratique, avec cas cliniques. De Boeck Supérieur.*
- 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.
- Damian, R. T. (1964). Molecular mimicry: antigen sharing by parasite and host and its consequences. *The American Naturalist*, 98(900), 129-149.

- Damian, R. T. (1989). Molecular mimicry: parasite evasion and host defense. *Molecular Mimicry: Cross-Reactivity Between Microbes and Host Proteins as a Cause of Autoimmunity*, 101-115.
- 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
- Domblides, C., Canellas, A., Wislez, M., Fallet, V., Antoine, M., Crequit, P., ... & Lavolé, A. (2018). Le cancer bronchopulmonaire chez les patients infectés par le VIH. *Bulletin du Cancer*, 105(1), 111-119.
- Dos Santos, G. B., Monteiro, K. M., da Silva, E. D., Battistella, M. E., Ferreira, H. B., & Zaha, A. (2016). Excretory/secretory products in the *Echinococcus granulosus* metacestode: is the intermediate host complacent with infection caused by the larval form of the parasite?. *International journal for parasitology*, 46(13-14), 843-856.
- Eckert, J., & Deplazes, P. (2004). Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clinical microbiology reviews*, 17(1), 107-135.
- Eissa, M. M., Gaafar, M. R., Younis, L. K., Ismail, C. A., & El Skhawy, N. (2023). Prophylactic antineoplastic activity of *Toxoplasma gondii* RH derived antigen against ehrlich solid carcinoma with evidence of shared antigens by comparative immunoblotting. *Infectious Agents and Cancer*, 18(1), 21.
- El-On, J. (2003). Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Acta tropica*, 85(2), 243-252.
- Euzéby, J. (1971). Les échinococcoses animales et leurs relations avec les échinococcoses de l'homme. Vigot.
- Euzeby, J. (1984). Les parasitoses humaines d'origine animale. Caractères épidémiologiques. Paris: Flammarion Médecine-Sciences.
- Freire, T., Fernández, C., Chalar, C., Maizels, R. M., Alzari, P., Osinaga, E., & Robello, C. (2004). Characterization of a UDP-N-acetyl-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase with an unusual lectin domain from the platyhelminth parasite *Echinococcus granulosus*. *Biochemical Journal*, 382(2), 501-510.
- Gentilini, M., (2012) . Médecine tropicale . 6e édition. ; france : Lavoisier P 393

- Golzari, S. E., & Sokouti, M. (2014). Pericyst: the outermost layer of hydatid cyst. *World Journal of Gastroenterology*, 20(5), 1377-1378.
- Grezzi, L., Martínez, Y. E., Barrios, A. A., Díaz, Á., & Casaravilla, C. (2024). Characterization of the immunosuppressive environment induced by larval *Echinococcus granulosus* during chronic experimental infection. *Infection and Immunity*, e00276-23.
- Guillaume, V. (2007). *Fiches de parasitologie*. De Boeck Supérieur.
- Heath, D. D., Parmeter, S. N., Osborn, P. J., & Lawrence, S. B. (1981). Resistance to *Echinococcus granulosus* infection in lambs. *The Journal of Parasitology*, 797-799.
- Holcman, B., & Heath, D. D. (1997). The early stages of *Echinococcus granulosus* development. *Acta tropica*, 64(1-2), 5-17.
- Hou, X., Shi, Y., Kang, X., Rousu, Z., Li, D., Wang, M., ... & Zhang, C. (2022). *Echinococcus granulosus*: The establishment of the metacestode in the liver is associated with control of the CD4+ T-cell-mediated immune response in patients with cystic echinococcosis and a mouse model. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 983119.
- Irigoín, F., Laich, A., Ferreira, A. M., Fernández, C., Sim, R. B., & Díaz, A. (2008). Resistance of the *Echinococcus granulosus* cyst wall to complement activation: analysis of the role of InsP6 deposits. *Parasite immunology*, 30(6-7), 354-364.
- Kanan, J. H., & Chain, B. M. (2006). Modulation of dendritic cell differentiation and cytokine secretion by the hydatid cyst fluid of *Echinococcus granulosus*. *Immunology*, 118(2), 271-278.
