

RAPPORT ANNUEL

D'ACTIVITE 2025

Année d'exercice 2024

CNR Echinococcoses

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	CHU de Besançon	Pr Laurence MILLON

Résumé analytique.....	4
Faits marquants.....	4
Executive summary.....	5
Highlights.....	5
1. Missions et organisation du CNR.....	6
Organigramme	6
Mission et Organisation.....	8
Démarche Qualité	8
2. Activités d'expertise	9
2.1 Evolution des techniques	9
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses.....	10
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	11
2.4 Collections de matériel biologique.....	12
2.5 Activités d'expertises.....	12
2.6 Activités de séquençage	16
2.7 Partage de séquences produites par les CNR	17
3. Activités de surveillance	18
3.1 Description du réseau de partenaires	18
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections.....	22
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	27
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	27
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance.....	29
4. Alertes	31
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	32
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	32
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires.....	37
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)	37
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR	39
6.1 Activités de recherche en cours en 2024, ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	39
6.2 Liste des publications et communications en 2024, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR.....	43
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux.....	46
8. Programme d'activité pour les années suivantes.....	49
1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR	56
1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés.....	56
1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	60
1.3 Locaux et équipements	63
1.4 Collections de matériel biologique.....	65
1.5 Démarche qualité du laboratoire	66
2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR.....	68
2.1 Liste des techniques de référence	68
2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR	69
3. Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques).....	72

4. Annexe 4 : Recensement des collections de matériels biologiques (non destinées à être rendues publiques)	73
5. Autres annexes	74
4.1 Règles de publication des études utilisant les données du registre FrancEchino (EA) et de la base OFREKYS (EK)	74
4.2 Ordre du jour de la réunion annuelle du CNR Echinococcoses du 27/06/2024	76
4.3 Contrat de prestation CNR Echinococcoses – LBM du CHU	77
4.4 Contrat de prestation CNR Echinococcoses – Tumorotheque Régionale de Franche-Comté	79
4.5 Contrat de prestation CNR Echinococcoses – LBMR STP Albendazole	80
4.6 Ordre du jour du 2 ^{ème} Colloque « Echinococcose Kystique – Méditerranée » du 06/12/2024	82
4.7 Flyer « Vous êtes propriétaire d'un chien ? »	84
4.8 Flyer « Attention au Taenia du renard ! »	85
4.9 Flyer « L'échinococcose kystique. Une maladie parasitaire rare en France »	86
4.10 Affiche d'information sur la prévention de l'échinococcose alvéolaire	87
4.11 Affiche Echino Café Info – 12 Octobre 2024	88
4.12 Déclaration CNIL – CNREA	89
4.13 Mise en conformité RGPD	90
4.14 Correspondants du réseau FrancEchino	91
4.15 CleanWeb FrancEchino	92
4.16 Correspondants de l'observatoire OFREKYS	94
4.17 CleanWeb OFREKYS	96
4.18 Organigramme du CNR	98

Résumé analytique

Faits marquants

La surveillance de l'échinococcose alvéolaire (EA) est menée en collaboration avec les praticiens du réseau FrancEchino (44 médecins et biologistes, dont 24 nouveaux partenaires ayant rejoint le réseau en 2024). En 2024, **35 nouveaux cas d'EA** et 23 cas diagnostiqués antérieurement ont été recensés, portant à 1081 le nombre total de cas enregistrés depuis 1982.

La surveillance de l'échinococcose kystique (EK) est menée avec le réseau OFREKYS (Observatoire Français de l'Echinococcose Kystique) qui compte 175 médecins et biologistes, de plus de 70 centres, qui ont signalé au moins un cas d'EK depuis 2017. En 2024, **33 nouveaux cas d'EK** ont été recensés, portant à 168 le nombre total de cas d'EK enregistrés depuis 2016 (dont 11 cas autochtones).

Concernant l'expertise biologique, 118 diagnostics moléculaires, 820 sérologies échinococcoses, 977 dosages d'albendazole et 75 dosages de mébendazole ont été réalisés en 2024.

L'équipe a poursuivi l'évaluation de nouveaux biomarqueurs pour le suivi thérapeutique de l'EA et de l'EK, et le développement de nouvelles techniques moléculaires (PCR quantitative sur prélèvement sanguin, génotypage par analyse du mitogénome).

L'activité d'expertise clinique et de conseil comprend l'organisation de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). En 2024, 219 dossiers ont été discutés au cours de 46 RCP (EA (45%), EK (46%), autres (9%) ; 75% extérieurs).

Nous avons restructuré le site WEB, et mené plusieurs **actions à destination du Grand Public** avec l'Association pour l'Information et la Recherche sur l'Echinococcose Alvéolaire (AIREA).

Plusieurs projets de recherche (outil diagnostic, génotypage NGS, études cliniques et environnementales) ont été menés avec nos partenaires historiques (LNR *Echinococcus*, Université de Berne, HUG Genève). Des nouveaux projets permettent de développer de nouvelles collaborations (Université d'Alger, CHU de Liège et d'Ulm).

Au total, **5 publications internationales, 3 publications nationales, 5 communications ainsi que 7 conférences sur invitation** ont été réalisées en 2024.

Executive summary

Highlights

Surveillance for alveolar echinococcosis (AE) is carried out in collaboration with practitioners from the FrancEchino network (44 physicians and biologists from 24 centers in France, including 24 new partners joining the network in 2024). In 2024, **35 new cases of EA** and 23 previously diagnosed cases were recorded, bringing the **total number cases recorded since 1982 to 1081**.

Surveillance for cystic echinococcosis (CE) is carried out by the OFREKYS network (Observatoire Français de l'Echinococcose Kystique), which includes 175 physicians and biologists, from over 70 centers, who have reported at least one case of CE since 2017. In 2024, **33 new cases of CE** were recorded, bringing the total number of cases recorded since 2016 to 168 (including 11 autochthonous cases).

For biological expertise, 118 molecular diagnoses, 820 echinococcosis serologies, 977 albendazole dosages and 75 mebendazole dosages were carried out in 2024. The team has also evaluated new biomarkers for therapeutic monitoring of EA and EK, and developed new techniques (quantitative PCR on blood sample, genotyping by mitogenome analysis).

Our clinical expertise and advisory activities include the organization of multidisciplinary meetings (Réunions de Concertation Pluridisciplinaire). In 2024, 219 cases were discussed at 46 « RCP » (AE (45%), CE (46%), others (9%); 75% external).

We have restructured our website, and carried out a number of initiatives aimed at the general public in partnership with the Association pour l'Information et la Recherche sur l'Echinococcose Alvéolaire (AIREA).

Several research projects (diagnostic tools, environmental and clinical studies) were carried out with our long-standing partners (LNR *Echinococcus*, University of Bern, HUG Geneva). New projects allow us to develop new collaborations (University of Algiers, CHU of Liège and Ulm).

A total of **5 international publications, 3 national publications, 5 communications and 7 invited conferences** were produced in 2024.

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme

Le Comité de Pilotage du CNR Echinococcoses (CNR-E) a été modifié en 2024. Le Dr Delphine Weil-Verhoeven a quitté le Comité de Pilotage et le Dr Celia Turco (Chirurgienne référente pour les RCP Echinococcoses) a intégré le Comité de Pilotage en tant que membre invité. Le nouvel organigramme (**Figure n°1**) est donc le suivant :

Responsable scientifique : Millon Laurence, PU-PH Parasitologie, CHU Besançon

Responsable scientifique adjointe : Bellanger-Clerget Anne-Pauline, MCU-PH Parasitologie, CHU Besançon

Surveillance épidémiologique

Barrera Coralie, Ingénieure de Recherche, PhD, Registre OFREKYS, CHU Besançon

Demonmerot Florent, Ingénieur, Data manager, Registre FrancEchino, EurEchinoDatabase, et OFREKYS, CHU Besançon

Expertise biologique

Knapp Jenny, Ingénieure de Recherche, PhD, Parasitologie, CHU Besançon

Montange Damien, PH, Pharmacologie, CHU Besançon

Scherer Emeline, PH, Parasitologie, CHU Besançon

Expertise clinique & Réunion de Concertation Pluridisciplinaire EA

Richou Carine, PH, Hépatologie, CHU Besançon, coordinatrice RCP échinococcoses alvéolaires

Bresson-Hadni Solange, PU honoraire Hépatologie, PH attachée au CNR-E, CHU Besançon

Expertise clinique & Réunion de Concertation Pluridisciplinaire EK

Tissot Noémie, PH, Maladies infectieuses et tropicales, CHU Besançon, coordinatrice RCP échinococcoses kystiques

Bresson-Hadni Solange, PU honoraire Hépatologie, PH attachée au CNR-E, CHU Besançon, Co-coordinatrice RCP échinococcoses kystiques et coordinatrice observatoire OFREKYS

Chirouze Catherine, PU-PH, Maladies infectieuses et tropicales, CHU Besançon

Membres Invités

Louis Bohard, CCA, Maladies infectieuses et tropicales, CHU Besançon ; thèse de doctorat en cours sur l'EK

Paul Calame, PU-PH, Radiologie, CHU Besançon,

Celia Turco, MCU-PH, Chirurgie Digestive, CHU Besançon

Secrétaire & Organisation des RCP Echinococcoses

Dugois Jennifer

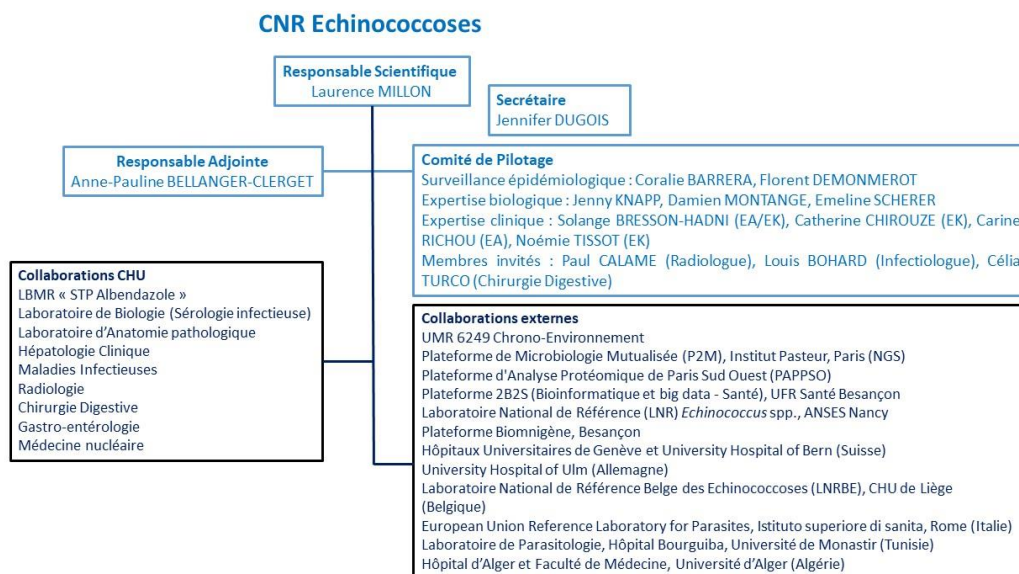


Figure n°1 : Organigramme du CNR Echinococcoses

Le Comité Scientifique (CS) du CNR Echinococcoses a été modifié en 2024. Il est constitué désormais des 14 membres du Comité de Pilotage et de 10 membres extérieurs incluant 8 experts internationaux de l'EA ou l'EK (Figure n°2). Le Comité Consultatif (CC) est constitué de cliniciens et de biologistes particulièrement impliqués dans la prise en charge des échinococcoses. Il n'y a pas eu de changement dans sa composition en 2024 (Figure n°2).

L'ensemble de l'organisation actuelle du CNR-E est détaillée dans l'Annexe 1.

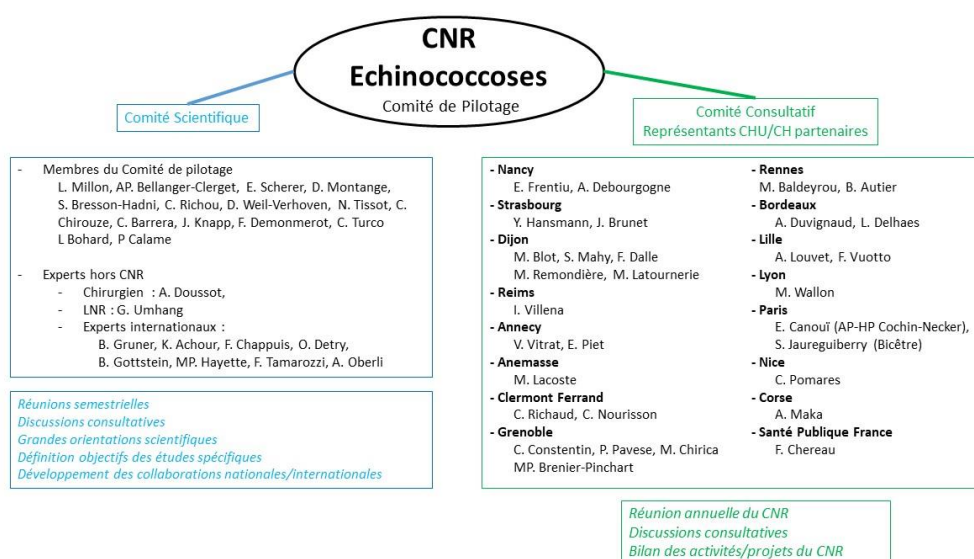


Figure n°2 : Organigramme du Comité Scientifique et du Comité Consultatif du CNR Echinococcoses

Mission et Organisation

Le Comité de Pilotage s'est réuni une fois par trimestre en 2024. Les points de discussion et les prises de décision collective ont concerné notamment : la mise à jour de l'organisation et des contenus du site Internet ; l'ajout d'items dans les bases EA et EK pour le suivi des patients, ainsi que la restructuration des fiches de recueil dans le système de recueil Clean Web ; la participation du CNR-E à l'organisation des RCP ; la mise à jour de la liste des membres du Comité Scientifique et du Comité Consultatif ; la programmation de la 1^{ère} réunion du Comité Scientifique ; la préparation d'action de prévention « Grand Public » en collaboration avec l'association de patients AIREA.

La réunion annuelle du Comité Scientifique a eu lieu 18 mars 2024 en visioconférence. Sept présentations concernant des études épidémiologiques ou travaux de recherche en lien avec les missions du CNR-E ont été présentées. Les listes des membres des Comités Scientifique et Consultatif ont été présentées également, ainsi que les règles concernant la publication issue des registres de surveillance et des collections biologiques. Lors de la seconde réunion qui a eu lieu le 20 mars 2025, ces règles de publications ont été validées par le CS (**Annexe 4.1**).

La réunion annuelle du CNR-E a eu lieu le 27 juin 2024, elle a permis de présenter l'ensemble des activités du CNR-E aux membres du Comité Consultatif. La transmission en visioconférence a permis de donner accès aux présentations à l'ensemble des parasitologues intéressés par l'échinococcose (diffusion du lien de visioconférence par Réseau professionnel ANOFEL et SFP) (**Annexe 4.2**).

Démarche Qualité

Les démarches pour l'accréditation COFRAC de la PCR *Echinococcus* spp. ont été menées depuis 2021, et une visite COFRAC a eu lieu pour cette analyse le 1^{er} décembre 2023. L'évaluation a porté sur la validation de méthode de portée B « ECHINOCOCCOSES ALVEOLAIRE ET KYSTIQUE PAR PCR », organisée en deux sous-processus, concernant la technique de PCR réalisée en point final et le séquençage. Cette extension concernait la portée suivante : BM PM04 - Recherche et identification et/ou quantification d'acides nucléiques parasitaires, évaluation d'extension N°372BBC. L'accréditation à la suite de cette visite a été notifiée en avril 2024 (attestation d'accréditation N° 8-3294 rév.16).

En l'absence d'évaluation externe de la qualité (EEQ) commercialisée, une démarche de Contrôle Inter Laboratoire (CIL) a été mise en place en 2022 avec échange de matériel parasitaire (nombre échantillons transmis = nombre échantillons reçus = 4) pour un essai avec le Laboratoire National de Référence (LNR) pour l'échinococcose alvéolaire, Département de Microbiologie Clinique, CHU de Liège (Belgique) et a été reconduit en août 2024, dans les mêmes conditions. Un autre CIL a été démarré en février 2024 avec le CHU de Strasbourg, avec envoi d'échantillons d'ADN vers Strasbourg.

2. Activités d'expertise

2.1 Evolution des techniques

- **Biomarqueurs de suivi post chirurgical de l'EK**

Des nouveaux biomarqueurs issus d'*E. granulosus* pour le suivi post-opératoire des patients atteints d'EK ont été développés en 2022 et évalués pour le suivi post opératoire d'une série pédiatrique d'EK (Ben Salah, Journal of Infection, 2022). Une seconde étude, initiée en novembre 2022 grâce à une collaboration avec le service de chirurgie thoracique du Centre Hospitalier Universitaire d'Alger, est en cours. L'objectif est d'évaluer l'intérêt des antigènes cytoplasmic malate dehydrogenase (Eg-MDH) et citrate synthase (Eg-CS) pour le suivi post chirurgical de patients adultes atteints d'EK pulmonaire (cf. **section 6.1**). Afin de permettre le transfert de cette technique de recherche vers une prestation d'expertise au sein du CNR-E, des anticorps polyclonaux spécifiques des protéines recombinantes Eg-MDH et Eg-CS ont été produits en 2024 par inoculation au lapin. Après différents tests de paramétrage, les deux gammes étalons (pour Eg-MDH et Eg-CS) s'échelonnent de 5UA (correspondant à une dilution du sérum de lapin immunisé au 1/20 000^{ème}) à 0,16UA (correspondant à une dilution du sérum de lapin immunisé au 1/640 000^{ème}). Le coefficient de la pente de la droite sera utilisé pour convertir les DO obtenues pour les échantillons de patients en UA, permettant une quantification standardisée (**Figure n°3**).

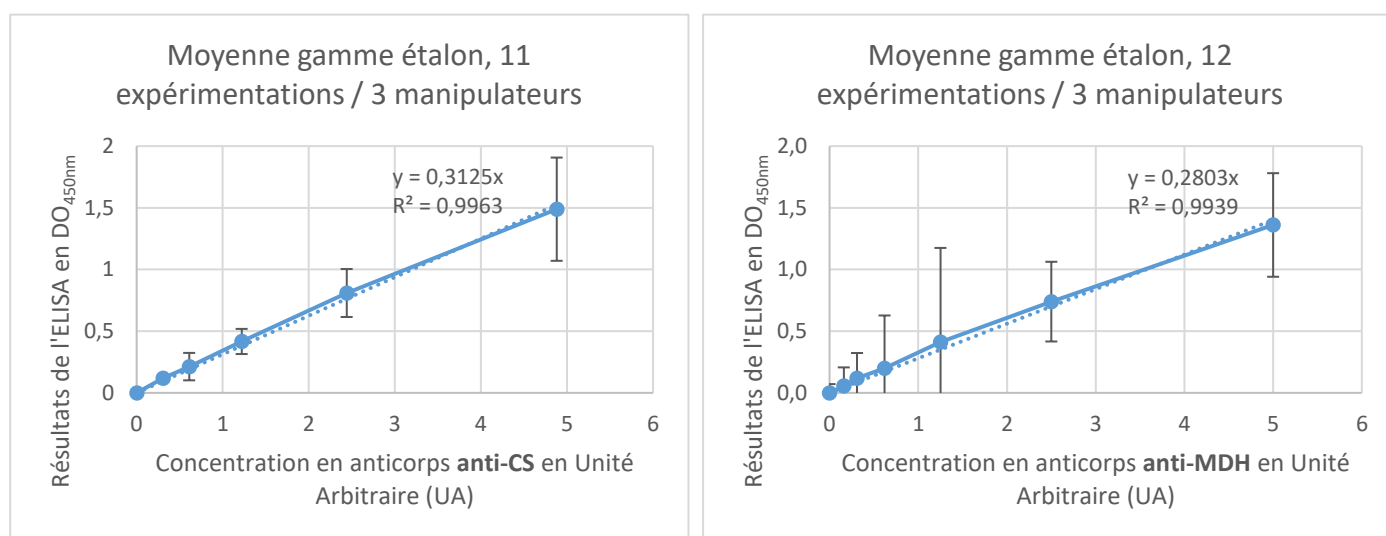


Figure n°3 : Gamme étalon pour la standardisation des tests ELISA Eg-MDH et Eg-CS

- **Technique PCR quantitative multiplex pour le diagnostic des échinococcoses**

Une technique de PCR quantitative (qPCR) multiplex *Echinococcus* a été mise au point pour le diagnostic d'espèce des parasites *Echinococcus* rencontrés en France : *E. multilocularis*, *E. granulosus* sensu stricto, *E. canadensis*, *E. ortleppi* et un diagnostic différentiel pour *Taenia solium*. Cette technique permet la détection d'ADN spécifique avec une réduction du risque de contamination et du temps technique (Knapp et al., Parasite 2023). La qPCR multiplex *Echinococcus* est désormais réalisée systématiquement sur tous les prélèvements tissulaires adressés au CNR-E pour diagnostic moléculaire, en complément des PCR conventionnelles et du séquençage Sanger. Elle a été testée sur l'ensemble des extraits d'ADN de tissus parasitaires d'EA et d'EK reçus au laboratoire en 2024 (22 prélèvements EA, 16 EK).

La qPCR multiplex *Echinococcus* est en cours d'optimisation pour la détection d'ADN circulant à partir de prélèvements sanguins (plasma/sérum) dans le cadre d'un protocole de recherche financé par le CHU de Besançon (Appel à Projet Interne CHU Besançon – HIS QPCR Echino) (cf. **section 6.1**).

- **Génotypage d'*E. multilocularis* par analyse NGS du mitogénome**

Le travail réalisé au cours du stage de Master de Perrine Duquet (Master Biodiversité, Ecologie, Evolution, Université Lyon 1 ; encadrement : Dr Jenny Knapp) a permis de mettre en place en routine l'analyse du mitogénome d'*E. multilocularis* (technique précédemment développée par l'équipe du CNR-E, mais réalisée uniquement dans le laboratoire de recherche). Vingt-sept prélèvements de patients, non FFPE, reçus au CNR-E en 2023-2024 pour diagnostic moléculaire, ont pu être analysés par cette nouvelle technique.

- **Génotypage d'*E. granulosus* : screening par séquençage Sanger avant analyse NGS du mitogénome**

Le génotypage des spécimens d'*E. granulosus* est habituellement réalisé à partir de l'amplification et du séquençage de quelques gènes mitochondriaux. Cette technique de routine permet de connaître l'espèce responsable des lésions d'échinococcoses, mais ne permet pas la caractérisation des sous-espèces ou haplotypes d'importance épidémiologique. Deux PCR ciblant les gènes nad5 et nad2 ont été testées pour améliorer le génotypage. Le gène nad5 permet de distinguer les sous-espèces d'*E. granulosus* s.s. G1 et G3 (Kinkar et al., 2018), alors que nad2 permet de distinguer les sous-espèces d'*E. intermedium* G6 et G7 (Laurimae et al., 2019). Par la suite, la nouvelle approche NGS, basée sur le séquençage du génome mitochondrial complet (cf. **section 6.1**), sera réalisée sur toutes les souches issues de lésions EK, après un screening par séquençage nad5 et nad2.

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

- **PCR quantitative sur lingettes électrostatiques pour la recherche du parasite *E. granulosus* sur le pelage des chiens**

Une nouvelle approche a été développée pour la détection du parasite *E. granulosus* chez le chien. Ce protocole consiste à frotter le pelage du chien avec une lingette électrostatique et récupérer les éventuels œufs du parasite présents sur la lingette par rinçage, extraire l'ADN et rechercher l'ADN spécifique du parasite *E. granulosus* par PCR quantitative. Des mises au point techniques réalisées en 2024, avec des lingettes imprégnées par un nombre d'œufs de parasite calibré (1, 3, 5, 10 œufs), ont montré qu'à partir de 3 œufs, la qPCR permet de détecter la présence du parasite (Cq = 33 cycles, cible de 84 pb sur le gène CytB). Dans le cadre d'une enquête de terrain menée en 2024 dans les Hautes-Alpes (cf. **section 7**), 24 chiens ont été prélevés et tous sont négatifs en qPCR. Ces résultats ont été confirmés par les analyses qPCR réalisées au LNR *Echinococcus* spp., Anses Malzéville (LNR-E), sur les déjections des mêmes chiens, qui sont négatives également.

- **Évaluation d'un kit ELISA *Echinococcus sp.* sur échantillons coprologiques**

Dans le cadre d'une collaboration avec l'Hôpital d'Urumqi (Xinjiang, Chine), une délégation chinoise a été accueillie au CHU de Besançon en octobre 2024 pour une collaboration sur un projet de développement d'un kit ELISA pour la détection d'*Echinococcus sp.* sur échantillons coprologiques. Dans un premier temps, la spécificité du test a été évaluée sur des échantillons coprologiques de renards positifs (n=13) et négatifs (n=31) en qPCR *E. multilocularis* (échantillons MoniZoo). Au total 6 échantillons ont été trouvés positifs dans les 2 techniques, 7 négatifs dans les 2 techniques. En revanche, 31 échantillons présentaient des résultats non-concordants (**Tableau n°1**), probablement liés à la détection par le kit ELISA d'autres parasites digestifs du renard (réactions croisées). Cependant, le test peut être employé pour le screening, et doit être complété par un test de confirmation moléculaire, comme la qPCR multiplex développée au CNR-E (Knapp et al., 2023). Le chien étant le principal hôte définitif d'*E. multilocularis* en Chine, cette stratégie pourrait être utilisée pour le screening de masse précédant les campagnes de vermifugation dans ce pays.

		Copro Em qPCR	
		(+)	(-)
CoproElisa Eg	(+)	6	24
	(-)	7	7

Tableau n°1 : Comparaison des résultats de qPCR *Echinococcus (Emrrn)* et copro ELISA Eg sur copro-échantillons de renards, chiens et chats

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

- **Biomarqueurs de suivi de l'EK**

Nous avons accueilli une stagiaire algérienne (Mme Rania Sihem Boussa), doctorante dans le laboratoire de Biologie cellulaire et moléculaire, Equipe « Cytokines and NOsynthase Immunité et pathogénie », Faculté des Sciences Biologiques, Université Houari Boumediene, pour un stage de 3 mois de septembre à novembre 2024. Dans le cadre de ce stage, elle a participé aux expérimentations (fabrication d'antigènes recombinants Eg-MDH et Eg-CS, test ELISA) concernant l'évaluation des biomarqueurs de suivi de l'EK sur la cohorte de patients EK opérés à l'hôpital d'Alger (cf. **section 6.1**). Après publication des résultats de cette étude (échéance attendue : fin 2025), il est convenu qu'un lot de protéines recombinantes soit transféré pour la mise en place du test ELISA dans le laboratoire qui assure les examens biologiques pour les patients opérés pour EK à l'hôpital d'Alger.

- **Génotypage d'*E. granulosus***

La technique de PCR en point finale suivie du séquençage a été appliquée pour identifier les espèces d'*E. granulosus* sensu lato responsable de l'échinococcose kystique chez 30 patients algériens (CHU d'Alger). Ce transfert technologique a été réalisé lors du stage de Mme Rania Sihem Boussa au sein du CNR Echinococcoses de septembre à novembre 2024 (cf. **section 6.1**).

- **Diagnostic moléculaire par qPCR multiplex *Echinococcus***

Nous avons été contactés en 2024 par le Dr Analisa Roveta (Department of Integrated Research, and Innovation Activities (DAIRI), University Hospital Alessandria, Piedmont, Italy) pour le développement de collaboration dans différents domaines de la prise en charge des échinococcoses. Les services de Maladies infectieuses, Chirurgie thoracique et Biologie/Recherche de cet hôpital développent actuellement une expertise sur l'échinococcose kystique. La collaboration engagée en 2024 s'est concrétisée par la signature d'une convention entre CNR-E, CHU Besançon et le DAIRI, Hôpital Alessandria en décembre 2024, ainsi que par le transfert début 2025 de nos modes opératoires concernant la technique de qPCR multiplex *Echinococcus* vers le laboratoire de Microbiologie de l'hôpital d'Alessandria.

2.4 Collections de matériel biologique

Cf. Annexe 4 figurant dans un document PDF distinct du rapport annuel d'activité.

2.5 Activités d'expertises

En 2024

118 diagnostics moléculaires (pièces opératoires, biopsies, liquides, FFPE).

20 lésions EA, 21 lésions EK génotypé par analyse NGS du mitogénome.

821 sérologies Echinococcose (55% pour suivi sérologique).

977 dosages plasmatiques de l'albendazole sulfoxyde pour 319 patients.

75 dosages plasmatiques du mébendazole pour 24 patients.

- **Diagnostic moléculaire**

En 2024, 118 échantillons ont été adressés au CNR-E pour diagnostic moléculaire (ECPCR) (**Tableau n°2**). Trois techniques PCR sont réalisées pour chaque demande, avec confirmation de l'espèce par séquençage Sanger systématique. Le nombre d'échantillons reçus pour cet examen a triplé entre 2017 et 2024.

Année	Echinococcose alvéolaire	Echinococcose kystique	Négatif	Total
2017	16	11	14	41
2018	22	12	31	65
2019	6	12	23	41
2020	13	8	24	45
2021	20	14	30	64
2022	18	10	36	64
2023	32	33	66	131
2024	22	16	80	118

Tableau n°2 : Prélèvements parvenus au CNR Echinococcoses pour expertise de biologie moléculaire et résultat du diagnostic PCR 2017-2024

La nature des prélèvements parvenants au CNR-E est de 4 ordres : tissus (pièce opératoire, biopsie fine), liquides (ponction épanchement, liquide hydatique), blocs paraffinés (FFPE) et ADN extrait par un autre laboratoire. La majorité des échantillons reçus en 2024 étaient des tissus frais et des blocs FFPE. Depuis 2017, 265 prélèvements positifs pour la PCR *Echinococcus* ont permis une identification de l'espèce, puis un génotypage (**Tableau n°3**).

Pathologie/année	ADN	FFPE	Liquide	Tissu	Total
EA 2017	4	4	1	7	16
EK 2017	5	0	1	5	11
EA 2018	1	3	2	16	22
EK 2018	0	3	4	5	12
EA 2019	0	0	3	3	6
EK 2019	1	1	3	7	12
EA 2020	1	4	3	5	13
EK 2020	0	0	3	5	8
EA 2021	0	4	1	15	20
EK 2021	1	4	1	8	14
EA 2022	0	3	0	15	18
EK 2022	0	2	1	7	10
EA 2023	2	10	3	17	32
EK 2023	0	0	11	22	33
EA 2024	2	9	3	8	22
EK 2024	0	3	5	8	16
Total					265

Tableau n°3 : Nature des prélèvements positifs par diagnostic moléculaire 2017-2024

En 2024, les échantillons provenaient de 36 centres hospitaliers français et 3 autres structures. Les CHU de Besançon, Lille, l'APHP et les Hospices Civils de Lyon sont à l'origine de 34% des demandes d'examens ECPCR (**Figure n°4**).

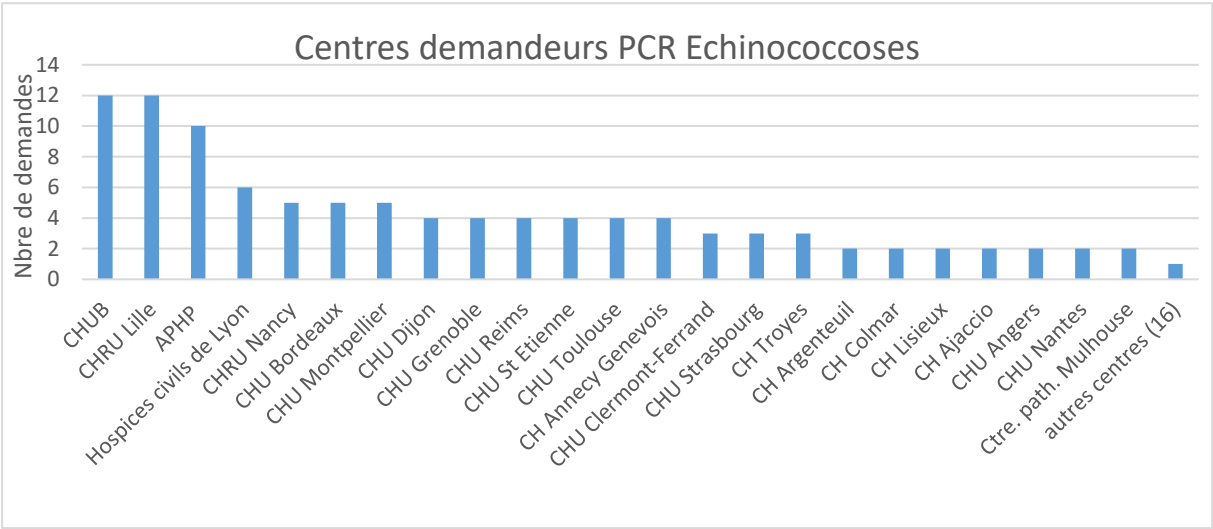


Figure n°4 : Provenance des demandes d'examen ECPCR en 2024

Le délai médian est de 18 jours entre la réception des échantillons et la validation biologique.

Il n'y a pas eu d'échanges de matériel biologique en 2024 avec d'autres laboratoires (en dehors des échantillons préparés pour le contrôle interlaboratoire organisé avec le LNR Echinococcose alvéolaire de Belgique et les hôpitaux de Strasbourg).

- **Diagnostic sérologique**

Près de 820 sérologies échinococcoses ont été réalisées en 2024 pour 568 patients, incluant 55% (452/821) de suivis sérologiques correspondant à 230 patients. 75% (616/821) des demandes d'examens proviennent de centres extérieurs (114 centres en 2024) (**Tableau n°4**).

Le test ELISA Em18 (Bordier, Crissier, Suisse) a été mis à disposition sur la plateforme de sérologie infectieuse du LBM à partir de juin 2018 (date Accréditation COFRAC) et il est désormais réalisé très largement (516 tests ELISA Em18 réalisés en 2024).

L'activité est stable avec une légère augmentation, d'années en années, des sérologies de suivi.

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Nombre total de sérologies réalisées	691	651	744	799	844	821
Dont Sérologies de suivi	348	280	363	378	431	452
Avec WB	159	196	162	201	219	177
Avec Em18	349	286	387	437	493	516
Nombre de patients (sérologies)	486	494	529	563	602	568
Nombre de centres demandeurs	85	62	92	115	108	114

Tableau n°4 : Nombre et types d'examens sérologiques réalisés par année

Le délai entre la création de la demande et la validation biologique reste inférieur à 4 jours en moyenne en 2024.

Le délai de rendu est conforme au délai de mise à disposition annoncé, qui est de 2 semaines.

- **Suivi thérapeutique pharmacologique**

Le LBMR « Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'albendazole » du CHU de Besançon assure le dosage de l'albendazole et du mébendazole (**Annexe 4.5**). En 2024, le LBMR a rendu 977 résultats de dosage d'albendazole sulfoxyde dans le plasma, concernant une file active de 319 patients. Concernant le dosage du mébendazole dans le plasma, le LBMR « Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'albendazole » du CHU de Besançon a rendu 75 résultats pour 24 patients.

Les demandes proviennent de toute la France : pour 2024, nous avons réceptionné des demandes provenant de Centres Hospitaliers Universitaires, de Centres Hospitaliers et de Laboratoire d'Analyses Médicales de 56 départements (55 en France métropolitaine ainsi que la Réunion). Pour mémoire, en 2023, nous avons réceptionné des demandes provenant de 53 départements de France Métropolitaine (**Figure n°5**).

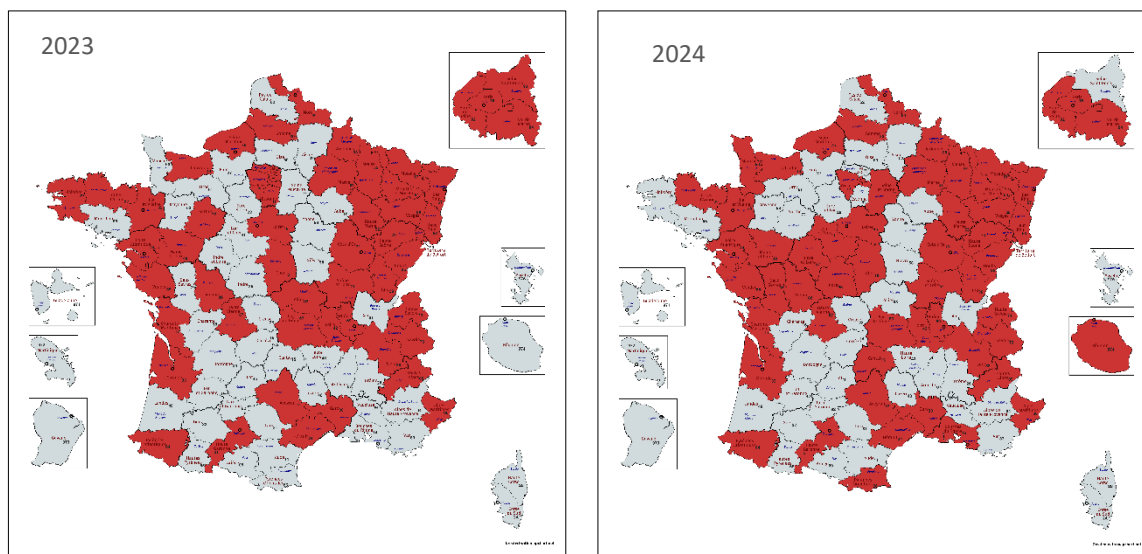


Figure n°5 : Provenance des demandes de dosages d'albendazole sulfoxyde et de mébendazole en 2023 et 2024. En rouge, les départements d'origine des demandes de dosages d'albendazole sulfoxyde et de mébendazole, en 2023 (carte de gauche) et en 2024 (carte de droite).

