

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf :/UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2018

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

Présenté par :

M. REKIBI Brahim

Thème

Étude de l'effet in vitro du Bevacizumab et Trastuzumab sur la viabilité de la larve hydatique d'Echinococcus granulosus.

Soutenu le : 01/07/2017

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Mme. BENAZZOUZ Kheira.</i>	<i>MAA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme. BOUTELDJA Razika.</i>	<i>MAA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mme. MERIBAI Nadia.</i>	<i>MAA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinatrice</i>

Année Universitaire : 2017/2018

Remerciements

Je remercie DIEU pour m'avoir donné la force d'aller jusqu'au bout dans ce travail.

En premier lieu, je tiens à remercier ma promotrice madame ZEGHIR-BOUTELDJA R, chargé de cours à l'université Akli Mohand Oulhadj Bouira pour la confiance qu'elle m'accordée en acceptant d'encadrer ce travail, pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa patience, pour ces multiples conseils et pour toutes les heures qu'elle a consacrées à diriger ce mémoire.

Merci à tous les membres du jury qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail :

A madame BENAZZOUZ K, Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury, sincères remerciements.

A madame MERIBAI N. qui a accepté de juger et d'examiner ce travail, sincères remerciements.

Aux personnes de laboratoire d'anatomopathologie de l'établissement populaire hospitalier de Mohamed BOUDIAF de la wilaya de Bouira, pour m'avoir intégré dans leur équipes cela m'a permis de faire mon travail et avoir plus de connaissances, en cette occasion je remercie tout l'équipe du laboratoire.

Je remercie infiniment mes amis, sœurs et collègues de travail, l'équipe du service des laboratoires universitaire de la faculté SNVST, en particulier madame Samia, ingénieur de laboratoire microbiologie et madame Naima pour leur aide leur soutien et encouragement merci pour vous tous d'être toujours là à mes côtés.

Brahim

Dédicace

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et immense joie que Je dédie ce travail :

A mes chers parents

Mouhamed et farida

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'éprouve envers vous. Puis ce travail constitue une légère compensation pour tous les nobles sacrifices que vous avez imposés pour assurer mon bien être et mon éducation.

A mes chères sœurs

Salîha

Chahrazed son mari hamza et toute sa famille

A mon ange Rytedj

Aux anges

Mayas et Ilyane

A tous mes cousins, amis, collègues, que j'apprécie beaucoup

syphax, khaled, mettai, mourad, ali, chahinez, smail, salmi, cylvia, céline, lydia, ilyssa, hassan, mahdi, kahina, hafida, rahma, lounis.

A toute l'équipe sportive de Reich

Brahim

Liste des abréviations

°C	Degrès Celsius
µl	Microlitre
µm	Micromètre
µM	Micromolaire
ABZ	Albendazole
Akt	protéine kinase B
CE	Cystic echinococcosis
CO ₂	Dioxyde du carbone
DM1	Dérivé de la maytansine
DMEM	Milieu minimum essentiel d'Eagle
<i>E. granulosus</i>	<i>Echinococcus granulosus</i>
EK	Echinococcose Kystique
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FSNVST	Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre
HD	Hôte définitif
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HI	Hôte intermédiaire
IgE	Immunoglobuline E
IgG4	Immunoglobuline G sous-classe 4
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KHF	Kyste hydatique du foie
min	Minute
ml	Millilitre
mm	Millimètre
mM	Millimolaire
OMS	Organisation mondiale de la Santé
pH	Potentiel hydrogène
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
sec	Seconde
TH	T helpers
TNF	Tumor necrosis factor

UV

Ultraviolet

VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR

Vascular Endothelial Growth Factor receptor

Liste des figures

Figure 1: Répartition géographique de l'échinococcose kystique dans le monde.....	3
Figure 2: Le cycle évolutif basique d' <i>E. granulosus</i>	6
Figure 3 : Schéma de la forme adulte d' <i>E. granulosus</i>	7
Figure 4: Schéma d'un œuf d' <i>E. granulosus</i>	8
Figure 5: Structure du kyste hydatique.....	11
Figure 6: le rôle de Bevacizumab (Avastin®).....	17
Figure 7 : la structure de bevacizumab (avastin®).....	18
Figure 8 : le mécanisme d'action d'avastin® (bevacizumab).....	18
Figure 9 : la structure de trastuzumab.....	19
Figure 10 : le mécanisme d'action de trastuzumab (herceptin®).....	20
Figure 11 : la démarche expérimentale.....	26
Figure 12 : mélange des anticancéreux avec le glycérol.....	28
Figure 13 : Image d'un poumon infecté par un kyste hydatique (A), Réalisation des coupes macroscopique (B).....	28
Figure 14 : préparation le milieu de culture dans les conditions de stérilité (A), mélange du milieu avec l'anticancéreux et additionné les fragments kystiques (B).....	29
Figure 15 : plaque ELISA avec deux types d'anticancéreux à différents concentration portant les fragments des kystes hydatiques (A), incubation de la plaque ELISA dans l'étuve à 30°C pendant 42h (B).....	29
Figure 16 : Fixation et préparation des pièces pour la déshydratation.....	30
Figure 17 : préparation les cassettes dans le panier (A), Automate de déshydratation (leica) (B).....	31
Figure 18 : Inclusion dans la paraffine.....	32
Figure 19 : Réalisation des coupes histologiques.....	32
Figure 20 : Etalement, collage et séchage.....	33
Figure 21 : Coloration et montage.....	34
Figure 22 : Microscope optique.....	35
Figure 23 : Fenêtre de la base de données Uniprot.....	36
Figure 24 : L'hydatidose pulmonaire bovine polykystiques (photographie originale).....	37
Figure 25: coupe histologique d'un poumon sain observée au microscope optique (GX4).....	38

Figure 26 : coupe histologique d'un poumon affecté par le kyste hydatique observée au microscope optique (GX4).....	39
Figure 27 : Aspect de la couche laminaire traitée par l'anticancéreux (Avastin®) à une concentration de 0,1 µM observé au microscope optique (GX 4).....	39
Figure 28: coupe histologique d'un poumon atteint d'hydatidose traité avec l'anticancéreux (Avastin®) à une concentration de 1 µM observé au microscope optique (GX4).....	40
Figure 29 : coupe histologique d'un poumon atteint d'hydatidose traitée par l'anticancéreux (Avastin®) à une concentration de 5 µM observée au microscope optique (GX4).....	40
Figure 30: coupe histologique d'un poumon affecté par l'hydatide traité par Avastin® à déférente concentrations (10, 20 et 30 µM) observé au microscope optique (GX4).....	41
Figure 31: coupe histologique de la couche laminaire traitée par Herceptin® à une concentration de 0,1 µM observé au microscope optique (GX4).....	41
Figure 32 : coupe histologique du poumon affecté par l'hydatide traitée par Herceptin® à une concentration de 1 µM observé au microscope optique (GX4).....	42
Figure 33 : coupe histologique du tissu pulmonaire atteindre l'hydatide, traité par Herceptin® à une concentration de 5 µM observé au microscope optique (GX 4).....	42
Figure 34 : coupe histologique du tissu pulmonaire traité par Herceptin® à une concentration de 10 µM observé au microscope optique (GX 4 et 10).....	43
Figure 35 : coupe histologique d'un tissu pulmonaire traité par Herceptin® à une concentration de 20 µM observé au microscope optique (GX4).....	43
Figure 36 : coupe histologique d'un poumon atteindre l'hydatide traité par Herceptin® à une concentration de 30 µM observé au microscope optique (GX4).....	44

Liste des tableaux

Tableau 1 : les appareils utilisés avec leurs marques.....	22
Tableau 2 : Etapes de déshydratation.....	31
Tableaux 3 : Identification du gène d'EGFR dans l' <i>Echinococcus granulosus</i>	45

SOMMAIRE

Table des matières

Introduction	1
---------------------------	----------

Rappels bibliographique

Chapitre I: L'échinococcose kystique

I. Généralités sur l'hydatidose.....	3
II. L'épidémiologie de kyste hydatique.....	3
III. La classification d'<i>Echinococcus granulosus</i>	4
IV. Le cycle biologique	4
IV. 1. L'hôte définitif	5
IV. 2. L'hôte intermédiaire.....	5
IV. 3. Hôte accidental.....	5
V. La morphologie d'<i>E. granulosus</i>.....	7
V. 1. La forme adulte	7
V. 2. La forme ovulaire ou l'œuf.....	8
V. 3. La forme larvaire (ou hydatide).....	8
VI. L'anatomopathologie.....	9
VI. 1. La structure du kyste hydatique	9
VI. 1.1. Coque ou adventice.....	9
VI. 1.2. La larve hydatique	9
VI. 1.2.1. La membrane proligère ou germinative.....	9
VI. 1.2.2. La cuticule.....	9
VI. 1.2.3. Le liquide hydatique.....	10
VI. 1.2.3.1. Le sable hydatique.....	10
VI. 1.2.3.2. les protoscolex.....	10
VI. 1.2.3.3. Les vésicules proligères.....	10
VII. L'aspect clinique de l'échinococcus kystique	11

VII. 1. <i>Les symptômes</i>	11
VII. 2. <i>Diagnostic d'Echinococcus kystique</i>	11
VII. 2.1. <i>La radiographie conventionnelle</i>	12
VII. 2.2. <i>Évaluation directe d'E. granulosus et de sa viabilité</i>	12
VII. 2.3. <i>E. Granulosus Sérologie</i>	12
VII. 3. <i>Traitement d'echinococcus kystique</i>	12
VII. 3.1. <i>Traitement médical</i>	13
VIII. Prophylaxie	14
IX. L'immunité	14
IX. 1. <i>Les antigènes</i>	14
IX. 2. <i>Réponse immune de l'hôte</i>	14

Chapitre II: les Anticancéreux

I. Histopathologie du cancer	16
I. 1. <i>L'apparition de cellules anormales</i>	16
I. 2. <i>Cancérogénèse</i>	16
II. Les Anticancéreux	17
II. 1. Bevacizumab (Avastin®)	17
II. 1.1. <i>La structure du Bevacizumab</i>	18
II. 1.2. <i>Mécanisme d'action du Bevacizumab</i>	18
II. 2. Trastuzumab (Herceptin®)	19
II. 2.1. <i>La structure de trastuzumab</i>	19
II. 2.2. <i>Mécanisme d'action</i>	19
II. 2.2.1. <i>Au niveau intracellulaire</i>	19
II. 2.3.2. <i>Au niveau extracellulaire</i>	20
III. L'intérêt de l'étude de l'effet anti parasitaire des anticancéreux	21

Chapitre III: Matériels et méthodes

I. Matériels et méthodes	22
I. 1. Matériels	22
I. 1.1. Matériel non biologique	22
I. 1.2. Matériel biologique	24
I. 2. L'examen macroscopique des poumons	25
I. 3. Techniques de préparation des coupes histologiques	27
I. 3.1. Méthodes	27
I. 3.1.1. préparation les solutions d'anticancéreux et le glycérol	27
I. 3.1.2. Macroscopique (recoupe des prélèvements)	28
I. 3.1.3. Intégration des fragments tissulaire dans le milieu de culture	28
I. 3.1.4. la fixation des pièces dans le formaldéhyde	30
I. 3.1.5. Déshydratation et éclaircissement	30
I. 3.1.6. Inclusions	32
I. 3.1.7. La réalisation des coupes histologiques	32
I. 3.1.8. Etalement, collage et séchage	33
I. 3.1.9. Déparaffinage et réhydratation	33
I. 3.1.10. Coloration et montage	33
I. 3.1.11. Observation microscopique des coupes histologiques	34
II. La recherche <i>in silico</i> de l'epidermal growth factor receptor chez <i>Echinococcus granulosus</i>	35
II. 1. Evaluation de l'homologie de séquence par alignement des séquences contre la base de données Uniprot®	35

Chapitre IV: Résultats et discussions

I. Résultats	37
I. 1. Examen macroscopique	37
I. 2. Etude histologique du tissu pulmonaire	37
I. 2.1. Poumon sain	37
I. 2.2. Poumon affecté par un kyste hydatique	38
I. 2.3. Etude de l'effet <i>in vitro</i> d'Avastin® sur l'intégrité des fragments tissulaires d'un poumon hébergeant un kyste hydatique	38
I. 2.3.1. Avastin® à 0,1 µM	39
I. 2.3.1.1. Avastin® à 1 µM	40
I. 2.3.1.2. Avastin® à 5 µM	40
I. 2.3.1.3. Avastin® à 10, 20 et 30 µM	41
I. 2.4. Etude de l'effet <i>in vitro</i> d'herceptin®	41
I. 2.4.1. Herceptin® à 0,1 µM	42
I. 2.4.2. Herceptin® à 1 µM	42
I. 2.4.3. Herceptin® à 5 µM	42
I. 2.4.4. Herceptin® à 10 µM	42
I. 2.4.5. Herceptin® à 20 µM	43
I. 2.4.6. Herceptin® à 30 µM	43
I. 3. La recherche du facteur HER2 <i>in silico</i>	44
I. 3.1. Résultat du blast	45
I. Discussion	45
Conclusion et perspectives	48
Référence bibliographique	
Annexes	
Glossaire	
Résumé	

INTRODUCTION

Introduction

L'échinococcose kystique ou l'hydatidose est une parasitose cosmopolite causée par la forme larvaire d'un cestode appelé *Echinococcus granulosus* (Zeghir-Bouteldja, 2018). Le cycle se perpétue entre l'hôte définitif, un chien ou un autre canidé, et l'hôte intermédiaire, un herbivore. Chez ce deuxième hôte, il se forme des kystes dans différents organes, principalement le foie et les poumons, L'homme s'insère accidentellement dans le cycle parasitaire. C'est une zoonose, c'est-à-dire une maladie qui se transmet naturellement des animaux vertébrés à l'homme et vice-versa (Toma et al., 1991).