- Khuroo, M. S. (2002). Hydatid disease: current status and recent advances. *Annals of Saudi medicine*, 22(1-2), 56-64.
- Klotz, F., Nicolas, X., Debonne, J. M., Garcia, J. F., & Andreu, J. M. (2000). Kystes hydatiques du foie. *Encycl Méd Chir*.
- Kohil, K. (2008). Etude épidémiologique et moléculaire d'*Echinococcus granulosus* en Algérie
- Korn, T., Oukka, M., Kuchroo, V., & Bettelli, E. (2007, December). Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. In *Seminars in immunology* (Vol. 19, No. 6, pp. 362-371). Academic Press.
- Kotwal, G. J. (2001). Antigenic variation in microbial evasion of immune responses. e LS.
- L Vuitton , H Wen , J Li, W Zhang : *Echinococcose avancées de 21eme siecle, clinical microbiology review*, 2019,

- La, X., Zhang, F., Li, Y., Li, J., Guo, Y., Zhao, H., ... & Ding, J. (2015). Upregulation of PD-1 on CD4⁺ CD25⁺ T cells is associated with immunosuppression in liver of mice infected with *Echinococcus multilocularis*. *International immunopharmacology*, 26(2), 357-366.
- IC.I. Ponvert Les cytokines *Cytokines Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* Volume 37, Issue 1, January–February 1997, Pages 36-55
- Li Z, Zhang C, Li L, Bi X, Yang S, Zhang N, et al. The local immune response during *Echinococcus granulosus* growth in a quantitative hepatic experimental model. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-11
- Liance, M. (1999, January). Les échinococcoses: aspects épidémiologiques, physiopathologiques et immunologiques. In *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités* (Vol. 10, No. 1, pp. 113-120). Elsevier Masson.
- Lightowers, M. W., Lawrence, S. B., Gauci, C. G., Young, J., Ralston, M. J., Maas, D., & Heath, D. D. (1996). Vaccination against hydatidosis using a defined recombinant antigen. *Parasite immunology*, 18(9), 457-462.
- Marijon, A., Hodille, E., Jourdy, Y., Buffaz, C., & Louvrier, C. (2020). *Parasitologie et mycologie médicale pratique*. De Boeck Supérieur.
- McManus, D. P., Zhang, W., Li, J., & Bartley, P. B. (2003). Echinococcosis. *The lancet*, 362(9392), 1295-1304.
- Mezioug, D. (2003). Etude de la production IN VIVO et IN VITRO des cytokines marqueurs de la voie TH1. et TH2 au cours de l'hydatidose (Doctoral dissertation, Alger, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene. Faculté des Sciences Biologiques).
- Monteiro, K. M., Cardoso, M. B., Follmer, C., Da Silveira, N. P., Vargas, D. M., Kitajima, E. W., ... & Ferreira, H. B. (2012). *Echinococcus granulosus* antigen B structure: subunit composition and oligomeric states. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(3), e1551.
- Morseth, D. J. (1965). Ultrastructure of developing taeniid embryophores and associated structures. *Experimental Parasitology*, 16(2), 207-216.
- Moulinier, C. (2003). *Parasitologie et mycologie médicales. Éléments de morphologie et de biologie*, 796.
- Mourglia-Ettlin, G., Marqués, J. M., Chabalgoity, J. A., & Dematteis, S. (2011). Early peritoneal immune response during *Echinococcus granulosus* establishment displays a biphasic behavior. *PLoS neglected tropical diseases*, 5(8), e1293

- Nakayama, T., & Yamashita, M. (2010, October). The TCR-mediated signaling pathways that control the direction of helper T cell differentiation. In *Seminars in immunology* (Vol. 22, No. 5, pp. 303-309). Academic Press.
- Nunnari, G., Pinzone, M. R., Gruttadauria, S., Celesia, B. M., Madeddu, G., Malaguarnera, G., ... & Cacopardo, B. (2012). Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(13), 1448.