Dans le cadre du Suivi Thérapeutique Pharmacologique des patients traités par albendazole ou par mébendazole, chaque résultat de dosage est analysé et commenté par un pharmacologue biologiste afin de :

1. Contextualiser le résultat en fonction des paramètres clinico-biologiques connus.
2. Répondre au plus juste à la demande exprimée par le clinicien lors de la prescription du dosage (surveillance de routine, contrôle de l'observance, confirmation d'un éventuel surdosage, contrôle d'une modification de la posologie, etc.).
3. Conseiller des adaptations de posologie si besoin et des modifications de prise en charge, si besoin.
4. Conseiller de réaliser de nouveaux dosages si besoin.

De plus, lors des situations les plus délicates identifiées par le pharmacologue biologiste, un dialogue direct avec le clinicien est établi, par téléphone ou courriel, et le suivi de ces cas est assuré dans le temps. Depuis fin 2024, les résultats définis comme critiques (concentrations en albendazole sulfoxyde $< 0.65 \mu\text{mol/L}$ ou $> 5.00 \mu\text{mol/L}$) sont systématiquement communiqués au clinicien, par téléphone ou courriel.

Les délais de rendu des résultats sont décrits dans le tableau (**Tableau n°5**). Nous avons calculé deux délais : le délai « Date de prélèvement – validation biologique » (« PVT-VB ») et le délai « Date de réception de la demande au laboratoire – validation biologique » (« REC-VB »). Dans la majorité des dossiers pour lesquels un numéro de télécopieur qualifié ou une adresse courriel sécurisée type mssanté sont connus, la communication du compte rendu d'analyse est automatique dès la validation biologique.

Délais	Médiane
PVT-VB	6J / 1H / 58MIN
REC-VB	2J / 18H / 10MIN

Tableau n°5 : Délais de rendus des résultats d'albendazole sulfoxyde et de mébendazole par le LBMN en 2024. « PVT-VB » : délai entre le prélèvement et la validation biologique ; « REC-VB » : délai entre la réception de la demande au laboratoire et la validation biologique. Les délais sont exprimés en jours/heures/minutes.

2.6 Activités de séquençage

Le séquençage pour l'identification des espèces parasites repose sur deux techniques : Sanger (routine), NGS Illumina (Epidémiologie-Phylogénie).

En 2024, sur les demandes de PCR Echinococcose de 2024 et antérieures :

- Séquençage Sanger : 22 lésions d'échinococcose alvéolaire, 16 lésions d'échinococcose kystique et 1 lésion d'échinococcose polykystique.
- Séquençage NGS : 27 lésions d'échinococcose alvéolaire, 21 lésions d'échinococcose kystique (19 *E. granulosus* s.s. G1 et 2 *E. g.* s.s. G3).

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
☐ NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
× OUI	Plateforme P2M Pasteur, Paris
	Plateforme P2M Pasteur, Paris

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
☐ NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
× OUI	Plateforme 2B2S, Université de Franche-Comté
	Outils open sources (Sickle-trim, Fast-QC, BWA-MEM, Freebayes, Bcftools, MAFFT, PopArt, SeaView)

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?	
☐ NON	Si NON, est-ce prévu ? A quelle échéance ?
× OUI	Le séquençage Sanger est utilisé de manière systématique pour identifier l'espèce impliquée dans la lésion d'échinococcose chez le patient. Le séquençage Illumina est utilisé à des fins épidémiologiques, pour le génotypage des souches d' <i>E. multilocularis</i> et d' <i>E. granulosus</i> .

Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrivez ci-dessous les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et précisez si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquez alors lesquelles)

Tous les échantillons issus des demandes d'examen sont séquencés par la méthode Sanger. Des alignements de séquences fasta sont réalisés (ClustalW), ainsi qu'une comparaison dans la base de données GenBank pour tous ces échantillons.

Les séquences NGS sont analysées pour leurs relations phylogénétiques en réalisant des réseaux d'haplotypes (IQ-TREE v1.5.5). Pour *E. multilocularis*, ces analyses NGS sont réalisées en complément des analyses de microsatellite EmsB

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :

Sans objet

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

- Séquençage Sanger : 22 lésions d'EA, 16 lésions d'EK et 1 lésion d'échinococcose polykystique (en 2024)
- Séquençage NGS : 21 lésions d'EK en 2024, 27 lésions EA

En 2024, une étude de 113 échantillons, dont 57 patients EA opérés entre 1985 et 2022 et reposant sur l'analyse des données de séquençage NGS du parasite *E. multilocularis* a été publiée dans International Journal for Parasitology (Lallemand et al., Int Parastitol 2024).

Pas de sélection. Le séquençage NGS (Illumina) sur le mitogénome des 2 parasites (*E. multilocularis* et *E. granulosus*) est réalisé pour tous les prélèvements adressés au CNR lorsque cela est possible (tissus congelés non inclus en paraffine). Il a pour but la surveillance des haplotypes circulant en France pour *E. multilocularis*. Pour *E. granulosus*, l'analyse du mitogénome permettra d'apporter des informations plus précises sur l'origine de la contamination, notamment pour les cas autochtones suspectés.

Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences :génomés assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?

Dans les bases de données fermées : **sans objet**

Dans des bases de données publiques (European Nucleotide Archive (ENA) par exemple) avec ou sans métadata associées : **Génomés assemblés sur ENA - Genbank**

2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Microsatellite EmsB : Les données de génotypage EmsB du parasite *E. multilocularis* sont partagées publiquement à partir de la **base de données EWET** (<https://ewet-db.univ-fcomte.fr/>). Un total de 1168 échantillons génotypés est disponible dans cette base de données.

Mitogénomés : Les mitogénomés complets de 28 lésions issues de patients français, sélectionnées à partir de la collection du CNR Echinococcoses ont été déposés dans les bases ENA et GenBank (No d'accès : OR911371 - OR911398).

3. Activités de surveillance

Surveillance de l'EA :

44 médecins et biologistes en contact avec le CNR-E pour la déclaration de cas d'EA en 2024, 24 nouveaux praticiens dans le réseau FrancEchino (dont 13 exerçant hors zone d'endémie historique).

58 nouveaux cas d'EA recensés en 2024 dont :

- 35 cas diagnostiqués en 2024 (dont 12 en région Grand Est et 11 en Bourgogne Franche-Comté).
- 23 cas diagnostiqués antérieurement à l'année 2024.

50% de diagnostic fortuits, 28% de patients immunodéprimés (période 2019-2024).

1081 cas diagnostiqués entre le 01/01/1982 et le 31/12/2024.

Surveillance de l'EK :

175 médecins et biologistes en contact avec le CNR-E pour la déclaration de cas d'EK (2018-2024).

10 nouveaux centres investigateurs enregistrés en 2024.

33 nouveaux cas d'EK enregistrés en 2024.

168 cas d'EK recensés dans la base française OFREKYS depuis 2016.

1 mise à jour importante du questionnaire de l'observatoire OFREKYS permettant l'enregistrement de données de suivi.

3.1 Description du réseau de partenaires

- **Echinococcose alvéolaire**

En 2024, 19 infectiologues, 12 hépatologues, 6 chirurgiens digestifs, 2 internistes, 2 parasitologues, 1 rhumatologue, 1 médecin généraliste et 1 spécialiste en médecine polyvalente ont déclaré au moins un cas d'EA au CNR Echinococcoses. Ces 44 médecins exercent dans 24 centres hospitaliers répartis en France métropolitaine (**Figure n°6**) et dans un hôpital de La Réunion, avec la prise en charge de 1 à 9 patients par centre.

Les 24 nouveaux praticiens du réseau FrancEchino qui ont déclaré pour la première fois au moins un cas d'EA en 2024 sont localisés en zone d'endémie pour 70 % d'entre eux (Strasbourg, Lyon, Annecy, Chambéry, Thonon, Dijon, Besançon, Vesoul, Belfort, Lons-le-Saunier, Grenoble, Le Puy-en-Velay, Reims) et hors zone endémique dans 30% des cas (Paris, Créteil, Lille, Toulouse, Tarbes, Saint-Denis de la Réunion).

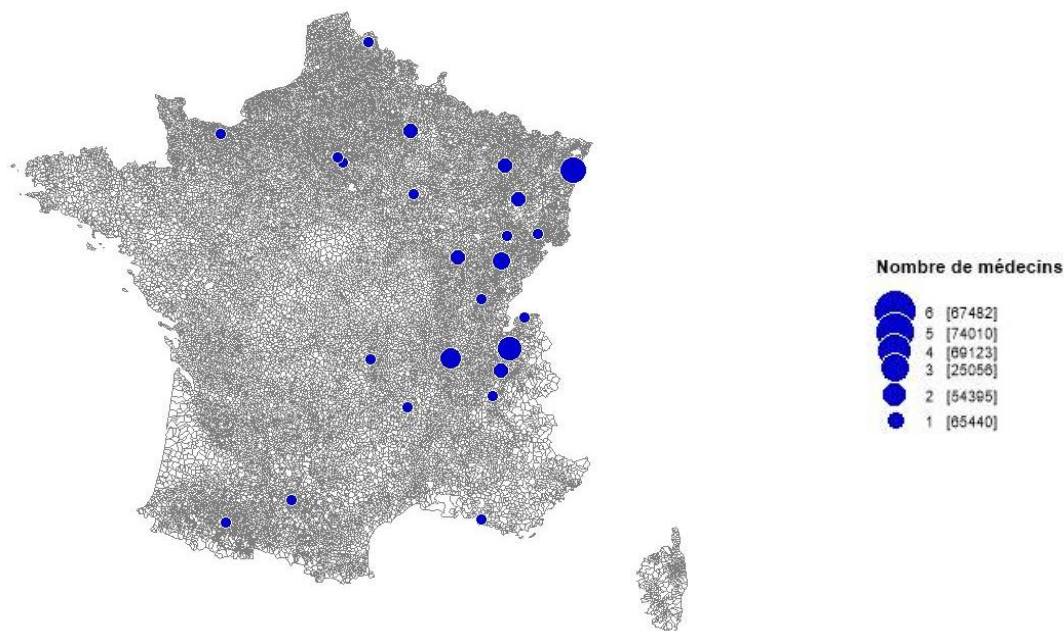


Figure n°6 : Répartition géographique des centres et praticiens ayant signalé des cas d'EA en 2024

La répartition des spécialités médicales et chirurgicales au sein de l'ensemble des professionnels de santé ayant collaboré avec le CNR Echinococcoses en 2024 est relativement similaire à celle des cliniciens ayant pris en charge les patients recensés dans les 5 années précédentes, avec une majorité d'hépto-gastroentérologues et d'infectiologues assurant le diagnostic et le suivi des patients atteints d'EA (Figure n°7).

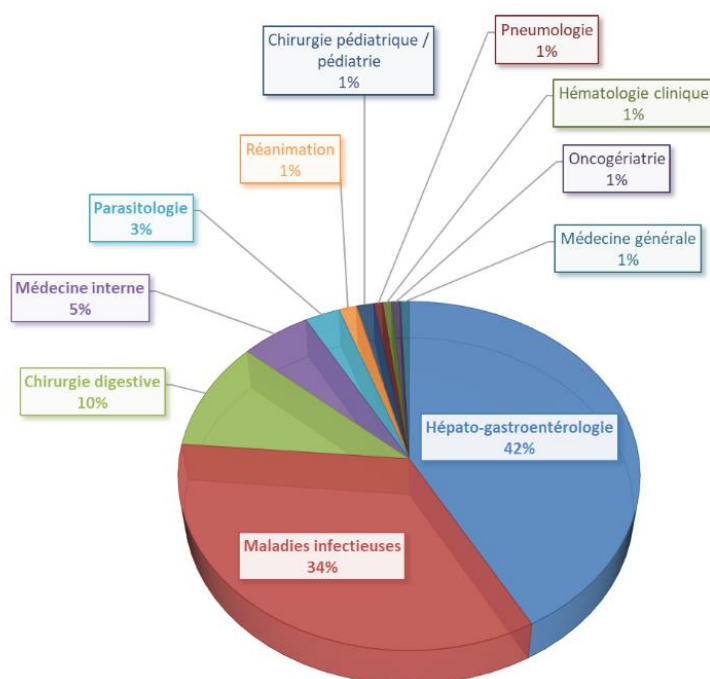


Figure n°7 : Spécialités des professionnels incluant des patients au registre FrancEchino (2019-2023)

Le réseau FrancEchino, structuré progressivement depuis sa mise en place en 2003 et coordonné par le CNR Echinococcoses depuis 2012, compte à l'heure actuelle 371 médecins ayant déclaré au moins un cas d'EA. Les principaux centres hospitaliers impliqués dans cette activité de détection des cas d'EA à l'échelle nationale ont pris en charge environ 90 % des cas diagnostiqués en France entre 1982 et 2024 (**Figure n°8**). Ils sont situés en grande majorité dans les régions Bourgogne – Franche-Comté, Grand-Est et Auvergne – Rhône-Alpes, correspondant à la zone d'endémie historique de l'EA (**Figure n°9**).

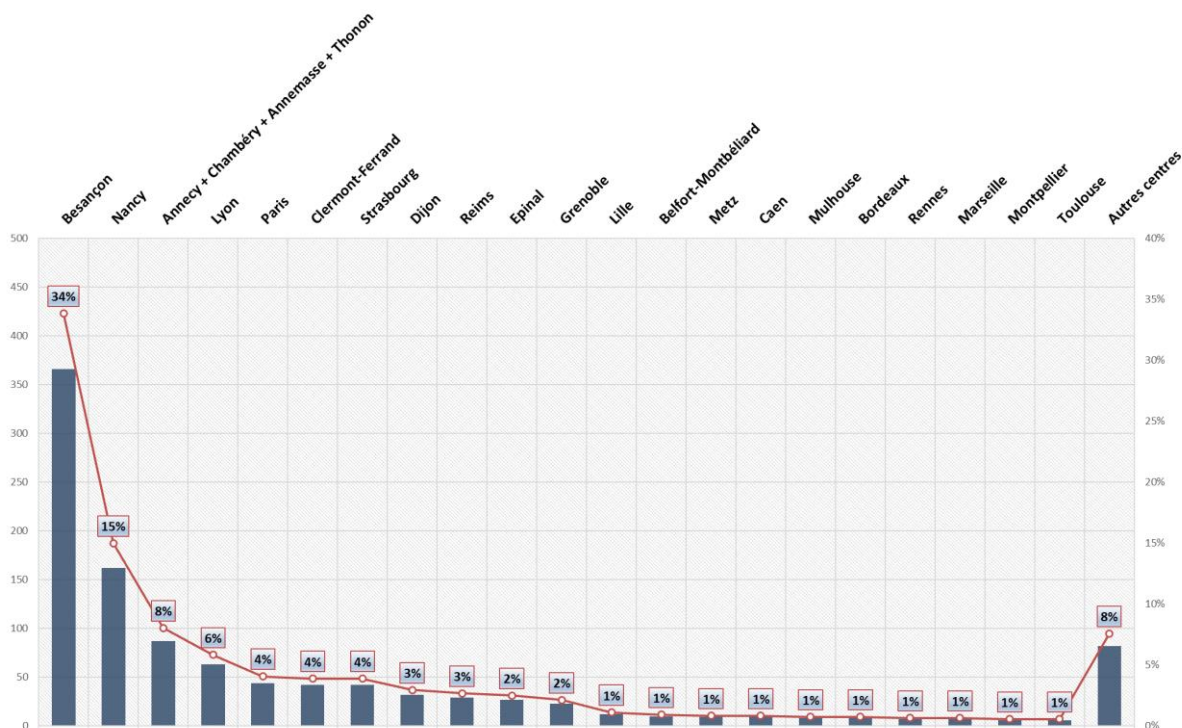


Figure n°8 : Principaux centres de prise en charge des cas d'EA diagnostiqués en France (1982-2024)

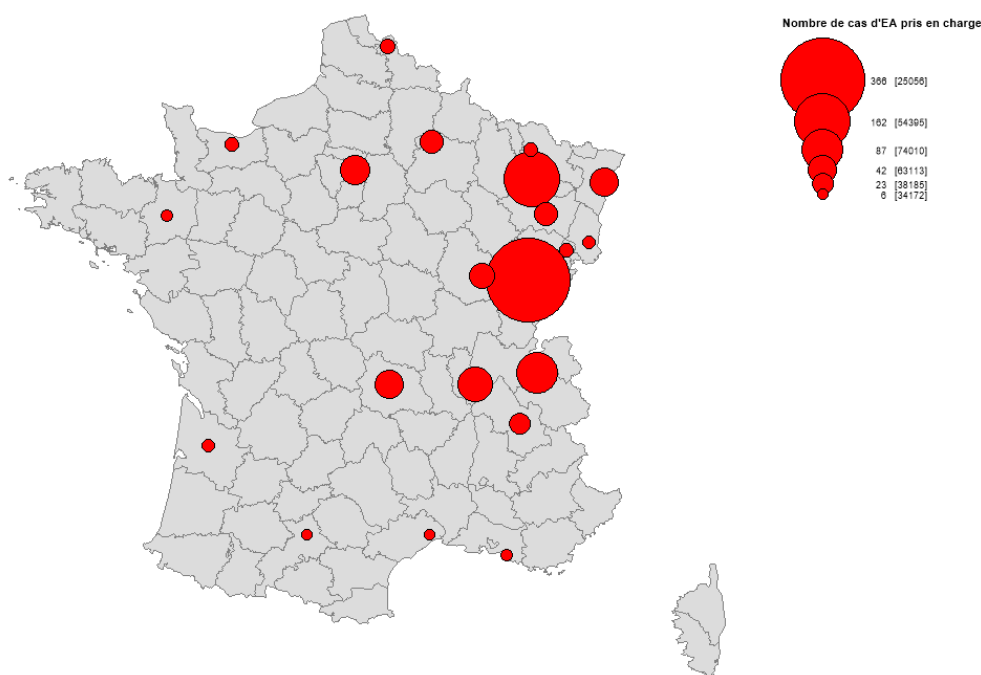


Figure n°9 : Cas d'EA diagnostiqués et pris en charge par centre en France (1982-2024)

Pour l'année 2024, les déclarations de nouveaux cas d'EA au registre FrancEchino ont été effectuées par des médecins exerçant à Strasbourg (9 patients), Besançon (7 patients), Nancy (7 patients), Annecy (5 patients), Lyon (5 patients), Epinal (3 patients), Chambéry (2 patients), Dijon (2 patients), Reims (2 patients), et au niveau de centres hospitaliers ayant pris en charge un seul cas d'EA pour 16 patients (**Figure n°10**). 80 % de ces praticiens étaient localisés dans la région d'endémie historique de l'EA.

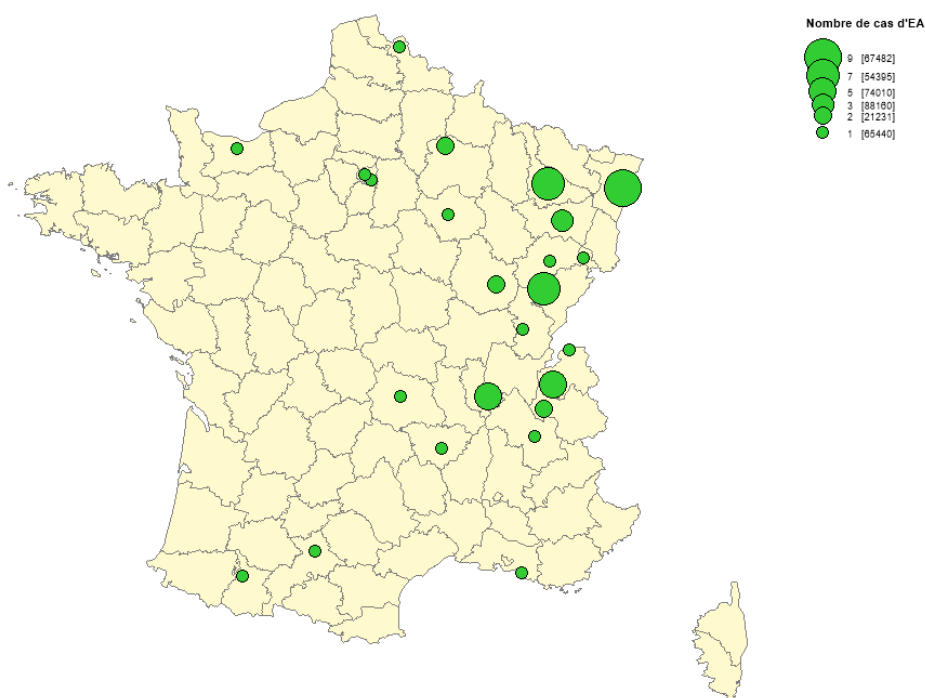


Figure n°10 : Cas d'EA recensés par centre en France en 2024

- **Echinococcose kystique**

Les partenaires du réseau OFREKYS sont répartis sur tout le territoire français (y compris la Corse). En 2024, ce sont 10 nouveaux centres qui rejoignent le réseau (**Figure n°11**), permettant de comptabiliser 71 centres investigateurs. Le réseau est de plus en plus représentatif de l'ensemble du territoire français, comme le montre la carte ci-dessous. Toutes les régions de France sont représentées par au moins deux centres investigateurs (hors Corse). La ville de Paris (75) compte 7 centres investigateurs (Bichat, Cochin, Georges Pompidou, Trousseau, Necker, La pitié Salpêtrière, Saint-Antoine) et au total, ce sont 10 centres des AP-HP qui participent aux inclusions OFREKYS. Il est également recensé 26 CH, 24 CHU dont les HCL (Hôpitaux civils de Lyon), 4 cliniques, 3 cabinets de professions libérales, 3 instituts et 1 hôpital militaire.

Les infectiologues sont impliqués dans le recrutement dans 46% des cas, les gastro-entérologues dans 24% des cas ; 10% de cas sont inclus par des chirurgiens et des parasitologues. D'autres professionnels participent aux inclusions dans OFREKYS de manière plus anecdotique : gériatre, pédiatre, médecin généraliste, pneumologue, rhumatologue, néphrologue.

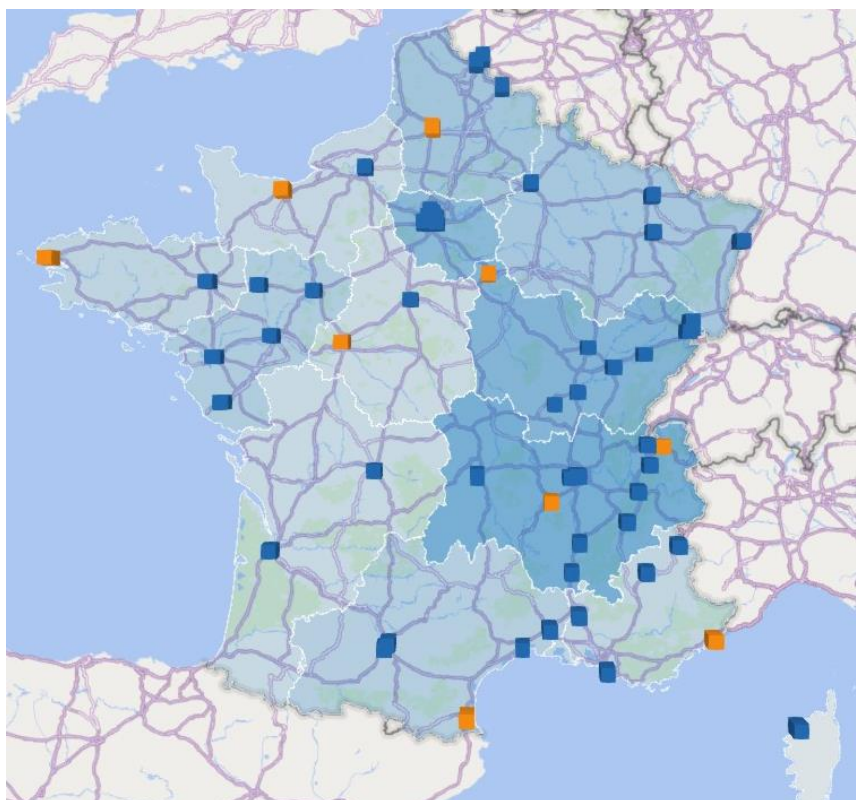


Figure n°11 : Centres investigateurs du réseau OFREKYS : En orange : nouveaux centres ayant inclus au moins un patient en 2024 (un nouveau centre à Paris, non visible sur la carte, Saint-Antoine).

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

- **Echinococcose alvéolaire**

La surveillance épidémiologique de l'échinococcose alvéolaire humaine en France repose sur l'activité d'identification des cas et de recueil de données épidémiologiques et cliniques dans le cadre du registre national FrancEchino, qui compte **1081 cas diagnostiqués entre le 01/01/1982 et le 31/12/2024**, ce qui représente **un taux d'incidence de 0,041 cas pour 100 000 habitants par an** sur cette période.

Cette population se caractérise par un sex-ratio de 1,06 pour un âge moyen au diagnostic de 58,9 ans (méd 61 ; min 10 ; max 96).

Le nombre de cas incidents annuel s'établit à **25 cas/an en moyenne**, avec des disparités importantes si on compare les dix dernières années de surveillance (**2015-2024 : 45,3 cas/an**), avec les dix années précédentes (**2005-2014 : 29 cas/an**) et la période antérieure à 2005 (**1982-2004 : 14,7 cas/an**) (Figure n°12).

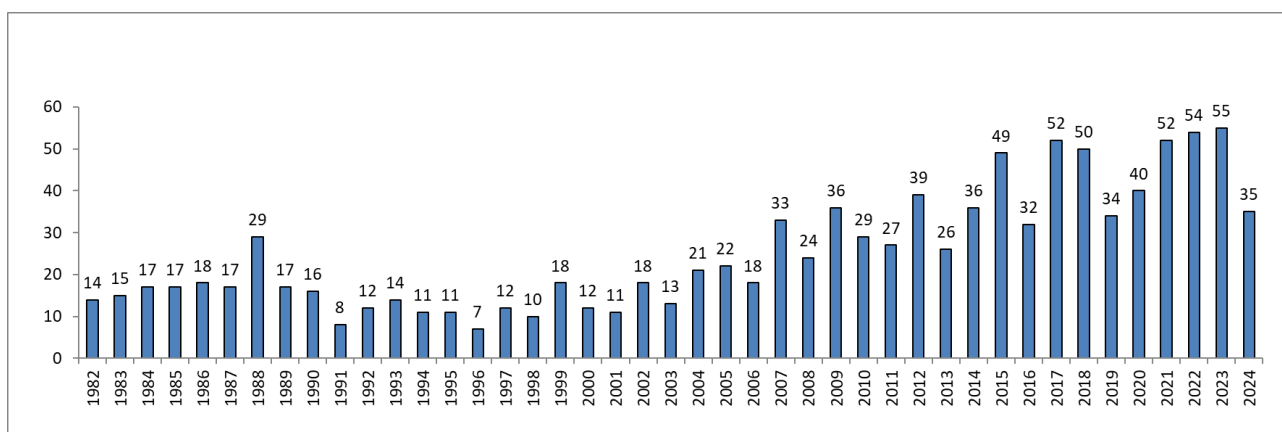


Figure n°12 : Diagnostic de cas d'échinococcose alvéolaire en France (1982 – 2024)

On observe une augmentation de la densité d'incidence entre 1982 et 2024, avec un **taux d'incidence annuelle supérieur à 0,040 cas pour 100 000 habitants à partir de 2007**. Cette tendance est nettement plus marquée à **partir de 2015 avec des incidences autour de 0,080 cas pour 100 000 habitants** certaines années (2015, 2017, 2018, 2021, 2022, 2023) (**Figure n°13**).

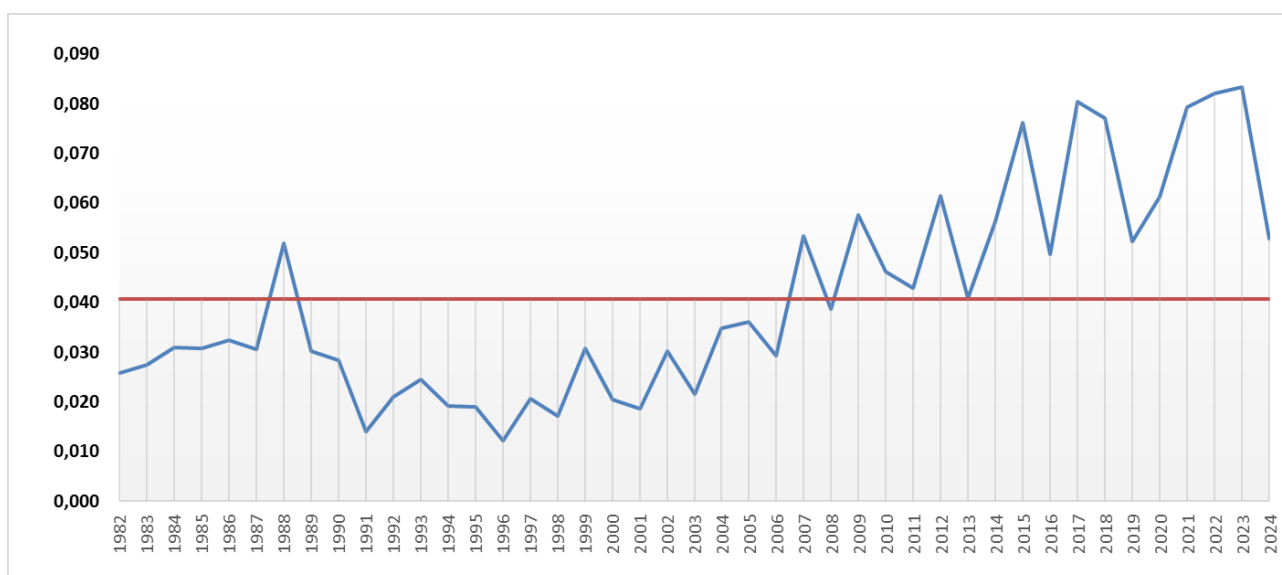


Figure n°13 : Evolution du taux d'incidence de l'échinococcose alvéolaire en France (1982 – 2024)

Au cours de l'année 2024, le recensement des cas d'échinococcose alvéolaire par signalement auprès du CNR Echinococcoses et par la recherche active de nouveaux cas d'EA a permis **l'enregistrement de 58 nouveaux cas** dans le registre FrancEchino, confirmant une hausse de cette activité depuis 2021 avec notamment **57 cas inclus en moyenne par an dans les 4 dernières années**, contre 40 cas en moyenne par an entre 2010 et 2020.

Parmi les 58 cas recensés en 2024, **35 cas ont été diagnostiqués au cours de l'année 2024** (**Figure n°14**). Il s'agit de 20 femmes et 15 hommes (sex-ratio = 0,75), âgés en moyenne de 59,5 ans (méd 62 ; min 26 ; max 91), résidant au diagnostic en région Grand-Est (12 patients), Bourgogne – Franche-Comté (11 patients), Auvergne - Rhône-Alpes (7 patients), Ile-de-France (1 patient), mais également en Occitanie (2 patients), en Provence-Alpes-Côte d'Azur (1 patient) et à La Réunion (1 patient).

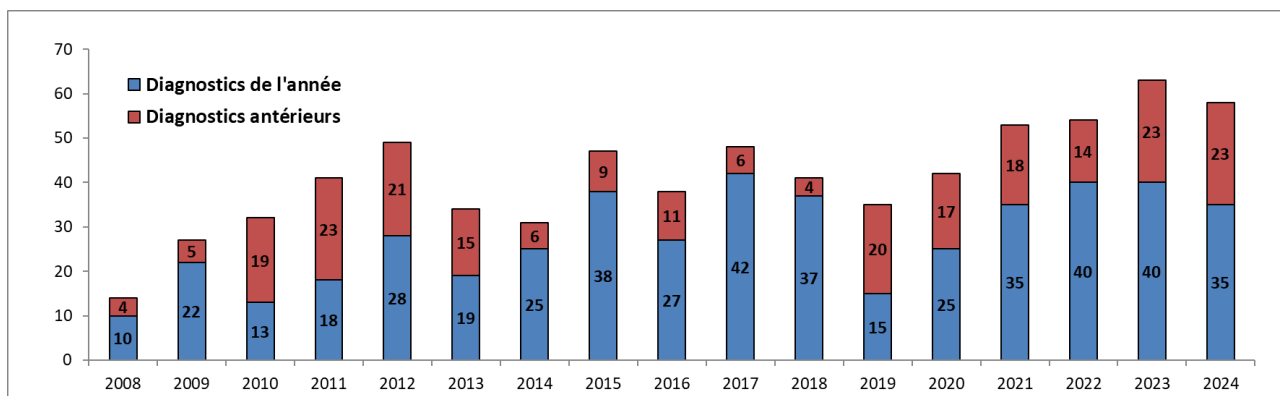


Figure n°14 : Enregistrement des cas d'EA au registre FrancEchino (2008 – 2024)

Parmi les **23 cas supplémentaires recensés en 2024**, 15 patients ont été diagnostiqués en 2023, 2 patients en 2022, 3 patients en 2021, 1 patient en 2020, 1 patient en 2019 et 1 patient en 2013. Ils résidaient au diagnostic en région Grand-Est (10 patients), Auvergne – Rhône-Alpes (7 patients), Bourgogne – Franche-Comté (1 patient), Ile-de-France (2 patients), Hauts-de-France (1 patient), Normandie (1 patient), Occitanie (1 patient).

En observant quelques principales caractéristiques épidémiologiques des **236 patients diagnostiqués dans les 5 dernières années**, on constate un âge moyen au diagnostic de 61 ans (méd 64 ; les extrêmes se situent entre 12 ans et 96 ans) et des circonstances de découverte de la maladie au profit de **diagnostics asymptomatiques fortuits dans 49% des cas (Figure n°15)**.

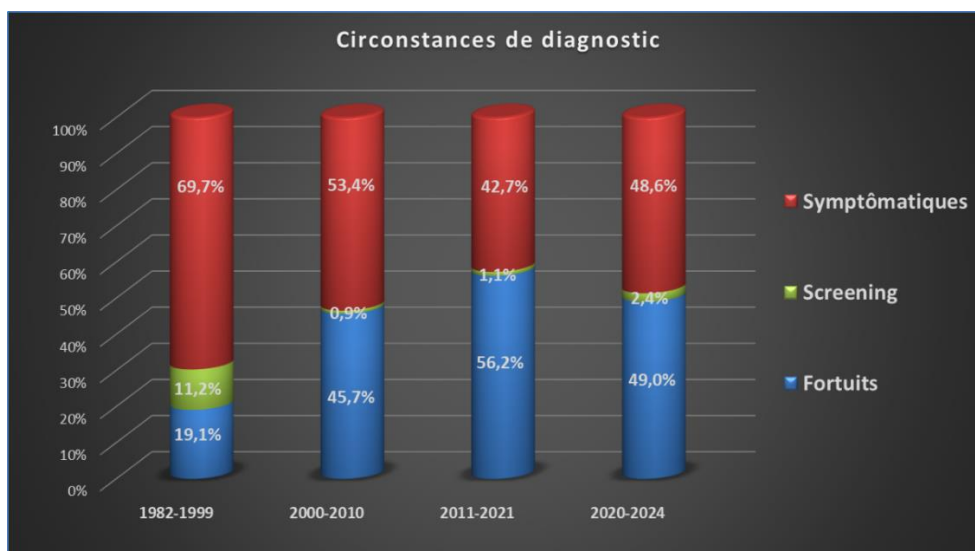


Figure n°15 : Evolution des circonstances de diagnostic (1982-2024)

La proportion de patients présentant des facteurs d'immunodépression au diagnostic a augmenté entre 1982 et 2021, (significative entre 2000 et 2021 ($p < 0,001$)). Cette tendance se confirme dans les 5 dernières années, avec 28% de patients immunodéprimés parmi les patients diagnostiqués entre 2020 et 2024 (**Figure n°16**).

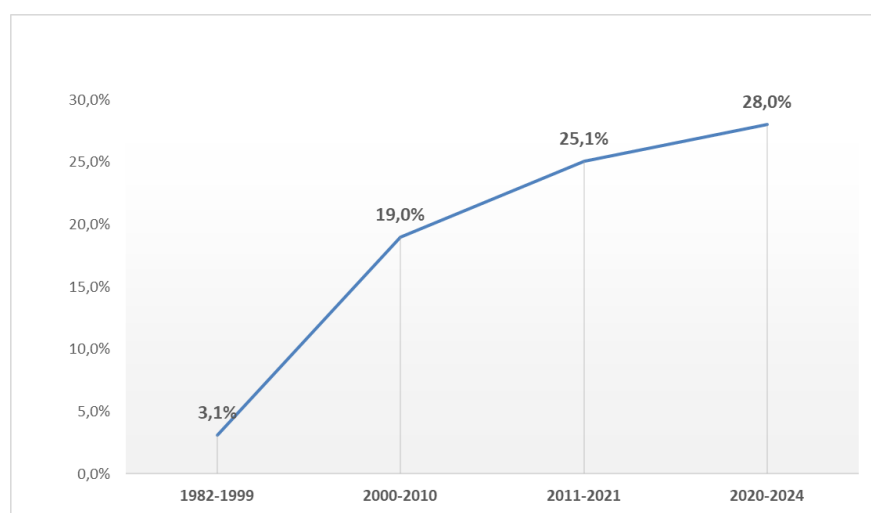


Figure n°16 : Evolution de la proportion de diagnostics en contexte d'immunodépression (1982-2024)

La proportion de cas d'EA diagnostiqués chez des patients résidant hors zone d'endémie atteint 24% dans les 5 dernières années, en hausse principalement depuis le début des années 2010 (Figure n°17).