L'hydatidose constitue un problème de santé publique plus particulièrement en Algérie où elle est considérée comme une maladie à déclaration obligatoire par l'institut de santé publique; elle sévit de façon endémique dans le monde affectant le secteur économique d'une façon considérable (Eckert et al., 2001 ; Mac Manus et al., 2003).

Le traitement de cette parasitose repose essentiellement sur la chirurgie; En Algérie, le 27^{ème} congrès mondial de l'échinococcose kystique a été organisé conjointement avec l'organisation mondiale de la santé (OMS), le traitement médical (Albendazole) sera préconisé prochainement et autorisé en vente en Algérie, Malgré plusieurs essais de lutte contre l'échinococcose kystique elle demeure toujours une cause de morbidité et de mortalité dans de nombreuses régions du monde.

La recherche d'autres molécule à intérêt thérapeutique a été initié afin de mieux prendre en charge les formes compliquées, Dans ce sens, la chimiothérapie anticancéreuse fait appel à des médicaments cytotoxiques qui interfèrent avec le fonctionnement cellulaire aboutissant à la mort cellulaire, ou à l'arrêt de la prolifération cellulaire (médicaments cytostatiques), Dans ce contexte, ces médicaments ont été testés dans le cas de l'échinococcose alvéolaire. Dans notre cadre d'études, les anticancéreux disponibles sont (Bevacizumab et Trastuzumab), Ces médicaments sont généralement cytostatiques plutôt que cytotoxique (Chaan et al., 2011).

- Les objectifs de ce travail s'articulent autour des points suivants :
 - Etude histologique du poumon affectée par le kyste hydatique et un poumon sain chez le bovin ;
 - L'étude de l'effet *in vitro* de deux anticancéreux (avastin® et herceptin®) sur l'intégrité physique du kyste hydatique ;

- Etude de l'effet cytotoxique des deux anticancéreux *in vitro* sur le tissu pulmonaire.

+ Notre rappelle bibliographique contient des généralités sur L'échinococcose kystique et les anticancéreux puis en passe à notre démarche expérimentale subdivisé en deux étape la mise en culture et réalisation des coupe histologique et nous observons les résultats sur microscope optique à fin de bien les discuté et sortir d'une conclusion général.

CHAPITRE I
ECHINOCOCCOSE
KYSTIQUE

I. Généralités sur l'hydatidose

L'hydatidose, appelé aussi échinococcose kystique (EK), est une zoonose causée par la forme larvaire d'un ver plat appelé *Echinococcus granulosus* (Fernández et al., 2015).

II. L'épidémiologie de kyste hydatique

L'échinococcose kystique se trouve dans les pays tempérés, y compris en Amérique du Sud, sur l'ensemble du littoral de la mer Méditerranée, en Asie centrale, en Chine, en Australie et dans certaines régions d'Afrique. Au Canada et dans diverses régions des États-Unis, la maladie est aussi considérée comme endémique (Moro et al., 2009) (Figure 1).

Initialement, l'échinococcose-hydatidose suivait le cycle loups-ongulés sauvages dans l'hémisphère nord, en raison de la relation proie-prédateur qui lie les deux hôtes (Thompson, 1995).

Une enquête réalisée à grande échelle au niveau de divers abattoirs en Algérie permis de relever un taux d'infestation élevé chez le mouton abattus (21,2% sur 1.735.257 de moutons abattus) (Larbaoui et al., 1980).

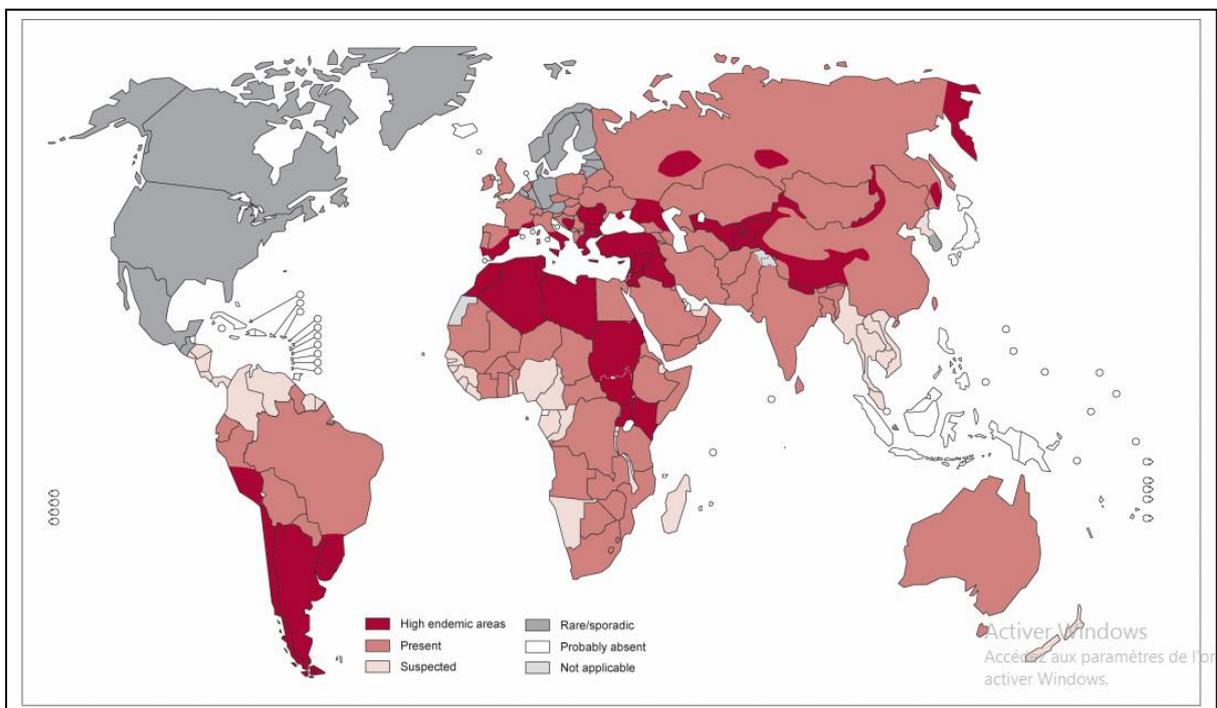


Figure 1: Répartition géographique de l'échinococcose kystique dans le monde (OMS, 2012).

III. La classification d'*Echinococcus granulosus*

Le parasite responsable de la maladie hydatique appartient au (Thompson et al., 1995; Ito et al., 2006; Yang et al., 2006; Craig, 2007)

- Règne : animal
- Sous règne : métazoaires
- Embranchement : plathelminthes
- Classe : cestodes
- Sous classe : eucestodes
- Ordre : tetracestodes
- Familles : taeniidae
- Genre : *Echinococcus*
- **Espèces**

Echinococcus granulosus : provoque hydatidose ou kyste hydatique.

Echinococcus multilocularis : provoque l'échinococcose alvéolaire. (Gesby et al., 2013)

Echinococcus vogeli : provoque l'échinococcose polykystique se trouve au niveau des zones Brésilienne et Colombienne de l'Amazone (Santos et al., 2012).

Echinococcus oligarthrus : l'infection de l'homme est rare. (Soares et al., 2013).

Echinococcus schiui : connue uniquement chez les renards du Tibet en Chine (Xiao et al., 2005; Jiang et al., 2012)

- Parmi ces sous espèces:

Echinococcus granulosus granulosus.

Echinococcus granulosus equinus.

Echinococcus granulosus canadensis.

Echinococcus granulosus borealis (Gharbi, 1999).

Les sous espèces d'*E. granulosus* fonctionnant dans un cycle chien-mouton constituent les variétés les plus pathogènes pour l'homme (Gharbi et al., 1999).

IV. Le cycle biologique

Le cycle biologique d'*Echinococcus granulosus* est de type hétéroxène, s'accomplissant chez deux hôtes (Figure 2).

IV. 1. L'hôte définitif

Un carnivore, le plus souvent un chien, qui se contamine en ingérant des abats ou des tissus parasités du kyste hydatique fertiles. L'*E.granulosus* développe dans la partie proximale de l'intestin grêle du chien. Le nombre de vers échinocoques développés est en fonction du nombre de protoscolex ingérés. Le chien est infesté par plusieurs centaines de vers une fois le parasite mature, il libère régulièrement Le segment ovigère, contenant les œufs infestant, se détache du strobile (corps du ver), qui sont éliminés dans le milieu extérieur avec les fèces (**Cordero, 1985**).

IV. 2. L'hôte intermédiaire

Un herbivore ou un omnivore, l'hôte le plus favorable est le mouton, il se contamine après l'ingestion de ces œufs présents dans l'environnement par les excréments de chiens infestés, les œufs libèrent les oncosphères qui vont traverser la paroi intestinale à l'aide des crochets et de ses propres sécrétions, elle mesure 20 à 25µm de diamètre mais sa plasticité lui permet de franchir tous les capillaires et s'enkyster dans un organe (le foie ou les poumons) formant ainsi les kystes hydatiques contenant les protoscolex qui infecteront l'hôte définitif (**Cordero, 1985**), Les protoscolex ingérés subissent l'action de la pepsine de l'estomac et s'évaginent dans la partie antérieure du duodénum sous l'effet de la bile et de la modification du pH. Ils se développent ensuite en vers sexuellement matures (**Petavy et al., 1990; Bourdeau et Beugnet, 1993 ; Schantz et al., 1995**). Chaque protoscolex ingéré peut donner naissance à un cestode adulte au bout de six semaines en moyenne après l'infestation.

IV. 3. Hôte accidentel

L'homme peut s'insérer accidentellement dans ce cycle parasitaire en ingérant les œufs. Il prend alors la place du mouton et devient un hôte intermédiaire accidentel. La contamination de l'homme se fait toujours par voie digestive à partir des œufs libérés par l'hôte définitif (**Eckert et Deplazes, 2004**). Des kystes hydatiques peuvent se développer dans son organisme. Par contre, il n'héberge jamais le stade adulte dans son intestin grêle (**Euzeby, 1971**). L'homme est exposé de diverses façons :

- Par sa proximité avec le chien et leur contact direct avec les œufs présents sur le pelage du chien, la contamination se fera lorsque l'individu portera ses mains souillées à la bouche (**Matoff, 1965**).

- Par l'intermédiaire de l'eau souillée, ou des végétaux comestibles crus souillés par déjections des chiens et insuffisamment lavés (Ito et al., 2006).

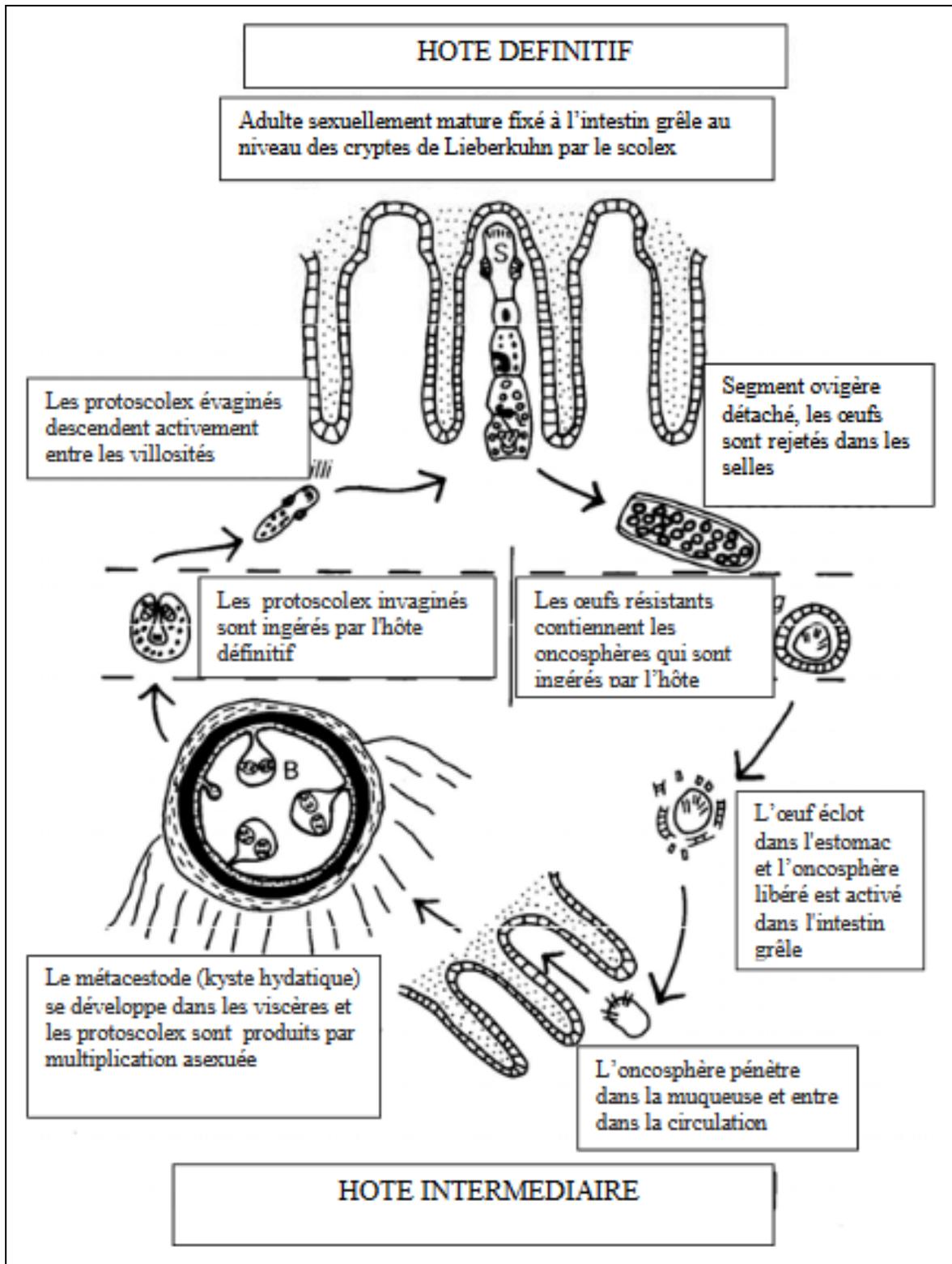


Figure 2: Le cycle évolutif basique d'*E. granulosus* (Thompson, 1995).