- Odev K., Paksoy Y., Arslan A., Aygun E., Sahin M., (2005). MANUEL TERRESTRE DE L'OIE. Echinococcose/hydatidose. Chapitre 2.2.3. , p1-9
- Ortona, E., Margutti, P., Delunardo, F., Riganò, R., Profumo, E., Buttari, B., ... & Siracusano, A. (2004). Recombinant antigens of *Echinococcus granulosus* recognized by IgE and IgG4 of sera from patients with cystic echinococcosis. *Parassitologia*, 46(4), 435.
- Ortona, E., Margutti, P., Delunardo, F., Vaccari, S., Rigano, R., Profumo, E., ... & Siracusano, A. (2003). Molecular and immunological characterization of the C-terminal region of a new *Echinococcus granulosus* Heat Shock Protein 70. *Parasite immunology*, 25(3), 119-126.
- Ortona, E., Vaccari, S., Margutti, P., Delunardo, F., Rigano, R., Profumo, E., ... & Siracusano, A. (2002). Immunological characterization of *Echinococcus granulosus* cyclophilin, an allergen reactive with IgE and IgG4 from patients with cystic echinococcosis. *Clinical & Experimental Immunology*, 128(1), 124-130.
- Pakala, T., Molina, M., & Wu, G. Y. (2016). Hepatic echinococcal cysts: a review. *Journal of clinical and translational hepatology*, 4(1), 39.
- Pan, W., Zhou, H. J., Shen, Y. J., Wang, Y., Xu, Y. X., Hu, Y., ... & Cao, J. P. (2013). Surveillance on the status of immune cells after *Echinococcus granulosus* protoscoleces infection in Balb/c mice. *PLoS One*, 8(3), e59746.
- Paredes, R., Jimenez, V., Cabrera, G., Iragüen, D., & Galanti, N. (2007). Apoptosis as a possible mechanism of infertility in *Echinococcus granulosus* hydatid cysts. *Journal of cellular biochemistry*, 100(5), 1200-1209.
- Ranasinghe, S. L., Fischer, K., Zhang, W., Gobert, G. N., & McManus, D. P. (2015). Cloning and characterization of two potent Kunitz type protease inhibitors from *Echinococcus granulosus*. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(12), e0004268.
- Rigano, R., Buttari, B., Profumo, E., Ortona, E., Delunardo, F., Margutti, P., ... & Siracusano, A. (2007). *Echinococcus granulosus* antigen B impairs human dendritic cell differentiation and

- polarizes immature dendritic cell maturation towards a Th2 cell response. *Infection and immunity*, 75(4), 1667-1678.
- Rigano, R., Profumo, E., Bruschi, F., Carulli, G., Azzarà, A., Ioppolo, S., ... & Siracusano, A. (2001). Modulation of human immune response by *Echinococcus granulosus* antigen B and its possible role in evading host defenses. *Infection and immunity*, 69(1), 288-296.
- Rogan, M. T., Craig, P. S., Zehyle, E., Masinde, G., Wen, H., & Zhou, P. (1992). In vitro killing of taeniid oncospheres, mediated by human sera from hydatid endemic areas.
- Sadr, S., Charbgoon, A., & Borji, H. (2022). Interactions between innate immunity system and *Echinococcus granulosus*: Permission for vaccine development. *Series of Medical Science*, 3.
- Sarma, J. V., & Ward, P. A. (2011). The complement system. *Cell and tissue research*, 343(1), 227-235.
- Sefiddashti, R. R., Sharafi, S. M., Ebrahimi, S. A., Akhlaghi, L., Moosavi, A., Eskandarian, A., ... & Darani, H. Y. (2017). Antibody response to glycan antigens of hydatid cyst fluid, laminated layer and protoscolex of *Echinococcus granulosus*. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 31, 12.
- Silva-Álvarez, V., Folle, A. M., Ramos, A. L., Kitano, E. S., Iwai, L. K., Corraliza, I., ... & Ferreira, A. M. (2016). *Echinococcus granulosus* Antigen B binds to monocytes and macrophages modulating cell response to inflammation. *Parasites & vectors*, 9, 1-17.
- Siracusano, A., Delunardo, F., Teggi, A., & Ortona, E. (2012). Cystic echinococcosis: aspects of immune response, immunopathogenesis and immune evasion from the human host. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 12(1), 16-23.