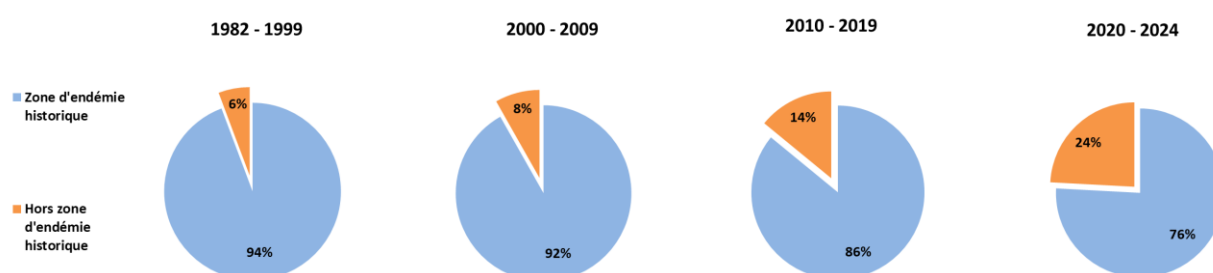


Figure n°17 : Evolution de la proportion de patients résidants hors zone d'endémie historique (1982-2024)

Les patients diagnostiqués entre 2019 et 2024 qui résidaient en Auvergne – Rhône-Alpes au moment du diagnostic, notamment dans les Alpes du Nord, représentent **en moyenne 25% de l'ensemble des cas incidents d'EA diagnostiqués dans cette période (Figure n°18)**. Ces patients représentent également un tiers des patients diagnostiqués dans la zone d'endémie historique (Bourgogne – Franche-Comté, Grand-Est, Auvergne - Rhône-Alpes).

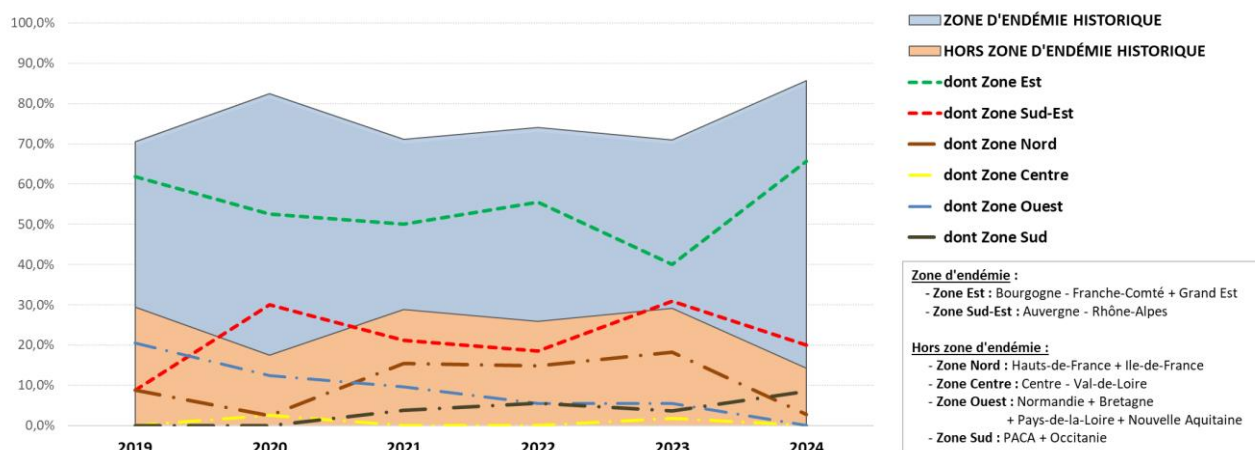


Figure n°18 : Résidence au diagnostic des cas incidents d'EA (2019-2024)

• Echinococcose kystique

En 2024, 33 nouveaux cas d'EK ont été enregistrés dans la base OFREKYS. **Au total, 168 cas d'EK** (94 hommes et 74 femmes) **sont actuellement enregistrés** dans cette base. L'âge médian au moment de l'inclusion est de 45 ans, les extrêmes se situent entre 5 ans et 94 ans. Il y a 9 patients mineurs.

Les pays de naissance des patients (renseignés pour 160/168 patients) sont majoritairement représentés par les pays du Maghreb avec 81 patients soit 48% de la population de l'OFREKYS, 26 patients (15%) sont originaires de pays d'Asie centrale et occidentale (entre autres Turquie, Syrie, Afghanistan, Géorgie), 15 (9%) de pays de l'Europe de l'Est, 5 (3%) du continent Africain (hors Maghreb), 2 (1%) patients d'Asie Orientale. Aucun patient n'est originaire du continent Sud-Américain où la prévalence de la maladie est connue.

Les patients nés en France représentent 18% de la population de l'observatoire OFREKYS (soit 31 cas). En 2024, le nombre de cas supposés autochtones s'élève à 14 cas, néanmoins, 3 anciens cas sont en cours de révision avec une enquête épidémiologique plus poussée (des voyages mettent en doute l'origine autochtone de la maladie). Un seul nouveau cas autochtone a été déclaré en 2024, il s'agit d'un cas particulier car le parasite en cause est *Echinococcus ortleppi*. Ce cas a été rapporté dans une publication soumise début 2025 (Autier B et al, Food and Waterborne Parasitology, soumis). L'origine de la maladie pour les 17 autres patients de nationalité française s'explique par des voyages ou résidence en zone d'endémie. Ainsi le nombre actuel de cas autochtones s'élève à 8% (14/168) de la population.

Dans 38% des cas, la découverte de la maladie est fortuite. Le statut d'immunosuppression est peu répandu chez cette population, concernant seulement 4/155 patients pour lesquels l'information est renseignée (soit 2.6%). Les kystes sont situés dans le foie dans 84.5% des cas. Pour 15.5% des patients inclus (soit 26 patients), les lésions sont extra-hépatiques sans aucune atteinte du foie. Une localisation pulmonaire est retrouvée dans 22% des cas (37 patients), c'est la seconde localisation la plus retrouvée après l'atteinte hépatique. Dans 52% des cas, les kystes sont multiples.

Les traitements principaux administrés pour l'EK sont la prise d'albendazole (81%), et la chirurgie (71% des patients ont eu au moins une chirurgie au cours de leur suivi) ; 22% ont bénéficié d'une attitude abstentionniste, avec un suivi « Watch & Wait ». Aucun des patients inclus en 2024 n'a eu de traitement par PAIR (Ponction-Aspiration-Injection-Réaspiration) ni de traitement endoscopique (traitement représentant seulement 5% de la population OFREKYS). Aucun décès lié aux complications de l'EK n'est survenu parmi

les patients inclus dans l'observatoire sur l'année 2024.

Autier B, Baldeyrou M, Jeddou H, Barrera C, Gangneux JP. *Autochthonous cas of Echinococcus ortleppi cystic echinococcosis in Brittany, Western part of France* ». *Food and Waterborne Parasitology*, soumis.

3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Sans Objet.

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

- **Surveillance nationale en lien avec Santé Publique France**

Une étude commune Santé Publique France (Fanny Chereau, Francis Chin) et CNR-E (Solange Bresson-Hadni, Laurence Millon) a permis d'analyser les tendances temporelles et géographiques des patients pris en charge à l'hôpital avec une échinococcose alvéolaire ou une échinococcose kystique, entre 2006 et 2022, en utilisant des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) (au total 4 454 patients, avec 407 patients codés EA, 1 546 patients codés EK, 160 patients codés EA et EK et 2 341 patients codés avec un diagnostic d'infection à *Echinococcus*, sans précision de l'espèce). L'incidence annuelle moyenne de nouveaux cas hospitalisés est de 0,04 /100 000 habitants pour l'EA et de 0,14/100 000 habitants pour l'EK. Les tendances nationales montrent une diminution du nombre de nouveaux cas hospitalisés avec une EA ou une EK entre 2006 et 2022, mais des imprécisions et possibles erreurs de codage des diagnostics limitent l'interprétation.

Les diminutions des nouveaux cas hospitalisés avec EA au cours du temps contrastent toutefois avec les données publiées par le CNR-E qui observe une augmentation du nombre annuel de cas d'EA recensés. Cette discordance pourrait s'expliquer par l'augmentation des cas avec un premier diagnostic posé à un stade précoce. Ces cas asymptomatiques ou moins sévères nécessiteraient uniquement un suivi par consultations externes (suivi du traitement par albendazole), sans hospitalisation, et pourraient ne pas être identifiés par le PMSI. Pour l'EK, la diminution des nouvelles hospitalisations pourrait être également le reflet d'une diminution des contaminations ou d'une amélioration de la prise en charge dans les pays d'origine, entraînant une diminution des récidives qui sont une cause fréquente de prise en charge en hospitalisation.

Chereau F., Bresson-Hadni S., Chin F., Millon L. *Infections à Echinococcus spp. en France métropolitaine : Evolution de l'incidence des nouvelles hospitalisations sur la période 2006-2022. BEH – 15 octobre 2024.*
<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/infections-a-echinococcus-spp-en-france-hexagonale-evolution-de-l-incidence-des-nouvelles-hospitalisations-sur-la-période-2006-2022>

- **Surveillance internationale en lien avec Santé Publique France**

Le CNR-E en lien avec SPF a contribué à une étude épidémiologique sur les EA, menée par Adriano Casulli (Laboratoire de Référence Européen des parasites, Institut supérieur de la Santé, Rome, Italie), visant à établir la charge liée à l'EA en Europe. Les données extraites du PMSI, ainsi que du registre FrancEchino ont été transmises et un article a été soumis au Journal « Lancet Inf Dis » en février 2025 (en révision actuellement).

Casulli A., Abela-Ridder B., Petrone D., Šoba B., Dezsényi B., Karamon J., Millon L., Saarma U., Antolová D., Chappuis F., Gloor S., Stoeckle M., Müllhaupt B., Beck R., Lagler H., Lötsch F., Auer H., Hayette M.P.,

Kolářová L., Laivacuma S., Šarkūnas M., Sokolovas V., Marcinkutė A., Troell K., Deibel A., Jokelainen P., Sulima M., Krankowska D., Roman S., Joliat G.R., Halkic N., Bresson-Hadni S., Halina Bednarek J., Załęski A., Paul M., Yaqub S., Jensenius M., van der Giessen J., Nabarro L., Chiodini P., Demonmerot F., Knapp J., Grüner B., Kern P., Peters L., Santolamazza F., Santoro A. *Unveiling the incidences and trends of the neglected but emerging alveolar echinococcosis in Europe: a systematic review from the KNOW-PATH project. Lancet Infect Dis, en revision.*

- **Transmission des données à l'ECDC**

Nous avons assuré la transmission annuelle des cas d'EA et d'EK recensés en 2024 à l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), en précisant pour chaque nouveau cas d'EA déclaré à l'ECDC, à la fois la date d'enregistrement dans le registre FrancEchino, mais également la date de diagnostic des patients.

- **Participation au groupe ERN (European Reference Networks) – Rare Liver / ERN working group for alveolar echinococcosis (AE)**

Le Pr Laurence Millon et le Pr Solange Bresson-Hadni ont été invitées à participer à un nouveau groupe de travail sur l'échinococcose alvéolaire, dans le cadre du réseau ERN–Rare Liver. Une première réunion a eu lieu le 3 décembre 2024 avec les experts européens impliqués dans la prise en charge des EA : Drs Anja Lachenmayer et Severin Gloor, Pr Annalisa Berzigotti (University Hospital Bern), Pr François Chappuis (University Hospital Geneva), Pr Olivier Detry et Pr Marie-Pierre Hayette (University Hospital Liege), Pr Beate Grüner et Dr Lynn Peters (University Hospital Ulm), Dr Ansgar Deibel (University Hospital Zürich).

Les principaux projets concernent l'harmonisation des registres pour faciliter des études épidémiologiques et cliniques communes, l'évaluation de nouveaux tests de diagnostic et de suivi thérapeutique de l'EA, ainsi que la rédaction d'un « position paper » incluant une analyse de la littérature et des recommandations pour des travaux futurs. Il est également envisagé l'organisation d'un colloque réunissant les membres de ce réseau ERN à Besançon en Novembre 2025 (cf. **section 8**).

- **Collaboration avec Department of Integrated Research, and Innovation Activities (DAIRI), University Hospital Alessandria, Italy**

Dans le cadre de la collaboration engagée en 2024 le DAIRI, University Hospital Alessandria, des discussions ont été menées concernant le développement de système de surveillance harmonisé (base de données avec des items communs), pour faciliter de futures études conjointes.

- **Développement de nouvelles collaborations nationales pour la surveillance de l'EK**

De nouvelles collaborations se développent avec deux CHU Français du Sud de la France, Bordeaux (Dr Maxime Lefranc (Parasitologie) et Pr Alexandre Duvignaud (Maladies Infectieuses)) et Marseille (Dr Coralie L'Ollivier (Parasitologie) et Dr Nadim Cassir (Maladies Infectieuses), qui prennent en charge de nombreux cas d'échinococcose kystiques. Ces nouvelles collaborations permettront d'augmenter

le nombre de cas recensés, pour une meilleure évaluation de l'épidémiologie de l'EK en France. Les échanges permettront aussi d'homogénéiser la prise en charge sur le territoire français.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

- **Bilan enquête auprès des laboratoires de Parasitologie des CHU, et grands laboratoires de biologie médicale et laboratoires d'Anatomie Pathologique**

Un courrier à la recherche de sérologies d'échinococcose positives a été adressé à l'ensemble des laboratoires de Parasitologie des CHU et des grands laboratoires (Cerba, Biomnis) en Décembre 2022 (123 courriers envoyés). Nous avons également contacté tous les laboratoires d'Anatomie Pathologique (130 courriers envoyés) à la même période, pour recenser les diagnostics histologiques positifs pour l'échinococcose alvéolaire.

Nous avons reçu en 2023 des réponses de 24 laboratoires pour la recherche de sérologies d'échinococcose positives et de 28 laboratoires d'Anatomie Pathologique pour le diagnostic histologique positif de l'échinococcose alvéolaire, cette enquête ayant permis d'identifier 5 nouveaux cas d'EA (4 par laboratoires de biologie médicale et 1 par laboratoire d'anatomopathologie) qui ont été enregistrés au registre FrancEchino. 4 cas anonymisés avec Western-Blot positifs sont en cours d'investigation et de vérification par rapport aux cas d'EA déjà inclus en 2024, pouvant constituer potentiellement un ou plusieurs nouveaux cas.

L'investigation des nouveaux cas d'EK à partir des données sérologiques est plus complexe. Malgré nos efforts, l'absence de retour à nos courriers de demande d'informations cliniques et épidémiologiques sur les cas identifiés par la sérologie, ne nous a pas permis d'enregistrer de nouveaux cas dans OFREKYS. Pour cette raison, nous effectuons le recueil des nouveaux cas d'EK quasi essentiellement par la voie des demandes d'avis RCP, ainsi que par celle des demandes d'expertises biologiques (diagnostic moléculaire et dosage d'albendazole).

- **Enquête environnementale – Prévention de l'EK dans les Hautes-Alpes**

Depuis 2023, le CNR-E et le LNR-E ont développé un partenariat avec la MSA des Alpes-Vaucluse à Gap (Dr Véronique Barrière, médecin du travail, Mme Laetitia Dumas responsable de la prévention des risques professionnels et Mr Nicolas Prat, conseiller en prévention). Une première session de prévention auprès des bergers et de collecte d'échantillons a eu lieu au printemps 2023, puis une seconde au printemps 2024. Une troisième mission a été réalisée en novembre 2024. Elle a comporté, d'une part une intervention auprès d'un groupe de bergers en formation et, d'autre part, 3 visites d'exploitations dont 2 déjà investiguées en 2023, permettant de faire un suivi des chiens de ces exploitations, à deux saisons différentes. Une collecte des fèces de chiens et de « poussières de pelage » avec une lingette électrostatique a été effectuée. Les analyses ont été réalisées conjointement par le LNR-E et le CNR-E (cf. **section 7**).

- **Analyse des cas d'EK autochtones**

De 2016 à 2024, 14 cas autochtones ont été détectés sur les 168 cas d'EK déclarés, soit 8%. Après analyse, 11 cas sont des cas autochtones certains, et feront l'objet d'une publication prochainement dans le BEH. Des vérifications sont encore nécessaires pour les 3 cas autochtones possibles. Une soumission dans

une revue anglophone de la totalité des cas, après validation des 3 cas supplémentaires possibles, comportant les données de séquençage associées aux souches identifiées, est envisagée pour l'automne 2025.

Une étude complémentaire, à l'initiative de Mme Angélique POULAIN, interne en Médecine générale (thèse d'exercice sous la direction du Dr Mireille Vernier, infectiologue au CH des Escartons à Briançon et investigatrice OFREKYS) a été débutée en 2024. L'objectif de cette étude est d'estimer la prévalence de l'EK autochtone dans le département des Hautes-Alpes. Ce travail est exclusivement un travail d'enquête rétrospective dans le but d'identifier des cas anciens d'EK autochtones dans ce département. Une convention de collaboration entre le CNR-E et le CH de Briançon est en cours de rédaction.

- **Enquête environnementale – *E. multilocularis* / Doubs : Projet CARELI (Campagnol, Lièvre, Renard)**

Le projet CARELI a pour but de comparer l'influence du statut du renard (ESOD, « Espèce susceptible d'Occasionner des Dégâts » (anciennement « nuisible »), et non-ESOD ou « protégé »), sur un certain nombre de facteurs dont la présence du parasite *E. multilocularis* dans les fèces de renards. Ce projet, d'une durée de 10 ans, est mené dans deux grandes zones dans le Doubs (25), divisées chacune en sous-zones ESOD et non-ESOD. En 2024, dans chacune des sous-zones, 5 à 6 circuits ont été réalisés à pied, pour un total de 137 km parcourus et une moyenne de 34 km par sous-zone pour collecter des fèces de renards. Un total de 126 crottes identifiées morphologiquement comme du renard ont été collectées, soit une moyenne de 31,5 fèces par sous-zones (27 à 35 fèces). La biologie moléculaire a permis de confirmer l'identité de l'hôte émetteur des fèces comme étant du renard pour 94 fèces, soit 74,6% d'identifications correctes, 11 autres étant identifiées comme provenant de chiens, 8 provenant de chats, les 13 autres restant indéterminés. Un total de 30 fèces se sont révélées positives pour la présence d'ADN d'*E. multilocularis* (28 provenant de renards, 2 de chats). Les échantillons positifs ont été trouvés dans chaque sous-zone (**Tableau n°6**), 15 fèces positives en zones non-protégées et 15 en zones protégées (**Figures n°19 et n°20**).

Pour l'occurrence de fèces positives à *E. multilocularis* en 2024, aucune différence significative n'a été observée quelle que soit la zone d'étude ESOD et non-ESOD (4 sous-zones) (Chi2 ; $p = 0,42$) ou le statut du renard (2 zones) ($p = 0,9$). En revanche, sur les 3 dernières années de collecte, une différence significative a été observée en fonction du statut (Chi2 ; $p = 0,04$), avec une diminution des fèces positives dans la zone protégée.

Cette année, les analyses ont été réalisées lors du stage de Julien Corrs, Licence 3 « Biologie Ecologie ».

Sous-zones	MV1	MV2	MON1	MON2
Nb de fèces récoltées	29	35	35	27
Nb de fèces de renards	23 (79 %)	27 (77 %)	30 (86 %)	14 (52 %)
Nb de fèces de chats	2	4	1	1
Nb de fèces Rd Em(+)	9 (39 %)	7 (26 %)	6 (20 %)	6 (43 %)
Nb de fèces Chat Em(+)	0	1	0	1
Total fèces Rd Em(+)	30 / 94 (~ 32 %)			

Tableau n°6 : Diagnostic moléculaire de la présence du parasite *Echinococcus multilocularis* et de l'identité de l'hôte émetteur dans les 4 sous zones de l'étude CARELI pour l'année 2024.

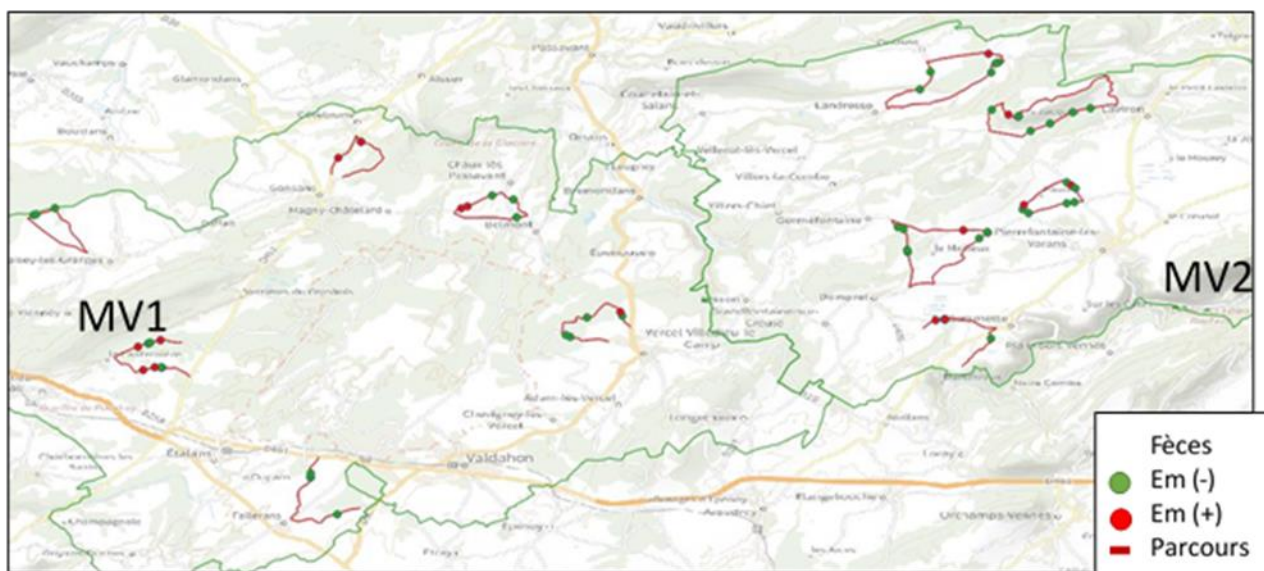


Figure n°19 : Distribution des échantillons positifs (Em (+)) et négatifs (Em (-)) pour la présence d'*E. multilocularis* pour la zone de Mont de Villers, résultats de l'année 2024.

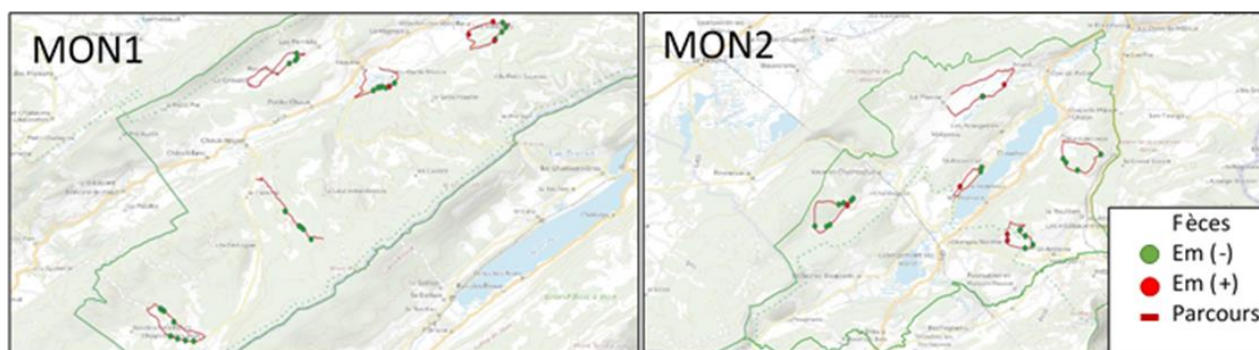


Figure n°20 : Distribution des échantillons positifs (Em (+)) et négatifs (Em (-)) pour la présence d'*E. multilocularis* pour la zone de Mont d'Or Noirmont, résultats de l'année 2024.

4. Alertes

- **Echinococcose alvéolaire**

Il n'y a pas eu d'évènement relevant de l'alerte dans le cadre de la surveillance de l'EA.

- **Echinococcose kystique**

Un seul cas d'EK autochtone, due à *Echinococcus ortleppi* a été recensé durant l'année 2024.

5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

En 2024

46 réunions de concertation pluridisciplinaires (219 dossiers présentés).

99 dossiers EA dont 74 hors Franche-Comté.

100 dossiers EK dont 87 hors Franche-Comté.

Réorganisation du site Web, avec un onglet spécifique accessible pour les professionnels de santé.

Co-organisation du colloque « EK-Méditerranée ».

- **Accueil de stagiaires**

- Stage de biologie moléculaire dans le cadre de la thèse de Mme Rania Sihem BOUSSA. **Sujet** : Génotypage de lésions d'échinococcose kystique chez des patients algériens. Septembre à novembre 2024.
- Alternance de Licence Pro L3 MIB de Mme Lisa CHARTIER. **Sujet** : Prédiction de l'activité parasitaire pour les patients atteints d'échinococcose kystique ou alvéolaire par suivi sérologique utilisant des protéines recombinantes issues des parasites. Septembre 2023 à août 2024.
- Stage de Master 2 unité libre (EMME) de Mme Justine HIENNE. **Sujet** : Evaluation du caractère discriminant d'une séquence d'ADN mitochondrial chez le chien et le loup pour l'évaluation de la présence d'*Echinococcus multilocularis* dans l'environnement. Juillet 2024.
- Stage de Master 1 (Master Biodiversité, Ecologie, Evolution, Université Lyon 1) de Mme Perrine DUQUET. **Sujet** : Etude phylogénétique du parasite *Echinococcus granulosus* par approche NGS. Avril-Mai 2024.
- Stage de Licence 3 Biologie Ecologie de Mr Julien CORIS. **Sujet** : Suivi moléculaire de la contamination environnementale à *Echinococcus multilocularis* année 3 (Consortium CARELI). Avril 2024.

- **Thèse de Doctorat d'Université**

- Mme Séverine Lallemand. Exploration et étude fonctionnelle du polymorphisme génétique d'*E. multilocularis* dans les formes cliniques d'échinococcose alvéolaire. Allocation Etablissement 2021-2024. (Encadrement : Anne-Pauline Bellanger-Clerget, Jenny Knapp). Soutenue le 12 décembre 2024.

- **Enseignement universitaire/post-universitaire**

- Jenny Knapp : Module Application Moléculaire en Ecologie, Licence 3 Biologie Ecologie (UFC, UFR Sciences et Techniques).
- Dr Carine Richou : « Echinococcose alvéolaire ». DU Maladies Infectieuses et Foie. Santé Sorbonne Université. Hôpital Tenon. 25 janvier 2024.
- Pr Solange Bresson-Hadni : « Echinococcose kystique ». DU Maladies Infectieuses et Foie. Santé Sorbonne Université. Hôpital Tenon. 23 janvier 2024.
- Dr Noémie Tissot : « Echinococcose kystique ». DU Maladies Infectieuses et Foie. Santé Sorbonne Université.

- **Organisation du colloque « EK-Méditerranée » Alger – 6 décembre 2024 (présentiel et visioconférence)**

La 2^{ème} édition du colloque « EK-Méditerranée » a été organisée conjointement par le CNR-E et la Société Algérienne d'Echinococcose Hydatique (SAEH) en décembre 2024. Ce colloque a permis de réunir les principaux experts des différentes disciplines impliquées dans la prise en charge et la prévention de l'échinococcose kystique, originaires de plusieurs pays du pourtour méditerranéen (Algérie, Tunisie, Italie, France, Roumanie) (programme en **Annexe 4.6**). A l'issue de cette journée, il a été proposé de mettre en place la diffusion d'une newsletter, avec des recommandations de prise en charge, à destination des praticiens en charge des patients.

- **Site WEB**

Suite à la prise de contact avec une agence de communication visuelle (Collectif MBC, Saint-Vit (25)) en mai 2023 et après une première rencontre avec la société en octobre 2023, la société a commencé à élaborer le nouveau site internet en intégrant les différents contenus préparés par les membres du CNR-E.

En mars 2024, une formation a été dispensée à deux personnes du CNR-E (secrétaire et ingénieur) pour l'utilisation du paramétrage du site WEB, et le déploiement de celui-ci a été réalisé sur internet. Des mises à jour du site ont été réalisées par la secrétaire du CNR-E tout au long de l'année 2024.

Le site WEB du CNR-E est désormais accessible à l'adresse suivante : <https://cnr-echinococcoses.fr/>.

Il se compose de plusieurs rubriques : « **Missions / Activités** », « **Information / Prévention** », « **Organisation / Réseau** », « **Publications** », « **Bilan d'activité** » et « **Recherche** ». Un onglet spécifique pour les professionnels de santé a été ajouté en 2024, intitulé « **Accès réservé aux Professionnels de Santé** » donnant accès aux procédures de signalement des cas d'échinococcose alvéolaire et des cas d'échinococcose kystique, aux demandes d'examens biologiques mais aussi aux informations concernant le déroulement de la RCP (inscription, fiche RCP à compléter, imageries à transmettre).

- **Activités de conseil aux professionnels de santé**

La veille de la messagerie du CNR-E est assuré par la secrétaire, qui redistribue rapidement les demandes d'avis vers les personnes experts (diagnostic, prise en charge, épidémiologie). L'organisation des accès à la messagerie permet un archivage commun des demandes d'avis et des réponses. Nous recevons chaque année une cinquantaine de demandes d'information sur les risques et la prévention de l'EA, provenant de médecins ou de personnes inquiètes, auxquels nous répondons par e-mail ou par téléphone.

Les biologistes du CNR-E gèrent une cinquantaine de demandes par an concernant le diagnostic biologique (sérologie et biologie moléculaire, EA et EK). Les conseils concernant le suivi thérapeutique pharmacologique sont désormais tracés également, et environ soixante-dix avis pharmacologiques ont été rendus en 2024.

Les médecins référents du CNR-E assurent une activité d'expertise clinique et conseil, en lien avec l'ensemble des professionnels du CHU de Besançon impliqués dans la prise en charge des échinococcoses.

Depuis 2022, il y a eu une forte augmentation du nombre de demandes d'avis cliniques pour la prise en charge des patients qui parviennent majoritairement par mail sur l'adresse générique cnr-echino@chu-besancon.fr mais aussi par téléphone ou par courrier.

Pour l'année 2024, il y a eu plus de 140 demandes d'avis cliniques sur des échinococcoses alvéolaires (25%) et des échinococcoses kystiques (75%) dont 95% extérieures à la Franche-Comté.

Pour certains dossiers, la réponse est faite par e-mail, avec copie sur l'adresse générique du CNR-E pour l'archivage. Mais la plupart des demandes d'avis (80%) sont discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), certains dossiers pouvant être discutés plusieurs fois.

Les RCP Echinococcoses sont animées par un groupe de médecins hépatologues (Dr Carine Richou, Pr Solange Bresson-Hadni) et infectiologues (Dr Noémie Tissot, Dr Louis Bohard, Pr Catherine Chirouze), le médecin radiologue référent (Dr Paul Calame), et la chirurgienne référente (Dr Celia Turco), avec la collaboration d'autres membres des équipes impliquées dans la prise en charge des échinococcoses (radiologie, chirurgie digestive, médecine nucléaire, gastro-entérologie, parasitologie, pharmacologie). Les RCP Echinococcoses ont été formalisées selon les recommandations actées par la commission DPC médical, et ont été validées par la Direction Qualité du CHU de Besançon fin 2019.

La RCP se tient sur un rythme hebdomadaire, les mercredis de 13h30 à 14h30 pour la présentation de 5 à 6 dossiers d'échinococcose alvéolaire et/ou échinococcose kystique, avec la participation par visioconférence des médecins extérieurs adressant une demande d'avis. Cette organisation permet aux cliniciens demandeurs de pouvoir échanger et obtenir les informations en direct et parfaire leur formation sur la prise en charge de ces deux parasitoses.

La fréquence et le nombre de RCP ont considérablement augmenté (19 réunions en 2022, 42 réunions en 2023 et **46 réunions organisées en 2024**). Le rythme hebdomadaire permet de préparer la présentation des cas dans un délai de 15 jours à 3 semaines, et d'apporter des réponses pour la prise en charge des patients dans ces délais (hors urgence), lorsque tous les éléments nécessaires du dossier ont été transmis au secrétariat du CNR-E.

En 2024, 46 RCP se sont tenues au CHU de Besançon avec **un total de 219 dossiers présentés** : 99 cas d'EA, 100 cas d'EK et 20 dossiers pour lesquels ces diagnostics ont été infirmés (**Figure n°21**).

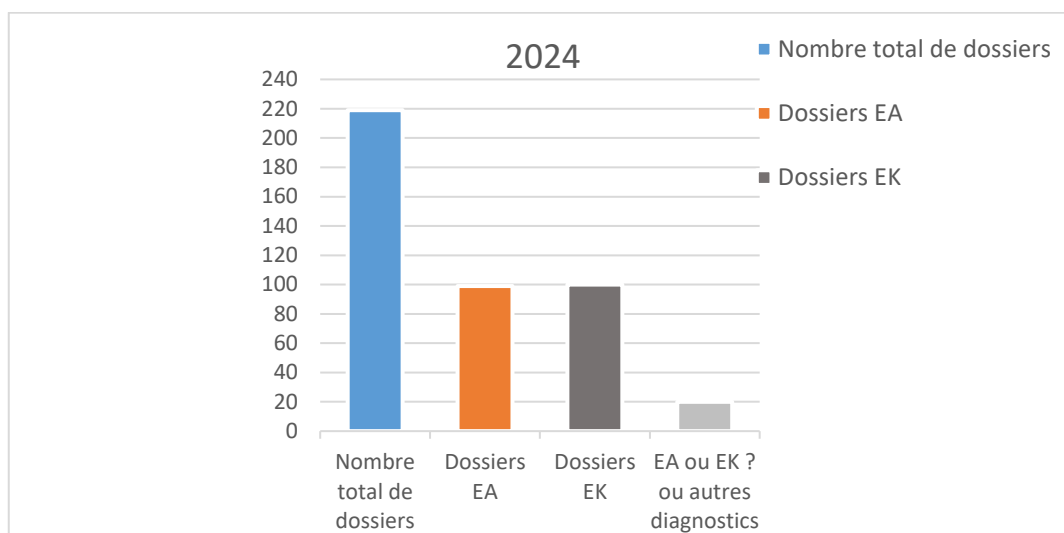


Figure n°21 : Nombre de dossiers présentés en RCP Echinococcoses en 2023

La provenance des demandes était la suivante :

- Dossiers EA (Figures n°22 et n°23) :

- 25 dossiers en Franche-Comté,
- 74 dossiers hors Franche-Comté dont 4 dossiers de Suisse et 1 dossier de Slovaquie (Bratislava).