V. La morphologie d'*E. granulosus*

E. granulosus est présent sous trois (03) formes : le ver adulte, l'œuf, et le kyste hydatique (la larve hydatique)

V. 1. La forme adulte

Elle se présente sous la forme d'un vers plat, mesurant 3 à 6 mm de long (**Eckert, 2004**). La partie antérieure, le scolex, porte quatre ventouses entourant le rostre muni d'une double couronne de crochets, une petite (22-39 microns) et une grande (31-49 microns). Le corps est constitué en moyenne de 3 à 4 segments ou proglottis (jusqu'à 6) constituant chacun une unité de reproduction propre:

- le premier est non différencié ;
- le deuxième est mature ;
- le dernier contient les œufs infectieux (**Figure 3**)

La disposition et les caractères morphologiques des crochets sont utilisés dans la diagnose morphologique de l'espèce. L'utérus gravide présente des branches latérales bien développées (**Eckert, 2004**)

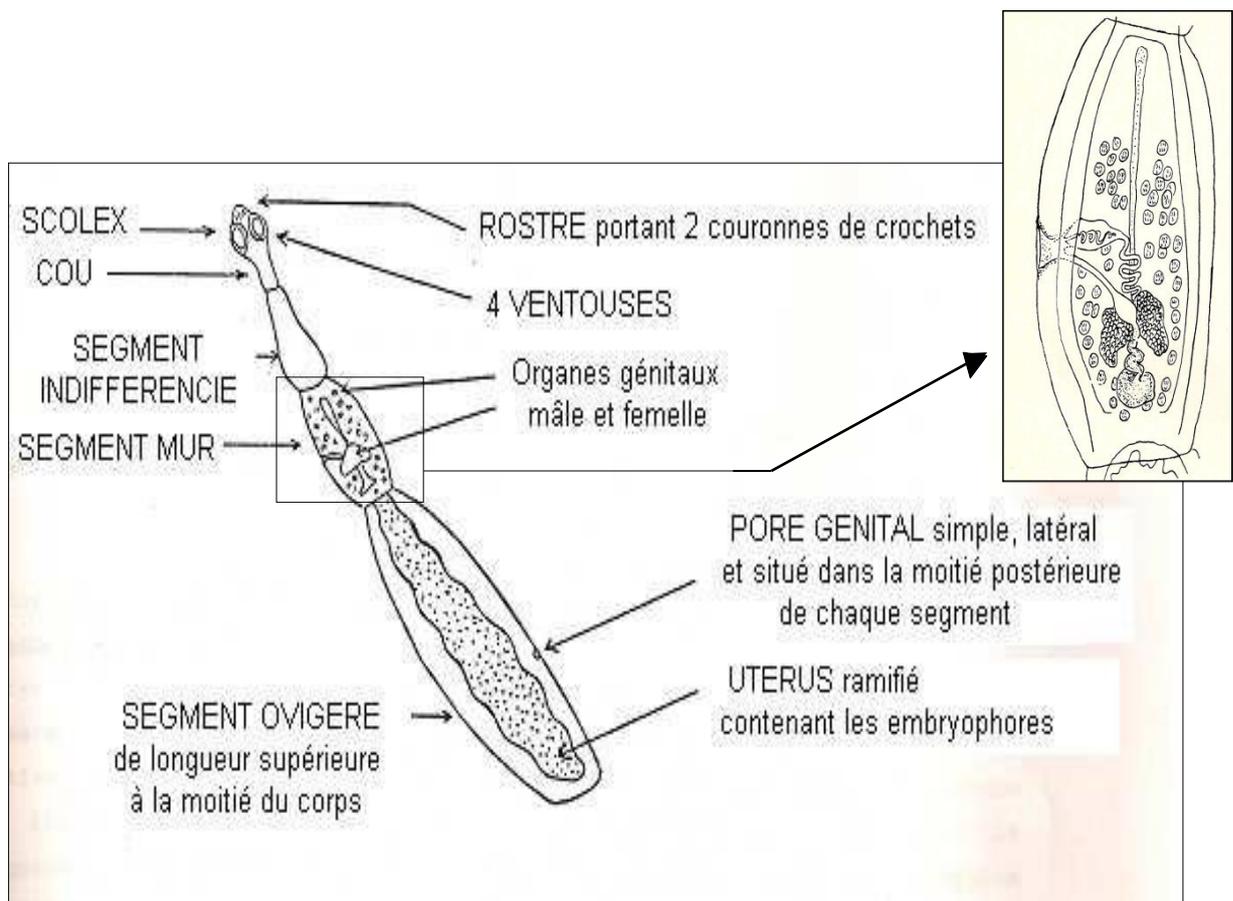


Figure 3: Schéma de la forme adulte d'*E. granulosus* (**Lausier, 1987**).

V. 2. La forme ovulaire ou l'œuf

Les œufs d'*E.granulosus* sont de forme sphérique à ellipsoïde, de 30-50 µm sur 22-24µm de diamètre (Thompson et al., 1995). Ils sont entourés d'une coque épaisse, ou embryophore, striée transversalement, contenant à l'intérieur un embryon hexacanthé pourvu de six crochets disposés par paires, appelé encore oncosphère (Figure 4) (Euzeby, 1966).

L'embryophore est un revêtement épais, dur, résistant et imperméable formé de plaques polygonales composées d'une protéine similaire à la kératine qui confère à l'œuf sa résistance dans le milieu extérieur (Morseth, 1965)

Les œufs libérés dans le milieu extérieur sont directement infectieux pour l'hôte intermédiaire. Si des œufs sont encore immatures au moment de leur expulsion, ils pourront continuer leur maturation dans le milieu extérieur si les conditions sont favorables (Gemmel et Lawson, 1986). Comme l'élévation de la température dans un milieu pollué.

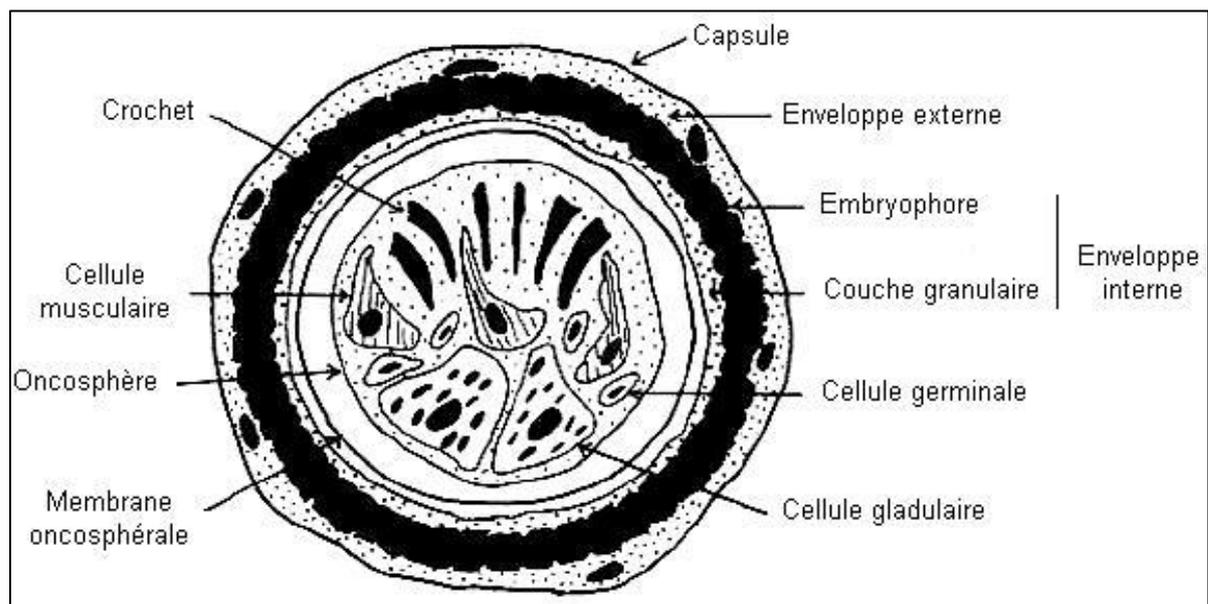


Figure 4: Schéma d'un œuf d'*E.granulosus* (Eckert et al., 2001).

V. 3. La forme larvaire (ou hydatide)

L'hydatide appelé aussi métacestode ou larve hydatique est une vésicule sphérique contenant du liquide. Le métacestode est constitué principalement d'une vésicule entourée d'une membrane laminaire acellulaire externe et d'une membrane germinative nucléée interne responsable du développement asexué par bourgeonnement. A l'intérieur des capsules

bourgeonnantes, rattachées à la membrane germinative, se développent des protoscolex qui constitueront potentiellement les futurs vers.

Les capsules qui se détachent de la membrane germinative sont appelées vésicules filles. La structure et le développement de la phase larvaire diffèrent grandement au sein du genre (Gérald, 2017)

VI. L'anatomopathologie du kyste hydatique

Le kyste hydatique se présente comme une masse plus au moins volumineuse.

VI. 1. La structure du kyste hydatique

C'est une sphère creuse contenant un liquide sous tension et des vésicules Elle est identique chez l'homme et l'animal (Figure 5).

VI. 1.1. Coque ou adventice

Le périkyte est le produit de la réaction des tissus écrasés par le développement de l'hydatide. Ces tissus se transforment en coque fibroconjonctive dure, épaisse, riche en néovaisseaux qui assurent sa vitalité, C'est une formation non parasitaire. Il existe un plan de clivage très net entre le périkyte et le parasite, c'est le plan qui sert à faire l'exérèse du parasite après l'ouverture du kyste (Klotzet *al.*, 2000).

VI. 1.2. La larve hydatique

Elle est constituée de:

VI. 1.2.1. La membrane proligère ou germinative

La couche laminaire est de 10 à 25 μm d'épaisseur. Elle est constituée de trois couches, très riche en noyaux cellulaires, elle régule la totalité des échanges du kyste. C'est l'élément noble dont dérivent les autres formations de l'hydatide, Elle est à l'origine des vésicules proligères et des protoscolex (Houin *et al.*, 1994; Klotz *et al.*, 2000).

VI. 1.2.2. La cuticule

Elle est formée de lamelles concentriques, leur épaisseur est variable (200 μm à 1mm) (Euzéby, 1971). Elle joue un rôle mécanique et permet l'échange avec l'hôte en favorisant le passage de substances nutritives vers le kyste, elle se prête aux phénomènes osmotiques, et protège le parasite de la réaction immunologique de l'hôte (Klotz *et al.*, 2000; Houin *et al.*, 1994).

VI. 1.2.3. le liquide hydatique

Le liquide sous tension dans les kystes fertiles, à un aspect aqueux. Il est majoritairement constitué d'eau (99,9 %) (**Klotz et al., 2000**). Le reste est composé de chlorure de sodium, de glucose, de protéines, et d'enzymes glycolytiques et protéolytiques (**Euzeby, 1971**). Il joue ainsi un rôle antigénique d'importance diagnostique (il existe des IgE spécifiques contre les fractions antigéniques qui seront ciblées par les réactions sérologiques) (**Houin et al., 1994**).

VI. 1.2.3.1. le sable hydatique

Le sable hydatique est formé par le détachement entre les capsules et la paroi kystique pouvant sédimenter au fond de l'hydatide et avoir un aspect granuleux et blanchâtre. Un kyste détient de 3 à 6 ml, chaque millilitre contenant jusqu'à 400000 scolex (**Houin et al., 1994; Klotz et al., 2000**).

VI. 1.2.3.2. les protoscolex

Ce sont les futurs parasites adultes. Leur développement complet est caractérisé par la présence de crochets sur le rostellum invaginé (**Varcasia, 2007**).

Un protoscolex est une tête de ténia invaginée, il est composé de quatre ventouses et d'une double couronne de crochets au fond d'une fente. Un protoscolex mesure environ 100 à 200µm de diamètre. Chaque protoscolex absorbé par un canidé évolue en ténia adulte en six semaines environ dans l'intestin du chien.