- Siracusano, A., Margutti, P., Delunardo, F., Profumo, E., Riganò, R., Buttari, B., ... & Ortona, E. (2008). Molecular cross-talk in host-parasite relationships: the intriguing immunomodulatory role of *Echinococcus* antigen B in cystic echinococcosis. *International journal for parasitology*, 38(12), 1371-1376.
- Siracusano, A., Riganò, R., Ortona, E., Profumo, E., Margutti, P., Buttari, B., ... & Teggi, A. (2008). Immunomodulatory mechanisms during *Echinococcus granulosus* infection. *Experimental parasitology*, 119(4), 483-489
- Siri, A., de Boysson, H., & Boursier, G. (2012). Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4+. *médecine/sciences*, 28(6-7), 646-651.

- Slais, J. et M. Vanek. Tissue reaction of *Echinococcus granulosus* .. 1980 *Folia Parasitol.* 27 : 135-143
- Smyth, J. D., Miller, H. J., & Howkins, A. B. (1967). Further analysis of the factors controlling strobilization, differentiation, and maturation of *Echinococcus granulosus* in vitro. *Experimental Parasitology*, 21(1), 31-41.
- Steinfelder, S., O'Regan, N. L., & Hartmann, S. (2016). Diplomatic assistance: can helminth-modulated macrophages act as treatment for inflammatory disease?. *PLoS pathogens*, 12(4), e1005480.
- Stempin, C. C., Motrán, C. C., Aoki, M. P., Falcón, C. R., Cerbán, F. M., & Cervi, L. (2016). PD-L2 negatively regulates Th1-mediated immunopathology during *Fasciola hepatica* infection. *Oncotarget*, 7(47), 77721.
- Tamarozzi, F., Mariconti, M., Neumayr, A., & Brunetti, E. (2016). The intermediate host immune response in cystic echinococcosis. *Parasite immunology*, 38(3), 170-181.
- Taylor, P., Botto, M., & Walport, M. (1998). The complement system. *Current Biology*, 8(8), R259-R261.
- Thompson R.C.A, Lymber Y, (1995). "Echinococcus and Hydatid Disease". CAB International, Wallingford, Oxon (UK), 477 p
- Thompson, R. C. A. (2017). Biology and systematics of *Echinococcus*. *Advances in parasitology*, 95, 65-109.
- Touil-Boukoffa, C., Bauvois, B., Sancéau, J., Hamrioui, B., & Wietzerbin, J. (1998). Production of nitric oxide (NO) in human hydatidosis: relationship between nitrite production and interferon- γ levels. *Biochimie*, 80(8-9), 739-744.
- Tourne, M., Dupin, C., Mordant, P., Neuville, M., Taillé, C., & Danel, C. (2019, February). Kyste hydatique pulmonaire autochtone. In *Annales de pathologie* (Vol. 39, No. 1, pp. 47-53). Elsevier Masson
- Tuxun T, Ma HZ, Apaer S, Zhang H, Aierken A, Li YP, et al. Expression of Toll-Like Receptors 2 and 4 and Related Cytokines in Patients with Hepatic Cystic and Alveolar Echinococcosis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:632760.
- Valeix N. (2016) .Parasitologie, mycologie: préparation pour le concours de l'internat en pharmacie . Belgique. De Boeck Supérieur. P85.
- Valeix, N. (2019). parasitologie Mycologie. De Boeck Supérieur.

- Veit, P., Bilger, B., Schad, V., Schäfer, J., Frank, W., & Lucius, R. (1995). Influence of environmental factors on the infectivity of *Echinococcus multilocularis* eggs. *Parasitology*, 110(1), 79-86.
- Vilgrain, V. (2001). Lésions kystiques du foie. *Gastroenterol Clin Biol*, 25, 167-77.
- Wang, H., Li, J., Pu, H., Hasan, B., Ma, J., Jones, M. K., ... & Zhang, W. (2014). *Echinococcus granulosus* infection reduces airway inflammation of mice likely through enhancing IL-10 and down-regulation of IL-5 and IL-17A. *Parasites & vectors*, 7, 1-13.