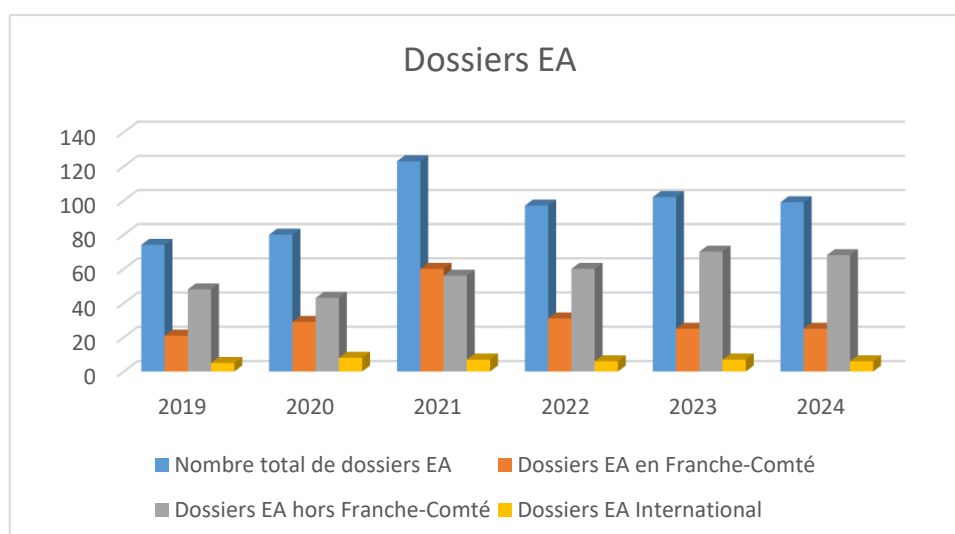


Figure n°22 : Evolution du nombre de dossiers EA vus en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) sur la période 2019-2024

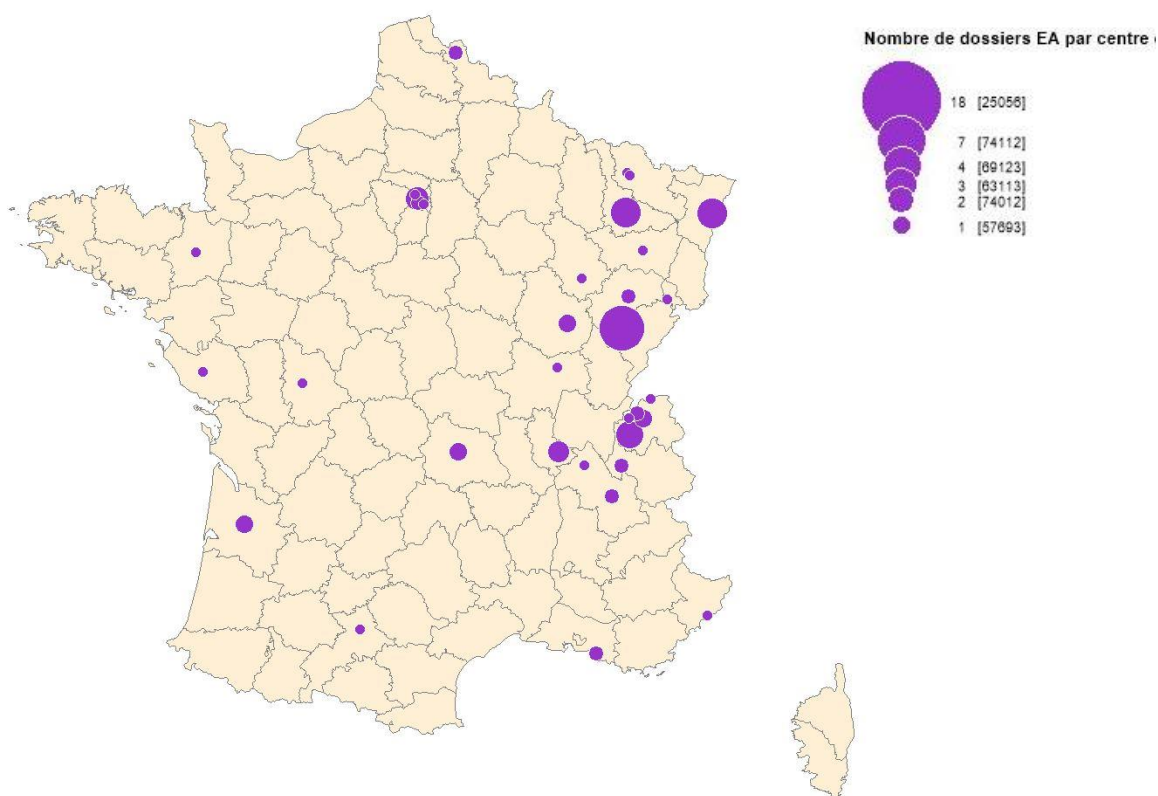


Figure n°23 : Provenance des dossiers EA vus en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en 2024

- Dossiers EK (Figure n°24) :

- 13 dossiers en Franche-Comté,
- 87 dossiers hors Franche-Comté dont 2 dossiers Suisse.

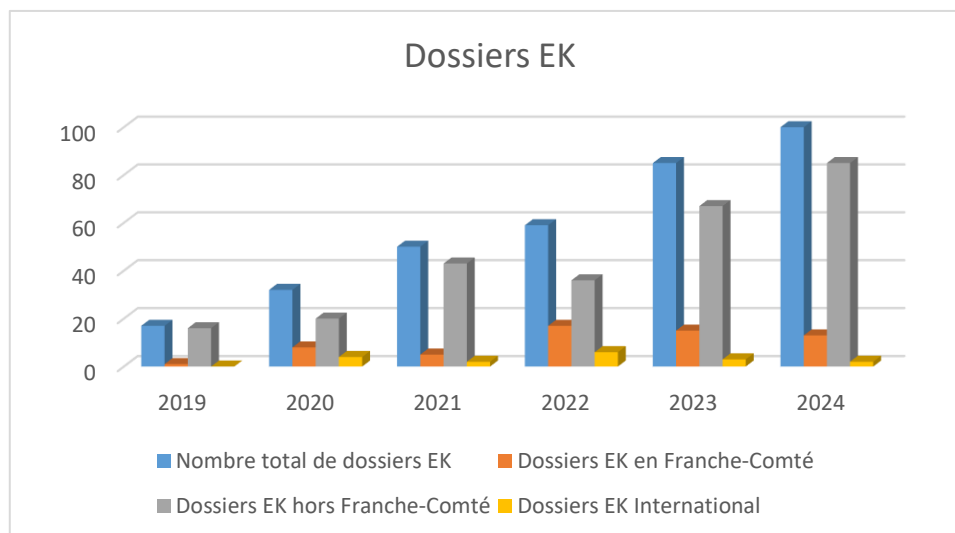


Figure n°24 : Provenance et évolution du nombre de dossiers EK vus en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) sur la période 2019-2024

- **Dossiers adressés pour EA ou EK, mais orientés finalement vers d'autres diagnostics :**
 - 3 dossiers en Franche-Comté,
 - 17 dossiers hors Franche-Comté.

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Plusieurs experts du CNR-E et du CHU de Besançon participent au groupe de travail informel de l'OMS pour l'amélioration de la prise en charge de l'échinococcose (Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE)). Le Pr Laurence Millon et le Pr Solange Bresson-Hadni font partie du comité de coordination WHO-IWGE pour la rédaction de recommandations sur l'EA. Plusieurs médecins et biologistes du CHU de Besançon participent aux groupes spécifiques sur l'imagerie (Dr P Calame) ; sur la prise en charge chirurgicale (Dr A. Doussot, Dr C. Turco) ; sur le diagnostic moléculaire (Dr J. Knapp), sur le suivi thérapeutique pharmacologique (Dr D. Montange). Les mêmes experts seront sollicités pour la rédaction de recommandations dans le cadre du groupe de travail européen «Rare Liver / ERN working group for alveolar echinococcosis» (cf. **section 3.4**) .

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

- Diffusion de documents d'information

Plusieurs documents d'information, réalisés par le CNR-E, pour certains grâce à la collaboration avec d'autres partenaires (Association pour l'information et la recherche sur l'échinococcose alvéolaire (AIREA) ; UMR 6249 Chrono-environnement ; Institut de Parasitologie - Université de Berne) sont disponibles sur le site du CNR-E (Flyers prévention EA (2019) et EK (2023)) (**Annexes 4.7, 4.8, 4.9**).

De nouveaux contenus (généralités sur la maladie, cycle parasitaire, prévention) à destination du grand public plus concis et plus conforme à la communication numérique ont été élaborés en 2024, et accessibles sur le nouveau site internet dans l'onglet « Information / Prévention » (<https://cnr-echinococcoses.fr/information-prevention/>)

La diffusion d'une affiche d'information sur la prévention de l'échinococcose alvéolaire réalisée avec la cellule communication de l'UMR 6249 Chrono-environnement s'est poursuivie vers les pharmacies dans des zones de forte endémie (Territoire de Belfort, Jura, Côte d'Or, Vosges, Haute-Savoie, Haute-Marne, La Meuse et la Meurthe et Moselle) pour affichage dans les officines. Ces affiches sont également disponibles pour les associations ou entreprises présentant des activités à risque pour leurs salariés ou leurs bénévoles ou encore accueillant du public (l'ONF, le Centre Athéna (39), les groupes LPO locaux, les CPIE pour l'éducation à l'environnement). Cette affiche est disponible également sur le site WEB (**Annexe 4.10**).

- Conférences publiques

Ces affiches et flyers ont été distribués également à l'occasion des conférences à destination du grand public réalisées par des médecins et biologistes du CNR-E lors d'événements organisés par la MSA de Franche-Comté ou par l'association de patients AIREA.

- Réunion d'information sur l'Echinococcose alvéolaire organisée par l'association AIREA, Pr Dominique A. VUITTON, Pr Solange BRESSON-HADNI, Mardi 30 Janvier 2024, Lycée Professionnel Jouffroy d'Abbans à Baume-Les-Dames (25).

- Réunion d'information sur l'Echinococcose alvéolaire organisée par la MSA de Franche Comté et l'association AIREA, Témoignages de patients, membres de l'AIREA et interventions des Pr P Solange BRESSON-HADNI et Pr Dominique A. VUITTON, Jeudi 13 juin 2024, Lons-le-Saunier.
- Exposition sur l'échinococcose alvéolaire avec permanence assurée par les membres de l'association AIREA et des praticiens du CNR-E, hall du CHU Jean Minjoz, Jeudi 13 et Vendredi 14 juin 2024, Besançon.
- Echino café Info, organisé par l'association AIREA (**Annexe 4.11**), Dr Jenny KNAPP, Dr Célia TURCO, Pr Solange BRESSON-HADNI, Pr Dominique A. VUITTON, Samedi 12 Octobre 2024, Mairie de Vercel-Villedieu-Le-Camp (25).
- Réunion d'information/prévention sur EK, organisée par la MSA Alpes-Vaucluse et l'association ABBASP, Pr Solange BRESSON-HADNI, Dr Louis BOHARD, Dr Coralie BARRERA, Dr Jenny KNAPP, Jeudi 21 novembre 2024, Maison du berger de Champoléon (Hautes-Alpes).
- Participation au colloque « Santé et Environnement, notre santé à l'épreuve des modifications climatiques » organisé par la MSA de Franche Comté, 5 décembre 2024, interventions sur l'EA : Pr Dominique A. VUITTON, Dr Jenny KNAPP, Pr Georges MANTION
- Activité de Conseil/Partenariats
 - Activité de conseil du CNR-E à destination du Département de la Santé et des Mobilités de l'Office Cantonal de la Santé, Canton de Genève, Suisse. Le Pr Solange Bresson-Hadni participe au groupe de travail « échinococcose », en charge de la rédaction de documents d'information et de prévention sur l'EA à destination de la population du canton de Genève.
 - Partenariat avec le Parc naturel régional du Doubs-Horloger : une formation sur 2 demi-journées a été réalisée pour les organisateurs d'un projet pédagogique autour de la prévention de l'EA dans le parc naturel régional du Doubs-Horloger, en partenariat avec le lycée Edgar Faure de Morteau (25) et le BTS CIM (Conception et Industrialisation en Microtechniques). La formation comprenait les grandes lignes des connaissances actuelles sur la biologie du parasite, les moyens diagnostics, la prise en charge du patients et les mesures de préventions mises en place pour les professionnels et le grand public.

6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

6.1 Activités de recherche en cours en 2024, ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Description des données épidémiologiques et cliniques de 906 patients atteints d'EA (registre FrancEchino 1982-2021)

- (i) **Les objectifs** : Décrire les données épidémiologiques et cliniques de 906 patient atteints d'EA au cours des 40 dernières années – Analyser les évolutions entre 3 périodes de temps (P1 1982-1999, P2 2000-2010, et P3 2011-2021).
- (ii) **Les partenaires** : Médecins et biologistes partenaires du réseau FrancEchino.
- (iii) **L'état d'avancement** :

Un travail d'analyse des cas d'EA recueillis sur les 40 dernières années (1982-2021) décrivant les données épidémiologiques et cliniques de 906 patients atteints d'EA avec une comparaison sur 3 périodes de temps (P1 1982-1999, P2 2000-2010, et P3 2011-2021) a été mené durant les 3 dernières années.

Les principaux résultats montrent :

- Une augmentation de l'incidence des cas d'EA chez les patients vivants en dehors des zones d'endémies historiques et dans des zones urbaines.
- Une augmentation du nombre de patients asymptomatiques au moment du diagnostic (de 19,1 % à 56,2% entre P1 et P3).
- Une augmentation du nombre de patients immunodéprimés (25,1% pour la période P3).
- L'abandon des techniques de chirurgie palliative au profit des techniques de résection hépatique curative (87,8% des cas opérés à la période P3).
- Un risque de mortalité à 10 ans diminué pour les patients diagnostiqués après 2000.

L'article décrivant cette étude vient d'être accepté pour publication dans la revue « Eurosurveillance ».

Knapp J., Demonmerot F., Gbaguidi-Haore H., Richou C., Vuitton D.A., Bellanger A.P., Bresson-Hadni S., Millon L., and the FrancEchino network. The French alveolar echinococcosis registry: a 40-year collection of epidemiological and clinical data on 906 patients. Eurosurveillance, in press.

Diagnostic moléculaire, génotypage

qPCR multiplex *Echinococcus* - Détection d'ADN circulant

- (i) **Les objectifs** : Développer et évaluer de nouvelles techniques de PCR quantitative sur prélèvement sanguin pour le diagnostic et le suivi des échinococcoses

- (ii) **Les partenaires** : Médecins et biologistes impliqués dans la prise en charge des échinococcoses des centres hospitaliers de Besançon, Nancy, Annecy, Lyon, Grenoble et Strasbourg.

(iii) **L'état d'avancement :**

Dans le cadre du projet HISqPCR Echino (financé par un Appel à Projet Interne du CHU de Besançon (API CHU)), la qPCR multiplex *Echinococcus* est évaluée sur des prélèvements sanguins (plasma et sérum) réalisés au moment du diagnostic chez des patients atteints d'EA ou d'EK. Six centres hospitaliers sont impliqués dans cette étude (Besançon, Nancy, Annecy, Lyon, Grenoble et Strasbourg), avec l'objectif d'inclure 40 patients sur les années 2024-2025.

Des premiers essais d'extraction « large volume » (4 mL) ont été réalisés sur sérum et plasma de donneurs sains (EFS) avec ajouts d'ADN d'*E. multilocularis*, afin de déterminer la limite de détection de la méthode. Ainsi, pour 2 ng d'ADN non fragmenté, déposés dans 4 mL de sérum ou plasma, et après extraction d'ADN circulant (kit QIAamp Circulating Nucleic Acid, Qiagen, volume d'élution dans 50 µL), la qPCR était positive à un Cq = 25 cycles pour les cibles *rrn-Em* (Knapp et al., 2016) et *EM-cytB* (Knapp et al., 2023). Pour 20 ng d'ADN, la PCR est positive avec un Cq = 22 pour les mêmes cibles. Afin de disposer d'échantillons artificiels les plus proches possibles d'échantillons réels contenant de l'ADN circulant (cell-free DNA), les sérums et plasmas ont été inoculés avec de l'ADN fragmenté de manière enzymatique (Fragmentase, NEB). Pour *E. multilocularis*, la qPCR réalisée sur 1 µL de fragment d'ADN (d'environ 200 pb) retrouve un Cq de 23 cycles (cibles *EM* et *rrn*). Pour *E. granulosus* dans les mêmes conditions, la qPCR retrouve un Cq de 34 cycles (*Eg-cox3*, Knapp et al., 2023).

Au 01/04/2025, 23 patients ont été inclus dans l'étude. Dans un premier temps, la détection d'ADN circulant a été réalisée à partir des sérums et plasma de 13 patients. Quatre patients étaient positifs en qPCR (cibles *EM* et *rrn*), avec des Cq aux alentours de 40 cycles sur sérum et plasma. Des pistes d'optimisation du rendement de l'extraction et de l'étape d'amplification sont en cours d'exploration pour améliorer la sensibilité de la détection.

Génotypage par analyse NGS du mitogénome

- (i) **Les objectifs** : Développer de nouvelles méthodes de génotypage d'*E. multilocularis* et *E. granulosus*.

- (ii) **Les partenaires** : LNR *Echinococcus* spp. - Anses Malzéville (Gerald Umhang), Institute for Infectious Diseases - University of Bern, Suisse (Alexander Oberli, Bruno Gottstein) ; Département de Microbiologie Clinique - CHU de Liège, Belgique (Echino-Liège) (Marie Pierre Hayette) ; Plateforme P2M Institut Pasteur - Paris.

(iii) **L'état d'avancement :**

E. multilocularis

Depuis 2022, une technique de génotypage basée sur l'analyse du génome mitochondrial entier (mitogénome) a été développée au CNR-E (Bohard et al, Int J Parasitology 2023). Les analyses se sont ensuite poursuivies dans le cadre de la thèse de Doctorat de Séverine Lallemand, avec l'analyse de 56 prélèvements de patients EA français. Cette étude a montré que les souches

françaises appartiennent à un même haplogroupe (HG3), avec une répartition en 3 sous-haplogroupes (HG3a, HG3b et HG3c). Une analyse selon le département de résidence des patients a permis de déterminer la distribution des haplotypes circulants en France, dans ou hors des zones d'endémies historiques, et de faire le lien entre le lieu de contamination et le lieu de résidence des patients. Ce travail a été publié dans la revue « International Journal of Parasitology » en 2024.

Lallemant S., Oyhenart J., Valot B., Borne R., Bohard L., Umhang G., Karamon J., Konyaev S., Rönnerberg C., Gottstein B., Weil-Verhoeven D., Richou C., Bresson-Hadni S., Millon L., Bellanger A.P., Knapp J. Challenging the phylogenetic relationships among *Echinococcus multilocularis* isolates from main endemic areas. *Int J Parasitol.* 2024 Sep;54(11):569-582. doi: 10.1016/j.ijpara.2024.05.004. Epub 2024 May 28.

E. granulosus

Le protocole NGS Illumina développé pour réaliser le séquençage complet du mitogénome d'*E. multilocularis* a été adapté à l'espèce *E. granulosus* s.s. Un total de 5 PCR (1 uniplex et 3 duplex) permet de couvrir les 13800 pb du génome.

Lors du stage de Master 1 (Master Biodiversité, Ecologie, Evolution, Université Lyon 1) de Perrine Duquet (avril-mai 2024), le séquençage de souches issues de lésions collectées chez 21 patients atteints d'EK a été réalisé. Il a été mis en évidence par un réseau d'haplotype une grande diversité parmi les souches génotypées, avec 19 souches de génotype G1 et 2 G3. (Figure n°25)

Ce travail se poursuit dans le cadre d'un stage de Master 2 en 2025, et fait l'objet d'une demande de financement pour une allocation de Thèse de Doctorat (2025-2027) (cf. **section 8**).

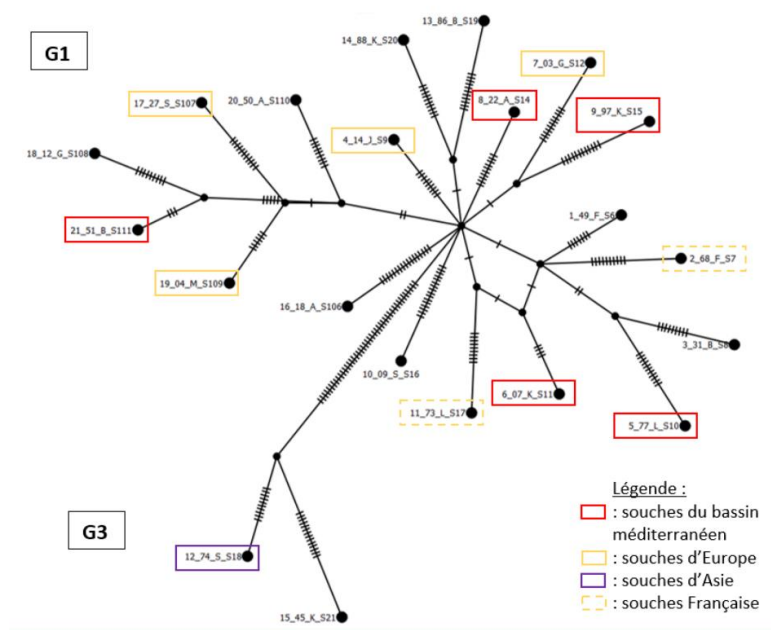


Figure n°25 : Exemple d'haplotype network réalisé sur 21 souches *E. granulosus*

Biomarqueurs de suivi thérapeutique

Biomarqueurs EA et suivi radiologique

L'évaluation des biomarqueurs issus d'*E. multilocularis* pour le suivi thérapeutique des patients atteints d'EA identifiés en 2017 (Valot, proteomics 2017) a été réalisée sur une collection rétrospective de sérums de patients bisontins atteints d'EA, suivi entre 2010 et 2022. Des tests ELISA basés sur les 4 antigènes recombinants les plus prometteurs (H17g tegumental protein (H17g), Niemann Pick C2 protein (NPC2), prosaposin a preproprotein (PAP1), glutathione S-transferase (GST)) ont été réalisés. Les données de suivi d'imagerie (PET scanner au moins 2 ans après le début du traitement) ont pu être collectées pour 30 patients non opérables, traités par albendazole seul.

Les premiers résultats mettent en évidence des corrélations entre la diminution des taux d'anticorps dirigés contre H17g et PAP1 et la diminution des signaux d'activité évaluée par l'imagerie. La diminution du taux d'anticorps survient plus rapidement pour les anticorps dirigés contre l'antigène rec-EmH17g que pour les anticorps anti-Em18, et la combinaison de plusieurs antigènes permet aussi d'observer une diminution plus précocement après l'initiation du traitement. Le test ELISA avec l'antigène rec-EmPAP1 pourrait améliorer le suivi de patients négatifs pour l'ELISA-Em18.

Les résultats de cette étude ont été présentés lors du Congrès de la Société Française de Parasitologie en Juin 2024, et sont en cours de rédaction pour publication dans une revue scientifique

Barrera C et al. Performance de nouveaux biomarqueurs de viabilité d'Echinococcus multilocularis pour le suivi thérapeutique. Congrès de la Société Française de Parasitologie, Angers, 3-4 Juin 2024

Barrera C., Calame P., Simon G., Richou C., Bresson-Hadni S., Laboissière A., Rouzet A., Demonmerot F., Bellanger A.P., Millon L. New Recombinant viability biomarkers of Echinococcus multilocularis to monitor drug response in alveolar echinococcosis patients. Manuscrit en préparation.

Biomarqueurs EK et suivi post chirurgical

Les biomarqueurs issus d'*E. granulosus* pour le suivi post-opératoire des patients atteints d'EK développés en 2022 (Ben Salah, Journal of Infection, 2022)) sont en cours d'évaluation dans le cadre d'une collaboration avec le service de chirurgie thoracique du Centre Hospitalier Universitaire d'Alger, avec le recrutement de patients adultes opérés pour une EK pulmonaire principalement. Des prélèvements sanguins réalisés à la date de chirurgie (J0) puis 1, 3, 6 et 12 mois et jusqu'à 2 ans post-opératoire, ont été envoyés au CNR-E. Le protocole de recrutement a été initié en novembre 2022. Au total, 23 patients ont accepté de participer et la totalité des prélèvements jusqu'à 12 mois ont été envoyés au CNR-E en septembre 2024. Les tests réalisés (ELISA avec 2 antigènes recombinants (cytoplasmic malate dehydrogenase (Eg-MDH) et citrate synthase (Eg-CS)) confirment des profils cinétiques différents selon les patients. Une partie de ces analyses est réalisée dans le cadre d'un mémoire de DES Biologie Médicale (Pierre Masson – soutenance prévue en octobre 2025). Les analyses complètes, avec la corrélation avec les données radiologiques et cliniques (dont la survenue ou non d'une récurrence à un an post-chirurgie), seront finalisées et soumises pour publication au cours de l'année 2025.

Rapport de 2 cas d'échinococcose sous-cutanée primitive

Il s'agit d'un cas d'EA à localisation frontale, déclaré à FrancEchino et d'un cas d'EK à localisation pariétale abdominale, déclaré à OFREKYS. Une première soumission à la revue PLoS-Neglected Tropical Diseases a été faite fin 2024. Un travail de revue de la littérature, en complément de la description de ces 2 cas cliniques a été demandé par les relecteurs et l'éditeur de cette revue. Pour le cas d'EA, une localisation primitive touchant le visage n'avait jusqu'à présent jamais été rapportée ; il s'agit de plus du seul cas décrit d'EA primitive sous-cutanée par diffusion hématogène (les 10 cas précédemment publiés relèvent d'autres mécanismes physiopathogéniques, principalement par progression de contiguïté à partir du foyer primitif hépatique ou, pour un cas, par diffusion hématogène associée à une atteinte hépatique. Pour l'EK, la revue de la littérature a permis l'analyse de 148 cas d'atteinte primitive sous-cutanée.

Bohard L., Brumpt E., Tissot N., Lacoste M., Chapuis O., Felix S., Knapp J., Hartmann-Gouvenot C., Jeffredo Y., Grenouillet F., Montange D., Bellanger-Clerget A.P., Chirouze C., Bresson-Hadni S. Unexplained sub-cutaneous swelling: have echinococcosis in mind! Report of two cases with primary extra-hepatic sub-cutaneous echinococcosis and literature review. PLoS-Neglected Tropical Diseases, soumission ; 15.08.2024. Révision en cours.

Corrélation entre les données de l'imagerie et les anticorps anti-Em18 dans l'échinococcose alvéolaire

Les principaux résultats de cette étude montrent une corrélation entre plusieurs critères d'imagerie (taille maximale des lésions, pourcentage de microkystes, valeur maximale de SUV (standardized uptake value)) et l'index sérologique obtenu avec un test commercial détectant les anticorps anti Em18 (Kit rEm18-ELISA®, Bordier Affinity Products, Crissier, Switzerland). La négativation de la sérologie a été observée après 2 ans de traitement par albendazole pour un tiers des patients, essentiellement chez les patients avec de petites lésions et un faible index rEm18 initial.

Simon G., Grenouillet F., Richou C., Delabrousse E., Blagoskonov O., Minello A., Thieffin G., Frentiu E., Wallon M.; EchinoVISTA Group; Bresson-Hadni S., Calame P. Correlation between imaging features and rEm18 antibodies in alveolar echinococcosis: results from a multicenter study in France. Parasite. 2025;32:8. doi: 10.1051/parasite/2024076. Epub 2025 Feb 7.

6.2 Liste des publications et communications en 2024, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Publications nationales

1. Chereau F., **Bresson-Hadni S.**, Chin F., **Millon L.** Infections à *Echinococcus* spp. en France métropolitaine : Evolution de l'incidence des nouvelles hospitalisations sur la période 2006-2022. BEH – 15 octobre 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/infections-a-echinococcus-spp.-en-france-hexagonale-evolution-de-l-incidence-des-nouvelles-hospitalisations-sur-la-periode-2006-2022>

Publications nationales à visée didactique

1. **Bresson-Hadni S. et le groupe d'experts du Centre National de Référence Echinococcoses du CHU de Besançon.** Echinococcose alvéolaire. Chapitre 8 : Infections non virales du foie. Traité d'Hépatologie. Elsevier Masson 2025, sous presse.
2. **Bresson-Hadni S.**, Musumeci S., **Bohard L.**, **Calame P.** Abscès parasitaires et non parasitaires du foie : diagnostic et conduite à tenir. EMC Hépatologie 2024 39 ; 4. 7-015-C-15. [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976\(24\)46786-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976(24)46786-7).

Publications internationales

1. **Knapp J., Demonmerot F.**, Gbaguidi-Haore H., **Richou C.**, Vuitton D.A., **Bellanger A.P.**, **Bresson-Hadni S.**, **Millon L.**, and the FrancEchino network. The French alveolar echinococcosis registry: a 40-year collection of epidemiological and clinical data on 906 patients. Eurosurveillance, *in press*
2. Casulli A., Abela-Ridder B., Petrone D., Šoba B., Dezsényi B., Karamon J., **Millon L.**, Saarma U., Antolová D., Chappuis F., Gloor S., Stoeckle M., Müllhaupt B., Beck R., Lagler H., Lötsch F., Auer H., Hayette M.P., Kolářová L., Laivacuma S., Šarkūnas M., Sokolovas V., Marcinkutė A., Troell K., Deibel A., Jokelainen P., Sulima M., Krankowska D., Roman S., Joliat G.R., Halkic N., **Bresson-Hadni S.**, Halina Bednarek J., Załęski A., Paul M., Yaqub S., Jensenius M., van der Giessen J., Nabarro L., Chiodini P., **Demonmerot F.**, **Knapp J.**, Grüner B., Kern P., Peters L., Santolamazza F., Santoro A. Unveiling the incidences and trends of the neglected but emerging alveolar echinococcosis in Europe: a systematic review from the KNOW-PATH project. Lancet Infect Dis, *en revision*.
3. Simon G., Grenouillet F., **Richou C.**, Delabrousse E., Blagoskonov O., Minello A., Thieffin G., Frentiu E., Wallon M.; EchinoVISTA Group; **Bresson-Hadni S.**, **Calame P.** Correlation between imaging features and rEm18 antibodies in alveolar echinococcosis: results from a multicenter study in France. Parasite. 2025;32:8. doi: 10.1051/parasite/2024076. Epub 2025 Feb 7.
4. **Lallemant S.**, Oyhenart J., Valot B., Borne R., Bohard L., Umhang G., Karamon J., Konyaev S., Rönneberg C., Gottstein B., **Weil-Verhoeven D.**, **Richou C.**, **Bresson-Hadni S.**, **Millon L.**, **Bellanger A.P.**, **Knapp J.** Challenging the phylogenetic relationships among *Echinococcus multilocularis* isolates from main endemic areas. Int J Parasitol. 2024 Sep;54(11):569-582. doi: 10.1016/j.ijpara.2024.05.004. Epub 2024 May 28.
5. **Da Silva A.M.**, Afonso E., Raoul F., Giraudoux P., Mergey M., Umhang G., **Courquet S.**, Rieffel D., **Millon L.**, **Knapp J.** Assessing the role of individual foxes in environmental contamination with *Echinococcus multilocularis* through faecal samples. Int J Parasitol. 2024 Jun;54(7):321-332. doi: 10.1016/j.ijpara.2024.03.003. Epub 2024 Mar 8.

Communications nationales

1. **Bohard L., Barrera C., Knapp J., Bresson-Hadni S., Millon L., Chirouze C., Tissot N.** Echinococcose kystique extra-hépatique en France : données de l'observatoire nationale OFREKYS. (Communication orale). 25^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie, Deauville, du 12 au 14 Juin 2024.

2. **Tissot N., Bohard L., Knapp J.**, Umhang G., **Barrera C.**, Prat N., Deffontaines G., Boué F., Bonnaire O., Millon **L.**, **Bresson-Hadni S.** Echinococcose kystique dans les Hautes-Alpes : action conjointe de prévention et d'enquête épidémiologique chez le chien. Congrès National de Médecine et Santé au Travail le 05/06/2024 (poster).
3. **Barrera C., Calame P.**, Simon G., **Richou C., Bresson-Hadni S.**, Laboissière A., Rouzet A., **Demonmerot F., Bellanger A.P., Millon L.** Performance de nouveaux biomarqueurs de viabilité d'*Echinococcus multilocularis* pour le suivi thérapeutique. Congrès de la société Française de Parasitologie, Angers, du 3 au 4 Juin 2024.

Communications internationales

1. **Tissot N., Bohard L.** Stratégie médico-chirurgicale de prise en charge des EK - Etat des lieux d'après les données de l'observatoire OFREKYS. 2^{ème} Colloque « Echinococcose Kystique – Méditerranée », Alger, 6 décembre 2024.
2. **Knapp J., Barrera C., Tissot N.**, Umhang G., **Bresson-Hadni S., Millon L.** Contamination environnementale d'*Echinococcus granulosus* dans les Hautes-Alpes : dispositif expérimental pour l'étude chez les chiens de troupeaux. 2^{ème} Colloque « Echinococcose Kystique – Méditerranée », Alger, 6 décembre 2024.
3. Boussa R., **Knapp J.**, Achour K., **Millon L.** Epidémiologie moléculaire d'*E. granulosus*. Génomotypage des lésions issues d'une série de 22 cas d'EK pulmonaire en Algérie. 2^{ème} Colloque « Echinococcose Kystique – Méditerranée », Alger, 6 décembre 2024.
4. **Knapp J., Demonmerot F.**, Gbaguidi-Haore H., **Richou C., Vuitton D.A., Bellanger A.P., Lallemand S., Bresson-Hadni S., Millon L.** and the FrancEchino network. 40-year collection of epidemiological and clinical data on 906 patients: The French alveolar echinococcosis registry. EMOP XIV, Wrocław, 26-30 août 2024.
5. **Lallemand S.**, Oyhenart J., Valot B., Borne R., Bohard L., Umhang G., Karamon J., Konyaev S., Rönnerberg C., Gottstein B., **Weil-Verhoeven D., Richou C., Bresson-Hadni S., Millon L., Bellanger-Clerget A.P., Knapp J.** Phylogenetic inference of *Echinococcus multilocularis* by whole mitochondrial sequencing. EMOP, Wrocław, 26-30 août 2024 (poster).

Conférences sur invitation

1. **Millon L.** Biomarker for diagnosis and follow-up of cystic echinococcosis. 4th International Congress of Hydatidology, Edirne, Turquie, 2-4 October, 2024.
2. **Millon L.** Biological testing for the management of echinococcosis. Updates Medicina Traslazionale - surgery beyond borders: from Italian clinical practice to international perspectives, Alessandria, Italie, 4 juillet 2024.
3. **Knapp J.** Diagnostic methods for canine *Echinococcus* spp. and the final host infection status of European *Echinococcus*. The Fourth International Symposium for Echinococcosis and Cestode Zoonoses Control. Shanghai, Juin 2024.

4. **Millon L.**, Umhang G. : Actions coordonnées du LNR-E et du CNR pour la surveillance des échinococcoses en France. Congrès de la société Française de Parasitologie, Angers, 3-4 Juin 2024.
5. **Bresson-Hadni S.** Echinococcose kystique. DU « Maladies Infectieuses et Foie ». Paris-Sorbonne Université, Paris, 23 janvier 2024.

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux

Génotypage NGS mitochondrial *E. multilocularis*

- (i) **Les objectifs** : Optimiser les protocoles techniques, notamment les protocoles de PCR quantitatives et les techniques de génotypage.
- (ii) **Les partenaires** : LNR *Echinococcus* spp. (Anses Malzéville), Institut de Parasitologie (IPA) Berne Suisse.
- (iii) **L'état d'avancement** :

Des échanges d'ADN issus de lésions d'EA de souches animales ont eu lieu avec le LNR *Echinococcus* spp. et l'IPA de Berne (souches archivées) vers le CNR-E, dans le cadre des travaux de thèse de S. Lallemand et du Master de P. Duquet (n=47 échantillons, 10 pays). Ces échanges ont donné lieu à une publication en 2024 sur le mitogénome d'*E. multilocularis* et les liens phylogénétiques existants entre les souches de différents pays circulant chez l'homme et l'animal. Ces échantillons pourront être employés également dans le projet d'exploration du génome nucléaire et la mise en évidence de gènes clés dans les différences fonctionnelles observées entre les souches du parasite.

Lallemand S., Oyhenart J., Valot B., Borne R., Bohard L., Umhang G., Karamon J., Konyaev S., Rönnerberg C., Gottstein B., Weil-Verhoeven D., Richou C., Bresson-Hadni S., Millon L., Bellanger A.P., Knapp J. Challenging the phylogenetic relationships among *Echinococcus multilocularis* isolates from main endemic areas. *Int J Parasitol.* 2024 Sep;54(11):569-582. doi: 10.1016/j.ijpara.2024.05.004. Epub 2024 May 28.

Prévention de l'EK dans les Hautes-Alpes

- (i) **Les objectifs** : Mener des enquêtes environnementales et des actions de préventions de l'EK auprès des personnes exposées.
- (ii) **Les partenaires** : LNR *Echinococcus* spp. (Anses Malzéville), MSA des Alpes-Vaucluse
- (iii) **L'état d'avancement** :

Depuis 2023, le CNR-E et le LNR-E ont développé un partenariat avec la MSA des Alpes-Vaucluse à Gap (Drs Véronique Barrière, Philippe Lefevre, médecins du travail, Mme Laetitia

Dumas, responsable de la prévention des risques professionnels et Mr Nicolas Prat, conseiller en prévention), pour mener différentes actions de prévention en direction des éleveurs des Hautes-Alpes, exposés au risque d'échinococcose kystique. En effet, un certain nombre de cas de la maladie a été notifié dans cette profession et ce secteur géographique. Un contact a été établi avec la MSA des Hautes-Alpes en 2023 afin de définir le plan d'action.

Une première session de prévention auprès des bergers et de collecte d'échantillons a eu lieu au printemps 2023. Une seconde mission a été organisée en novembre 2024 dans le massif du Champsaur, près de Gap du 20 au 22 novembre 2024, afin de rencontrer des éleveurs de moutons. Elle a comporté d'une part une intervention auprès d'un groupe de bergers en formation et, d'autre part, 3 visites d'exploitations dont 2 déjà investiguées en 2023 permettant de faire un suivi des chiens des exploitations et cela à deux saisons différentes (avant estive et après estive). Des prélèvements ont été effectués dans les exploitations ou dans les pré-alpages, sur des déjections canines (partie traitée par le LNR-E.) et des prélèvements effectués sur le pelage des chiens de troupeau et chiens de défense (protocole « lingettes » cf. **section 2.2**). Au total, des lingettes et des prélèvements fécaux provenant de 24 chiens ont été analysés. La recherche d'ADN d'*E. granulosus* a été réalisée par PCR quantitative au LNR-E et au CNR-E sur les échantillons respectifs. Aucun prélèvement positif n'a été mis en évidence. Une nouvelle campagne sera reconduite en 2025 dans le même secteur géographique, dans la mesure du possible sur les mêmes chiens.

Etude SICAR Suivi individuel des carnivores pour l'étude de la dispersion environnementale d'*Echinococcus multilocularis*

- (i) **Les objectifs :** Développer des méthodes de génotypage des hôtes définitifs du parasite (chiens renards), et les appliquer pour identifier de façon précise les individus porteurs du parasite, capables de le transmettre à l'Homme.
- (ii) **Les partenaires :** LNR *Echinococcus* spp. (Anses Malzéville).
- (iii) **L'état d'avancement :**

Des échantillons de fèces d'animaux (renards, chiens) ont été recueillis lors de la collecte bimestrielle réalisée depuis 2017 dans le cadre des études MoniZoo et SICAR sur une commune de moyenne montagne, située en zone d'endémie rurale dans le département du Doubs.