Le protoscolex peut reformer un kyste hydatique après rupture de l'hydatide. Ces hydatides secondaires sont observées au contact du kyste (fissuration) mais surtout dans les organes proches (hydatides péritonéales), ou à distance, après migration par voie sanguine (hydatidose secondaire ou généralisés) (**Rousset, 1995**).

VI. 1.2.3.3. les vésicules proligères

Lorsque le kyste atteint le volume d'une cerise, sa membrane proligère forme sur sa face interne de petits bourgeonnements cellulaires mesurant 250-500 µm qui grossissent puis se creusent d'une cavité, mais restent appendus par un fin pédicule: ce sont les capsules ou vésicules proligères. Formées par plusieurs centaines, dans une hydatide, chacune d'elles peut engendrer par bourgeonnement interne 10 à 100 scolex ou têtes de futurs tænia. Ces scolex présentent des crochets à leurs surfaces (**Houin et al., 1994; Klotz et al., 2000**).

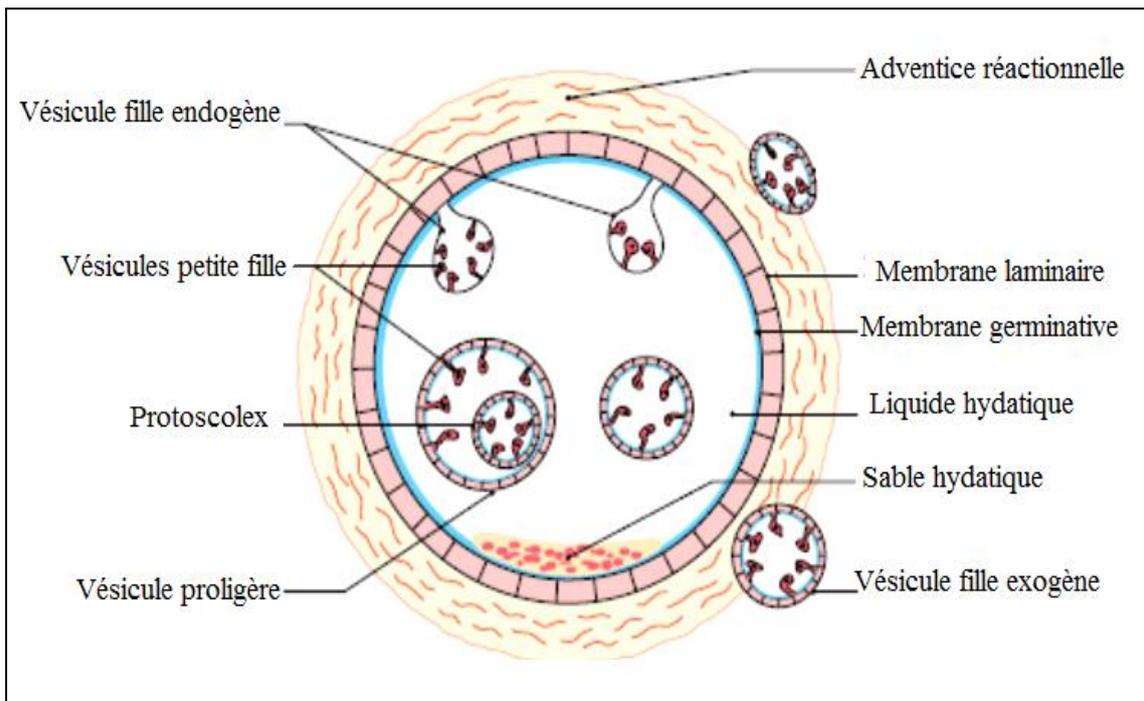


Figure 5 : Structure du kyste hydatique (Carmoï et *al.*, 2008)

VII. L'aspect clinique de l'échinococcus kystique

VII. 1. Les symptômes

Les symptômes cliniques de l'EK sont variables et dépendent de l'organe impliqué, de la taille des kystes, et à l'infection bactérienne. L'EK impliquant le foie peut rester asymptomatique pendant plus de dix ans. Les complications affectant les voies biliaires et incluent la rupture kystique dans les voies biliaires. D'autres complications sont l'infection bactérienne du kyste, la rupture intrapéritonéale et l'atteinte pulmonaire (Frider et *al.*, 1999).

Ils entraînent des signes cliniques divers : une augmentation de volume du foie (hépatomégalie), des abcès pulmonaires, des difficultés respiratoires, des signes liés à une compression du tube digestif (estomac, intestin, voies biliaires...) ou des gros vaisseaux sanguins...

La pire éventualité est la rupture dans l'abdomen, causant un choc anaphylactique qui est une urgence médicale (Bahija et *al.*, 2016)

VII. 2. Diagnostic d'Echinococcose kystique

Le diagnostic d'EK est basé sur des arguments cliniques, biologiques et radiologiques résultants des techniques d'imagerie et la sérologie. La preuve de la présence de protoscolex peut être donnée par l'examen microscopique du liquide et l'histologie (Brunetti et *al.*, 2010).

VII. 2.1. *La radiographie conventionnelle*

La radiographie conventionnelle l'une des techniques d'imagerie est utile pour diagnostiquer les localisations thoracique et osseuse.

Dans la mesure du possible, l'IRM devrait être préférée à la tomodensitométrie en raison d'une meilleure visualisation des zones liquides dans la matrice

VII. 2.2. *Évaluation directe d'E. granulosus et de sa viabilité*

La détection des antigènes parasitaires ne donne aucune indication de viabilité. La spectroscopie IRM a été évaluée pour évaluer la viabilité des kystes dans les fluides prélevés par voie chirurgicale ou percutanée. L'évaluation *in vivo* de la viabilité des kystes a déjà été réalisée en utilisant la spectroscopie IRM dans des kystes qui ne bougent pas avec la respiration tels que les kystes cérébraux, et pourrait devenir possible pour d'autres localisations futures (**Brunetti et al., 2010**).

VII. 2.3. *Sérologie d'E. granulosus*

La sensibilité de la détection des anticorps sériques par hémagglutination indirecte, ELISA ou agglutination au latex, avec des antigènes hydatiques du kyste hydatique, varie entre 85 et 98% pour les kystes hépatiques, 50-60% pour les kystes pulmonaires et 90-100% pour les kystes multiples.

La spécificité de tous les tests est limitée par des réactions croisées dues à d'autres infections cestodes, une cirrhose du foie et des tumeurs malignes (**Brunetti et al., 2010**).

Immunoblotting peut être utilisé comme un test de première ligne et est le meilleur pour le diagnostic différentiel (**Akisu et al., 2006**).

La détection d'IgE ou IgG4 spécifiques du parasite n'a aucun avantage diagnostique significatif. Les deux, ainsi que le nombre d'éosinophiles, sont plus élevés après rupture / fuite de kystes

VII. 3. *Traitement de l'échinococcose kystique*

Il n'existe pas de «meilleure» option de traitement pour l'EK. Les indications thérapeutiques sont complexes et reposent sur les caractéristiques du kyste, l'expertise et la surveillance à long terme. Car le traitement nécessite une expérience clinique spécifique (**Brunetti et al., 2010**).

VII. 3.1. *Traitement médical*

Le traitement médical de la maladie hydatique est difficile à évaluer. Le traitement le plus utilisé est l'ablation chirurgicale des restes de kystes pour l'examen histologique et l'inoculation chez des animaux de laboratoire (**Bryceson et al., 1982**). Naturellement, peu de patients sont prêts à une intervention chirurgicale à cette fin, et le succès doit être jugé par l'absence de progression ou de récurrence de la maladie (**Beard et al., 1980**), La réduction du taux sérique d'IgE (**Bekhti et al., 1980**), ou régression kystique par échographie, bien que la réduction de la taille n'indique pas nécessairement la mort des scolices (**Beggs, 1983**).

La chimiothérapie antiparasitaire constitue un traitement non invasif et moins limité par le statut du patient que la chirurgie. Le mébendazole (Vermox®) a été le premier dérivé benzimidazolé à être testé dans le traitement du KHF.

Le mébendazole est actuellement supplanté par l'albendazole (ABZ) qui est plus efficace il est autorisé en vente en Algérie à partir du mois de Juin 2018 suite au congrès mondiale de l'échinococcose organisé par l'OMS (**Bouteldja, 2018**).

Les benzimidazolés sont efficaces contre la forme larvaire en agissant sur le scolex et pour certains sur la membrane dont la perméabilité se trouve diminuée (**Debonne et al., 1999; Smego et Sebanago, 2005; Zaouche et Haouet, 2006**). Le mébendazole est efficace dans 36 à 94% des cas. L'albendazole introduit plus récemment semble être plus prometteur (**Morris et al., 1983; Saimot et al., 1983**).

Une nouvelle méthode a été introduite, il s'agit de la méthode de «Watch and Wait». Certains experts recommandent que les kystes inactifs et non compliqués du foie ne nécessitent pas de traitement mais une surveillance régulière aux ultrasons par l'approche «Watch and Wait». Cette approche a été appliquée suite à des observations qui ont montré que 20% des kystes deviennent spontanément inactifs et restent dans un état stable d'inactivité en fonction du temps alors que certains kystes sont temporairement inactifs chez certains patients traités (**Bouteldja, 2018**).

L'échographie et la tomodensitométrie montrent une réduction progressive de la taille et du nombre de kystes. Le kyste devient mal défini et plus dense, les kystes filles peuvent disparaître, et la membrane stratifiée peut se séparer du péricyste et s'effondrer. Les kystes peuvent disparaître complètement au four plusieurs mois (**Bryceson et al., 1982; Saimot et al., 1983; Morris et al., 1984**).

VIII. Prophylaxie

La maladie hydatique ne disparaît que grâce à des mesures prophylactiques strictes qui ne peuvent se mettre en place sans l'amélioration du niveau de vie des populations. Ces mesures commencent par l'éducation sanitaire des populations des zones d'endémie. Les chiens errants doivent être abattus et les chiens domestiques recensés et vermifugés. L'abattage du bétail doit subir un contrôle vétérinaire et les abats porteurs d'hydatides doivent être incinérés. Les parasites expulsés par les animaux doivent être détruits. L'éradication pourra être aidée dans l'avenir par la vaccination des hôtes intermédiaires domestiques que sont les bovins, les ovins, les caprins, les équidés, les suidés, les camélidés. Ce vaccin obtenu par génie génétique à partir d'une protéine spécifique de l'oncosphère est en cours d'évaluation. Il restera le problème de sa diffusion et de son coût (**Klotz et al., 2000**).

IX. L'immunité

IX. 1. Les antigènes

Ils sont recueillis à partir de kystes fertiles facilement prélevés chez divers hôtes intermédiaires, il apparaît ainsi que les kystes provenant du cheval; du renne ou du chameau donnent de meilleurs antigènes que ceux du mouton.

Il existe deux types d'antigènes :

- **Les antigènes figurés**: ils sont constitués par les scolex entiers recueillis dans le sable hydatique.
- **Les antigènes solubles** : ils sont préparés à partir du liquide hydatique contenu dans les kystes.

IX. 2. Réponse immune de l'hôte

La survie prolongée d'*E. granulosus* à l'état de kyste dans l'organisme indique l'existence de mécanismes lui permettant d'échapper à la réponse immunitaire humorale et cellulaire.

L'établissement du kyste hydatique dépend à la fois de phénomènes immunitaires protecteurs et de l'effet toxique du parasite.

Les molécules libérées localement par le protoscolex et le kyste sont particulièrement sensibles aux macrophages. La réponse immunologique serait plus faible au poumon qu'au foie. Le chien acquiert un certain degré d'immunité qui limite la réinfestation, l'apparition de nouveaux strobiles et la formation de nouveaux kystes. Les kystes présents ne sont pas détruits. Chez l'homme, il existe une production d'autoanticorps qui ne semble pas intervenir

dans la défense de l'organisme. L'hydatidose induit une éosinophilie et la production d'un taux élevé d'anticorps, principalement d'IgG de sous-classe 4 et d'IgE. Les cytokines interviennent dans la relation hôte-parasite par une production significative d'interleukine (IL) 4 et, dans une moindre mesure, d'autres cytokines (IL-1, IL-6, IL-10, interféron gamma).

Les caractéristiques structurelles du périkyste, le nombre, la taille et la localisation du kyste dans le foie conditionnent la production d'IL-1, d'IL-2 et d'IL-4, alors que la production de tumor necrosis factor (TNF) est abaissée lors de fistule biliaire. Les lymphocytes T helpers, TH1 et TH2, régulent la réponse immune. La susceptibilité à la maladie est liée à une forte réponse TH2 alors que la réponse de type TH1 est protectrice (**Klotz et al., 2000**).

Chez les humains, il y a fréquemment apparition de taux d'anticorps, en particulier des isotypes IgG, IgM et IgE (**Zhang et al., 2003**).