- Wang, Y., Zhou, H., Shen, Y., Wang, Y., Wu, W., Liu, H., ... & Cao, J. (2015). Impairment of dendritic cell function and induction of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells by excretory-secretory products: a potential mechanism of immune evasion adopted by *Echinococcus granulosus*. *BMC immunology*, 16, 1-10.
- Wejih, D., Ramzi, N., Karim, A., & Chadli, D. (2017). Le kyste hydatique du foie. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2017(491), 31-37.
- Wenbao Zhang,¹ Hao Wen,¹ Jun Li,¹ Renyong Lin,¹ et Donald P. McManus². Immunologie et immunodiagnostic de l'échinococcose kystique. ; 2011 . P 04
- Wisniewski, J. A., & Borish, L. (2011, March). Novel cytokines and cytokine-producing T cells in allergic disorders. In *Allergy and Asthma Proceedings* (Vol. 32, No. 2, p. 83). OceanSide Publications.
- Wu, J., Wu, Y. Q., Ricklin, D., Janssen, B. J., Lambris, J. D., & Gros, P. (2009). Structure of complement fragment C3b-factor H and implications for host protection by complement regulators. *Nature immunology*, 10(7), 728-733.
- Xiao, N., Qiu, J., Nakao, M., Li, T., Yang, W., Chen, X., ... & Ito, A. (2006). *Echinococcus shiquicus*, a new species from the Qinghai-Tibet plateau region of China: Discovery and epidemiological implications. *Parasitology international*, 55, S233-S236
- Yang, Y. R., Ellis, M., Sun, T., Li, Z., Liu, X., Vuitton, D. A., ... & McMANUS, D. P. (2006). Unique family clustering of human echinococcosis cases in a Chinese community. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(3), 487-494
- Zait, H., Boulahbel, M., Normand, A. C., Zait, F., Achir, I., Guerchani, M. K., ... & Hamrioui, B. (2014). Étude parasitologique de 78 cas d'échinococcose kystique humaine colligés entre 2005 et 2012 au CHU Mustapha d'Alger. *Pathologie Biologie*, 62(6), 369-376.

- Zhang, D. H., Cohn, L., Ray, P., Bottomly, K., & Ray, A. (1997). Transcription factor GATA-3 is differentially expressed in murine Th1 and Th2 cells and controls Th2-specific expression of the interleukin-5 gene. *Journal of Biological Chemistry*, 272(34), 21597-21603.
- Zhang, H., Tian, M., Qi, W., Wu, J., Zheng, H., Guo, G., ... & Zhang, W. (2021). Bioinformatic comparison of Kunitz protease inhibitors in *Echinococcus granulosus sensu stricto* and *E. multilocularis* and the genes expressed in different developmental stages of *E. granulosus* ss. *BMC genomics*, 22, 1-15.
- Zhang, Q., Ye, J. R., Ma, H. M., Wu, J. J., Jiang, T., & Zheng, H. (2016). Role of immune tolerance in BALB/c mice with anaphylactic shock after *Echinococcus granulosus* infection. *Immunologic research*, 64, 233-241.
- 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., Wen, H., Li, J., Lin, R., & McManus, D. P. (2012). Immunology and immunodiagnosis of cystic echinococcosis: an update. *Journal of Immunology Research*, 2012.
- Zhang, W., You, H., Zhang, Z., Turson, G., Hasyet, A., & McManus, D. P. (2001). Further studies on an intermediate host murine model showing that a primary *Echinococcus granulosus* infection is protective against subsequent oncospherical challenge. *Parasitology International*, 50(4), 279-283.
- Zheng, Y. (2013). Strategies of *Echinococcus* species responses to immune attacks: implications for therapeutic tool development. *International Immunopharmacology*, 17(3), 495-501.
- Zinebi ahmed. (1999). Kyste hydatique du foie à Oujda (à propos de 193 cas) Thèse de médecine n°87, rabat. (12).
- Zygmunt, B., & Veldhoen, M. (2011). T helper cell differentiation: more than just cytokines. *Advances in immunology*, 109, 159-196.