Le génotypage des chiens a été confié à la société Animagène (Bordeaux), spécialisée dans l'identification génétique et la filiation canine. Cette identification se fait au moyen de profils obtenus après amplification de 22 microsatellites décrits chez le chien. Les prélèvements de salive et de fèces de chiens connus ont permis de réaliser un suivi sur le terrain par la comparaison de profils génétiques connus avec ceux identifiables dans les fèces récoltées sur le terrain. Au total, 137 fèces de chien récoltées sur le terrain ont été adressées à la société Animagène (sélection randomisée sur 3 années de collecte 2017-2019, en fonction de la distribution spatiale sur le site d'étude). Le génotypage a pu être réalisé sur 123 fèces. Au total, 27 chiens ont été identifiés, dont 3 connus lors de l'enquête vers les propriétaires. Onze chiens étaient retrouvés positifs à la recherche d'ADN d'*E. multilocularis* (3 connus), et 22 chiens positifs à *Toxocara* sp. Les résultats sont en cours de rédaction, pour une publication prévue fin 2025.

Par ailleurs, des marqueurs microsatellites développés dans le cadre de la Thèse de Doctorat d'Université de Malik Da Silva (soutenue en décembre 2021) ont été appliqués à l'étude d'échantillons de fèces d'animaux anonymes (renards et chiens). A l'aide de 14 cibles d'ADN microsatellite, 180 fèces de renards ont été génotypées, 124 avec succès (69% de réussite de génotypage), retrouvant sur 3 ans 45 renards, dont 26 présentaient au moins une fèces positive à *E. multilocularis*. Il a été trouvé dans cette étude qu'1/3 des renards sur cette commune était responsable des 2/3 du dépôt de fèces positives. Les résultats ont été publiés dans le journal Int J Parasitol. en 2024.

Da Silva A.M., Afonso E., Raoul F., Giraudoux P., Mergey M., Umhang G., Courquet S., Rieffel D., Millon L., Knapp J. Assessing the role of individual foxes in environmental contamination with *Echinococcus multilocularis* through faecal samples. Int J Parasitol. 2024 Jun;54(7):321-332. doi: 10.1016/j.ijpara.2024.03.003. Epub 2024 Mar 8.

Saisonnalité de la présence environnementale d'*Echinococcus multilocularis* / contamination à *E. multilocularis* des sols en hautes zones d'endémie

- (i) **Les objectifs** : identifier les périodes les plus à risques de contamination pour l'hôte intermédiaire
- (ii) **Les partenaires** : LNR *Echinococcus* spp. (Anses Malzéville).
- (iii) **L'état d'avancement** :

Le parasite *E. multilocularis* est présent dans l'environnement sous forme d'œufs très résistants. La biodisponibilité des œufs est probablement corrélée aux basses températures et à de forts taux d'humidité, variables en fonction des saisons (Veit et al., 1995).

A partir d'un échantillonnage régulier réalisé tous les 2 mois sur 4 ans (2017 à 2020) et 3 sites d'études (un village du Doubs (25) et deux villages de Meurthe-et-Moselle (54)), 4057 fèces ont été collectées et la présence du parasite recherchée par biologie moléculaire (PCR quantitative). La moitié des échantillons récoltés a été identifiée comme provenant de renards (49%). Le parasite a essentiellement été retrouvé chez le renard (392 échantillons positifs sur un total de 444, soit 88% des fèces positives provenant de renards), de plus de 18 à 21% des fèces de renards ont été détectées positives à la recherche du parasite. En comparant saisons hivernales (novembre à avril) et autres saisons, l'occurrence de fèces positives est plus marquée en hiver dans le village du Doubs. Cependant en Meurthe-et-Moselle, l'inverse a été observé. La présence du parasite dans l'environnement ne semble pas dépendre uniquement des conditions météorologiques, d'autres facteurs interviennent très certainement dans ce système complexe. Une publication est en cours de rédaction.

8. Programme d'activité pour les années suivantes

Surveillance

Echinococcose Alvéolaire

Une nouvelle enquête à la recherche de sérologies d'échinococcose positives sera réalisée en 2025. L'enquête sera adressée via une adresse sécurisée type mssanté ou via un lien de téléchargement à l'ensemble des laboratoires de Parasitologie des CHU, des grands laboratoires (Cerba, Biomnis) et des laboratoires d'Anatomie Pathologique fin 2025, pour recenser les diagnostics sérologiques et histologiques positifs pour l'échinococcose alvéolaire. La confrontation de cette liste à celle des cas déjà recensés grâce aux déclarations volontaires des partenaires du réseau, et grâce aux demandes d'avis RCP, permettra d'augmenter l'exhaustivité du registre FrancEchino.

Echinococcose kystique

Une réflexion a été initiée début 2024, en collaboration avec les infectiologues référents du CNR-E, pour améliorer le questionnaire médical OFREKYS. Une nouvelle version a été mise en usage en janvier 2025. La nouvelle version intègre notamment des données de suivi médical, qui n'étaient pas présentes dans la version initiale (résultats d'examens biologiques au diagnostic, taille/poids, tabagisme, résultats des examens d'anatomopathologie,...), de même que des précisions sur les données de traitements (posologie, dosage pharmacologique d'albendazole sulfoxyde, effets indésirables de l'albendazole, type de chirurgie pratiquée), et sur les signes cliniques associés aux atteintes extra hépatiques, douleurs thoraciques ; hémoptysie ; toux, douleur ostéo-articulaire, atteinte neurologique). Afin d'obtenir une exhaustivité optimale, une stratégie de pré-remplissage durant les RCP (pour les patients inclus par ce biais) sera mise en place courant de l'année 2025. Les questionnaires pré-remplis seront ensuite envoyés au médecin en charge pour relecture et validation.

Expertise biologique

Optimisation du diagnostic moléculaire

Actuellement, les techniques de PCR ciblant *E. multilocularis* et *E. granulosus* sont confirmées par une PCR 12S suivi d'un séquençage. Le laboratoire est accrédité depuis novembre 2023 sur cette stratégie. La PCR quantitative en temps réel ciblant *E. multilocularis* et *E. granulosus* récemment optimisée permet de compléter les analyses sur les prélèvements tissulaires. Cette technique est également en cours d'évaluation pour la détection d'ADN circulant sur prélèvement sanguin dans le cadre du projet de recherche HIS-PCR echino. A la suite de ce projet de recherche, nous avons pour objectif d'optimiser la technique pour une utilisation en routine pour le diagnostic et le suivi des échinococcoses.

Évaluation des biomarqueurs de suivi EK et EA en routine

Les études rétrospectives seront soumises pour publication en 2025 (Test ELISA Eg-MDH et EgCS-cohorte EK algérienne ; et test ELISA Em PAP, Em NPC2, Em H17g- cohorte EA locale). Nous souhaitons

mettre en place en routine les 2 types de tests, afin de poursuivre l'évaluation de manière prospective dans le cadre des activités d'expertise du CNR-E.

La transition vers le laboratoire de routine est déjà bien avancée concernant le suivi des EK, avec une standardisation rendu possible par l'utilisation de gammes étalons réalisées à partir de sérum contrôle (cf. **section 2.1**). Une démarche identique devra être engagée pour la standardisation des tests ELISA pour le suivi de l'EA. Notre objectif est de faire bénéficier les patients au plus vite de ces nouveaux tests issus du laboratoire de recherche pour une optimisation du suivi thérapeutique des 2 maladies.

Génotypage par analyse NGS du mitogénome

Les travaux réalisés dans les 2 dernières années (stages de Master de Louis Bohard et Perrine Duquet, Thèse de Doctorat de Séverine Lallemand), ont abouti à la mise en place en routine de l'analyse NGS du mitogénome pour tous les prélèvements positifs pour d'*E. multilocularis* en 2024. Ces travaux ont permis également le développement de la même technique pour le génotypage d'*E. granulosus*. Nous avons pour projet de mettre en place également en routine le génotypage par analyse NGS du mitogénome pour tous les prélèvements issus de lésions d'EK dans les 2 années à venir.

Information / conseil

Réorganisation des RCP

Une augmentation importante des demandes d'avis EK/EA à discuter en RCP est constatée début 2025 : 12 RCP réalisées depuis le début d'année avec 70 dossiers évalués mais 6 semaines d'attente pour les praticiens. Devant ce constat, il a été décidé d'augmenter la durée des RCP de 30 minutes, afin de pouvoir inscrire 7 dossiers (au lieu de 5 précédemment). Afin de soulager les demandes qui arrivent directement vers les cliniciens, une centralisation des demandes sera faite par la secrétaire du CNR-E vers la messagerie du CNR-E.

Afin d'optimiser les séances, l'inscription ne sera possible que quand le dossier complet aura été envoyé (fiche RCP complétée et imagerie transférée). Les inscriptions se feront directement par les cliniciens via un lien Framadate qui pourront préciser s'il s'agit d'un dossier EK ou EA. Après la RCP, les avis seront envoyés exclusivement par messagerie sécurisée ou via un lien de téléchargement (arrêt des envois postaux).

Organisation d'un colloque EK/EA en 2025

Une demande de financement pour l'organisation d'un congrès sur les échinococcoses fin 2025 à Besançon est soumise dans le cadre du projet HARMi, qui offre des possibilités de financement de colloques nationaux ou internationaux. Nous travaillons dès à présent sur une proposition de congrès sur deux jours (une journée EK et une journée EA), avec appel à communications libres et invitation d'experts nationaux et internationaux pour conférence. Chaque demi-journée se conclura par un tour de table, dans le but de favoriser les échanges.

Action d'information avec AIREA

Exposition hall du CHU Jean Minjot à Besançon, expositions également prévues dans d'autres hôpitaux de la région : CH de Pontarlier, CH de Dole, CH Nord Franche Comté. Renouvellement de l'« Echino Café Info ». Poursuite d'actions en partenariat avec la MSA de Franche Comté.

Envoi des affiches de prévention

La diffusion de l'affiche d'information sur la prévention de l'échinococcose alvéolaire réalisée avec la cellule communication de l'UMR 6249 Chrono-Environnement va se poursuivre vers les fédérations départementales des chasseurs et les pharmacies des départements les plus concernés (Bas-Rhin, Isère, Savoie et le Nord) pour compléter les envois réalisés en 2024.

Autres projets

Le projet mené par l'équipe du Parc Naturel du Doubs Horloger sur la réalisation d'outils pédagogiques pour la sensibilisation du grand public aux risques de l'EA et aux moyens de prévention sera poursuivi en 2025. La recherche de financement du projet par le Parc est en cours, pour l'élaboration des outils pédagogiques (20000€), qui comprendra un livre pour enfant (« Petit Paul »), et un plateau de jeu interactif.

Pour l'EK, le partenariat avec la MSA Alpes-Vaucluse va se poursuivre. Par ailleurs, un projet d'animation d'une soirée de formation médicale continue sur l'EK au CH de Briançon, en collaboration avec l'équipe du service des Maladies Infectieuses, est en cours de préparation (contact pris avec le Dr Mireille Vernier).

Travaux de recherche en lien avec le CNR-E

Détection d'ADN circulant - Projet HIS qPCR Echino

Nous allons poursuivre les inclusions de patients pour le protocole HISqPCR Echino, pour arriver à un recrutement de 40 patients dans les 6 centres qui participent depuis 2023 (Annecy, Besançon, Grenoble, Lyon, Nancy, Strasbourg). Un centre supplémentaire (CHU de Bordeaux) a été ajouté début 2025, pour augmenter le recrutement des patients atteints d'EK. Des essais d'optimisation sont prévus, avec l'objectif d'améliorer les performances de la technique pour le diagnostic, mais aussi de permettre aussi son utilisation pour le suivi thérapeutique. Les données cliniques et radiologiques sont collectées en parallèle pour établir des corrélations entre la charge en ADN parasitaire et les caractéristiques des lésions (taille, localisation stade clinique ...).

Après ces étapes d'optimisation, une étude multicentrique internationale, grâce à une collaboration avec nos collègues suisses, belges et allemands (partenaire du réseau « Rare Liver / ERN working group for alveolar echinococcosis » (cf. **section 3.4**) sera proposée pour permettre une validation à plus large échelle.

Génotypage d'*E. granulosus*

Le travail initié en 2024 pour le développement d'une nouvelle technique NGS permettant l'analyse du mitogénome de *E. granulosus* s'est poursuivi dans le cadre d'un stage de Master 2 en alternance (M2 « Biodiversité, Ecologie, Evolution », Université 2024-2025 – Perrine Duquet – encadrement : Jenny Knapp). En 2024, 21 échantillons avaient été analysés. Début avril 2025, 49 échantillons supplémentaires sont en cours d'analyse par la même technique (30 prélèvements issus de la cohorte de patients algériens, et 19 prélèvements issues de la collection du CNR-E collectés en 2023/2024). Ces analyses sont réalisées dans un premier temps sur tissus frais (non FFPE). Le travail sur l'analyse NGS de l'ADN mitochondrial, mais aussi l'ADN nucléaire, d'*E. granulosus* et *E. multilocularis* doit se poursuivre dans le cadre d'une thèse de Doctorat (2025-2027, demande de financement en cours).

Concernant la cohorte de patients algériens, à la suite du stage de Rania Sihem Boussa (Doctorante – Laboratoire de Biologie cellulaire et moléculaire, Faculté des Sciences Biologiques – Université d'Alger), une trentaine de souches a été génotypée par séquençage du gène *cox*. La majorité des souches étaient du G1 sensu stricto (93%) ; une souche de *E. granulosus* s.s. G3 et une souche de *E. intermedius* ont été identifiées. Un article regroupant les génotypes obtenus par séquençage Sanger, les données cliniques et épidémiologiques est en cours de rédaction.

La collaboration avec l'équipe du Pr Karima Achour (Service de Chirurgie Thoracique, et le laboratoire de Biologie cellulaire et moléculaire, Université d'Alger), va se poursuivre, avec l'inclusion de nouveaux patients en 2025, et le génotypage de l'ensemble de souches par les 2 techniques (Séquençage du gène *cox* et analyse du mitogénome par NGS). L'objectif est d'améliorer les connaissances sur les souches circulant en Algérie et en France, et d'initier la constitution d'une banque de séquences de mitogénome pour la réalisation d'étude épidémiologique à plus large échelle.

Optimisation du suivi sérologique par les biomarqueurs EK et EA développés par le CNR-E

Dans le cadre du travail de thèse de Louis Bohard (CCA, Maladies Infectieuses) (encadrement Pr Catherine Chirouze, Maladies Infectieuses, et Dr Anne-Pauline Bellanger-Clerget, Parasitologie-Mycologie), un nouveau projet concerne l'évaluation de la pertinence de nouveaux biomarqueurs pour le suivi de l'EK (BioMEK). L'objectif principal est d'analyser les capacités prédictives de la réponse au traitement des index sérologiques de différents tests ELISA, entre l'inclusion, 1 mois post-opératoire, 1, 2 et 3 ans, chez les patients atteints d'EK bénéficiant d'un traitement médico-interventionnel ou médical seul en France. Les facteurs d'évolution seront analysés (activité des kystes, localisations, complications) et l'évolution temporelle des index sérologiques sera décrites pour 4 tests ELISA : 2 tests ELISA maison utilisant des antigènes recombinants développés par le CNR-E (rec-MDH et rec-CS), et 2 tests ELISA publiés par l'équipe espagnole de Mar Siles Lucas, qui nous ont fournis gracieusement les Ag 2t et 2B2t (Hernandez-Gonzalez A et al. Plos Negl trop Dis 2018). Onze centres ont donné leur accord pour participer à cette étude qui sera prospective et multicentrique et prévoit d'inclure 60 patients en 2 ans. Une demande de financement a été déposée en réponse à un appel à projet local (Bourse CERSM « Don Du Souffle », porteur L. Bohard). En cas de non financement par cette source, le projet sera soumis à d'autres sources de financement (Appel à Projet Interne du CHU Besançon dans un 1^{er} temps).

Il a été également proposé, lors de la réunion du Comité Scientifique du CNR-E du 20 mars 2025, d'étendre cette évaluation dans une étude multicentrique avec l'implication de centres italiens assurant la prise en charge des échinococcoses kystiques (Alessandria (Dr Analisa Roveta, Dr Pietro Rinaldi),

Pavia/Vérone (Dr Francesca Tammarozzi)). Des contacts ont été pris également en 2024 avec des équipes tunisiennes (Pr Karim Aoun, Institut Pasteur de Tunis et Pr Sonia Trabelsi, Service de Parasitologie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis) pour l'évaluation de ces biomarqueurs grâce à un protocole de recrutement de patient adultes opérés pour une EK.

Une étude multicentrique pour l'évaluation des biomarqueurs de suivi thérapeutique de l'EA (test ELISA avec les antigènes recombinants H17g, NPC2, et PAP1, identifiés comme pertinent lors de l'étude rétrospective actuellement (manuscrit en préparation), est également envisagée. Le protocole prospectif sera proposé aux partenaires du groupe de travail « Rare Liver / ERN working group for alveolar echinococcosis ».

Projet de recherche clinique en lien avec CNR (EK, EA)

- **Étude multicentrique rétrospective de l'EA de l'enfant et de l'adolescent (P(A)EDIATRIC)**

Une étude multicentrique rétrospective de l'EA de l'enfant et de l'adolescent, appelée P(A)EDIATRIC est menée par le Pr Solange Bresson-Hadni en collaboration avec le Dr Gilles Eperon du service de Médecine Tropicale et Humaniataire au CHU de Genève (Suisse). Il existe en effet peu de données sur cette population de patients. Le registre FrancEchino relève 8 cas chez des moins de 16 ans (0.8%) et 8 cas chez des patients de 16 à 20 ans (0.8%). Une analyse détaillée de ces cas, et en particulier du statut immunitaire de ces jeunes patients, est prévue. Cette étude multicentrique démarrera à l'été 2025.

- **Transplantation hépatique pour échinococcose alvéolaire : état des lieux au 21^{ème} siècle**

Le Dr Celia Turco et le Pr Solange Bresson-Hadni sont à l'initiative de ce projet qui fait suite à un premier travail multicentrique européen mené par l'équipe médico-chirurgicale du centre de greffe hépatique du CHU de Besançon, publié en 2003. Le but de cette nouvelle étude est de refaire le point sur la place de la transplantation hépatique dans le traitement de l'EA, ses indications et ses résultats. Une étude multicentrique rétrospective (2000-2025 – France, Suisse, Belgique, Allemagne) sera proposée, en lien avec le groupe de travail « Rare Liver / ERN working group for alveolar echinococcosis ».

- **Suivi prospectif des patients atteints d'EK**

Le projet de thèse du Dr Louis Bohard porte aussi sur le suivi prospectif des patients atteints d'EK, grâce à la nouvelle structuration de la base OFREKYS. Une sollicitation des centres pour recueillir rétrospectivement les données manquantes des patients déjà inclus est prévue durant l'année 2025.

Deux projets de publications sont prévus dans le cadre de ce travail :

- Une présentation de la cohorte actuelle comptant 169 patients, inclus de 2016 à 2024, en présentant l'épidémiologie et la présentation clinique (fin 2025). Ce travail se fera avec l'aide du Pr Solange Bresson-Hadni.
- Une publication spécifiquement sur le suivi à 3 ans des patients inclus entre 2016 et 2023, en présentant leur prise en charge et les facteurs associés à l'échec.

Suivi thérapeutique Pharmacologique

Un nouveau projet porté par le Dr Louis Bohard et le Dr Damien Montange (Pharmacologie) porte sur le suivi thérapeutique pharmacologique du traitement albendazole dans l'EA et l'EK, en France. Cette

étude rétrospective a pour objectif principal de décrire la variabilité inter-individuelle du dosage plasmatique d'albendazole sulfoxyde au premier dosage pour chaque posologie. Les objectifs secondaires seront d'analyser les facteurs associés aux sur-/sous- dosage d'albendazole sulfoxyde et à sa toxicité, ainsi que de décrire les principaux effets indésirables rapportés.

Analyse de la réponse immunitaire

Dans le cadre d'une nouvelle collaboration établie avec l'équipe de l'Université de Rennes (Dr Brice Autier, Dr Sara Dion), qui travaille sur modèles murins et réponse immunologique à *Echinococcus multilocularis*, le CNR-E constitue une collection de prélèvements de patients, conservés dans des conditions optimales dès l'opération, afin de permettre de réaliser des analyses immunologiques et transcriptomiques ultérieures. Le Dr Célia Turco (Chirurgie digestive, CHU Besançon) a été sollicitée, et un protocole définissant précisément la taille et la localisation des prélèvements (zone parasitée / zone saine) (**Figure n°26**), et les conditions de conservation a été établi. Des échantillons seront conservés à la fois pour l'équipe de Rennes (Dr Brice Autier), qui a pour objectif d'analyser la réponse macrophagique, et pour l'équipe de Besançon (Dr Anne-Pauline Bellanger-Clerget), qui a pour objectif d'analyser l'implication des checkpoints inhibiteurs. Nous espérons collectés une dizaine de prélèvements par an et analyser ces prélèvements par série de 20-30, afin d'optimiser les coûts des kits d'immunologie multiplex, et des analyses transcriptomiques.

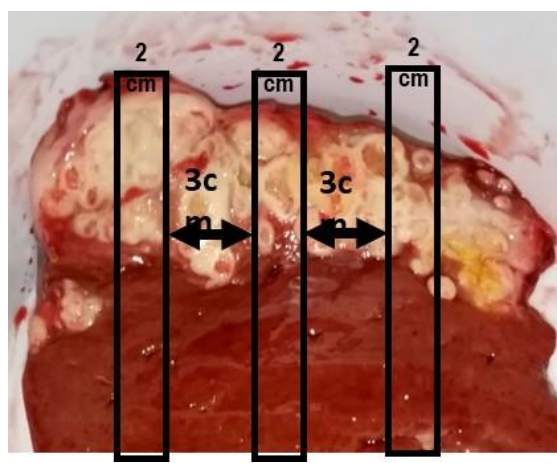


Figure n°26 : Illustration de la zone à prélever par le chirurgien afin que soit recueilli zone saine et zone parasitée pour les analyses immunologiques ultérieures.

Etudes éco-épidémiologiques

- **Recherche de la présence environnementale d'*E. granulosus* en milieu urbain (Algérie)**

Lors du colloque « EK méditerranée » organisé conjointement par le CNR-E et la Société Algérienne d'Echinococcose Hydatique (SAEH) en décembre 2024, une nouvelle collaboration a été initiée avec une équipe vétérinaire (Laboratory of Exploration and Valorization of Steppic Ecosystems, Faculty of Nature and Life Sciences, University of Djelfa) afin d'étudier la contamination environnementale à *E. granulosus* dans la ville d'Alger. Des collectes d'échantillons fécaux ont été réalisés fin 2024. Les prélèvements ont été géolocalisés. La recherche de la présence du parasite sera réalisée par copro-ELISA *E. granulosus* (cf.

section 2.2) et qPCR spécifique *E. granulosus*. Ces résultats permettront d'évaluer l'exposition de la population algéroise à ce parasite.

- **Enquête environnementale dans les Hautes-Alpes**

Une nouvelle campagne de prélèvements à la recherche d'*E. granulosus* chez des chiens de troupeau et chiens de défense sera reconduite en 2025 dans le massif du Champsaur, en collaboration avec l'équipe du LNR-E. Dans la mesure du possible, les prélèvements seront réalisés sur les mêmes chiens que lors des campagnes précédentes, avec les mêmes techniques moléculaires, sur déjection par le LNR-E, et sur le pelage (protocole « lingettes »), par le CNR-E.

1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Le Laboratoire de Parasitologie-Mycologie du CHU de Besançon, avec la collaboration des services hospitaliers et des unités de recherche sur le thème des Echinococcoses à Besançon, constitue la base de l'organisation interne proposée pour répondre aux exigences définies dans le cahier des charges spécifiques du CNR Echinococcoses (CNR-E) pour le mandat 2023-2027.

L'implication des différentes équipes cliniques et biologiques (hépatologie, maladies infectieuses, chirurgie digestive, parasitologie-mycologie, radiologie, médecine nucléaire, endoscopie et radiologie interventionnelle, anatomie-pathologie, pharmacologie) ainsi que les nombreuses collaborations nationales et internationales, garantissent l'expertise du CHU de Besançon dans la prise en charge des échinococcoses.

Les collaborations mises en place de longue date concernant les échinococcoses alvéolaires (EA) sont toujours très actives : médecins et biologistes du réseau FrancEchino, LNR *Echinococcus* spp. Anses Malzéville). (F. Bouée / G. Umhang), Institut de Parasitologie (B. Lundström-Stadelmann), Institute for Infectious Diseases (A. Oberli / B. Gottstein), Inselspital Bern (Pr G. Beldi / Dr A. Lachenmayer), Université de Bern, Suisse. De nouvelles collaborations ont émergées plus récemment : LNR *Echinococcus* à Liège en Belgique (Pr M.P. Hayette) et CHU de Liège (Pr O. Detry), service d'Hépatologie du CHU de Genève, Suisse (Pr F. Chappuis), Universitätsklinikum Ulm, Allemagne (Dr B. Gruener), service de Parasitologie du CHU de Rennes (Dr B. Autier / Dr S. Dion).

Concernant les échinococcoses kystiques (EK), dans le cadre de l'extension des missions du CNR-E, des collaborations ont été développées, notamment avec le Laboratoire de Référence Européen des parasites, Institut supérieur de la Santé, Rome, Italie (P. Rossi, A. Casulli, F. Tamarozzi), l'Université de Pharmacie de Monastir, laboratoire de Parasitologie, Tunisie (H. Baba, W. Sakly) et la Faculté de médecine / CHU d'Alger en Algérie (Pr K. Achour).

- **Expertise biologique**

L'expertise biologique pour le diagnostic de l'EA et de l'EK est assurée par le laboratoire de Parasitologie-Mycologie, ainsi que par la Plateforme de Sérologie Infectieuse et par le laboratoire de Pharmacologie Clinique, au sein du Laboratoire de Biologie Médicale du CHU de Besançon (**Annexes 4.3, 4.4, 4.5**).

Le diagnostic biologique de l'EA et de l'EK est réalisé par les mêmes techniques de sérologie (dépistage par ELISA et hémagglutination, confirmation par Western Blot) et par les mêmes techniques de biologie moléculaire (PCR et séquençage avec des amorces de genres ou d'espèces).

Le laboratoire de Parasitologie-Mycologie maîtrise ces techniques de diagnostic sérologique et moléculaire, ainsi que leur interprétation, depuis de nombreuses années, et assure le développement et l'évaluation de nouvelles techniques dans le cadre de collaborations nationales et internationales.

Le laboratoire est également en capacité de réaliser le diagnostic différentiel d'autres helminthiases comme la cysticercose, la distomatose et la toxocarose.

Les dosages de l'albendazole sulfoxyde et du mébendazole sont réalisés par le laboratoire de Pharmacologie, désigné depuis 2021 comme Laboratoire de Biologie Médicale de Référence : « Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'albendazole », (LBMR-STP) CHU de Besançon. Les dosages sont effectués à partir de prélèvements sanguins sur tubes héparinés prélevés préférentiellement 4 heures après la prise du médicament. Après extraction liquide-liquide (avec du chloroforme), les échantillons sont injectés sur un système de Chromatographie Liquide Haute Performance (UPLC) couplé à une détection UV-visible type barrette de diodes et les concentrations en albendazole sulfoxyde et mébendazole sont rendues en $\mu\text{mol/L}$. Chaque résultat est rendu et interprété par un biologiste (Dr D. Montange).

Les collaborations avec l'Université de Berne en Suisse (Dr Alexander Oberli / Pr Bruno Gottstein) et avec le LNR *Echinococcus* spp., Anses Malzéville (Pr Franck Bouée / Dr Gérald Umhang) restent très actives et contribuent au développement de nouvelles méthodes diagnostiques, sérologiques et moléculaires, ainsi qu'à l'amélioration des méthodes de surveillance de la maladie chez l'animal.

Les collaborations plus récentes avec les centres collaborateurs OMS (CC-OMS) Italiens ont été renforcées afin d'assurer de nouveaux développements concernant l'EK : CC-OMS « EK » de Pavie, Italie (Dr Francesca Tammarozzi) et CC-OMS « Epidémiologie, contrôle et surveillance des échinococcoses » de Rome, Italie (Dr Adriano Casulli). De nouvelles collaboration ont été établis en 2024 avec le Department of Integrated Research, and Innovation Activities, University Hospital Alessandria, Italy (Dr Analisa Roveta, Dr Pietro Rinaldi).

- **Surveillance**

L'enregistrement et la mise à jours des données épidémiologiques et cliniques dans le registre FrancEchino et dans l'observatoire OFREKYS sont assurés par deux ingénieurs, Florent Demonmerot (1 ETP) et Coralie Barrera (0.5 ETP).

- **Surveillance de l'EA**

La surveillance de l'EA est basée sur l'organisation et l'expérience du réseau FrancEchino, qui est une structure coopérative de recueil de données épidémiologiques sur l'incidence des cas d'EA en France. Ce réseau, initialement financé sur fonds propres du « Centre Collaborateur OMS pour la prévention et le traitement des échinococcoses humaines », a été rattaché pour son fonctionnement à l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) depuis 2003, puis à l'Agence Santé Publique France en 2017.

Les règles concernant la confidentialité des données non anonymisées sont suivies, conformément à la CNIL (demande d'autorisation de recherche N°903306 V0 enregistrée le 27 mars 2003, lors de la création du réseau FrancEchino). Nous avons demandé en 2013 une modification de notre déclaration CNIL afin que le CNR EA soit désigné comme chargé du droit d'accès (déclaration de demande de recherche N°90336V1 du 2 mai 2013) (**Annexe 4.12**). Des modifications ont été apportées également lors de mise en application du RGPD en mai 2018 (**Annexe 4.13**).

Le **signalement** de cas d'EA est réalisé avec la collaboration des membres du Réseau FrancEchino (médecins et biologistes correspondants des CHU et CHG, spécialistes et généralistes) qui prennent en charge des cas d'EA et qui en informent le CNR-E par e-mail ou par téléphone (**Annexe 4.14**).

Pour assurer l'exhaustivité du recueil des cas d'EA, les laboratoires de parasitologie des CHU, les grands laboratoires d'analyses médicales (BIOMNIS, CERBA), ainsi que les laboratoires d'anatomie pathologique sont sollicités une fois tous les 2 ans. Ils transmettent alors les coordonnées des patients ayant

un examen biologique ou anatomopathologique en faveur d'une EA, et celles de leur médecin. Une enquête est alors initiée pour confirmer le diagnostic de ces cas suspectés.

Après vérification par un groupe d'experts (cliniciens, parasitologues, radiologues), souvent à l'occasion d'une RCP, des critères diagnostiques pour l'identification du cas comme EA, probable ou prouvée, l'inclusion est effectuée, après information et obtention du consentement du patient.

Jusqu'en 2015, le recueil des données était réalisé uniquement par l'envoi de questionnaires validés dans le cadre du réseau FrancEchino. Depuis 2016, le recueil des données est directement saisi dans un eCRF (CleanWEB), permettant l'inclusion des cas et le recueil en ligne de différents types d'informations (administratives, épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques). (**Annexe 15**).

Outre les données cliniques et biologiques nécessaires pour la classification des cas, un recueil d'informations administratives et épidémiologiques supplémentaires est réalisé lors de l'inclusion d'un cas d'EA dans le registre : identité du patient, date de diagnostic, date de dernier suivi, statut vital, coordonnées du médecin référent, commune de naissance, commune de résidence et profession au diagnostic. Le questionnaire épidémiologique est rempli par le patient ou ses proches. Les données médicales sont collectées auprès des médecins impliqués dans la prise en charge du cas.

Ces données sont enregistrées dans la base informatique du registre des EA ; les informations épidémiologiques sont transmises annuellement à l'Agence Santé Publique France et aux réseaux de surveillance internationaux (European Centre for Disease Prevention and Control) (ECDC)). L'analyse des données épidémiologiques est réalisée avec la collaboration des équipes de biologistes et éco-épidémiologistes de l'UMR Chrono-environnement (UMR CNRS 6249), Université de Franche-Comté.

Le système de gestion de données du registre FrancEchino, comprenant un système d'information interopérable et sécurisé (système MySQL avec une application Web), couplé à la mise en place d'un système de saisie en ligne des données par les cliniciens déclarant les cas (système CleanWEB), est opérationnel depuis fin 2015. La base de données intègre des référentiels de données issus de l'INSEE. Elle permet d'effectuer des comptes rendus des informations enregistrées, et comporte des mécanismes de contrôle pour assurer la cohérence des informations, assurer la confidentialité et permettre son utilisation par d'autres logiciels.

La transition a été effectuée en 2016, avec l'utilisation des fiches papiers pour le recueil des données auprès des cliniciens, puis l'entrée des données dans la base par le data manager « EA » du CNR-E (Florent Demonmerot).

Depuis 2017, les cliniciens du réseau qui le souhaitent disposent d'un code d'accès direct et peuvent entrer directement les données de leurs patients dans la base. Ces dossiers sont ensuite vérifiés puis validés par le data manager.

Ce système de gestion de bases de données interopérables, développé en anglais, a été proposé pour la constitution d'un registre Européen des Echinococcoses Alvéolaires (EurEchino database).

○ Surveillance de l'EK

En ce qui concerne l'échinococcose kystique (EK), la dispersion géographique des cas (surtout importés) sur le territoire, et leur prise en charge variée (par des spécialistes médicaux ou chirurgicaux, du système public comme du système privé) est un obstacle à l'exhaustivité du recueil de données. C'est

pourquoi, nous utilisons préférentiellement le terme d'« observatoire » pour le désigner, alors que l'exhaustivité est clairement un objectif prioritaire pour une maladie rare comme l'échinococcose alvéolaire, pour laquelle le terme de « registre » se justifie.

Depuis 2017, l'Observatoire français des cas d'échinococcose kystique (**OFREKYS**) est opérationnel, grâce au développement d'un nouveau réseau de collaborateurs cliniciens et biologistes impliqués dans la prise en charge des EK (**Annexe 16**). La méthodologie est la même que celle utilisée pour le registre des EA (déclaration volontaire des nouveaux cas, enquête auprès des laboratoires de parasitologie des CHU, des grands laboratoires nationaux, ...).

Des moyens spécifiques supplémentaires ont été initiés en 2022, et sont en cours de déploiement : constitution de groupes régionaux sentinelles dans les zones d'endémie autochtone comme les régions Rhône-Alpes, Corse, PACA et Occitanie et également en Nouvelle-Aquitaine (Collaboration avec infectiologues de Bordeaux, Dr Arnaud Desclaux et Dr Alexandre Duvignaud), campagne de sensibilisation des professionnels de santé (ex. par les médecins de la MSA Alpes-Vaucluse).

Le recueil et la base de données sont réalisés en collaboration avec les responsables de l'European Registry For Cystic Echinococcosis (ERCE) (Adriano Casulli, European Union Reference Laboratory for Parasites, Italian National Institute of Health, Rome Italy). Une harmonisation des données recueillies et des procédures d'information/consentement des patients doit être mise en place pour la réalisation d'études épidémiologiques communes. En 2018, un système de recueil par le système CleanWEB, similaire à celui utilisé pour l'enregistrement des cas d'EA, a été développé (**Annexe 17**). Le transfert des données pourra être fait depuis ce système vers l'ERCE deux fois par an, afin de maintenir notre participation active à ce registre européen.

La procédure de signalement et d'inclusion a été formalisée. Les fiches de recueil de renseignements adaptées utilisées pour le recueil des données cliniques et épidémiologiques des cas d'EK diagnostiqués en France sont disponibles sur le site du CNR-E. Comme pour l'enregistrement des cas d'EA, les cliniciens peuvent utiliser des fiches papiers pour le recueil des données, puis l'entrée des données dans la base est réalisée par le data manager « EK » du CNR-E (Coralie Barrera). Les cliniciens du réseau qui le souhaitent disposent d'un code d'accès direct et peuvent entrer directement les données de leurs patients dans la base. Ces dossiers sont ensuite vérifiés puis validés par le data manager. Cette base de donnée est actuellement en cours de modification avec l'ajout de fiches de suivi.

- **Alerte**

- **EA**

Dans le cas de l'EA, l'alerte est représentée essentiellement par l'observation de cas dans des zones considérées comme non-endémiques, mais où la contamination est possible, comme cela a été démontré dans des études récentes. Ainsi, toute suspicion de cas d'EA survenant hors de la zone d'endémie historique et concernant des patients sans antécédent de séjour en zone d'endémie, est signalée à la Direction des Maladies Infectieuses de l'Agence Santé Publique France.

Par ailleurs, tout événement inhabituel concernant l'épidémiologie animale est signalé à l'Agence Santé Publique France, et le cas échéant au LNR *Echinococcus* spp. Ces anomalies incluent par exemple des lésions d'EA chez des animaux d'élevage, domestique ou en captivité, ou la présence de de forme adulte d'*E. multilocularis* chez des animaux sauvages ou domestiques.

- **EK**

Dans le cas de l'EK, l'alerte concerne la survenue de cas humains « autochtones » dans les zones où le LNR *Echinococcus* repère les cas animaux (Alpes, Corse par exemple). L'augmentation des cas en fonction de la provenance des populations immigrées, avec une meilleure connaissance de l'origine des cas importés, pourrait aussi faire l'objet d'alerte.

L'émergence de cas d'échinococcoses liés à des espèces plus rares, comme *E. ortleppi* par exemple, ferait aussi l'objet d'une procédure d'alerte.