CHAPITRE II

LES ANTICANCEREUX

I. Histopathologie du cancer

I. 1. L'apparition de cellules anormales

Le corps humain est composé d'environ 60000 milliards de cellules (**Tubiana, 2003**). Ces unités structurales ont un cycle de vie prédéterminé. La cellule normale apparaît, se multiplie et, s'éteint de manière programmée. Dépendamment des besoins de son environnement, cette dernière peut se renouveler pendant quelques générations, et les divisions cellulaires ne se déclenchent qu'en fonction des besoins de l'organisme, dans le but de réparer les tissus endommagés (**Andrieu, 1987**). Ainsi, à chaque instant, le nombre de cellules qui naissent compense le nombre de cellules qui meurent. Ce renouvellement cellulaire est assuré par des mécanismes de régulation qui veillent à ce que chacune des cellules manquantes soit remplacée par une nouvelle cellule ayant la même fonction et la même position dans le corps (**Tubiana, 2003**). Ainsi, une cellule normale est constamment soumise à des molécules (facteurs de croissance, inhibiteurs, cytokines, chimiokines) qui dictent sa transformation. Inversement, la cellule normale sécrète à son tour des molécules qui influencent le devenir des cellules voisines.

L'apparition de cellules anormales peut survenir soit spontanément ou suite à une transformation induite par un agent cancérigène (**H. Huang et al., 1995**). Selon diverses études, de multiples facteurs peuvent induire le développement des cellules anormales chez l'homme; le tabagisme, l'alimentation, l'hérédité, les infections, les expositions professionnelles, l'alcool, l'obésité, l'exposition aux rayons UV, les drogues et la pollution en font partie (**O. Aronov et al., 2003; O. Aronov et al., 2004**). Le point de départ de tout cancer est donc la cellule qui a changé, la division est devenue incontrôlable parce qu'elle échappe au contrôle de l'organisme.

I. 2. Cancérogénèse

Une tumeur primaire, appelée aussi tumeur primitive, peut se développer au niveau de différents organes (sein, foie, poumon, peau, testicule, etc.). Les amas de cellules cancéreuses peuvent alors proliférer en allant chercher des éléments nutritifs dans leur environnement immédiat via la formation de nouveaux vaisseaux sanguins; cela constitue l'angiogénèse tumorale. Les cellules malignes peuvent également se détacher de la tumeur d'origine et migrer, par voie sanguine ou par voie lymphatique, vers d'autres régions du corps, formant ainsi des métastases. Parfois, le cancer peut être détecté avant même la formation de

métastases. Dans de tels cas, il est important que le traitement puisse être appliqué le plus rapidement possible, et ce afin de limiter la progression tumorale. (Lottner C *et al.*, 2004; Tubiana, 2003)

II. Les anticancéreux

La chimiothérapie anticancéreuse fait appel à des médicaments cytotoxiques qui interfèrent avec le fonctionnement cellulaire aboutissant à la mort cellulaire, ou à l'arrêt de la prolifération cellulaire (médicaments cytostatiques), Ces médicaments sont généralement cytostatiques plutôt que cytotoxique (Chaan *et al.*, 2011).

Et dans le cadre de notre étude les anticancéreux disponibles sont (Bevacizumab et Trastuzumab)

II. 1. Bevacizumab (Avastin®)

L'Avatinest un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie au Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et qui permet l'inhibition de la liaison du VEGF à ses récepteurs (Figure 6) ainsi il va entrainer le blocage de l'angiogenèse tumorale (Valentin *et al.*, 2011). (Deux récepteurs à activité tyrosine kinase VEGFR-1 et VEGFR-2) qui sont situés à la surface des cellules endothéliales, le VEGFR-1 est impliqué dans la migration des cellules endothéliales alors que VEGFR-2est impliqué dans la prolifération des cellules endothéliales (Waltenberger *et al.*, 1994).

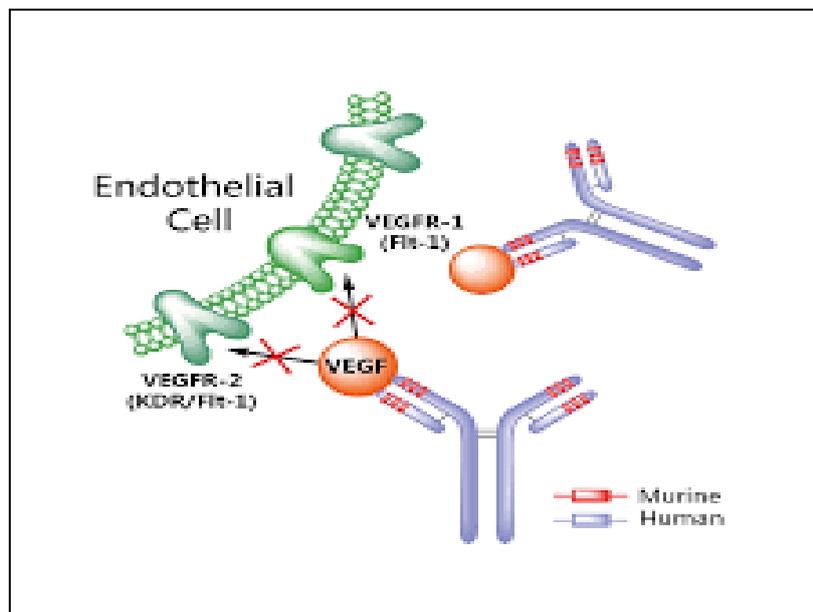


Figure 6: le rôle de Bevacizumab (Valentin *et al.*, 2011).

II. 1.1. la structure du Bevacizumab

L'avastin à une forme d'anticorps monoclonal il possède une région constante et une autre région variable de type IgG1 (**Figure 7**)

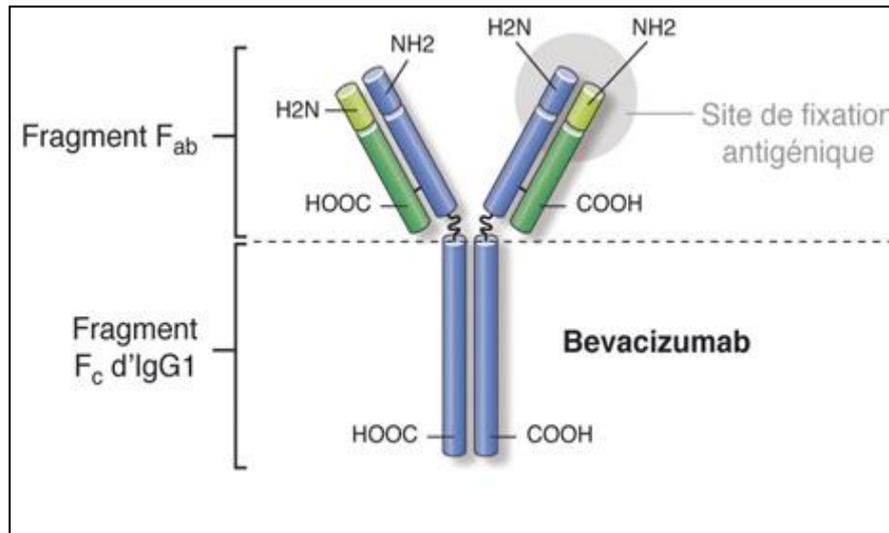


Figure 7 : la structure de bevacizumab (Stewart, 2014).

II. 1.2. Mécanisme d'action du Bevacizumab

Le mécanisme d'action du Bevacizumab est basé sur la liaison entre le VEGF et ses récepteurs sur la surface des cellules endothéliales, (**figure 8**). Ces cellules prolifèrent et de nouveaux micro-vaisseaux apparaissent. L'administration d'avastin® dans des modèles de transplantation de cancers colique montre une réduction de la croissance des petits vaisseaux et une progression des métastases chez les souris (**Hudziak et al., 1987**).

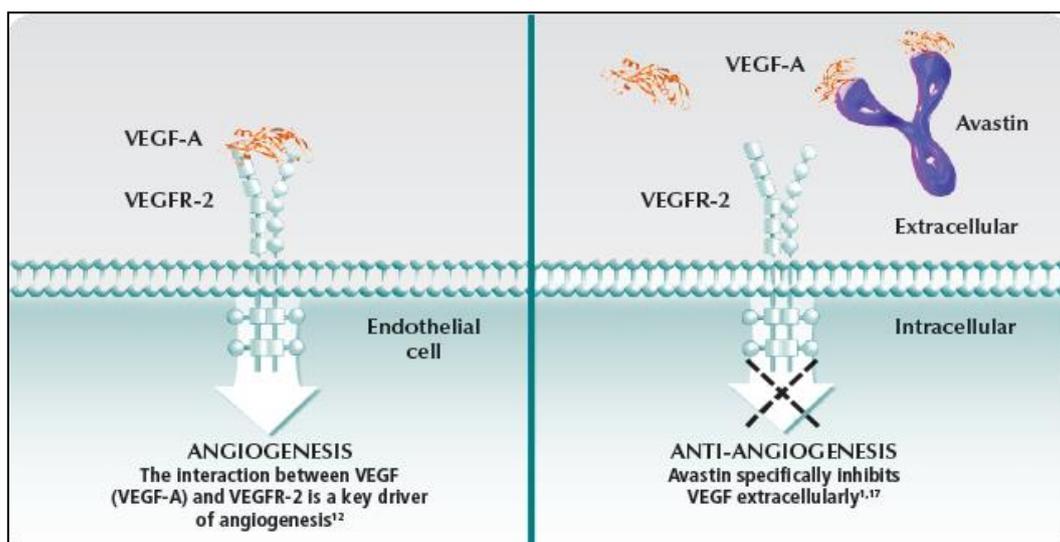


Figure 8 : le mécanisme d'action d'avastin® (bevacizumab) (Daniel, 2005).

II. 2. Trastuzumab(Herceptin®)

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal qui cible le récepteur human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Il induit une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, inhibe la signalisation médiée par HER2 et prévient le clivage du domaine extracellulaire de HER2 (**Bang et al., 2010**). La surexpression du récepteur HER2 est presque exclusivement le résultat de l'amplification du gène HER2, qui conduit à la transformation oncogénique des cellules normales (**Di Fiore et al., 1987; Hudziak et al., 1987**).

II. 2.1. la structure de trastuzumab (Herceptin®)

Herceptin® est un anticorps monoclonal,sa structure est présentée sur la (**Figure 9**). Le DM1 est un dérivé de la maytansine, se lie directement aux microtubules inhibant la polymérisation, causant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire. Le Trastuzumab et DM1 sont liés de façon covalente via une liaison thioéther stable (**Verma S et al., 2012**).

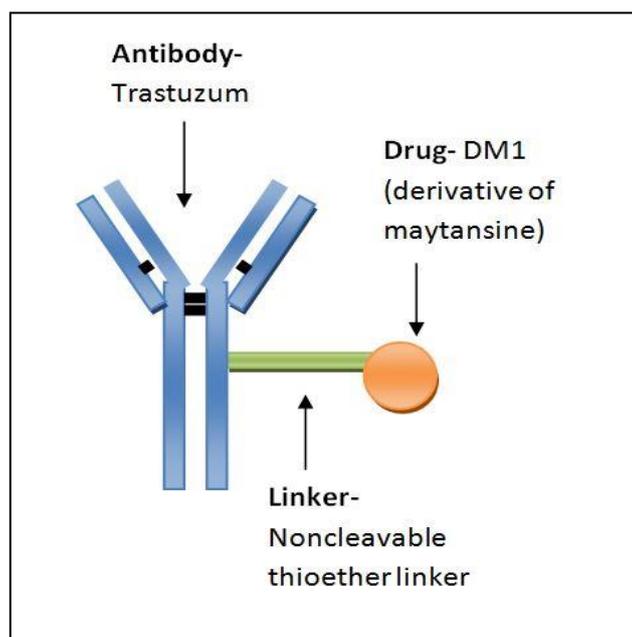


Figure 9: la structure de trastuzumab (**Verma S et al., 2012**).

II. 2.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action anti-tumoral de l'Herceptin® au niveau intracellulaire et extracellulaire :

II. 2.2.1. Au niveau intracellulaire

Le trastuzumab va bloquer l'activation de HER2 en masquant le domaine extracellulaire du récepteur. Il permet ainsi une inhibition de l'activation des voies de signalisation HER2

(Figure 10), en particulier la d'ubiquitination voie des protéines PI3K/AKTPI3K : Phosphoinositide 3-kinase par suppression de la phosphorylation d'AKT. Il en découle un arrêt du cycle cellulaire (suppression de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales) ainsi qu'un phénomène d'apoptose (Junttila, 2009).

II. 2.3.2. Au niveau extracellulaire

Le trastuzumab favoriserait l'internalisation puis la dégradation de HER2 via la promotion de l'activité d'une protéine ligase (Klapper, 2000). L'accélération de la dégradation endocytaire de HER2 serait à l'origine d'une diminution de l'expression de la protéine HER2 à la surface cellulaire anticancéreuse (Sarup, 1991).

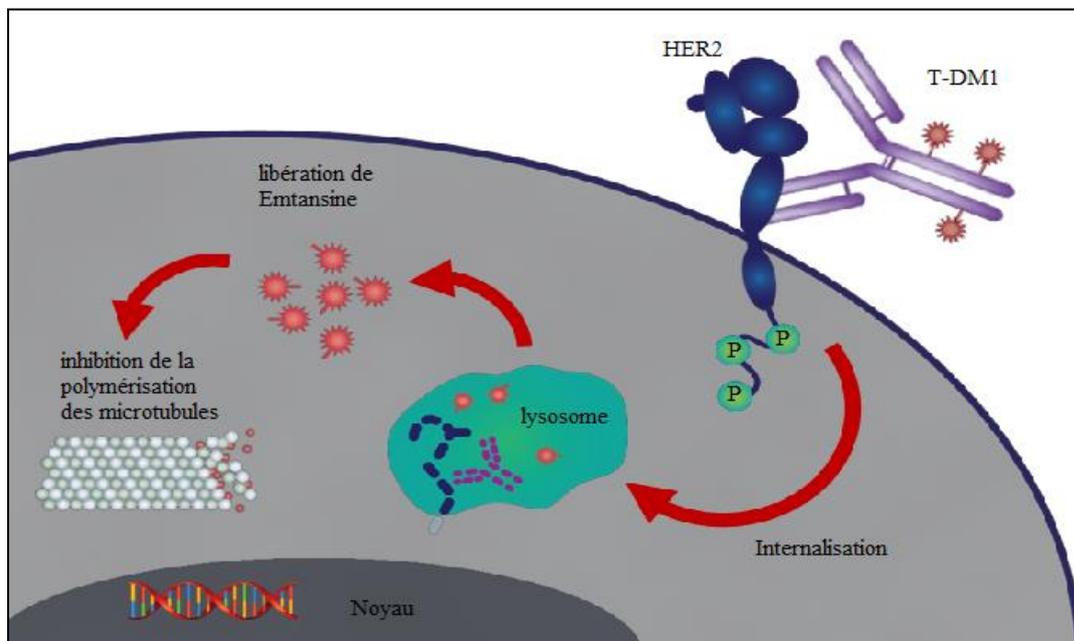


Figure 10 : le mécanisme d'action de trastuzumab (herceptin®) (Verma *et al.*, ESMO 2012).

III. L'intérêt de l'étude de l'effet anti parasitaire des anticancéreux

Ces médicaments n'ont pas été spécifiquement développés pour le traitement des infections par cestodes, mais représentent plutôt des anthelminthiques généraux qui sont actuellement utilisés contre les cestodes. Bien que ces composés aient amélioré l'espérance de vie et les conditions de vie des patients affectés, de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires car il existe des cas où les médicaments utilisés se sont avérés inefficaces, une toxicité a été rapportée et /ou une formation de résistance. En effet, des études ont été initiées afin de tester certains effets biologiques de certains traitements déjà préconisés dans d'autres pathologies présentant un profil d'évolution semblables à la prolifération tumorale notamment l'évolution du kyste hydatique par prolifération des cellules germinatives. Cet objectif a été ciblé par l'OMS afin de trouver des alternatives thérapeutiques moins coûteuses. Cependant, ces traitements auraient un impact certain sur la viabilité des parasites. En effet des anticancéreux de type inhibiteurs de protéasomes ont été testés et ont prouvé leur efficacité dans l'échinococcose alvéolaire. Dans l'ensemble, le traitement par l'anticancéreux a montré une dégénérescence de la structure tégumentaire et en particulier des microtriches induisant ainsi un processus d'apoptose (Stadelmann et al., 2014).

CHAPITRE III
MATERIELS ET
METHODES

I. Matériels et méthodes

Notre travail a porté sur l'étude histologique des fragments pulmonaires de bovin atteints d'échinococcose kystique, dont le but est d'étudier l'effet des anticancéreux (Avastin® et Herceptin®) sur la viabilité d'*échinococcus granulosus* et l'intégrité des membranes kystiques.

I. 1. Matériels

Pour la réalisation de cette étude, nous avons eu à utiliser, d'une part, le matériel ayant servi pour les activités menées aux abattoirs (Réalisation des prélèvements), et d'autre part, le matériel nécessaire pour la préparation des concentration d'anticancéreux et le milieu de culture au niveau des laboratoires de la faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre (FSNVST) de l'université Akli Mohand Oulhadj (UAMOB) de la wilaya Bouira, et des coupes histologiques effectuées au sein du laboratoire d'anatomopathologie de l'établissement hospitalier Mohamed Boudiaf de la wilaya de Bouira.

I. 1.1. Matériel non biologique

Un certain équipement et appareillage sont utilisés dans le cadre d'étude.

I. 1.1. 1. Appareillage

Tableau 1 : les appareils utilisés avec leurs marques

Appareillage	Marques
Hotte à flux laminaire	Cruma fl-2
Etuve	Memmert
Automate de déshydratation (Autotechnicum)	Leica
Appareil d'inclusion (station d'enrobage)	Leica EG 1160
Microtome	Leica
Bain-marie	Leica HI 1210
Plaque chauffante	Leica HI 1210
Réfrigérant à 4°C	Eniem
Congélateur	Eniem
Microscope optique	Motic
Appareil photos	Samsung galaxy S7 edge

I. 1.1.2. Réactifs

- Avastin® ;
- Herceptin® ;
- Glycérol ;
- Formaldéhyde à 4% ;
- Xylène ;
- Alcool absolu ;
- Hématoxyline ;
- Eosine ;
- Toluène ;
- Eau distillée ;
- L'eau javel ;
- Eau oxygénée.

Les **anticancéreux** ont été obtenus au près de l'établissement hospitalier Mohamed Boudiaf de la wilaya de Bouira. (Service oncologie)

I. 1.1.3. Obtention des poumons

Les poumons ayant fait l'objet de cette étude ont été obtenus à partir des animaux naturellement infectés abattus à l'abattoir de la wilaya de Bouira.

I. 1.1.4. Verrerie et accessoires

Un certain nombre d'accessoires et petit matériel spécifique est utilisé pour notre démarche. Nous avons :

- Béchers ;
- Eppendorfs ;
- Pilulier ;
- Embout (jaune et bleu) ;
- Gants stérile ;
- Seringue ;
- Blouse ;
- Bavette médicale ;
- Lunette ;
- Les étiquettes ;
- Micropipettes réglable à volume variable (10-100µl, 100-1000µl) ;

- Bougie ;
- Papier génique ;
- Bec benzène ;
- Microplaque de culture ;
- Papier aluminium ;
- Trousse de dissection ;
- Casette de moule à inclusion ;
- Briquet ;
- Coton ;
- Plateaux en inox ;
- Moule en inox ;
- Scalpel ;
- Ciseaux ;
- Couteau ;
- Marquer ;
- Glacière ;
- Pincés.

I. 1.2. Matériel biologique

I. 1.2.1. Le milieu de culture

Le milieu utilisé dans nos expériences est le milieu DMEM enrichie avec 10% de sérum de veau fœtal décomplémenté à +56°C pendant 30 minutes. Il est utilisé pour la culture des protoscolex et des membranes kystiques.

I. 1.2.2. Le kyste hydatique

Les kystes hydatiques ont été obtenus après éviscération, les coupes histologiques ont été réalisées sur des prélèvements tissulaires de poumon sain à partir d'un bovin atteint d'échinococcose kystique. Les kystes hydatiques sont collectés dans des conditions stériles lavés à l'eau oxygénée et conservés à +4°C.

I. 1.2.3. Les biopsies

Les biopsies sont prélevées à partir du poumon d'un bovin atteints d'hydatidose et sont conservées dans du formaldéhyde 4%.

I. 2. *L'examen macroscopique des poumons*

Après éviscération, l'appareil respiratoire est récupéré, il est étalé sur la table d'inspection. L'observation macroscopiques des poumons a eu lieu au cours des visites d'abattoir et a été réalisée par l'inspection post-mortem des animaux abattus. L'examen macroscopique détaillé des poumons consistait à déterminer d'une part la présence de kystes hydatiques éventuels au niveau des deux poumons et d'autre part leur localisation aux différents lobes de chaque poumon. L'observation a été complétée par la section du parenchyme pulmonaire. L'organe contenant les kystes a été rincé avec l'eau oxygénée et acheminés dans une glacière à température 4°C dans l'eau oxygénée.

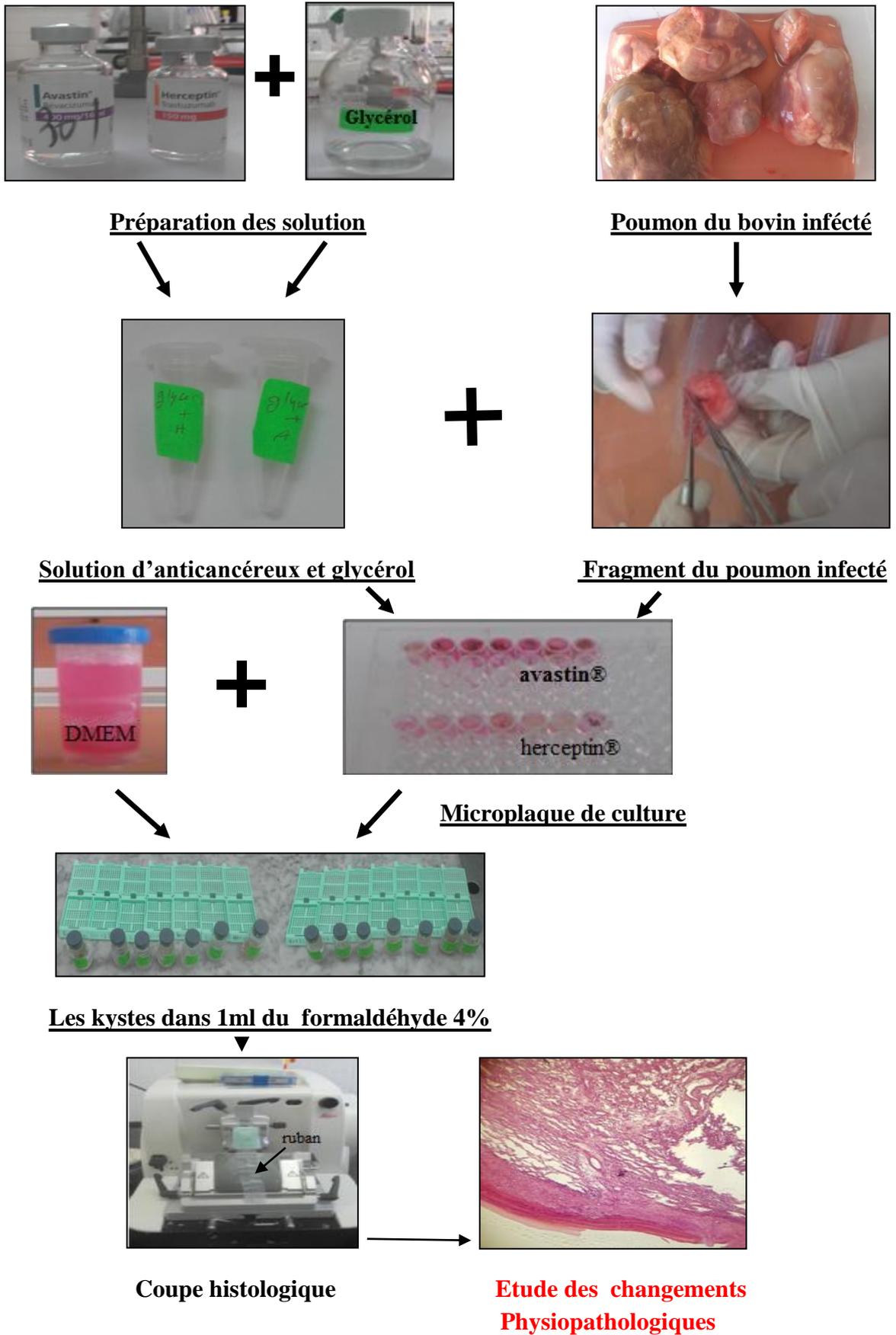


Figure 11 : La démarche expérimentale.

I. 3. Techniques de préparation des coupes histologiques

I. 3.1. Méthodes

La confection des coupes histologiques obéit aux différentes étapes de techniques histologiques de routine (**Hould, 1999**). Ces étapes sont les suivantes :

- Préparation les concentrations d'anticancéreux et le glycérol ;
- Fragmenter les tissus et intégré dans le milieu de culture à différents concentrations ;
- Fixation des prélèvements ;
- Déshydratation et inclusion en paraffine ;
- Couplage en blocs de paraffine (Enrobage) ;
- Coupe de blocs en paraffine ;
- Coloration à l'Hémalun-Eosine ;
- Montage des lamelles ;
- Observation au microscope (lecture et interprétation).

I. 3.1.1. *préparation les solutions d'anticancéreux et le glycérol*

Plusieurs anticancéreux ont été préparés dans le laboratoire de la faculté SNVST. une concentration de 0,1675 mM d'Avastin® de faible volume à été mélangé avec le glycérol à l'aide de la micropipette de 20 µl devant le bec benzène (**Voire l'annexe**). Les deux solutions à été versé à l'intérieur de l'ependorf. Pour Herceptin® une concentration de 0,8 mM de faible volume à été mélangé avec le glycérol et préparée de la même façon qu'Avastin® (**Voire l'annexe**) et versé dans un autre ependorf. (**Figure 12**)

Les deux ependorfs sont collectés dans des conditions stériles et conservé dans un congélateur.