- **Information**

Un site internet (<https://cnr-echinococcoses.fr/>), créé en 2012, réorganisé début 2024 avec désormais un onglet spécifique « Accès réservé aux professionnels de santé ». Le site, remis à jour régulièrement, permet de diffuser toutes les informations sur la maladie et sur les activités du CNR Echinococcoses. Notamment, des flyers d'information et prévention concernant l'EA et L'EK sont disponibles sur le site du CNR-E.

D'autres moyens sont mis en œuvre pour assurer les missions d'information des professionnels de santé et du grand public : publications à diffusion nationale et internationale, communications et conférences sur l'épidémiologie et la prise en charge des échinococcoses, diffusion d'informations à différents organismes (ARS, MSA, ONF, DRAEF, aux médecins généralistes, aux médecins du travail, vétérinaires, patients atteints d'EA ou membres de leur famille,...) par des affiches, brochures et sur différents sites Internet.

Ces activités ont été étendues à l'échinococcose kystique, afin de sensibiliser les professionnels de santé à l'intérêt de déclarer leur cas, puis d'informer le public si les données recueillies permettent d'établir un risque autochtone significatif dans des régions françaises particulières.

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Pour le mandat 2022-2027, la direction est assurée par le Professeur Laurence Millon (Responsable scientifique) et le Docteur Anne-Pauline Bellanger-Clerget (Responsable scientifique adjointe), en lien étroit avec le comité de pilotage, qui intègrent 12 autres personnes, référentes dans notre CHU pour chacune des missions du CNR-E (surveillance, expertise biologique et clinique, conseil dans le domaine de l'EA et de l'EK) (**Annexe 18**).

Les collaborations historiques sont maintenues, et pour certaines amplifiées. De nouvelles collaborations sont envisagées, surtout dans le domaine de l'EK, avec pour objectif de développer des synergies pour l'amélioration du diagnostic et du traitement de cette parasitose négligée, toujours mal prise en charge dans le monde, mais aussi en France.

Organigramme du CNR

Responsable scientifique : Millon Laurence, PU-PH Parasitologie, CHU Besançon

Responsable scientifique adjointe : Bellanger-Clerget Anne-Pauline, MCU-PH Parasitologie, CHU Besançon

Comité de pilotage

Surveillance épidémiologique

Barrera Coralie, Ingénieure de Recherche, PhD, Registre OFREKYS, CHU Besançon

Demonmerot Florent, Ingénieur, Data manager, Registre FrancEchino, EurEchinoDatabase, et OFREKYS, CHU Besançon

Expertise biologique

Knapp Jenny, Ingénieure de Recherche, PhD, Parasitologie, CHU Besançon

Montange Damien, PH, Pharmacologie, CHU Besançon

Scherer Emeline, PH, Parasitologie, CHU Besançon

Expertise clinique & Réunion de Concertation Pluridisciplinaire EA

Richou Carine, PH, Hépatologie, CHU Besançon, coordinatrice RCP échinococcoses alvéolaires

Bresson-Hadni Solange, PU honoraire Hépatologie, PH attachée au CNR-E, CHU Besançon

Expertise clinique & Réunion de Concertation Pluridisciplinaire EK

Tissot Noémie, PH, Maladies infectieuses et tropicales, CHU Besançon, coordinatrice RCP échinococcoses kystiques

Bresson-Hadni Solange, PU honoraire Hépatologie, PH attachée au CNR-E, CHU Besançon, Co-coordinatrice RCP échinococcoses kystiques et coordinatrice observatoire OFREKYS

Chirouze Catherine, PU-PH, Maladies infectieuses et tropicales, CHU Besançon

Membres Invités

Louis Bohard, CCA, Maladies infectieuses et tropicales, CHU Besançon ; thèse de doctorat en cours sur l'EK

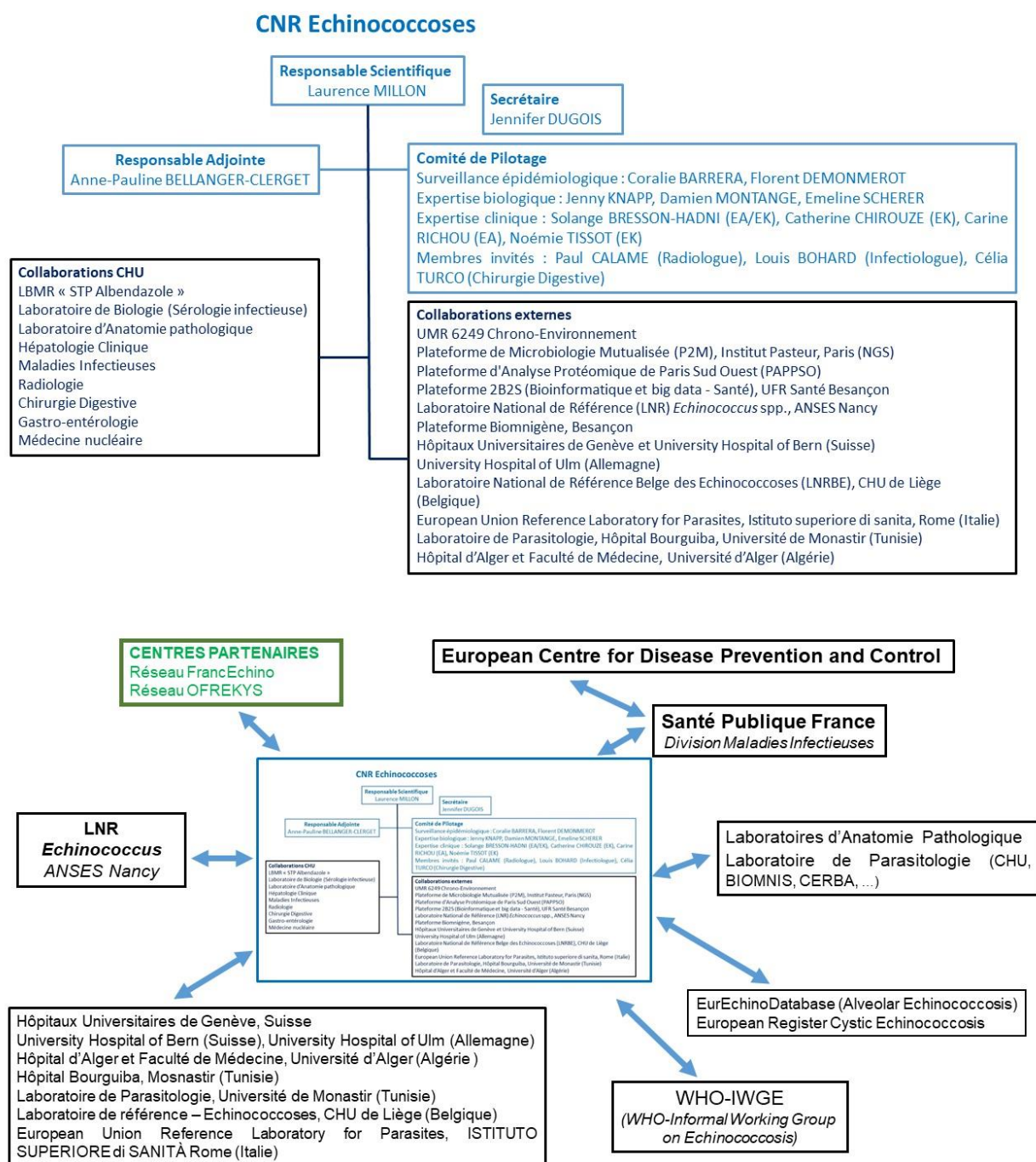
Paul Calame, PU-PH, Radiologie, CHU Besançon,

Celia Turco, MCU-PH, Chirurgie Digestive, CHU Besançon

Secrétaire & Organisation des RCP Echinococcoses

Dugois Jennifer

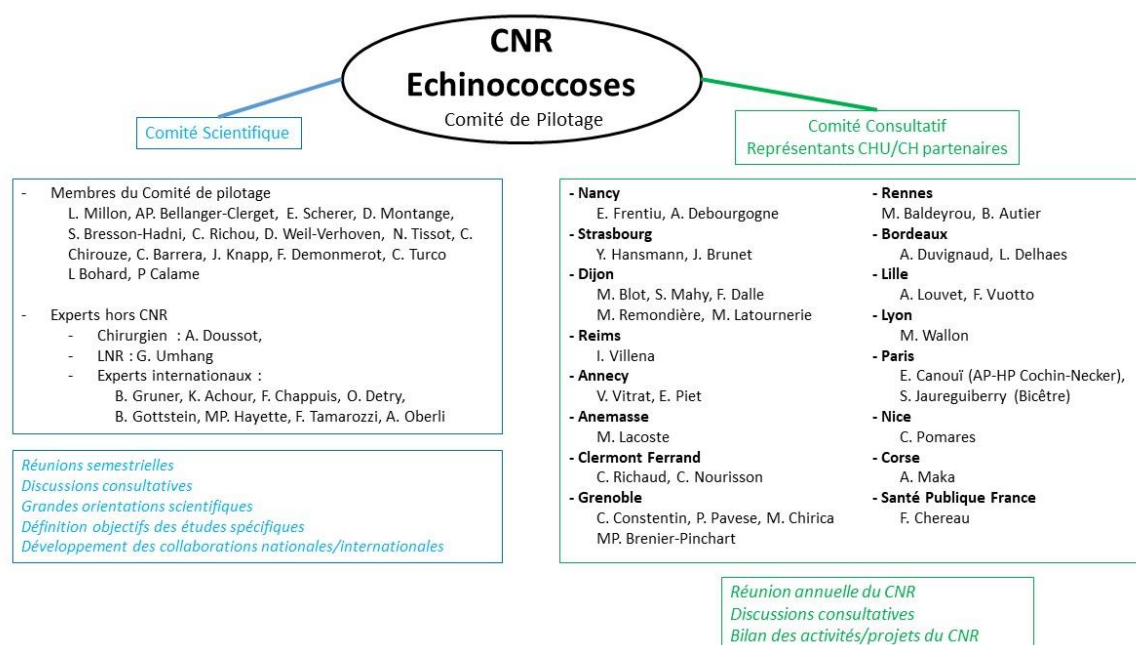
Organisation du CNR Echinococcoses



Le Comité Scientifique (CS) inclus, en plus des membres du Comité de Pilotage, des experts locaux, des experts extérieurs des structures de surveillance (LNR *Echinococcus* spp.), ainsi que des experts internationaux (Université de Genève, Berne, Ulm, Liège, Alger, Rome). Ce CS a pour mission de discuter des grandes orientations scientifiques et des objectifs des études spécifiques, et de contribuer au développement de collaborations nationales et internationales. Le CS se réunit au moins une fois par an (visioconférence).

Un nouveau Comité Consultatif (CC) du CNR-E, constitué de partenaires cliniciens et biologistes particulièrement impliqués dans la prise en charge des échinococcoses en France, ainsi que d'un

représentant de Santé Publique France a été proposé. Ces praticiens sont invités à la réunion annuelle du CNR-E, pour des discussions consultatives lors de la présentation des activités et projets du CNR.



Toute étude impliquant l'utilisation de données des bases FrancEchino ou OFREKYS doivent être présentées lors d'une réunion du Comité Scientifique du CNR Echinococcoses. Les réunions du CS sont organisées en présentiel et visio, une fois par an. Des règles pour la publication des études impliquant l'utilisation de données des bases FrancEchino ou OFREKYS ont été définies et ont été approuvées lors de la réunion du comité de pilotage du 20/03/2025 (**Annexe 4.1**).

1.3 Locaux et équipements

• Surfaces, locaux, plans

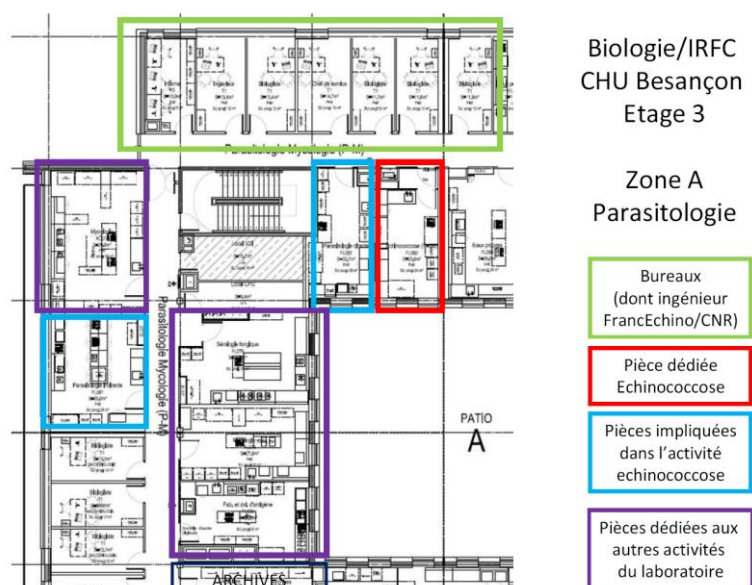
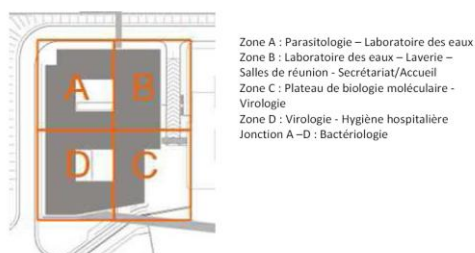
Pour les activités d'expertise biologique, le laboratoire de Parasitologie-Mycologie fonctionne en synergie avec les autres unités du plateau de Microbiologie (laboratoires de Bactériologie, d'Hygiène Hospitalière et de Virologie) du CHU. La complémentarité est encore accrue du fait de la désignation concomitante depuis 2012 du laboratoire de Parasitologie comme CNR Echinococcoses et du laboratoire de Bactériologie comme CNR de la Résistance aux antibiotiques. La nomination depuis 2017 de l'unité de Biologie Cellulaire et Moléculaire (avec la collaboration du laboratoire de Virologie) comme CNR Papillomavirus a permis également de nouvelles synergies, avec le partage d'équipements nouveaux, notamment pour la biologie moléculaire.

Le CNR Echinococcoses est situé depuis 2015 dans de nouveaux locaux regroupant au sein du même bâtiment l'ensemble des activités de cancérologie (IRFC, Institut Régional Fédératif du Cancer, étages 0 et 1) et des activités du Pôle de Biologie du CHU (étages 2 et 3). Le bâtiment (PC BIO) a une surface au sol de 3200 m². Il comporte un étage (niveau 3) regroupant l'ensemble des activités de Microbiologie (Parasitologie-Mycologie, Hygiène Hospitalière, Bactériologie et Virologie), avec un plateau de biologie moléculaire commun, partagé également avec l'équipe du CNR Résistance aux antibiotiques et CNR Papillomavirus.

Les surfaces spécifiquement prévues pour le laboratoire de Parasitologie-Mycologie sont de 305 m², dont 215 m² de pièces de laboratoire (dont une pièce dédiée au CNR-E de 24 m²), 80 m² de bureaux et 10 m² d'archivage spécifique (au sein d'une zone groupée d'archivage). Le plateau commun de Microbiologie comprend 600 m² de pièces mutualisées incluant la plateforme de biologie moléculaire (350 m²), la plateforme de sérologie infectieuse (60 m²), des chambres froides entre +2°C et +8°C (50 m²), des zones de congélateurs <-18°C et <-60°C en proximité et en sous-sol (80 m²), un secrétariat/accueil commun (50 m²), et une zone d'appareillage mutualisé (30 m²). Nous avons également un accès possible à un L3 (42 m²) commun avec la mycobactériologie.

L'activité de protéomique et de développement de nouveaux biomarqueurs, ainsi que les activités liées aux études épidémiologiques environnementales (analyse par qPCR des fèces d'animaux, de sols, et tout autre échantillon ne provenant pas de patients) sont réalisées au sein de l'UMR 6249 Chrono-environnement, plateforme PEA^{2t} (Plateforme technologique d'étude des Environnements Anciens et Actuels). Les locaux disponibles pour les activités de recherche et développement du CNR-E sont situés dans les locaux de l'UFR Santé de l'Université de Franche-Comté, site des Hauts de Chazal, et sont mutualisés avec l'ensemble des membres de l'UMR 6249 Chrono-environnement : ils comportent trois pièces pour les analyses protéomiques (93 m²), un pôle de biologie moléculaire composée de quatre pièces de PCR (pré-analytique, extraction, PCR/qPCR et post-PCR (123 m²)). Une salle de stockage à air contrôlé pour les congélateurs <-18°C et <-60°C est également mise à disposition pour le stockage des échantillons.

Biologie/IRFC - CHU Besançon – Bâtiments pour 2015 – Etage 3



Principaux équipements

La mutualisation des activités de biologie moléculaire de l'ensemble du Laboratoire de Biologie Médicale du CHU au niveau 3 du bâtiment PC BIO a permis d'élargir les capacités matérielles disponibles pour le CNR-E. L'accès facilité à l'ensemble du matériel disponible sur la plateforme commune de biologie moléculaire du CHU permet de nouveaux développements techniques (plusieurs types d'extracteurs automatisés d'ADN, de vibrobroyeurs, de spectrophotomètres, de thermocycleurs, et séquenceur Sanger/Applied Biosystems 3500). Un séquenceur de nouvelle génération, MiSEQ Illumina a été acheté en 2017. L'offre d'automate d'extraction maintenant disponible sur le plateau de biologie moléculaire ((Ingénus et Begenius d'Elitech, MP24 de Roche, Nimbus/Hamilton, Maxwell ...) permet d'optimiser les techniques d'extraction.

Un nouvel appareil de PCR temps réel a été acquis dans le cadre du renforcement des moyens de la plateforme de biologie moléculaire pour le diagnostic Covid (QuantStudio 5, Applied Biosystems). Il a permis la mise au point d'une qPCR multiplex pour le diagnostic des échinococcoses sur tissus frais et biopsies paraffinées, et a permis d'obtenir de bonnes performances quant à la sensibilité de la technique.

Des financements provenant de demandes faites en réponse aux Appels à Projet Recherche Région Bourgogne Franche-Comté ont permis l'achat d'un micromanipulateur pour la micromanipulation des œufs d'*E. multilocularis*, et le développement de nouvelles études éco-épidémiologiques. Ces financements de la Région Bourgogne Franche-Comté ont permis également l'achat d'un extracteur d'ADN automatisé et d'un lecteur de plaque permettant le développement de nouvelles techniques immunologiques pour le sérodiagnostic.

Les travaux de protéomique et de développement de nouveaux biomarqueurs (antigènes recombinants) ont nécessité l'achat d'un agitateur de tubes spécifiques pour la réalisation de la technique d'immunoprécipitation sur billes magnétiques : HulaMixer (Invitrogen by Thermo Fisher Scientific).

Nous avons également recours à des prestations de services sur des plateformes spécialisées : Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M), Institut Pasteur, Paris, pour les analyses NGS, et Plateforme d'Analyse Protéomique de Paris Sud-Ouest (PAPPSO) pour l'analyse par spectrométrie de masse et la Plateforme Biomnième (Besançon) pour les analyses de fragments.

Nous bénéficions des services de la Plateforme 2B2S (Bioinformatique Big data Santé) – UFR Santé Besançon, pour la gestion de données de séquençage, ainsi que du support technique des ingénieurs de la plateforme de biologie Moléculaire de l'UMR 6942 CNRS Chrono-environnement, toutes deux situées à proximité de nos locaux universitaires. Les bio-informaticiens de ces plateformes répondent régulièrement à nos sollicitations pour nous aider à mener à bien nos activités basées sur les techniques NGS et les analyses protéomiques.

1.4 Collections de matériel biologique

Cf. Annexe 4 figurant dans un document PDF distinct du rapport annuel d'activité.

1.5 Démarche qualité du laboratoire

- **Accréditation COFRAC**

La démarche globale du CHU de Besançon pour l'accréditation des laboratoires selon la norme NF EN ISO 15189 avait prévu la définition d'un objectif prioritaire par discipline biologique. Dès 2009, le laboratoire de Parasitologie s'était donné comme objectif prioritaire pour l'étape 2013, l'accréditation de l'ensemble des techniques immunologiques utilisées pour le diagnostic sérologique des échinococcoses.

L'ensemble des actions menées depuis 2009, nous ont permis de présenter les techniques de diagnostic sérologique de l'échinococcose alvéolaire et kystique (techniques de dépistage et confirmation), parmi les 6 premières analyses présentées à l'expertise du COFRAC par le Laboratoire de Biologie Médicale (LBM) du CHU (29-31 octobre et 26-27 novembre 2013). La décision finale d'accréditation a été officialisée en date du 15 août 2014 : le LBM a été accrédité NF EN ISO 15189 pour une partie de ses activités, parmi lesquelles la sérologie échinococcose effectuée par le CNR Echinococcose alvéolaire (famille ISEROBM).

http://www.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82078058

<http://www.cofrac.fr/annexes/sect8/8-3294.pdf>

L'ensemble des techniques utilisées pour la sérologie échinococcose est accrédité COFRAC depuis 2014 (portée ISEROBM) avec mise à jour de portée flexible en juillet 2018 (inclusion du sous-processus Elisa Em18). Le respect des obligations liées à l'accréditation englobe la participation aux différents EEQ disponibles en sérologie échinococcose. En 2018, l'Elisa anticorps anti-Em18 a été inclus dans la portée d'accréditation (gestion de la portée d'accréditation, Enregistrement du 26 mars 2019. La visite de renouvellement a concerné entre autre le secteur de sérologie parasitaire en février 2023.

L'activité de diagnostic par biologie moléculaire est réalisée sur le plateau de biologie moléculaire. Ce secteur a bénéficié en 2018 d'un accompagnement externe à la mise en place de la norme. Le travail a été poursuivi avec l'aide des responsables de la cellule qualité du laboratoire, l'équipe technique et l'encadrement. Un audit interne externalisé a été demandé et réalisé le 05/10/2023 pour préparer la visite d'évaluation du COFRAC. Cette visite d'évaluation a eu lieu en novembre/décembre 2023. Aucun écart n'a été relevé lors de la visite d'évaluation COFRAC, et l'engagement de tous pour l'accréditation a été relevé comme un point fort par l'auditeur, tout comme le niveau de prestation de conseil.

Le laboratoire a déployé un nouveau logiciel de gestion documentaire Ennov en janvier 2023, dans lequel un Chapitre spécifique « CNR échinococcoses » a été intégré au Centre de Responsabilité « Parasitologie Mycologie » et permet la gestion des modes opératoires, enregistrements, fiches de poste et fiches d'habilitation du CNR. Ce logiciel est utilisé également pour le suivi des non-conformités ou des réclamations. Une dynamique de traçabilité, de gestion informatisée des stocks (via le logiciel Sapanet) et de la surveillance de température (via le logiciel MySirius) se poursuit sur l'ensemble du plateau. L'analyse de risque a été intégralement revue dans le cadre de la rédaction du dossier de validation de méthode.

- **Participation/organisation d'EEQ**

Une démarche de contrôle interlaboratoire pour le diagnostic moléculaire par PCR et séquençage a été mise en place en 2022, avec échange de matériel parasitaire avec le CHU de Liège (Belgique). Il a été reconduit en 2023 et en 2024, dans les mêmes conditions.

- **Description de l'infrastructure informatique / Confidentialité des données**

Le recueil et le stockage des données relatives aux patients inclus au registre national de l'échinococcose alvéolaire (FrancEchino), dans le cadre du système de surveillance de l'EA en France, repose sur l'utilisation d'un système d'information développé par la société Telemedecine Technologies (CleanWeb™), dédié à la gestion électronique d'études cliniques, registres et cohortes. Cette plateforme permet la gestion multicentrique des différents médecins investigateurs impliqués dans la prise en charge et le recensement des cas d'EA, identifiés comme probables ou prouvés, et déclarés au registre FrancEchino. Les données, qui portent sur des informations épidémiologiques et cliniques, sont recueillies après information et consentement du patient par l'utilisation de formulaires sous format papier (Case Report Form – CRF) ou directement en ligne (Electronic Case Report Form - eCRF) et sont saisies par les datamanagers du CNR qui assurent l'organisation du registre, la cohérence et la fiabilité des informations recueillies et le contrôle des cas enregistrés, ou accessoirement par les cliniciens déclarant les cas. Le stockage dans une base de données relationnelle (SQL) assure la sécurité, l'interopérabilité et l'accessibilité des données. Cette base intègre également des référentiels de données issus de l'INSEE. Cette plateforme de gestion globale permet d'effectuer des comptes rendus des informations enregistrées, notamment à destination des autorités sanitaires, et comporte des mécanismes de contrôle pour assurer la cohérence des informations, assurer la confidentialité des données et permettre leur utilisation par d'autres logiciels pour l'exploitation des résultats de la surveillance à des fins de recherche épidémiologique.

Les règles concernant la confidentialité des données non anonymisées sont suivies, conformément à l'avis de la CNIL (demande d'autorisation de recherche N°903306 V0 enregistrée le 27/03/2003, lors de la création de ce réseau). Une modification de l'autorisation de la CNIL a été effectuée en 2013, afin que le CNR soit désigné comme chargé du droit d'accès (déclaration de demande de recherche N° 903306V1 du 02/05/2013) (**Annexe 4.12**). Dans le cadre de la mise en application en 2018 du règlement général de protection des données (RGPD) au sein de l'Union européenne, des modifications ont été apportées à l'autorisation CNIL du CNR Echinococcoses afin d'assurer sa mise en conformité (**Annexe 4.13**).

Le développement d'un suivi prospectif des patients atteints d'EK a été entrepris en 2024 dans le cadre de l'observatoire OFREKYS, nécessitant une mise à jour importante de l'e-CRF dédié au recueil de données des cas d'EK. Un travail similaire sur l'optimisation du recueil de données de diagnostic et de suivi des cas d'EA, en cours dans le cadre du registre FrancEchino, a également pour objectif, comme pour la surveillance de l'EK, d'étendre le champ d'étude de la maladie par l'exploitation élargie des données de la surveillance épidémiologique de l'EA, à partir de l'extraction pseudonymisée des données depuis CleanWeb™.

Un contrôle des aspects réglementaires et de confidentialité des données a donc été initié par le délégué à la protection des données du CHU de Besançon, suite à ces modifications, notamment afin de garantir la licéité du traitement de données. Ces éléments concernent principalement la réalisation d'une analyse d'impact sur la vie privée relative aux deux registres français de l'échinococcose alvéolaire et kystique, ainsi que l'actualisation de l'information délivrée aux patients sur les aspects de la constitution des registres et de l'exploitation ultérieure de leurs données enregistrées et stockées. Les notes d'information et de non opposition et les formulaires de consentement des patients sont notamment en cours de révision, et une réflexion est menée sur l'information réglementaire sur la protection des données aux centres extérieurs incluant des patients (charte, rappel des obligations légales, fiche de traitement), et sur une démarche de rétro-information auprès des sources déclarant les cas d'EA et d'EK.

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

- **Diagnostic moléculaire sur fluides biologiques, tissus frais et tissus fixés-paraffinés**
 - PCR point final pour la détection d'*E. multilocularis* (PCR EMH15/H17), adaptée de Georges et al., 2004 ; la détection d'*E. granulosus* sensu stricto (EgG1), adaptée de Stefanic et al., 2006 et la détection d'*Echinococcus* spp. (pan-*Echinococcus*), adaptée de Roelfsema et al., 2016.
 - PCR point final multiplex pour la détection d'*E. multilocularis*, *E. granulosus* et *Taenia* sp. (Trachsel et al., 2007).
 - Séquençage Sanger : confirmation de l'espèce pour tous les échantillons positifs pour l'une des 4 PCR point final citées précédemment.
 - PCR quantitative en temps réel (sonde Taqman) pour la détection d'*E. multilocularis*, *E. granulosus* s.s., *E. canadensis*, *E. ortleppi*, *Toxocara* spp. et *Taenia solium* (Knapp et al., 2023, Parasite).
- **Techniques disponibles pour le génotypage**
 - Analyses de fragments pour génotypage par analyse du microsatellite EmsB du parasite *E. multilocularis* à partir de pièces opératoires et biopsies (Knapp et al., 2020).
 - Séquençage NGS du mitogénome d'*E. multilocularis* (Bohard et al., Int J parasitol 2023).
 - Génotypage *E. granulosus* sensu stricto à partir du séquençage du gène cox1 complet, d'après Wassermann et al., 2015, Hüttner et al., 2005, Addy et al., 2017 et Bowles et al., 1992).
 - Séquençage NGS du mitogénome d'*E. granulosus* sensu stricto.
- **Diagnostic sérologique**
 - Hémagglutination indirecte *E. granulosus* (Fumouze).
 - ELISA *E. granulosus* (Bordier).
 - ELISA *E. multilocularis* Em2 plus (Bordier).
 - ELISA *E. multilocularis* Em18 (Bordier).
 - Western Blot *Echinococcus* (LDBio Diagnostics).

L'ensemble de ces examens est accrédité COFRAC depuis 2014 (portée ISEROBM) avec mise à jour de portée flexible en juillet 2018 (inclusion du sous-processus ELISA Em18 - enregistrement du 26 mars 2019).

- **Dosage des antiparasitaires benzimidazolés**

- UPLC-UV/DAD (Chromatographie Liquide Ultra Performance couplée à un détecteur UV-Visible type Barrette de Diodes) pour la détermination des concentrations plasmatiques d'albendazole sulfoxyde (ASOX) et de mébendazole (MBZ) à partir des prélèvements de sang effectués sur les patients traités par ces médicaments.

Le laboratoire de Pharmacologie Clinique et Toxicologie a été désigné Laboratoire de Biologie Médicale de Référence : « Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'albendazole » (Arrêté du 15 juillet 2021 fixant la liste des Laboratoires de Biologie Médicale de Référence – Légifrance). Suite à cette désignation, il a été mis en place une collaboration entre le CNR Echinococcoses et le LBMR pour l'activité de STP des benzimidazolés (albendazole et mébendazole) (**Annexe 4.5**).

- **Techniques disponibles pour les analyses environnementales / surveillance de la transmission**

- Diagnostic moléculaire par qPCR (surveillance environnementale (fèces d'hôtes définitifs), surveillance des aliments (fruits congelés)) (Knapp et al, Veterinary Parasitology. 2014; Knapp et al, Appl Environ Microbiol. 2016).
- Identification des hôtes émetteurs de fèces (Knapp et al, Appl Environ Microbiol. 2016).
- Identification individuelle (génotypage) des renards (Da Silva et al., Int J Parasitol 2024).

2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR

- **Diagnostic sérologique**

Les recommandations du CNR-E ont été formulées dans le cadre de l'argumentaire HAS, disponible sur le lien https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir152/argumentaire_echinococcoses.pdf. Les conclusions sont indiquées ci-dessous.

Sur cette base, la HAS conclut :

1- Concernant la **recherche initiale** : il est indiqué de réaliser simultanément deux techniques : l'ELISA (EIA) et l'HAI. Les autres techniques : IFI, ELS, IDD et HAGG, ne sont plus à utiliser.

2- Concernant la **confirmation** : elle est réalisée par IE (*Western-blot*) en cas de résultats positifs de l'ELISA/EIA et/ou de l'HAI. Les autres techniques, COES et IELP ne sont plus à utiliser.

À noter qu'en cas de résultats négatifs à l'ELISA/EIA et à l'HAI, mais devant des données cliniques et radiologiques très évocatrices d'une échinococcose, le recours à l'IE est possible, notamment pour l'EK de diagnostic plus difficile.

L'IE est réalisée sur le même échantillon que la recherche initiale et il n'est pas nécessaire de réaliser un nouveau prélèvement.

3- Concernant le **suivi des patients traités** : il est réalisé par une technique EIA, associée ou non à une technique HAI en fonction des patients et des traitements. Ce suivi comporte un examen itératif du sérum ayant servi à la recherche initiale. Le suivi est réalisé une à deux fois par an.

Au final, les éléments recueillis au cours de cette évaluation sont convergents avec la modification de la nomenclature proposée par le demandeur ; elle apparaît en conséquence pertinente et appropriée.

En pratique

- Recherche initiale par hémagglutination indirecte (Hémagglutination indirecte Ag *E. granulosus*, Fumouze®) avec un seuil de positivité à 1/80 et technique ELISA avec antigène *E. multilocularis* et *E. granulosus* (ELISA Em2 plus (seuil : 0.6) et Elisa *E. granulosus* (seuil : 0.9) Bordier Affinity Products).
- Confirmation par un test d'immunoempreinte (Western Blot *Echinococcus* IgG, LDBio Diagnostics).

Le Western blot peut être réalisé même si les tests de dépistages sont négatifs, en cas de données cliniques et radiologiques très évocatrices.

- Suivi thérapeutique / Echinococcose alvéolaire : technique ELISA (Elisa Em18, Bordier Affinity Products) avec examen itératif des sérums antérieurs.

*Un test d'hémagglutination (Hémagglutination indirecte Ag *E. granulosus*, Fumouze®) peut être associé à la technique Elisa pour améliorer le dépistage précoce des récidives chez certains patients.*

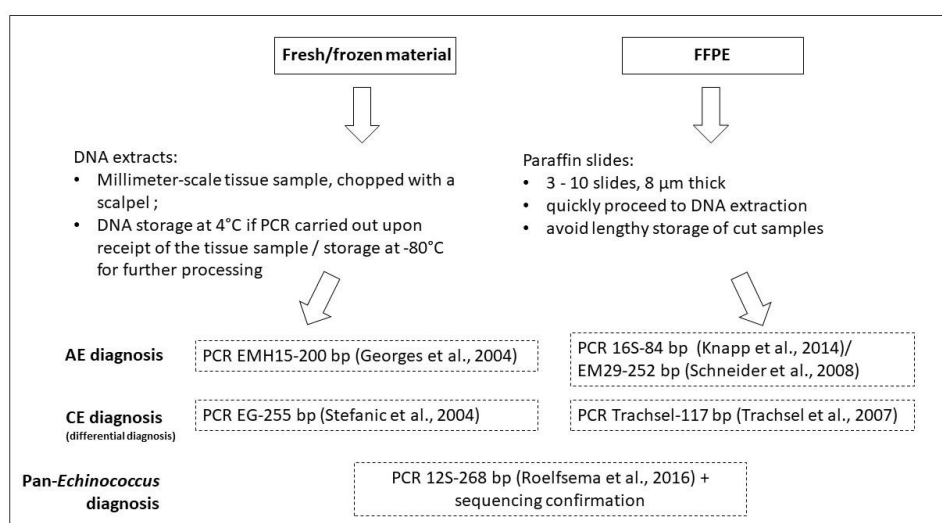
• Diagnostic moléculaire

Le CNR-E recommande de réaliser le diagnostic moléculaire pour la recherche d'ADN de parasite *Echinococcus* spp. à l'aide de 3 PCR distinctes, avec recherche d'inhibiteurs de PCR.

- PCR spécifique *E. multilocularis* (Georges et al., 2004),
- PCR spécifique *E. granulosus* sensu stricto (G1) (Stefanić et al., 2004),
- PCR Pan-*Echinococcus* (Roelfsema et al., 2016),

En cas de PCR positive, le séquençage des produits PCR permet la confirmation de l'espèce par la comparaison aux banques de données nucléotidiques hébergées par NCBI.

Un algorithme permettant le choix des meilleures techniques en fonction du type de prélèvement (frais, congelé ou paraffiné) a été publié (Knapp et al., Parasite 2022).



Recommandations du CNR-E pour le diagnostic moléculaire des échinococcoses avec confirmation d'espèces par séquençage (Knapp et al., 2022).

La qPCR multiplex *Echinococcus* est utilisée également en seconde ligne pour le diagnostic moléculaire des échinococcoses à partir de prélèvements tissulaires (frais, congelés ou paraffinés) (Knapp et al., Parasite 2023), avec l'ajout du contrôle interne « Alea témoin inhibition » (Knapp et al., AEM 2016).

- **Génotypage**

Le génotypage d'*E. multilocularis* est réalisé par une PCR ciblant le microsatellite EmsB à partir d'une analyse de taille de fragments (Knapp et al., 2020). La PCR EmsB-Calib permet de contrôler la reproductibilité de l'analyse de fragments EmsB (Knapp et al., 2017).

Références

- Georges S., Villard O., Filisetti D., Mathis A., Marcellin L., Hansmann Y., Candolfi E., 2004. Usefulness of PCR analysis for diagnosis of alveolar echinococcosis with unusual localizations: two case studies. J. Clin. Microbiol. 42, 5954–5956.
- Knapp J., Bart J.M., Glowatzki M.L., Ito A., Gerard S., Maillard S., Piarroux R., Gottstein B., 2007. Assessment of use of microsatellite polymorphism analysis for improving spatial distribution tracking of *Echinococcus multilocularis*. J. Clin. Microbiol. 45, 2943–2950.
- Roelfsema J.H., Nozari N., Pinelli E., Kortbeek L.M., 2016. Novel PCRs for differential diagnosis of cestodes. Exp. Parasitol. 161, 20–26.
- Stefanić S., Shaikenov B.S., Deplazes P., Dinkel A., Torgerson P.R., Mathis A., 2004. Polymerase chain reaction for detection of patent infections of *Echinococcus granulosus* (“sheep strain”) in naturally infected dogs. Parasitol. Res. 92, 347–351.
- Knapp J., Damy S., Brillaud J., Tissot J.-D., Navion J., Mélior R., Afonso E., Hormaz, V., Gottstein B., Umhang G., Casulli A., Dadeau F., Millon L., Raoul F., 2017. EWET: Data collection and interface for the genetic analysis of *Echinococcus multilocularis* based on EmsB microsatellite. PloS One 12, e0183849.
- Knapp J., Gottstein B., Bretagne S., Bart J.-M., Umhang G., Richou C., Bresson-Hadni S., Millon L., 2020. Genotyping *Echinococcus multilocularis* in Human Alveolar Echinococcosis Patients: An EmsB Microsatellite Analysis. Pathog. Basel Switz. 9.
- Knapp J., Lallemand S., Monnier F., Felix S., Courquet S., Umhang G., Millon L., 2023. Real-time multiplex PCR for human echinococcosis and differential diagnosis. Parasite 30, 3.
- Knapp J., Lallemand S., Monnier F., Felix S., Valmary-Degano S., Courquet S., Demonmerot F., Heyd B., Turco C., Doussot A., Bourgeois L., Bresson-Hadni S., Richou C., Millon L., 2022. Molecular diagnosis of alveolar echinococcosis in patients based on frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples. Parasite Paris Fr. 29, 4.

3. Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques)

Cette annexe figure dans un document PDF distinct du rapport annuel d'activité.

4. **Annexe 4 : Recensement des collections de matériels biologiques** (non destinées à être rendues publiques)

Cette annexe figure dans un document PDF distinct du rapport annuel d'activité.

5. Autres annexes

4.1 Règles de publication des études utilisant les données du registre FrancEchino (EA) et de la base OFREKYS (EK)

Les études impliquant l'utilisation de données des bases FrancEchino ou OFREKYS doivent être présentées lors d'une réunion du Comité Scientifique (CS) du CNR Echinococcoses. Les réunions du CS sont organisées en présentiel et visio, une à deux fois par an.

Deux situations

1) Etude réalisée dans le cadre des missions de surveillance du CNR Echinococcoses pour SPF :

- **Coordonnée par le Comité de Pilotage* (Copil) du CNR Echinococcoses** qui assure la coordination de l'étude, le suivi et la communication, ainsi que la validation de la liste des auteurs selon règles ci-dessous.
- **Règles d'authorship :**
 - Premier et dernier auteur : membre du Comité de Pilotage CNR Echinococcoses (écriture du projet, récupération de données complémentaires si nécessaires, analyse des données, écriture du MS).
 - Co-premier, deuxième, troisième ou avant dernier : investigateurs participants, en fonction de l'implication.
 - Autres places : participants ayant inclus des cas.

Les co-auteurs sont listés par ordre de nombre de cas inclus, ou par ordre alphabétique ou dans le groupe de travail (Réseau FrancEchino ou Réseau OFREKYS), selon le nombre total d'auteurs et les possibilités du journal.

2) Demande d'étude spécifique par un participant (membre du Comité de Pilotage du CNR, ou externe au Comité de Pilotage du CNR)

- **Coordonnée par un Comité de Coordination, défini pour chaque étude spécifique**, (après acceptation du projet par le Comité de Pilotage du CNR Echinococcoses).

Le Comité de Coordination de l'étude spécifique est composé :

- Du ou des praticiens à l'initiative de l'étude spécifique (membre du Comité de Pilotage ou externe au Comité de Pilotage).
- De membres du Comité de Pilotage du CNR Echino, impliqués dans la thématique spécifique de l'étude.
- Des participants aux réseaux FrancEchino ou Ofrekys ayant déclarés un nombre important de cas de l'étude concernée.

Son rôle est d'assurer la coordination de l'étude, le suivi et la communication, la validation des méthodes statistiques, ainsi que la validation de la liste des auteurs selon règles ci-dessous.

- Règles d'authorship

- Premier et dernier auteur : équipe à l'initiative du projet.
- Troisième et/ou avant dernier : membres du Comité de Pilotage impliqué dans la thématique de l'étude spécifique.
- Autres places : participants ayant inclus des cas.

Les co-auteurs sont listés par ordre de nombre de cas inclus, ou par ordre alphabétique ou dans le groupe de travail (Réseau FrancEchino ou Réseau OFREKYS), selon le nombre total d'auteurs et les possibilités du journal.

Dans tous les cas,

- Les participants (médecins, biologistes) aux réseaux sont informés des études (mail, newsletter, présentations lors de la réunion annuelle du CNR).
- Le réseau doit être cité à la fin de la liste des auteurs (« and the FrancEchino NetWork » ; « and the OFrekys Network ») ; la liste complète et actualisée des membres du réseau, en date de la soumission du manuscrit pour publication, est communiquée au moment de la soumission à l'Editor du Journal scientifique choisi, pour citation annexée, conformément aux usage en vigueur dans le Journal en question.
- L'article ne peut être soumis qu'avec l'accord de l'ensemble des co-auteurs, après prise en compte des remarques qui sont apportées, dans un délai raisonnable après communication du manuscrit pré-définitif par le « Corresponding author » (2 semaines en moyenne) ; passé le délai donné, l'absence de commentaire et/ou de correction vaut pour acceptation.
- L'attribution des places de « full author » est basée sur les recommandations internationales en usage dans les études internationales (cf. recommandation ICMJE <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html> ci-dessous).

***Comité de Pilotage CNR Echino** : C. Barrera, A.P. Bellanger-Clerget, L. Bohard, S. Bresson-Hadni, P. Calame, C. Chirouze, F. Demonmerot, J. Knapp, L. Millon, D. Montange, C. Richou, E. Scherer, N. Tissot, C. Turco.



Who Is an Author?

The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or reviewing it critically for important intellectual content; AND
- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Non Author Contributors

Contributors who meet fewer than all 4 of the above criteria for authorship should not be listed as authors, but they should be acknowledged. Examples of activities that alone (without other contributions) do not qualify a contributor for authorship are acquisition of funding; general supervision of a research group or general administrative support; and writing assistance, technical editing, language editing, and proofreading. Those whose contributions do not justify authorship may be acknowledged individually or together as a group under a single heading (e.g. "Clinical Investigators" or "Participating Investigators"), and their contributions should be specified (e.g., "served as scientific advisors," "critically reviewed the study proposal," "collected data," "provided and cared for study patients," "participated in writing or technical editing of the manuscript").

4.2 Ordre du jour de la réunion annuelle du CNR Echinococcoses du 27/06/2024



Réunion annuelle du CNR Echinococcoses

Jeudi 27 juin 2024 de 9h30 à 13h

**Salle de conférence
Bâtiment Bio-Innovation**

Hauts-du-Chazal à Besançon (4 rue Charles Bried 25000 Besançon)

- **9h00-9h30 : Accueil**
- **9h30-9h40 : Introduction** (Laurence Millon)
- **9h40-10h10 : Surveillance épidémiologique**
 - Bilan des activités de surveillance EA et EK (Florent Demonmerot / Coralie Barrera) (15 min)
 - Surveillance animale / Activité du LNR *Echinococcus* (Gerald Umhang) (15 min)
- **10h10-11h30 : Expertise clinique – diagnostique – thérapeutique**
 - Activité RCP EA et EK (Carine Richou, Noémie Tissot, Solange Bresson-Hadni) (15 min)
 - Activité parasitaire et aspect radiologique des lésions d'EA (Gabriel Simon) (15 min)
 - Nouvelles stratégies thérapeutiques dans l'échinococcose alvéolaire (Sarah Dion / Brice Autier) (15 min)
 - Suivi thérapeutique pharmacologique (Damien Montange) (10 min)
 - Watch and wait in EK: where do we stand and...when do we start? (Francesca Tamarozzi) (15 min)
 - Echinococcose kystique extra-hépatique en France : données de l'observatoire nationale OFREKYS (Louis Bohard) (10 min)
- **11h30-11h50 : Pause**
- **11h50-13h : Expertise biologique / Recherche et Développement**
 - A novel real-time PCR for the detection of *E. multilocularis*, *E. granulosus* and *Taenia* spp (Alexander Oberli) (15 min)
 - Diagnostic moléculaire et Projet His QPCR Echino (Laurence Millon) (10 min)
 - Génométypage d'*E. granulosus* par analyse NGS du mitogénome (Jenny Knapp) (10 min)
 - Nouveaux biomarqueurs de suivi EA - EK (Coralie Barrera) (10 min)
 - Enquête environnementale dans les Hautes Alpes / Détection d'*E. granulosus* sur le pelage des chiens (Jenny Knapp) (10 min)

Discussion

- **13h-14h : Buffet sur place (salle de convivialité - Bâtiment Bio Innovation)**

4.3 Contrat de prestation CNR Echinococcoses – LBM du CHU

	CONTRATS INTERNES DE SERVICE		CHUB_BAP_ER_4247 Version 04 Page 1 / 2
	ENREGISTREMENT		

Le présent contrat vise à présenter les relations existantes entre le CNR des Echinococcoses, représenté par Madame le Pr Laurence MILLON et le Laboratoire de Biologie Médicale, représenté par Monsieur le Pr Siamak DAVANI et à rappeler les responsabilités et missions de chacun.

Article 1 : Objectif:

- ✓ Formaliser les procédures de travail entre le CNR des Echinococcoses et le Laboratoire de Biologie Médicale (LBM).
- ✓ Formaliser le passage des responsabilités et compétences.
- ✓ Améliorer la communication entre le CNR des Echinococcoses et le Laboratoire de Biologie Médicale.

Article 2 : Champ d'application

Le partage des responsabilités et les compétences des 2 parties est indiqué dans le tableau ci-dessous.

Laboratoire de Biologie Médicale	CNR des Echinococcoses
1) Associer le CNR au choix des nouvelles techniques ou évolutions analytiques de sérologie échinococcose.	Développer de nouveaux biomarqueurs, en lien avec les missions d'expertise et les financements (réactifs, personnel) du CNR.
2) Réaliser les examens de sérologie échinococcose dans les délais annoncés.	Transmettre au LBM les demandes d'examens de sérologie échinococcose de routine ou après validation par le CNR dans le cadre de la démarche d'accréditation
3) Interpréter les résultats en fonction du contexte clinique.	Communiquer les informations relatives au contexte clinique. Communiquer sur les autres investigations biologiques réalisées.
4) Fournir des données d'activité pour le rapport d'activité du CNR.	Intégrer les données d'activité du Laboratoire de Biologie Médicale au rapport d'activité du CNR.
5) Conserver en sérothèque les échantillons des sérologies échinococcose.	
6) Transmettre au CNR pour collection les échantillons de serum en quantité suffisante.	Constituer les collections du CNR et les utiliser pour assurer les missions d'expertise du CNR.
7) Assurer la démarche d'accréditation des examens de sérologie d'échinococcose en lien avec le CNR	Intégrer l'accréditation des sérologies d'échinococcose du LBM dans la démarche d'accréditation du CNR

Article 3 : Modalités de collaboration

L'aliquotage et l'identification des sérums transmis par le LBM pour collection est valorisé par le CNR à hauteur de l'équivalent B17/sérum transmis, en tenant compte du tarif du B au 1^{er} janvier de l'année. Cette valorisation se fait, *a minima* annuellement, sur demande du LBM.

Les parties s'engagent à mettre en œuvre une collaboration active et à se tenir mutuellement informées de tous les événements, informations, documents et méthodes qui seraient utiles à la bonne exécution de leurs obligations respectives.

Le contrat prend effet à compter de sa signature par les parties.

N° de la procédure associée : CHUB_BAP_PC_3029	Trame rédigé par : Audrey DUTERTRE le 14/02/2023
Liste de diffusion : Logiciel Gestion Documentaire	

	CONTRATS INTERNES DE SERVICE		CHUB_BAP_ER_4247 Version 04 Page 2 / 2
ENREGISTREMENT			

Il est conclu pour une période de 3 ans et sera revu à minima tous les 3 ans (revue de contrat) par les parties signataires.

Ce contrat a été mis à jour le 14/04/2025..... Cette nouvelle version fait office de revue de contrat.

Fait à Besançon, le 14/04/2025.....
 En deux exemplaires.

**Le Chef du Pôle de Biologie
 et Anatomie Pathologique**



.....Laurence Nilon.....
Responsable scientifique du CWR-E.....



4.4 Contrat de prestation CNR Echinococcoses – Tumorotheque Régionale de Franche-Comté

 CHRU Besançon Tumorotheque	FORMULAIRE DE DEMANDE DE MISE EN PLACE DE COLLECTION		022 TUM 210 ER01 001 Version 3
	ENREGISTREMENT		Page 4 / 4

6. Engagements des intervenants

Suite à la demande de **Pr L MILLON** le conseil scientifique de la Tumorotheque Régionale de Franche-Comté (TRFC) a donné son accord pour s'engager dans la collection « **CNR ECHINOCOCCOSE** ».

La Tumorotheque s'engage à :

- Satisfaire la demande dans les meilleures conditions de délais et de qualité
- Mettre en place un suivi informatisé des échantillons reçus et stockés
- Respecter la confidentialité de toutes les informations qui lui seront fournies
- Conserver et préparer les échantillons dans des conditions sécurisées et optimales pour leurs utilisations ultérieures
- Mettre à disposition les échantillons sur demande du responsable de la collection
- Ne pas mettre à disposition les échantillons à des tierces personnes sans l'accord du responsable de la collection

Le demandeur s'engage à :

- Respecter la législation en vigueur pour la constitution de la collection dans le cadre de la recherche scientifique définie.
- Donner à la TRFC tous les éléments utiles, lui permettant de recueillir, préparer, conserver et céder les échantillons biologiques dans les meilleures conditions.
- Fournir à la TRFC les données minimales nécessaires préalablement définies avec l'ingénieur de la TRFC
- Remettre à la TRFC tout document lui permettant de justifier de :
 - L'information délivrée aux personnes auprès desquelles les échantillons biologiques ont été prélevés,
 - L'expression de la volonté de ces personnes quant à l'utilisation de leurs échantillons biologiques (consentement éclairé).
- Informer la TRFC de la fin de l'étude et en cas d'abandon de la collection
- Mentionner la TRFC et son identifiant unique **BB-0033-00024** dans le *Matériel et Méthodes* et dans les *Références* dans toute publication découlant de l'étude
- Permettre à la TRFC la publication sur un site Internet d'un catalogue ou répertoire mentionnant la collection réalisée où seuls les items « pathologie », « nombre d'individus », « nature des échantillons » et « responsable à contacter » seront renseignés.

Demandeur

L. MILLON

Date et signature :

30.05.22

Responsable de la TRFC

Date et signature :

4.5 Contrat de prestation CNR Echinococcoses – LBMR STP Albendazole

 CHRU Besançon Centre Hospitalier Régional Universitaire CNR ECHINOCOCCOSES	CONTRAT INTERNE ENTRE LE CNR ECHINOCOCCOSES ET LE LBMR STP ALBENDAZOLE		030ECH170ERXX001-3 Version 1 Page 1 / 2
	ENREGISTREMENT		

Le présent contrat vise à présenter les relations existantes entre le CNR des Echinococcoses, représenté par Madame le Pr Laurence MILLON et le Laboratoire de Biologie Médicale de Référence du Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'Albendazole (LBMR STP Albendazole), représenté par Monsieur le Dr Damien MONTANGE.

ARTICLE 1 : Objectifs

- Formaliser les procédures de travail entre le CNR des Echinococcoses et le LBMR STP Albendazole.
- Formaliser le passage des responsabilités et compétences.
- Améliorer la communication entre le CNR des Echinococcoses et le LBMR STP Albendazole.

ARTICLE 2

Les différents items, le passage des responsabilités et les compétences des deux parties sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

LBMR STP Albendazole	CNR des Echinococcoses
1) Réaliser les dosages d'albendazole sulfoxyde.	Communiquer sur les autres investigations biologiques réalisées.
2) Fournir des données d'activité pour le rapport d'activité du CNR.	Intégrer les données d'activité du LBMR STP Albendazole au rapport d'activité du CNR.

ARTICLE 3 : Modalités de collaboration

Dans l'intérêt des patients, une collaboration active est nécessaire entre les deux parties.

En conséquence, les deux parties s'engagent à se tenir mutuellement informées de tous les événements qui seraient utiles à la bonne exécution de leurs obligations respectives.

Le contrat prend effet à compter de sa signature par les deux parties.

Ce contrat est conclu pour une période de 4 ans.

Une revue de contrat est réalisée annuellement (au cours du 1^{er} trimestre) : revue concernant l'année précédente.

N° de la procédure associée :	Trame rédigée par : Jennifer DUGOIS le 27/04/2018
Liste de diffusion : Gesqual	

 CHRU Besançon Centre Hospitalier Régional Universitaire CNR ECHINOCOCCOSES	CONTRAT INTERNE ENTRE LE CNR ECHINOCOCCOSES ET LE LBMR STP ALBENDAZOLE ENREGISTREMENT	030ECH170ERXX001-3 Version 1 Page 2 / 2
---	--	---

Fait à Besançon, le 01/06/2022

Le responsable du LBMR
STP Albendazole

Damien Montange



La responsable scientifique du
CNR des Echinococcoses



4.6 Ordre du jour du 2^{ème} Colloque « Echinococcose Kystique – Méditerranée » du 06/12/2024



2^{ème} Colloque « Echinococcose Kystique – Méditerranée » 6 décembre 2024

Programme définitif

13h00-13h30 : Introduction : Pr Dominique Angèle Vuitton / Pr Laurence Millon – CNR Echinococcoses, CHU Besançon

13h30-14h30 : Epidémiologie

1/ Epidémiologie de l'échinococcose kystique en Tunisie : Etat des Lieux.

Meriam Bouchekoua, Dorsaf Aloui, Sonia Trabelsi. Parasitologie-Mycologie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie.

2/ Evolution de la taxonomie d'*Echinococcus granulosus* s.l et épidémiologie moléculaire de l'Echinococcose Kystique en Algérie.

Houria Zait, Boussad Hamrioui. Université d'Alger, Algérie.

3/ Caractérisation moléculaire et immunologique de l'Echinococcose hydatique en Algérie : nouveautés.

Belguendouz Houda, Zeghir-Bouteldja Razika, Labsi Moussa, Khelifi Lila, Tlilioua Sarah, Mezioug Dalila, Achour Karima, Sidi Idris Nassim, AmriManel, Touil-Boukoffa Chafia. Université d'Alger, Algérie.

4/ Epidémiologie moléculaire d'*E. granulosus*. Génotypage des lésions issues d'une série de 22 cas d'EK pulmonaire en Algérie.

Rania Boussa, Jenny Knapp, Karima Achour, Laurence Millon. Université d'Alger, Algérie & CNR Echinococcoses, CHU de Besançon, France.

14h30-15h30 : Etudes environnementales- One Health

Introduction : Gérald Umhang – LNR Echinococcus spp. ANSES Malzéville

5/ Échinococcose kystique en Tunisie : Rôle des chiens errants et de propriétaires dans la contamination des zones maraîchères.

Lamia Zemzemi, Myriam Oudni-M'rad, Ines Kamoun1 Vanessa Bastid, Franck Boué, Hamouda Babba, Gérald Umhang, Selim M'rad. Université de Monastir, Tunisie.

6/ L'échinococcose kystique des ruminants dans la région de Djelfa : Enquête rétrospective de 10 ans dans l'abattoir et caractérisation moléculaire des génotypes circulants

Laatamna AbdElkarim. Université de Djelfa. Algérie

7/ Contamination environnementale d'*Echinococcus granulosus* dans les Hautes-Alpes : dispositif expérimentale pour l'étude chez les chiens de troupeaux.

Jenny Knapp, Coralie Barrera, Noémie Tissot, Gérald Umhang, Solange Bresson-Hadni, Laurence Millon. CNR Echinococcose, CHU de Besançon, France.

8 / Etude de la contamination par *Echinococcus granulosus* des végétaux à feuilles et des fraises en Tunisie.

Inès Kamoun, Selim M'rad, Lamia Zemzemi, Roxanne Barosi, Franck Boué, Hamouda Babba, Gérald Umhang, Myriam Oudni-M'rad. Université de Monastir, Tunisie.

16h00-17h00 : Thérapeutique

9/ Traitement chirurgical du KHF à propos de 107 patients.

Jihen Krichen, Sihem Sindi, Mahdi Ben Saad, Becem Zaidi, Khalil Ben Salah. Kairouan, Tunisie.

10/ Rôle de la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) dans la prise en charge de rupture intrabiliaire de kyste hydatique du foie : une série pédiatrique.

M. Messaoud, S. Laribi, S. Belhassen, S. Mosbahi, R. Ben Salah, S. Ben Youssef S. M'rad, A. Zrig, A. Ksia, M. Mekki, M. Belghith, L. Sahnoun. Université de Monastir, Tunisie.

11/ The Role of the Percutaneous Approach in the Treatment of Liver Echinococcosis.

Popa Alexandru Cosmin, Botezatu C, Crețu CM, Popa LG, Mastalier B. Université de Bucharest, Roumanie.

12/ Bithérapie (Albendazole/Pomegranate) comme alternative thérapeutique dans le traitement de l'échinococcose.

Moussa Labsi, Imene Soufli, Lila Khelifi, Dalila Mezioug, Zine-Charaf Amir, and Chafia Touil-Boukoffa. Alger, Algérie.

17h00-18h00 : Expérience des centres

13/ L'Expérience de l'Hôpital d'Alessandria : un Centre de Référence pour la recherche sur l'Échinococcose Kystique en Italie.

Pietro Rinaldi, Annalisa Roveta. Hôpital Universitaire de Alessandria, Italie.

14/ Stratégie médico-chirurgicale de prise en charge des EK - Etat des lieux d'après les données de l'observatoire OFREKYS.

Noemie Tissot, Louis Bohard. CNR échinococcose Besançon, France.

15/ Recommandations médico chirurgicales dans la prise en charge de l'Echinococcose kystique : Quelle est la réalité sur le terrain? Rapport établi par la Société Algérienne d'Echinococcose Hydatique (SAEH).

Karima Achour (Présidente de la SAEH). Alger, Algérie.

18h00-19h00 : Table ronde / Discussion générale / Préparation du protocole des nouvelles recommandations de prise en charge de l'Echinococcose kystique.

4.7 Flyer « Vous êtes propriétaire d'un chien ? »

Informations générales

L'échinocoque vit dans l'intestin grêle des renards ①, et plus rarement des chiens et des chats (= hôtes définitifs). Chez le chien, la fréquence d'infestation moyenne est de 0,3%. Chez le chat, ce ver se développe mal et les œufs ne sont pas excrétés en nombre suffisant pour être infectieux.



Les œufs ② du parasite sont excrétés dans les matières fécales des renards et des autres hôtes définitifs et sont ensuite ingérés ③ par les hôtes intermédiaires tels que les rongeurs ④. La larve du parasite se développe ensuite dans le foie de ces hôtes intermédiaires et forme des lésions progressant comme une tumeur ⑤.

Si les hôtes intermédiaires sont ingérés par un renard ou un chien ⑥, le cycle parasitaire se poursuit et les vers adultes se développent dans l'intestin des hôtes définitifs à partir du stade larvaire. L'homme peut être infesté accidentellement en ingérant des œufs et il peut alors contracter la maladie appelée échinococcose alvéolaire ⑦.

L'échinococcose alvéolaire est une maladie rare.

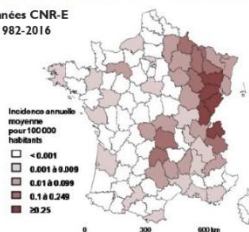
Chez l'homme, le parasite se développe principalement dans le foie. Les symptômes apparaissent de nombreuses années après l'infestation et sont non spécifiques (généralement sous forme de douleurs abdominales et/ou d'un ictère). Le traitement consiste en une opération chirurgicale et/ou la prise d'un médicament antiparasitaire au long cours. Dans la plupart des cas, la maladie peut être bien contrôlée grâce à ces mesures.

Le risque de développer la maladie est extrêmement faible.

Cependant, dans les zones où le parasite est très présent (Est de la France), en plus des mesures de précaution générales (voir la brochure générale de prévention), les recommandations spécifiques pour les propriétaires de chien sont importantes.

L'Est de la France est principalement concerné !

Données CNR-E
1982-2016



On compte en moyenne 40 nouveaux cas d'EA par an en France. Carte réalisée avec Philcarto (<http://philcarto.free.fr>).

Contact

CNR Echinococcoses
CHU, Hôpital J. Minjoz
3 Bd Fleming
25000 BESANCON
cnr-echino@chu-besancon.fr
<https://cnr-echinococcoses-ccoms.univ-fcomte.fr>

Conception : CNR Echinococcoses. Photos : Freepik et Fotomelia



Vous êtes propriétaire d'un chien ?

Vous avez récemment participé à une étude de recherche sur l'échinococcose alvéolaire ?

Attention au Tœnia du renard !

Des mesures préventives existent pour vous et votre chien

Le renard (ou le chien) peut être porteur du ver parasite *Echinococcus multilocularis*, pouvant provoquer chez l'homme une maladie généralement localisée au niveau du foie, l'échinococcose alvéolaire (EA).



Mesures générales de prévention chez les chiens

- Les empêcher autant que possible de chasser les rongeurs.
- Si cela n'est pas possible, les traiter tous les mois avec un vermifuge à base de Praziquantel. Demander conseils auprès de votre pharmacien ou de votre vétérinaire.
- Doucher le chien lorsqu'il s'est roulé dans les excréments en portant des gants jetables.



Mesures à prendre en cas d'infestation avérée chez le chien (confirmation par analyse génétique)

- Utiliser des gants jetables pour éviter tout contact direct avec le chien et ses excréments.
- Et toujours se laver soigneusement les mains après chaque contact.
- Traiter le chien avec un vermifuge à base de Praziquantel pendant 2 jours de suite, puis collecter et éliminer systématiquement toutes les déjections pendant 4 jours (mettre les excréments à la poubelle pour incinération, pas au compost, ni « au fond du jardin »).
- Doucher le chien après le traitement.
- Vermifuger ensuite le chien tous les mois.
- Désinfecter les surfaces contaminées par les matières fécales à l'eau de javel (dilution : environ 2% d'hypochlorite de sodium).

Mesures à prendre si vous avez été en contact avec un chien infesté :

Analyse sérologique de précaution :

1. Consulter son médecin traitant pour la prescription d'une sérologie échinococcose (2 semaines au minimum après le contact présumé)
 - Si le résultat sérologique est positif, des investigations supplémentaires sont nécessaires (échographie du foie).

Une sérologie positive témoigne d'un contact passé avec le parasite mais n'est pas forcément synonyme de maladie.

- Si le résultat sérologique est négatif, voir le point 2.
2. Refaire un examen sérologique 6 mois après le premier (procéder comme en point 1.), si le résultat est négatif, voir le point 3.
3. Refaire un dernier examen sérologique après 18 mois et une échographie du foie.

On estime que seulement 1 personne sur 100 ayant ingéré des œufs du parasite développera la maladie.

4.8 Flyer « Attention au Taenia du renard ! »

Informations générales

L'échinocoque vit dans l'intestin grêle des renards ①, et plus rarement des chiens et des chats (= hôtes définitifs). Chez le chien, la fréquence d'infestation moyenne est de 0,3%. Chez le chat, ce ver se développe mal et les œufs ne sont pas excrétés en nombre suffisant pour être infectieux.



Les œufs ② du parasite sont excrétés dans les matières fécales des renards et des autres hôtes définitifs et sont ensuite ingérés ③ par les hôtes intermédiaires tels que les rongeurs ④. La larve du parasite se développe ensuite dans le foie de ces hôtes intermédiaires et forme des lésions progressant comme une tumeur ⑤.

Si les hôtes intermédiaires sont ingérés par un renard ou un chien ⑥, le cycle parasitaire se poursuit et les vers adultes se développent dans l'intestin des hôtes définitifs à partir du stade larvaire. L'homme peut être infesté accidentellement en ingérant des œufs et il peut alors contracter la maladie appelée **échinococcose alvéolaire** ⑦.

L'échinococcose alvéolaire est une maladie rare.

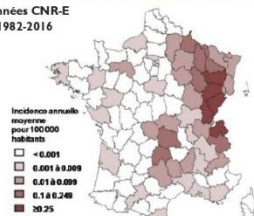
Chez l'homme, le parasite se développe principalement dans le foie. Les symptômes apparaissent de nombreuses années après l'infestation et sont non spécifiques (généralement sous forme de douleurs abdominales et/ou d'un ictère). Le traitement consiste en une opération chirurgicale et/ou la prise d'un médicament antiparasitaire au long cours. Dans la plupart des cas, la maladie peut être bien contrôlée grâce à ces mesures.

On estime que seulement 1 personne sur 100 ayant ingéré des œufs du parasite développera la maladie.

Cependant, les mesures de prévention sont importantes, surtout pour les personnes résidant dans les zones où le parasite est très présent.

L'Est de la France est principalement concerné !

Données CNR-E
1982-2016



On compte en moyenne 40 nouveaux cas d'EA par an en France. Carte réalisée avec Philcarto (<http://philcarto.free.fr>).

Contact

CNR Echinococcoses
CHU, Hôpital J. Minjoz
3 Bd Fleming
25000 BESANCON
cnr-echino@chu-besancon.fr
<https://cnr-echinococcoses-ccoms.univ-fcomte.fr>

Conception : CNR Echinococcoses. Photos : Freepix et Fotorella



Attention au Taenia du renard !

Le renard peut être porteur du ver parasite *Echinococcus multilocularis*, pouvant provoquer chez l'homme une maladie généralement localisée au niveau du foie, l'échinococcose alvéolaire (EA).

Des mesures préventives existent.



CNR Echinococcoses

Recommandations et mesures de précautions générales

- Toujours **se laver les mains** soigneusement après avoir jardiné, travaillé la terre ou après avoir été en contact avec un chien.
- Laver** soigneusement les légumes du jardin et les plantes ramassées près du sol (ex. : pissenlits et champignons). Les consommer de préférence cuits. La congélation à -20°C n'est pas suffisante pour tuer les œufs du parasite.
- Clôturer les potagers.**
- Emballer et jeter** les excréments d'animaux à la poubelle pour incinération si vous en trouvez dans un jardin ou une aire de jeux (ne pas jeter dans le compost).
- Manipuler les cadavres de renards avec des gants jetables et les **emballer dans un sac prévu** pour le transport des cadavres d'animaux.
- Précautions pour les **propriétaires de chiens** : voir le dépliant spécial (traitement tous les mois avec un vermifuge à base de **Praziquantel**).

En dépit d'une légère augmentation du nombre de cas d'échinococcose alvéolaire en France, il n'y a aucune raison pour que les personnes en bonne santé, avec une exposition exceptionnelle, subissent un dépistage de précaution.

Le risque de développer la maladie est extrêmement faible mais il ne faut pas négliger les mesures de précaution.

Mesures de précautions spécifiques pour les personnes

- Immunodéprimées** (traitement de cancer, d'hémodialyse, de maladie inflammatoire chronique, greffe d'organe, SIDA...).
- Ou **ayant des contacts répétés en zone de forte endémie** (personnes en contact avec les animaux (vétérinaires, personnel des laboratoires vétérinaires, piégeurs professionnels, professions agricoles, agents ONSCF, etc...), propriétaires de potagers non clos, chasseurs, ou contacts répétés avec un renard domestique).

Nous préconisons les recommandations suivantes :

Analyse sérologique de précaution :

L'examen sérologique permet une détection précoce de l'infestation, avant l'apparition de symptômes.

- Consulter son médecin traitant** pour la prescription d'une **sérologie échinococcose** (2 semaines au minimum après le contact présumé).
- Si le résultat sérologique est **positif**, des investigations supplémentaires sont nécessaires (échographie).

Une sérologie positive témoigne d'un contact passé avec le parasite mais n'est pas forcément synonyme de maladie.

- Si le résultat sérologique est **négatif**, voir le point 2.
- Refaire un examen sérologique 6 mois après le premier (procéder comme au point 1.), si le résultat est négatif, voir le point 3.
- Refaire un dernier examen sérologique après 18 mois et une échographie de foie.



4.9 Flyer « L'échinococcose kystique. Une maladie parasitaire rare en France »

L'ÉCHINOCOCCOSE KYSTIQUE

Anciennement dénommée « kyste hydatique » cette maladie parasitaire est due au développement du stade larvaire d'un ténia :

Echinococcus granulosus

Le kyste se localise dans 75% des cas dans le foie formant un kyste qui **grossit très lentement**, pouvant atteindre plusieurs cm de diamètre, après des années de progression silencieuse.

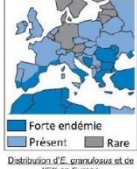
Chez le chien, il est retrouvé dans les intestins sous forme de ver, sans entraîner de troubles particuliers.



Les œufs du parasite, microscopiques, se répandent dans la nature par le biais des crottes des chiens contaminés. Ceux-ci peuvent être ingérés secondairement par les animaux de rente ou accidentellement par l'Homme.

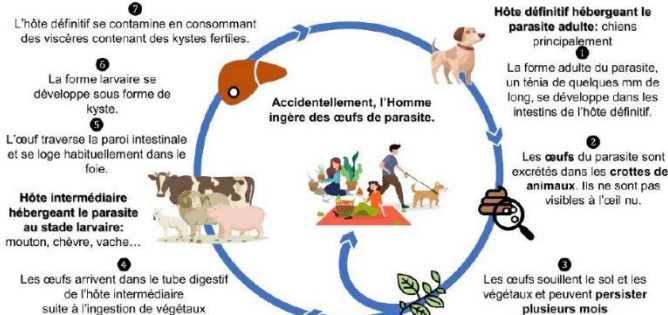
Épidémiologie de l'Echinococcose kystique en France de 2018 à 2021

La maladie est rare en France, la majorité des patients sont issus de l'immigration et se contaminent dans leur pays de naissance, ou lors d'un voyage en zone à risque. D'après l'observatoire français de l'échinococcose kystique (OFREKYS), sur 4 ans de prospection, seulement 8 cas résultant d'une contamination dans l'hexagone ont été identifiés. Ces cas autochtones avaient des activités à risque : berger, éleveur de mouton, travailleur dans les abattoirs, propriétaire de chiens, etc...



Source : CHU de Besançon

Cycle de vie du parasite



1. L'hôte définitif se contamine en consommant des viscères contenant des kystes fertiles.

2. La forme larvaire se développe sous forme de kyste.

3. L'œuf traverse la paroi intestinale et se loge habituellement dans le foie.

4. Hôte intermédiaire hébergeant le parasite au stade larvaire : mouton, chèvre, vache...

5. Les œufs arrivent dans le tube digestif de l'hôte intermédiaire suite à l'ingestion de végétaux contaminés.

6. Hôte définitif hébergeant le parasite adulte : chiens principalement.

7. La forme adulte du parasite, un ténia de quelques mm de long, se développe dans les intestins de l'hôte définitif.

8. Les œufs du parasite sont excrétés dans les crottes des animaux. Ils ne sont pas visibles à l'œil nu.

9. Les œufs souillent le sol et les végétaux et peuvent persister plusieurs mois dans l'environnement.

10. Accidentellement, l'Homme ingère des œufs de parasite.

La prévention

Elle passe surtout par un bon contrôle vétérinaire des CHIENS.

Vermifuger régulièrement :

- ✓ au minimum 2 fois par an
- ✓ avant et au retour de l'estive
- ✓ avec un antiparasitaire adapté (Praziquantel)

IMPORTANT

NE PAS DONNER DE VISCÈRES CRUS AUX CHIENS !

NE PAS LAISSER LES CARCASSES DE MOUTONS À LA PORTÉE DES CHIENS !

HYGIÈNE AU QUOTIDIEN

Se laver les mains après avoir touché la terre, manipulé ou caressé un animal et avant de cuisiner ou de manger

CUEILLETTE

Cuire tout végétal sauvage cueilli près du sol (1 min à 100°C ou 15 min à 70°C). Les œufs sont détruits par la chaleur. La congélation, l'alcool, le vinaigre ou l'eau de Javel NE TUENT PAS LE PARASITE. Sinon, toujours laver abondamment les fruits et légumes consommés crus.

PREVENTION

Symptômes

Sans symptômes pendant plusieurs années après l'ingestion des œufs, la découverte se fait parfois par hasard lors d'un examen réalisé pour d'autres raisons.

Des symptômes peuvent survenir lorsque le kyste a atteint une grande taille ou s'il se complique. Il peut s'agir de la découverte d'un gros foie, de douleurs abdominales, de fièvre, d'une jaunisse ou de manifestations de type allergique (urticaire, asthme...).

D'autres symptômes peuvent révéler la maladie lorsque le kyste s'est développé dans d'autres organes.

Diagnostic

L'échographie du foie est l'examen de référence pour le diagnostic. Différents stades ont été définis permettant d'établir une relation entre l'aspect échographique et le stade évolutif du kyste (solitaire, en transition ou irrégulier) permettant d'adapter la prise en charge thérapeutique. D'autres examens radiologiques (scanner, IRM) sont demandés en complément pour préciser l'aspect du kyste.

Le test sanguin (sérologie) visant à rechercher des anticorps développés par le patient et dirigés contre le parasite est effectué dans un second temps mais peut s'avérer négatif même en cas de maladie active.

Traitements

Chirurgical : Ablation de la partie malade de l'organe touché.

Médicamenteux : Prise d'un anti-parasitaire (Albendazole) qui bloque son évolution mais ne tue pas le parasite ! Il est prescrit pour encadrer les gestes chirurgicaux et instrumentaux, sinon au long cours avec un suivi spécialisé régulier.

Simple surveillance : Si le kyste est inactif, il n'est parfois pas nécessaire d'intervenir mais une surveillance par échographie est indispensable pendant au moins 5 ans.

Instrumental : Ponction du kyste à travers la peau, sous guidage échographique. Proposé en centre spécialisé et sous certaines conditions.