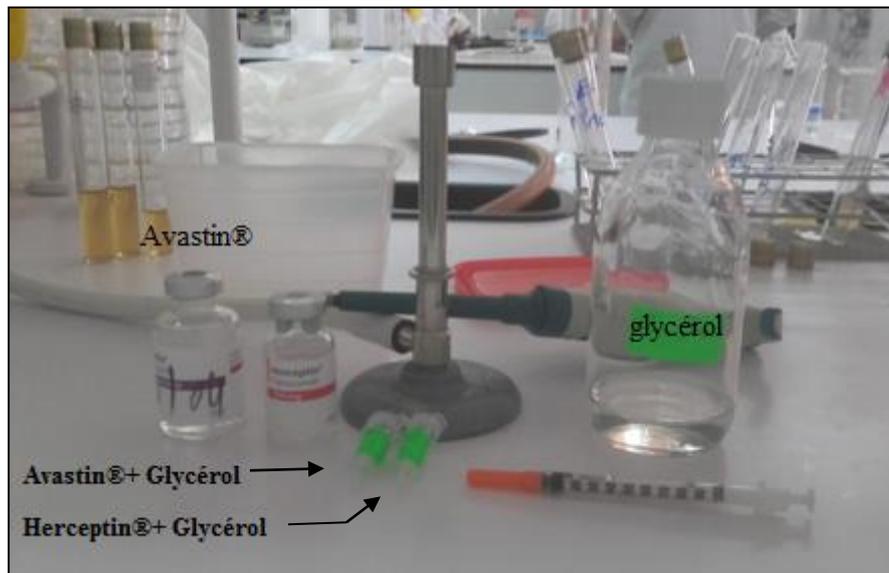


Figure 12 : mélange des anticancéreux avec le glycérol (photographie originale).

I. 3.1.2. Macroscopique (recoupe des prélèvements)

Lorsque les prélèvements arrivent au laboratoire, ils est enregistré et pourvus d'un numéro d'ordre. Après l'enregistrement, ils sont recoupés en petits fragments tissulaire, 14 fragments utilisé pour les deux type d'anticancéreux, l'étape est réalisé sous une haute à flux laminaire (**figure 13**)

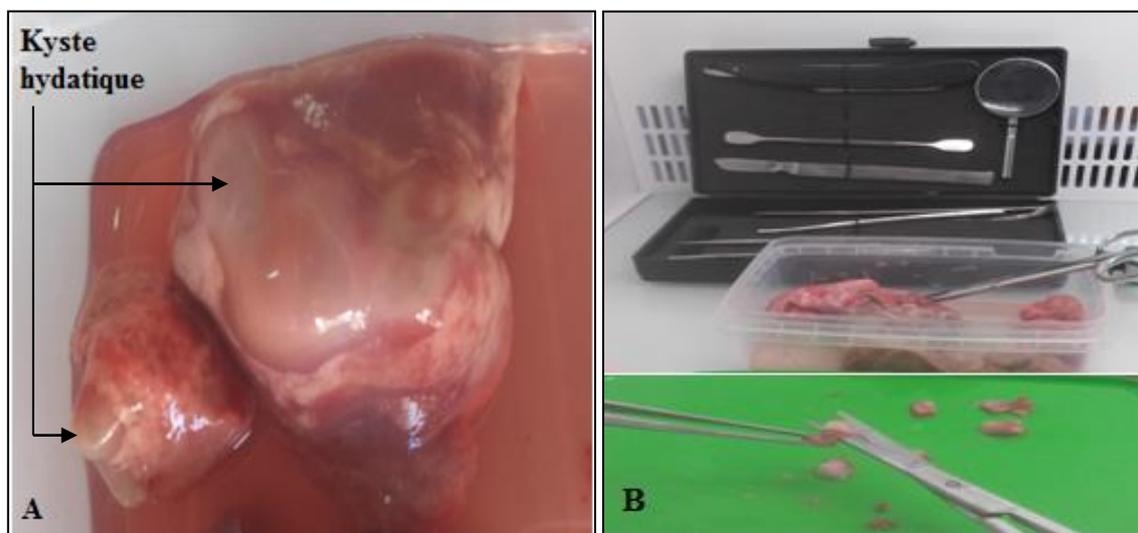


Figure 13 : Image d'un poumon infecté par un kyste hydatique (A), Réalisation des coupes macroscopique (B). (Photographie originale)

I. 3.1.3. Intégration des fragments tissulaire dans le milieu de culture

Cette étape consiste à mettre les 14 fragments du kyste hydatique dans la plaque d'ELISA qui contient le milieu de culture DMEM (à été récupéré à partir de congélateur

et le décongelé à l'eau tiède) à des volumes précis et différents (**voire l'annexe**), un seul puits contient le DMEM et le Glycérol et le kyste hydatique c'est le puits de témoin et les 6 puits contiennent le kyste hydatique chaque kyste avec une épaisseur de 0,5 cm avec le DMEM plus Avastin® et le Glycérol avec des concentrations croissantes [0,1 ; 1 ; 5 ; 10 ; 20 ; 30] μM . Pour la ligne numéro 2 contiennent 7 puits (**Figure 14**) le premier c'est un témoin et les 6 puits contiennent les fragments du kyste hydatique avec DMEM à différents volumes plus l'Herceptin® et le Glycérol à des concentrations croissantes [0,1 ; 1 ; 5 ; 10 ; 20 ; 30] μM . La manipulation se fait dans une haute à flux laminaire devant le bec benzène dans les conditions stériles.

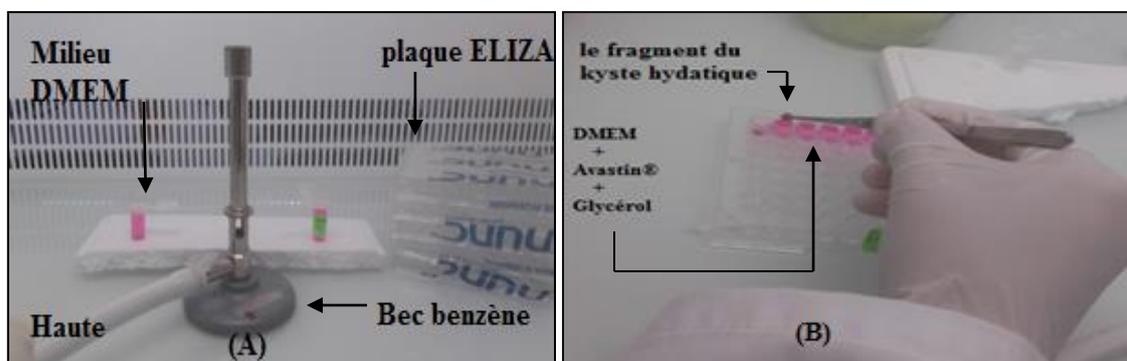


Figure 14 : préparation le milieu de culture dans les conditions de stérilité (A), mélange du milieu avec l'anticancéreux et additionné les fragments kystiques (B). (Photographie originale)

- Une fois la préparation est terminée la plaque d'ELISA a été mise dans un grand bœcher qui contient un peu du coton et allumez une bougie à l'intérieur et fermé avec le papier aluminium à fin d'obtenir le milieu riche en CO_2 le dioxyde du carbone cette dernière et incubé dans l'œtuve à 30 °C pendant 42h. (**figure 15**)

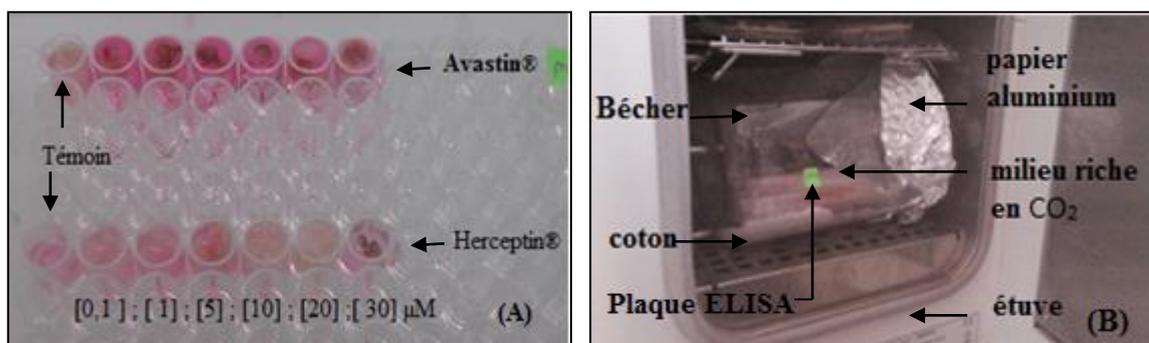


Figure 15 : plaque ELISA avec deux types d'anticancéreux à différentes concentrations portant les fragments des kystes hydatiques (A), incubation de la plaque ELISA dans l'œtuve à 30°C pendant 42h (B). (Photographie originale)

I. 3.1.4. la fixation des pièces dans le formaldéhyde

Après 42h chaque témoin et chaque concentrations des deux anticancéreux à été étiqueté et versé dans des flacons (chaque flacon contient 1ml du formaldéhyde à 4%), pendant 24 à 48 heures afin de mieux fixer et conserver les échantillons, le volume du fixateur doit être 5 à 10 fois plus grand que le volume de l'échantillon, ces 14 flacons ont été acheminés au laboratoire anatomopathologie de l'établissement hospitalier Mohamed Boudiaf de Bouira. Après avoir retiré et rincé les pièces. Elles sont placées dans des cassettes en plastique, qui comporte les numéros d'identification pour chaque prélèvement.

(Figure 16)

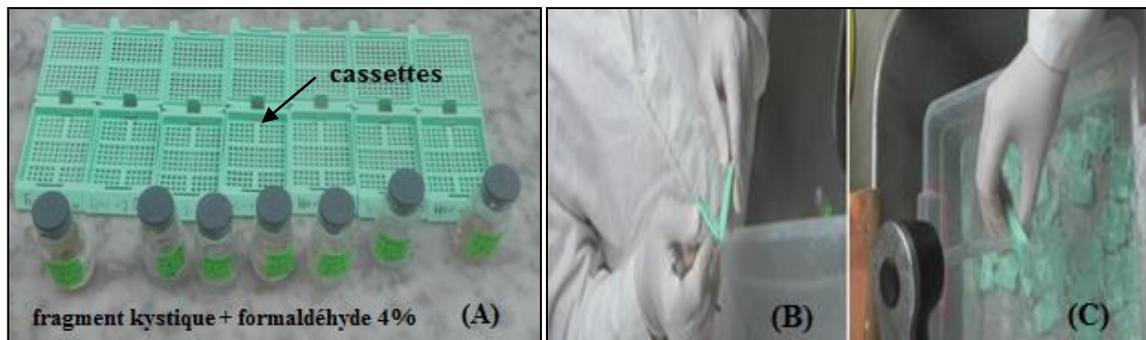


Figure 16 : Fixation et préparation des pièces pour la déshydratation (Photographie originale).

I. 3.1.5. Déshydratation et éclaircissement

La déshydratation est une opération qui permet de débarrasser l'eau contenue dans le tissu, l'opération doit être progressive pour que la substitution n'entraîne pas de déformation des tissus. Elle comporte une série de bains d'alcool avec des concentrations d'ordre croissant (**tableau 2**) qui se déroulent dans un appareil à circulation automatique (autotechnicum leica) et qui assure une agitation continue des paniers contenant les cassettes. Il s'agit d'un appareil à bains multiples. Disposé en cercle, le panier contenant les tissus est suspendu à un système mobile qui le transporte d'un bain à l'autre selon un programme prédéterminé. Le système de transport est construit de telle manière que le panier subisse une agitation pendant toute l'opération qui dure 22 heures. (**Figure 17**)

Tableau 2 : Etapes de déshydratation

Étapes	Opération	Bains	durées
1	Fixation	Formol 4%	2 heures
2	Poste-lavage	Eau courante	2 heures
3	Déshydratation	Alcool à 50%	2 heures
4		Alcool à 70%	2 heures
5		Alcool à 90%	2 heures
6		Alcool à 90%	2 heures
7		Alcool à 100%	2 heures
8		Alcool à 100%	2 heures
9	Eclaircissement	Toluène	2 heures
10		Toluène	2 heures



Figure 17 : préparation les cassettes dans le panier (A), Automate de déshydratation (leica) (B) (photographie originale).

I. 3.1.6. Inclusions

Les échantillons déshydratés sont inclus dans la paraffine dans des moules en inox. Cette étape permet une solidification de l'échantillon, par leur polymérisation. On remplace des molécules d'eau initiales, par la paraffine qui est liquides à 60°C et dure de la température ambiante. Elle est soluble dans les solvants cités précédemment donc cela permettra sa pénétration dans les tissus. Les moules sont laissés refroidir sur une plaque de refroidissement et ensuite les blocs sont démoulés, et stocké dans le congélateur pendant 24 heures, après on obtient un ((bloc)) qui pourra être correctement coupé. Ces blocs servent aussi de moyen de stockage des échantillons (**Figure 18**).



Figure 18 : Inclusion dans la paraffine (photographie originale).

I. 3.1.7. La réalisation des coupes histologiques

Les coupes histologiques se font à l'aide d'un appareil, microtome (leica). Les blocs sont placés selon la position de la lame du microtome. Le procédé débute par un dégrossissement à partir de 20 à 50 micromètres (μm) puis faire réduire progressivement l'épaisseur jusqu'à atteindre 3 μm . enfin on obtient un ruban (**Figure 19**).