Pour plus d'informations:

Sur les échinococcoses humaines

Echinococcoses
Centre National de Référence des Echinococcoses (CNRE)
CHU de Besançon,
3 boulevard A. Fleming 25000 Besançon
<https://cni-echinococcoses-ccoms.univ-fcomte.fr/>

Sur les échinococcoses chez l'animal

anses
Laboratoire National de Référence (LNR) Echinococcus spp.
Technopôle Agricole et Vétérinaire
BP 40009 54220 Malzeville cedex
<https://www.anses.fr/fr/portails/1807/content/151334>

Autres informations & partenaires

<http://agriculture.gouv.fr/les-zoonoses-ces-maladies-transmissibles-entre-homme-et-lanimal>

OFREKYS
L'Observatoire Français de l'Echinococcose Kystique (OFREKYS) recense avec leur consentement les patients atteints de cette maladie.

CONTACTS

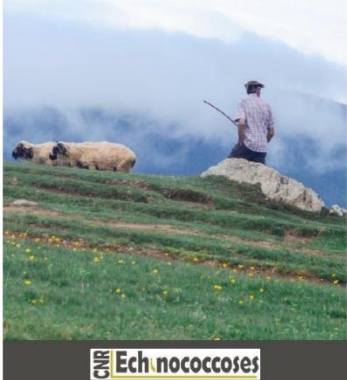
UBFC
CHU BESANCON
CHRONO ENVIRONNEMENT
ANRS

L'échinococcose kystique

Une maladie parasitaire rare en France

Vous êtes berger ou éleveur ?

Comprendre la maladie
Faire de la prévention

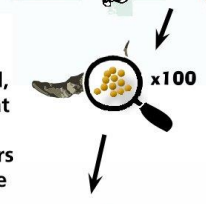


Echinococcoses

L'échinococcose alvéolaire ?

Quésako ?

Des carnivores, tels que le renard, le chien ou le chat (hôtes définitifs) libèrent dans leurs crottes le parasite sous la forme d'œufs.



Les œufs très résistants restent contaminants plusieurs mois dans la nature.

Ver adulte ténia *Echinococcus multilocularis*, 2 à 3 mm, dans l'intestin des carnivores.



Les hôtes intermédiaires (rongeur, homme) ingèrent les œufs qui se développent au stade larvaire dans le foie.



Les humains risquent d'ingérer des œufs en portant leurs mains à la bouche après avoir touché leurs animaux domestiques.

Et comment on l'attrape cette maladie parasitaire ?



Chez les hôtes définitifs qui dévorent les rongeurs, la larve se transforme en ver adulte.



Chez l'homme, le développement de la larve peut provoquer l'échinococcose alvéolaire, une maladie rare du foie, lentement évolutive mais mortelle si elle n'est pas traitée. En France, 30 à 40 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.



Relation proie-prédateurs

Des gestes simples de prévention



Se laver les mains après avoir jardiné, touché un animal ou avant de manger



Emballer et jeter à la poubelle les crottes. Ne pas les composter



Laver abondamment les fruits et légumes



Vermifuger votre chien chaque mois avec du praziquantel s'il est à risque (s'il chasse et mange des campagnols)



Cuire les légumes du jardin. Privilégier tartes et confitures. La congélation ne tue pas les œufs du parasite



Porter des gants jetables quand vous manipulez un cadavre de renard








Conception E. Fimec, UFC, 2020

4.11 Affiche Echino Café Info – 12 Octobre 2024

SAMEDI 12 OCTOBRE 2024 - 14h30

MAIRIE DE VERCEL-VILLEDIEU-LE-CAMP

1 Place de la Libération (25530)

ECHINO CAFE INFO

FLASH INFOS
ECHANGES AVEC LES SPÉCIALISTES
TÉMOIGNAGES DE PATIENTS



**ORGANISÉ PAR L'ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE
ET L'INFORMATION SUR L'ÉCHINOCOCCOSE
ALVÉOLAIRE (AIREA)**

PARTENAIRES :





**VENEZ-NOUS
RENCONTRER !**

PROGRAMME DE L'APRÈS-MIDI :

14H30 : Accueil

14H45 : "Vous avez dit échinococcose alvéolaire ?"
Mme Jenny KNAPP - PhD - Ingénieure de Recherche
CNR Echinococcoses - CHRU Jean MINJOZ
Laboratoire de parasitologie-mycologie

15H00 : Temps d'échanges

**15H30 : "Comment diagnostiquer ?
Comment traiter ?"**
Professeure Solange BRESSON-HADNI - Professeure honoraire
d'hépatologie - CHRU de Besançon / Centre National de
Référence sur les échinococcoses

15H45 : Temps d'échanges

**16H15 : "Comment et pourquoi la chirurgie
dans l'échinococcose alvéolaire ?"**
Docteure Célia TURCO - Chirurgienne
CHRU Jean MINJOZ - Chirurgie digestive et viscérale

16H30 : Temps d'échanges

**17H00 : "Et les patients immunodéprimés,
sont-ils plus à risque ?"**
Professeure Dominique A. VUITTON - Professeure émérite
d'immunologie clinique - Université de Franche-Comté



**ENTRÉE GRATUITE
INSCRIPTION POSSIBLE
AVEC CE LIEN**

4.12 Déclaration CNIL – CNREA



DUPLICATA DE RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION DE DEMANDE DE RECHERCHE

Numéro de déclaration

903306 v 1

du 02-05-2013

Madame MILLON Laurence
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
BESANCON
CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DE
L'ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE LABORATOIRE
DE PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
2 PLACE SAINT-JACQUES
25030 BESANCON

Organisme déclarant

Nom : CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BESANCON

N° SIREN ou SIRET :

262501760 00017

Service :

Code NAF ou APE :

8610Z

Adresse : 2 PLACE SAINT-JACQUES

Code postal : 25030

Tél. : 0381218745

Ville : BESANCON

Fax. : 0381218595

Traitement déclaré

Finalité : OBSERVATOIRE DES CAS HUMAINS FRANCAIS D'ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE ET KYSTIQUE FRANCECHINO

Motif de la modification : CHANGEMENT DU CHARGE DU DROIT D'ACCES

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez effectué une déclaration de votre traitement à la CNIL et que votre dossier est formellement complet. Vous pouvez mettre en œuvre votre traitement. Cependant, la CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. En tout état de cause, vous êtes tenu de respecter les obligations prévues par la loi et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : « www.cnil.fr »

Fait à Paris, le 2 mai 2013
Par délégation de la commission

Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

4.13 Mise en conformité RGPD



CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE BESANCON
SERVICE DE PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
Centre National de Référence Echinococcoses



Modalités de fonctionnement du registre FrancEchino

Le Centre National de Référence des Echinococcoses a obtenu une autorisation de la CNIL (N° 903306) en date du 22/08/2003 pour la constitution d'un registre dont la finalité est « Observatoire des cas humains français d'échinococcose alvéolaire et kystique – FrancECHINO ».

Suite à la mise en application du RGPD en mai 2018 et la nécessité de mise en conformité, les éléments/modifications suivant(e)s ont été apporté(e)s à l'autorisation CNIL :

- Réalisation d'une analyse d'impact sur la vie privée (AIPD) ;
- Modification de la note d'information destinée aux patients recensés ;
- Conventions définissant les rôles et responsabilités des acteurs (responsable de traitement et sous-traitants) concernant le traitement de données à caractère personnel ;
- Enregistrement du registre au registre des activités de traitement du responsable de traitement (CHU de Besançon).

L'AIPD est réalisée selon le format proposé par la CNIL avec évaluation par le délégué à la protection des données (DPO) du responsable de traitement, les éléments suivants sont mentionnés dans l'AIPD :

- Les finalités du traitement des données à caractère personnel (DCP) ;
- La licéité du traitement ;
- Les droits des patients mentionnés dans la note d'information ;
- Les mesures organisationnelles et techniques mises en œuvre pour la réalisation du traitement des données ;
- L'analyse des risques liés au traitement.

L'information délivrée aux patients comprend :

- La présentation des finalités du traitement, (i) constitution du registre et (ii) exploitation ultérieure des données (évaluation des caractéristiques épidémiologiques, évaluation et suivi des modalités de prises en charge médicales en France) ;
- La nature des données recueillies ;
- Les droits des patients concernant l'accès, la rectification et la limitation du traitement de leurs données personnelles ;
- Les coordonnées du responsable de traitement (responsable scientifique et DPO) si les patients souhaitent faire valoir leurs droits.

L'autorisation CNIL obtenu concerne la constitution du registre, toute exploitation ultérieure des données du registre est couverte par la méthodologie de référence CNIL MR-004 applicable pour recherche sur données existantes.

Document joint : note d'information transmise aux patients français.

Hôpital Jean-Minjoz, Bd Fleming, 25030 BESANCON CEDEX
Tel. 03.70.63.23.50 – Fax. 03.70.63.23.24
cnr-echino@chu-besancon.fr
<https://cnr-echinococcoses-ccoms.univ-fcomte.fr/>



4.14 Correspondants du réseau FrancEchino

Amiens

Pr NGUYEN-KHAC Eric
Dr SARBA Ruxandra

Angers

Dr DE GENTILE Ludovic
Dr OBERTI Frédéric

Annecy

Dr JANSSEN Cécile
Dr JUGET-PIETU Florence
Dr MAILLET Mylène
Dr PIET Emilie
Dr SIMONET Mathieu
Dr TOLSMA Violaine
Dr VITRAT Virginie
Dr VUACHET Delphine

Annemasse

Dr MOREL Catherine

Besançon

Dr ALBY-LEPRESLE Blandine
Dr ANXIONNAT Raphaël
Dr BARTHOLOMOT Brigitte
Dr BEURTON-CHATAIGNER Isabelle
Dr BLAGOSKLONOV Oleg
Pr BRESSON-HADNI Solange
Dr BRUMPT Eléonore
Dr CALAME Paul
Dr CERVONI Jean-Paul
Pr CHIROUZE Catherine
Pr DELABROUSSE Eric
Pr DI MARTINO Vincent
Dr DOUSSOT Alexandre
Dr FELIX Sophie
Pr GIRAUDOUX Patrick
Pr GRENOUILLET Frédéric
Pr HEYD Bruno
Dr KNAPP Jenny
Dr KOCH Stéphane
Pr MILLON Laurence
Dr MONTANGE Damien
Dr RAOUL Francis
Dr RICHOU Carine
Pr THEVENOT Thierry
Dr TURCO Célia
Dr VANLEMMENS Claire
Dr VENDEVILLE Sophie
Dr VERHOEVEN WEIL Delphine
Pr VUITTON Dominique

Béthune

Dr NGUYEN Sophie

Bordeaux

Dr BERNARD Pierre-Henri
Pr DE-LEDINGHEN Victor
Dr DESCLAUX Arnaud
Dr DONAT Isabelle
Dr DUPONT-KAZMA Laure
Dr DUVIGNAUD Alexandre
Dr WIRTH Gaetane

Bourges

Dr GUIMARD Yves

Brest

Dr COSTE Anne
Dr GRALL-JEZEQUEL Anne

Caen

Dr BALDOLLI Aurélie
Pr LUBRANO Jean

Chalon sur Saône

Dr FILLION Aurélie

Chambéry

Dr AL NASSAN Irchid
Dr BOSCH Alexie
Dr MEOT Damien
Dr PEJU Martin
Dr ROGEAUX Olivier

Chalon-sur-Saône

Dr FILLION Aurélie

Clermont-Ferrand

Pr ABERGEL Armand
Dr NOURRISSON Céline
Pr POIRIER Philippe
Dr RICHAUD Clémence
Dr SAUVAT Léo

Colmar

Dr DENIS Bernard

Dr TOPOLSKI Amalia

Contamine-sur-Arve

Dr CHALLAN BELVAL Thibaut
Dr HUET-PENZ Floriane
Dr LACOSTE Marie

Créteil

Dr VALETTE Emy

Dijon

Dr BESANCENOT Jean-François
Dr BRUEL Bruno
Pr DALLE François
Dr GONNOT Maxime
Pr HILLON Patrick
Dr LATOURNERIE Marianne
Dr MINELLO Anne
Dr VALOT Stéphane
Dr VOGUE Mathilde

Epinal

Dr AUBURTIN Marc
Dr CAMARA Mory
Dr SCHUHMACHER Marie-Hélène

Grenoble

Pr CHIRICA Mircea
Dr COSTENTIN Charlotte
Dr EPAULARD Olivier
Dr FAURE-COGNET Odile
Dr GALLET Salomé
Dr GOUTIER Sandrine
Dr PAVESE Patricia
Dr WINTENBERGER Claire

La Rochelle

Dr POUGET-ABADIE Xavier

La Roche-Sur-Yon

Dr BAUGUION Lucile

Langres

Dr REMONDIERE Mélanie

Lille

Pr FAURE Karine
Pr LOUVET Alexandre
Dr SALTIEL Grégoire

Limoges

Pr FAUCHER Jean-François

Lyon

Pr DUMORTIER Jérôme
Dr GUILLET Marielle
Dr JAVAUX Clément
Dr MOHKAM Kayvan
Dr RABODONIRINA Meja
Dr LANDRE Sophie
Dr RIFF Arnaud
Dr TRIFFAULT-FILLIT Claire
Dr WALLON Martine

Marseille

Dr ASSAF Antoine
Dr DELORD Marion
Dr RATONE Jean-Philippe
Dr REBAUDET Stanislas

Metz

Dr BUCY Laura
Dr CHATELAIN Eric
Dr CONROY Guillaume
Dr HEURGUE Alexandra
Dr JAILLET Guillaume
Dr JOHANN Marc
Dr REICHLING Cynthia
Dr TFIHA Miniar

Mulhouse

Dr CLAUDE Pierre
Dr SIEGEL Emily
Dr SONDAG Daniel

Nancy

Dr BAUX Elisabeth
Dr BENSENANE OUSSALAH Mouni
Pr BRONOWICKI Jean-Pierre
Dr FRENTIU Emilia
Dr LEFEVRE Benjamin
Dr MACHOUART Marie

Nantes

Dr ARCHAMBEAUD Isabelle
Dr LECOMTE Raphaël

Nice

Dr ANTY Rodolphe

Pr POMARES Christelle

Orléans

Dr THEBAULT Baudoin

Paris

Dr BELAN Martin
Dr BORGHI SCOAZEC Giovanna
Pr BOUREE Patrice
Dr CANOUI Etienne
Pr CHARDOT Christophe
Dr CHOPINET Sophie
Pr FARGES Olivier
Dr GAVAUD Ariane
Pr JAUREGUIBERRY Stéphane
Dr KERNEIS Solen
Dr LAFFONT Emmanuel
Dr LARVEN Sylvie
Dr LEBRAY Pascal
Pr LEFORT Agnès
Pr LEROY Vincent
Pr LESURTEL Mickaël
Dr MOURI Sarah
Dr OZENNE Violaine
Dr PARLATI Lucia
Pr PIARROUX Renaud
Pr POL Stanislas
Dr PLESSIER Aurélie
Dr REGNAULT Hélène
Pr SAMUEL Didier
Pr SCATTON Olivier
Dr SIMON Marion
Pr SOGNI Philippe
Pr SOMMACALE Danièle
Dr VALANTIN Marc Antoine

Poitiers

Dr MERTELLOSI Jean-Philippe

Reims

Dr CHEMLA Cathy
Dr RHAÏEM Rami
Dr THIEFFIN Gérard
Pr VILLENA Isabelle

Rennes

Dr AUTIER Brice
Dr BALDEYROU Marion
Pr BOUDJEMA Karim

Roanne

Dr MURAT Jean-Benjamin

Rodez

Dr GUERIN Bruno

Rouen

Dr GARGALA Gilles

Saint-Denis

Dr DE KERGUENEC Caroline

Saint-Dizier

Dr DELANOE Christophe

Saint-Flour

Dr KALLITA Mohammed

Saint Ouen l'Aumône

Dr DEBRUYNE Monique

Seddan

Dr USSEGLIO Francis

Strasbourg

Dr ARTZNER Thierry
Dr ABOU-BACAR Ahmed
Dr DANION François
Dr GERBER Victor
Pr GOICHOT Bernard
Pr HANSMANN Yves
Dr HOELLINGER Baptiste
Dr LE HYARIC Coralie
Dr LEFEBVRE Nicolas

Thonon les Bains

Dr BISSUEL François
Dr DUMORTIER Sophie
Dr LEROLLE Nathalie
Dr MOUREY-EPON Catherine

Tourcoing

Dr BOUCHER Anne

Toul

Dr WATELET Jérôme

Toulouse

Pr ALRIC Laurent

Dr LELIEVRE Lucie

Pr MUSCARI Fabrice

Tours

Dr PETIT Laetitia

Trevenans

Dr FRATTE Serge
Dr KLOPFENSTEIN Timothée
Dr ZAYET Souheil

Valenciennes

Dr QUINTON Jean-François

Vendée

Dr ABET Emeric
Dr COUSON Clémentine
Dr MORRIER Marine

Vesoul

Dr BELCADI Aicha
Dr BOUR Yoann
Dr MONET Matthieu

Villejuif

Dr PITTAU Gabriella
Pr SA CUNHA Antonio

4.15 CleanWeb FrancEchino

Recueil de données administratives

EURECHINO DATABASE

CleanWEB™

Utilisateur : - Data manager Dernière Connexion: 09/09/2016 15:21:17 Déconnexion

Patients Nouveau Patient Admission Queries Doublons Extraction Signalements Imprimer

Patient : Nouveau Patient Investigateur : Patients Sélectionnez

Suivi Validation Vérifier CRF Audit trail Enregistrer

#1 - ADMINISTRATIVE DATA

- #1.1 - Administrative information
- #1.2 - General follow-up
- #1.3 - Doctors
- #1.4 - Comments
- #1.5 - CNR-EA Data

#2 - EPIDEMIOLOGICAL DATA

- #3 - MEDICAL DATA
- #4 - MEDICAL IMAGING
- #5 - MEDICAL TREATMENT
- #6 - INTERVENTION
- #7 - BIOLOGICAL DATA
- #8 - FOLLOW-UP

#1.1 - Administrative information

Subject ID :

Last name :

First name :

Gender : ☐ Male ☐ Female

Birthdate : dd/mm/yyyy

Age : yr

Inclusion date : 09/09/2016 dd/mm/yyyy

Informed consent : ☐ Yes ☐ No

Enregistrer Vérifier Mode validation

Recueil de données épidémiologiques

EURECHINO DATABASE

CleanWEB™

Utilisateur : - Data manager Dernière Connexion: 09/09/2016 15:21:17 Déconnexion

Patients Nouveau Patient Admission Queries Doublons Extraction Signalements Imprimer

Patient : Nouveau Patient Investigateur : Patients Sélectionnez

Suivi Validation Vérifier CRF Audit trail Enregistrer

#1 - ADMINISTRATIVE DATA

- #2 - EPIDEMIOLOGICAL DATA

#2.1 - Risk factors

- #2.2 - Family information
- #2.3 - Occupational information
- #2.4 - Residential information
- #2.5 - Trips/stay in at risk areas

#3 - MEDICAL DATA

- #4 - MEDICAL IMAGING
- #5 - MEDICAL TREATMENT
- #6 - INTERVENTION
- #7 - BIOLOGICAL DATA
- #8 - FOLLOW-UP

Hunting and/or trapping : ☐ Yes ☐ No

Seen foxes in the surrounding of living place : ☐ Yes ☐ No

Has compost box and/or poultry and/or rabbit and/or other outside animals : ☐ Yes ☐ No

Picking and consumption of uncooked wild plants/berries : ☐ Yes ☐ No

Use green area for kitchen gardening : ☐ Yes ☐ No

Use green area for recreational activity : ☐ Yes ☐ No

Dogs : ☐ Yes ☐ No

Outdoor cats : ☐ Yes ☐ No

Enregistrer Vérifier Mode validation

Recueil des données cliniques

EURECHINO DATABASE

CleanWEB™

Utilisateur : - Data manager Dernière Connexion: 09/09/2016 15:03:32 Déconnexion

Patients Nouveau Patient Admission Queries Doublons Extraction Signalements Imprimer

Patient : Nouveau Patient Investigateur : Patients Sélectionnez

Suivi Validation Vérifier CRF Audit trail Enregistrer

#3.2 - Liver lesions

Liver segments

Liver lesions : ☐ Yes ☐ No

If "yes" :

Required information :

Single/Multiple Lesion(s) : ☐ Unique ☐ Multiple

Lobe affected : ☐ Right lobe ☐ Left lobe ☐ Both

Central biliary or vascular infiltration of one lobe : ☐ Yes ☐ No

Central biliary or vascular infiltration of both lobe : ☐ Yes ☐ No

Any liver lesion with extension along the vessels and the biliary tree : ☐ Yes ☐ No

Calcification detected : ☐ Yes ☐ No

If "no" :

Primary extrahepatic without liver involment : ☐ Yes ☐ No

Enregistrer Vérifier Mode validation

Recueil de données chirurgicales

EURECHINO DATABASE

CleanWEB™

Utilisateur : - Data manager Dernière Connexion: 09/09/2016 15:21:17 Déconnexion

Patients Nouveau Patient Admission Queries Doublons Extraction Signalements Imprimer

Patient : Nouveau Patient Investigateur : Patients Sélectionnez

Suivi Validation Vérifier CRF Audit trail Enregistrer

#6.1 - Radical surgery

Date : dd/mm/yyyy

Hospital :

Department :

Open liver surgery : ☒ Yes ☐ No

Hepatectomy : ☒ Yes ☐ No

Type of procedure : ☐ Segmental resection ☐ Left hemihepatectomy ☐ Right hemihepatectomy ☐ Extended hepatectomy ☐ Central resection

Biliary reconstruction : ☐ Yes ☐ No

Vascular reconstruction : ☐ Yes ☐ No

Liver allo-transplantation : ☐ Yes ☐ No

Liver auto-transplantation : ☐ Yes ☒ No

Laparoscopic liver surgery : ☐ Yes ☐ No

Other type of surgery : ☐ Yes ☐ No

Surgery report :

Nom du fichier	Extension	Taille	Visualiser	Supprimer
Aucun élément trouvé				

4.16 Correspondants de l'observatoire OFREKYS

Aix-les-Bains

Dr MEOT Damien

Albertville

Dr MERLET Audrey

Amiens

Pr NGUYEN-KHAC Eric

Dr SARBA Ruxandra

Pr TOTET Anne

Angers

Dr CORMIER Hélène

Dr DE GENTILE Ludovic

Dr DE LA CHAPELLE Marine

Dr DELTOMBE Floraine

Dr DIB Nina

Pr DUBEE Vincent

Dr FOUCHARD Isabelle

Annecy

Dr MEYNET Elodie

Dr TOLSMA Violaine

Dr VITRAT Virginie

Auxerre

Dr HONORE Stéphanie

Dr LABOURDETTE Isabelle

Beaumont

Dr BONNY Corinne

Besançon

Dr ALBY-LEPRESLE Blandine

Dr ANXIONNAT Raphaël

Dr BARTHOLOMOT Brigitte

Dr BEURTON-CHATAIGNER

Isabelle

Dr BLAGOSKLONOV Oleg

Pr BRESSON-HADNI Solange

Dr BRUMPT Eléonore

Dr CALAME Paul

Pr CHIROUZE Catherine

Pr DELABROUSSE Eric

Pr DI MARTINO Vincent

Dr DOUSSOT Alexandre

Dr FELIX Sophie

Pr GIRAUDOUX Patrick

Pr GRENOUILLET Frédéric

Pr HEYD Bruno

Dr KNAPP Jenny

Dr KOCH Stéphane

Dr LAKKIS Zaher

Pr MILLON Laurence

Dr MONTANGE Damien

Dr RAOUL Francis

Dr RICHOU Carine

Pr THEVENOT Thierry

Dr TISSOT Noémie

Dr TURCO Célia

Dr VANLEMMENS Claire

Pr VUITTON Dominique

Dr VERHOEVEN WEIL Delphine

Bobigny

Dr WALTER Aurélie

Bordeaux

Dr CHAGNEAU-DERRODE Carine

Pr DELHAES Laurence

Dr DUPONT-KAZMA Laure

Dr MILLET Pascal

Bourg en Brvenchuesse

Dr VERDIER Isabelle

Bourges

Dr GUIMARD Yves

Brest

Dr DE SAINT-MARTIN PERNOT

Luc

Dr QUINIO Dorothée

Brive

Dr BORZAT Sandrine

Caen

Dr BONHOMME Julie

Chalons en Champagne

Dr LAVALARD Emmanuelle

Chalon sur Saône

Dr FILLION Aurélie

Dr GOUX Alain

Dr RUGET Olivier

Chambéry

Dr DESTREM Anne-Laure

Dr DUMOLLARD Carine

Dr PEJU Martin

Dr RAFFENOT Didier

Châtenois-les-Forges

Dr GOUVENOT Carole

Chaumont

Dr TERZO Yvon

Clermont-Ferrand

Dr LESENS Olivier

Dr LETERTRE-GIBERT Paule

Dr MROZEK Natacha

Dr NOURRISSON Céline

Pr POIRIER Philippe

Pr SAKKA Laurent

Dr VIDAL Magali

Contamine-sur-Arve

Dr CHROBOCZEK Tomasz

Dole

Dr PETITBOULANGER Nelly

Dijon

Dr BASMACIYAN Louise

Pr DALLE Frédéric

Dr DUONG VAN HUYEN Michel

Dr LATOURNERIE Marianne

Dr MAHY Sophie

Dr VALOT Stéphane

Epernay

Dr BUFFET Elisabeth

Epinal

Dr COLNOT Fabrice

Dr SCHUHMACHER Marie-Hélène

Firminy

Dr GAY Philippe

Fort de France

Dr DESBOIS NOGARD Nicole

Gap

Dr RISTORTO Julie

Gourdon

Dr PILEIRE Gaëlle

Grenoble

Dr BRICAULT Ivan

Pr DEGANO Bruno

Pr EPAULARD Olivier

Dr FAURE-COGNET Odile

Dr PORTAIS Antoine

La Roche-sur-Yon

Dr BAUGUION Lucile

Dr GUIMARD Thomas

Dr MORRIER Marine

Laval

Dr DADDI ADDOUN Salah Eddine

Le Chesnay-Rocquencourt

Dr BALAVOINE Stéphanie

Dr BOUQUOT Morgane

Le Mans

Dr AMRI Boussaad

Dr HIKOMBO Hitoto

Dr LAINE Jean-Basptiste

Dr PENN Pascale

Lille

Dr BRONNER Louise

Dr CHOPIN Marie-Charlotte

Dr DUBOS François

Pr LOUVET Alexandre

Dr VUOTTO Fanny

Dr WEYRICH Pierre

Limoges

Pr DARDE Marie-Laure

Pr FAUCHER Jean-François

Lomme

Dr THUILLIER Christophe

Dr ZHANG Caroline

Lyon

Dr CHYDERIOTIS Georges

Dr CHAUVELOT Pierre

Dr COLIN Cédric

Dr OVIZE Anne

Dr PECQUET Matthieu

Dr PROST Bénédicte

Dr ROUX Sandrine

Pr WALLON Martine

Macon

Dr SIMONIN Catherine

Mantes-La-Jolie

Dr ALLOUCHE Houcine

Dr SAGUENI Mimouna

Marseille

Dr BASTID Christophe

Dr L'OLLIVIER Coralie

Dr RANQUE Stéphane

Metz

Dr CAVALLI Zoé

Dr CONROY Guillaume

Dr GENET Roxana

Dr MIRALLES Margaux

Dr ROBERT Céline

Dr THIRIET Linda

Montélimar

Dr PELQUIER Agnès

Montpellier

Pr BASTIEN Patrick

Dr BOULLE Charlotte

Dr DUFOUR Sébastien

Dr FLORI Nicolas

Dr GARCIA Valérie

Nancy

Dr BARONNET Guillaume

Dr FRENTIU Emilia

Dr MACHOUART Marie

Nantes

Dr ASQUIER-KHATI Antoine

Dr AZARFANE Miloud

Dr CHAUVEAU Marie

Dr DESCHANVRES Colin

Dr GONDRAN Hannah

Dr LECOMTE Raphaël

Dr LELONG Margaux

Dr LIM Annie

Dr PINEAU Valentin

Dr VILLE Simon

Narbonne

Dr FERROUDJI Said

Nice

Dr ALBANO Laetitia

Pr ANTU Rodolphe

Dr BUSCOT Matthieu

Dr DELAUNAY Pascal

Dr SIMON Loïc

Nîmes

Dr HERRMANN Dorine

Pr LAVIGNE Jean-Philippe

Dr LECHICHE Catherine

Dr NACIRI Tayma

Orléans

Dr DAUVOIS Barbara
Dr GIACHE Susanna

Paris

Dr ARIEY Frédéric
Dr BENAZZA Housseyn
Pr BRETAGNE Stéphane
Dr CHARACHON Ines
Dr COLOMBIER Marie-Alice
Dr CORTIER Marie
Dr DE BROUCKER Chloé
Dr DRILHON Nicolas
Pr JAUREGUIBERRY Stéphane
Dr LASSEL Ludovic
Dr MORBIEU Caroline
Dr NTUYAHAGA Rémi
Dr OUEDRAOGO Elise
Dr PAUGAM André
Dr PEULIER-MAITRE Elora
Dr PLESSIER Aurélie
Dr RICHAUD Clémence
Pr SCATTON Olivier
Dr SERRIS Alexandra
Dr SIMON Marion
Dr STANZELOVA Anna
Dr TOUBIANA Julie
Dr TZEDAKIS Stylianos

Perpignan

Dr BERTRAND Kévin
Dr CHATRE Clotilde
Dr MUSLIN Aude

Poitiers

Pr RODIER Marie-Hélène

Reims

Dr CHEMLA Cathy
Dr LOYER Mathieu
Dr VILLENA Isabelle

Rennes

Dr BALDEYROU Marion
Dr CHAPPLAIN Jean-Marc
Dr LALAND Mathilde
Dr ROBIN Fabien
Pr ROBERT-GANGNEUX Florence

Roanne

Dr BRECHET Caroline
Dr MURAT Jean-Benjamin

Rodez

Dr RAY Simon

Roubaix

Dr TOUMELIN Pierre

Rouen

Dr FIAUX Elise

Saint-Brieuc

Dr BUSATO Florian

Saint Claude

Dr GUILPAIN Luc

Saint-Dié-des-Vosges

Dr QUEUCHE Frédéric

Saint Etienne

Dr TOUILLEUX Daniela Prienda

Saint Ouen l'Aumône

Dr VERDURME Laura

Sarrebourg

Dr FOS Marie-Pierre

Sarreguemines

Dr KHORSI Slimane

Semur en Auxois

Dr GARROT Mathilde

Sens

Dr COSME-GASSMANN Hélène
Dr HERVE Christian

Strasbourg

Dr ABOU BACAR Ahmed

Pr HANSMANN Yves

Dr JEANNEL Juliette

Dr LEFEBVRE Nicolas

Suresnes

Dr CATHERINOT Emilie

Dr HILLAIRES Sophie

Dr PICARD Clément

Toulouse

Pr BERRY Antoine

Dr FILLAUX Judith

Dr LABORDE Nolwenn

Dr LACROIX Vickie

Tourcoing

Dr GACHET Benoît

Tours

Dr CARVALHO SCHNEIDER

Claudia

Dr LACASSE Marion

Trevenans

Dr GENDRIN Vincent

Dr IDELCADI Ouajih

Dr ZAYET Souheil

Troyes

Dr THOUVENIN Maxime

Valence

Dr DUREAULT Amélie

Dr RAIDELET CARRE Lydvine

Valenciennes

Dr ETTAHAR Nicolas

Vaucluse

Dr GALOO Emmanuel

Verdun

Dr MATHIEU Pierre

Vesoul

Dr AMBREGNA Sylvain

Dr FAIVRE Morgan

Vienne

Dr DARNAUD Céline

Villejuif

Dr BRETON Antoine

Villeurbanne

Dr SUY Florence

Villeurbanne

Dr BLANC-GRUYELLE Anne-Laure

Wissembourg

Dr FLIPO Jean-Louis

4.17 CleanWeb OFREKYS

OFREKYS Observatoire français de l'échinococcose kystique (OFREKYS)
French observatory of cystic echinococcosis

CleanWEB™ Coralie BARRERA Dernière connexion : 10/06/2021 09:35:32 Déconnexion

Statut : En production Profil : Data manager

Patients Nouveau Patient Queries Doublons Extraction Import Signalements Exporter

Tableaux de bord Liste des patients Nouveau

Tous les Centres Tous les Investigateurs Référence ou Nom-Prénom

Patients 1 à 25 sur 54

Référence	Statut	Investigateur	Centre
02-0002-Z-A	Inclus	VUOTTO	02
02-0001-Z-A	Inclus	VUOTTO	02
01-0039-Y-S	Inclus	MILLON	01
03-0013-B-N	Inclus	WALLON	03
03-0012-M-S	Inclus	WALLON	03
03-0011-O-T	Inclus	WALLON	03
03-0010-S-K	Inclus	WALLON	03
03-0009-Z-M	Inclus	WALLON	03
03-0008-K-M	Inclus	WALLON	03
03-0007-T-F	Inclus	WALLON	03
03-0006-D-H	Inclus	WALLON	03
03-0005-Z-S	Inclus	WALLON	03
03-0004-A-S	Inclus	WALLON	03
03-0003-A-D	Inclus	WALLON	03
03-0002-T-H	Inclus	WALLON	03
03-0001-C-K	Inclus	WALLON	03
01-0038-K-A	Inclus	MILLON	01
01-0037-S-G	Inclus	BRESSON H...	01
01-0036-R-S	Inclus	MILLON	01
01-0035-B-T	Inclus	MILLON	01
01-0034-J-M	Inclus	BRESSON H...	01
01-0033-H-L	Inclus	MILLON	01
01-0032-S-S	Inclus	MILLON	01
01-0031-D-A	Inclus	BRESSON H...	01
01-0030-A-C	Inclus	MILLON	01

Copyright © 2021 - Telemedecine Technologies S.A.S.

Questionnaire épidémiologique spécifique de l'EK : notion de retour dans le pays d'origine / et de voyage

Patients Nouveau Patient Queries Doublons Extraction Import Signalements Imprimer

Patient : 03-0012-M-S Investigateur : Martine WALLON Patients Sélectionnez

Suivi Validation Vérifier CRF Audit trail Supprimer Enregistrer

3. Données épidémiologiques

a. Lieux de résidence depuis l'enfance :

N°	Pays	Région/Ville	De	A
1				

Ajouter Supprimer

N° 1

● Pays :

● Région/Ville :

● De : yyyy

● A : yyyy

b. Voyages réguliers dans le pays d'origine :

● Le patient retourne-t-il régulièrement dans son pays d'origine : ☐ Oui ☐ Non ☐ Non applicable

● Pays :

● Région/Ville :

● Si oui, à quelle fréquence : ☐ plusieurs fois par an ☐ au moins une fois par an ☐ une fois tous les 2-4 ans

Si plus rarement se référer à la partie suivante : 3 c. Voyages dans des zones endémiques

c. Voyages dans des zones endémiques

Voyages :

N°	Pays	Région/Ville	Année	Durée (mois)
1				

Ajouter Supprimer

N° 1

☒ Pays :
☒ Région/Ville :
☒ Année : /
☒ Durée (mois) :

d. Autres informations épidémiologiques

☒ Le patient a-t-il été en contact avec :
☐ Aucun contact connu avec des animaux
☐ Chien
☐ Mouton
☐ Autre bétail
☐ Préciser :

☒ Le patient a-t-il d'autres facteurs de risque :
☐ Eleveur
☐ Travail en abattoirs
☐ Jardinage
☐ Non
☐ Ne sait pas

☐ Remarque:

Enregistrer Vérifier Mode validation

Caractérisation des kystes

OFREKYS | Observatoire français de l'échinococcose kystique (OFREKYS)
French observatory of cystic echinococcosis

CleanWEB™

Statut : En production Profil : Data manager

Coralie BARRERA Dernière connexion : 10/06/2021 09:35:32 Déconnexion

Patients Nouveau Patient Queries Doublons Extraction Import Signalements Imprimer

Patient : 03-0012-M-S Investigateur : Martine WALLON Patients Sélectionnez

Suivi Validation Vérifier CRF Audit trail Supprimer Enregistrer

5. Caractérisation des kystes

Description des kystes :

N°	Période	Date	Kyste ID	Organe	Segments	Stade	Taille du kyste
1	au diagnostic	ND/ND/1999	N° 1	Foie	III	Non connu	
2	à l'inclusion	ND/ND/2018	N° 2	Foie	VI	CE3b	>100 mm
3	à l'inclusion	ND/ND/2018	N° 3	Foie	VI	CE3b	>100 mm
4	à l'inclusion	ND/ND/2018	N° 4	Paroi abdominale		CE3b	50 mm-100 mm
5	à l'inclusion	ND/ND/2018	N° 5	Paroi abdominale		CE3b	>100 mm

Ajouter

nombre de kyste(s) : 5

Enregistrer Vérifier Mode validation

Information Patients Annuaire Statistiques Configuration Discussions Documents Questions

1. Inclusion
2. Données administratives
3. Données générales
4. Données épidémiologiques
5. Antécédents ou données médicales au diagnostic
6. Circonstances du diagnostic
7. Immunodéficience avant le diagnostic?
8. Caractérisation des kystes
9. 5. Caractérisation des kystes
10. 6. Diagnostic et suivi
11. 7. Traitement

Copyright © 2021 - Telemedicine Technologies S.A.S

4.18 Organigramme du CNR