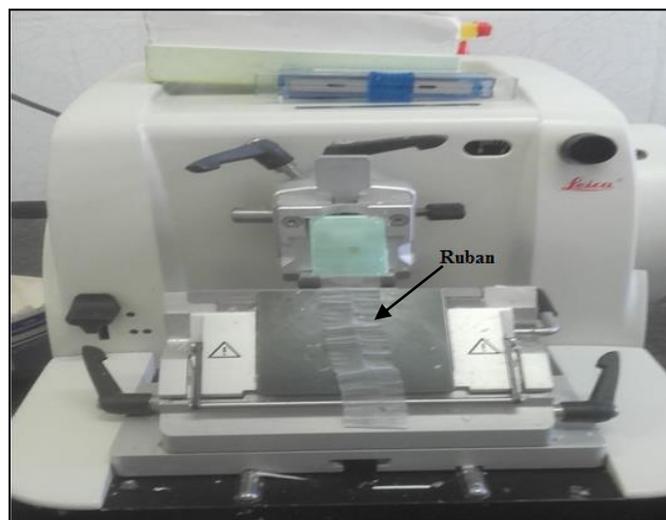


Figure 19 : Réalisation des coupes histologiques (Photographie originale).

I. 3.1.8. *Étalement, collage et séchage*

Après avoir réalisé les coupes, elles sont mises dans un bain marie avec un thermostat à 45°C qui permet de faire un bon étalement des coupes, sans replis, sur les lames porte objet. Ensuite, les lames sont séchées et collées sur une plaque chauffante à 75°C pendant 15 minutes (**Figure 20**).



Figure 20 : Etalement, collage et séchage (Photographie originale).

I. 3.1.9. *Déparaffinage et réhydratation*

Il s'agit du passage des lames dans deux bains de xylène pendant 15 min pour chacun, puis un passage dans des bains d'alcool avec des concentrations décroissantes 100%, 90%, 70% pendant 3min pour chaque bain, après on rince dans un bain d'eau.

I. 3.1.10. *Coloration et montage*

Les lames sont colorées à l'hématoxyline pendant 50 seconde puis rincées avec de l'eau courante pendant 1 min, plonger les lames une minute et 40 sec dans un bain d'éosine, rincer avec l'eau courante pendant 1 min. les lames sont réhydratées par passage dans des bains d'alcool avec des concentrations croissantes 90%, 100%, pendant une minute pour chacun, en fin en les mettre dans un bain de xylène (**voire annexe**).

Le montage se fait classiquement entre lame et lamelle. Il consiste à déposer une goutte de colle (Eukitt) sur une lamelle couvre-objet. Ensuite, les lames sont retirées du dernier milieu (toluène) et sont rapidement recouvertes par la lamelle. Les lames ainsi recouvertes de lamelles sont retournées ensuite rapidement tout en évitant d'inclure des bulles d'air

entre les lames et lamelles. L'ensemble est laissé à température ambiante afin de permettre la fixation des lamelles sur les lames. (**Figure 21**)

Les lames sont donc prêtes pour être observées au microscope en vue d'une lecture et d'une interprétation.

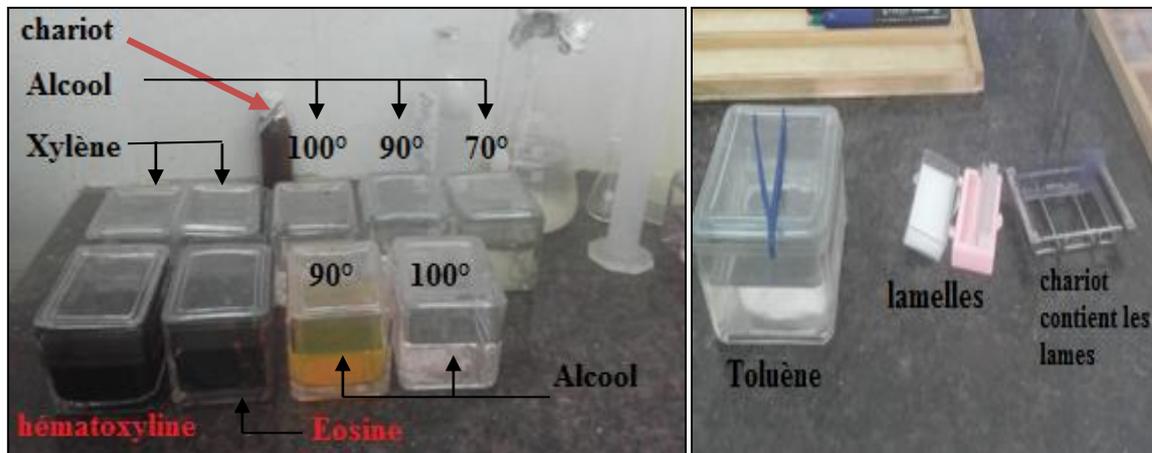


Figure 21 : Coloration et montage (Photographie originale).

I. 3.1.11. Observation microscopique des coupes histologiques

L'observation des coupes vise essentiellement à décrire les changements microscopiques par une étude comparative entre les tissus sains témoins et les tissus traités par les deux anticancéreux à différentes concentrations. L'interprétation des données permet d'établir un diagnostic histopathologique.

Les lames sont examinées au microscope optique (Motic) (**Figure 22**). Elles sont tout d'abord observées aux faibles grossissements (objectif 4) pour apprécier l'architecture du tissu pulmonaire, puis aux forts grossissements (objectif 4 et 10) pour observer les détails du tissu examiné, permettant ainsi d'identifier les changements sur les coupes histologiques examinées.

Les photos microscopiques ont été faites avec un appareil numérique (Samsung, S7 edge).

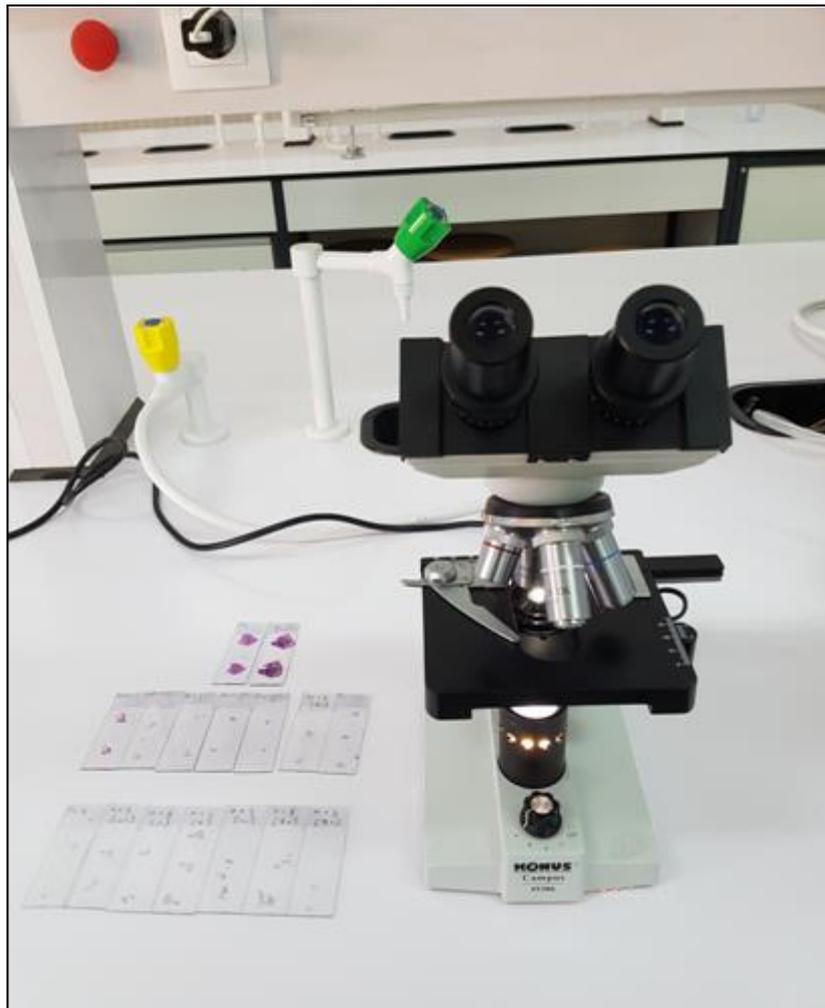


Figure 22 : microscope optique (photographie originale).

II. La recherche *in silico* de l'epidermal growth factor receptor chez *Echinococcus granulosus*

Dans le contexte de notre travail, l'utilisation de deux anticancéreux nécessite la présence du HER qui est la cible moléculaire des deux anticancéreux testés. La recherche de la présence de cette protéine a été effectuée sur la base de données en utilisant la commande « term search ».

II. 1. Evaluation de l'homologie de séquence par alignement des séquences contre la base de données Uniprot®

L'homologie de séquence est évaluée par le logiciel Blast® (Basic Local Alignment Search Tool).



Figure 23 : Fenêtre de la base de données UniProt.

CHAPITRE IV
RESULTATS ET
DISCUSSION

I. Résultats

I. 1. Examen macroscopique

L'observation du poumon parasité à l'œil nu a montré que sa taille ainsi que sa forme est modifiées et déformées en fonction du nombre et de la dimension des kystes (un seul kyste ou poly kystique). Les viscères infestés sont souvent hypertrophiés. A la surface de l'organe, apparaissent plusieurs lésions à contour blanchâtre dans le cas d'un kyste superficiel, alors que d'autre étaient adhérents au parenchyme pulmonaire et leur détection ne se fait que par palpation. Le kyste hydatique se présente sous forme d'une seule vésicule isolée. En effet, le kyste hydatique se présente sous forme d'une seule vésicule isolée ou sous forme multi vésiculaire, de taille différente à paroi blanchâtres qui renferme un liquide (**Figure 24**).

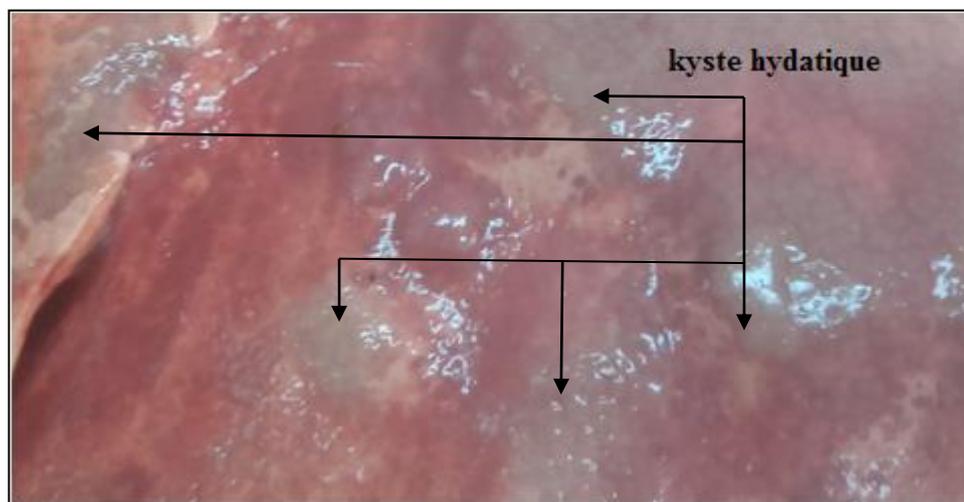


Figure 24 : L'hydatidose pulmonaire bovine polykystique (photographie originale)

I. 2. Etude histologique du tissu pulmonaire

I. 2.1. *Poumon sain*

Le parenchyme pulmonaire sain est caractérisé par la présence d'alvéoles pulmonaires sous forme de cavité plus au moins polyglonales de diamètres variables, nous arrivons à observé l'artère étoilée, des parois alvéolaires, des capillaires sanguins et certains macrophages (**Figure 25**).

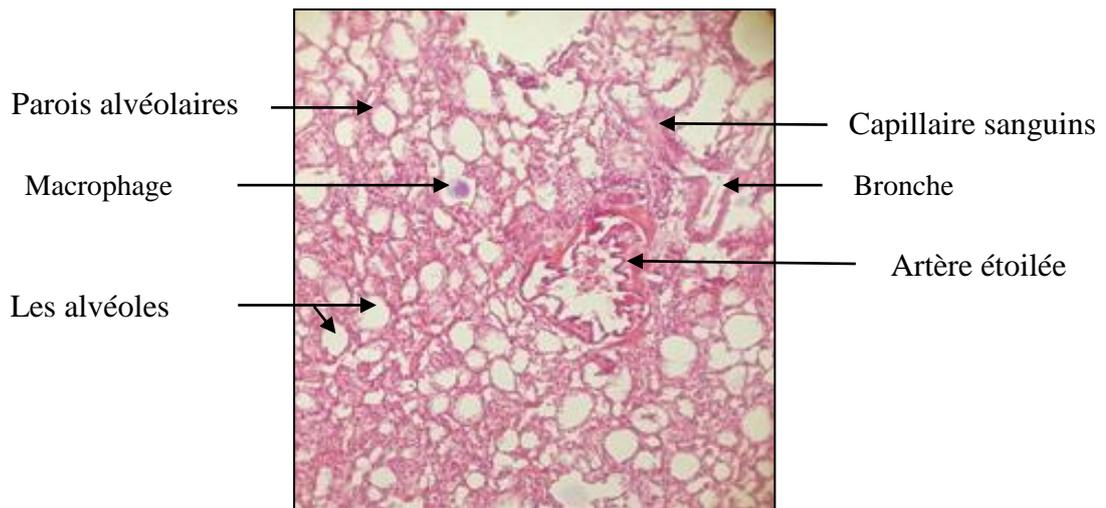


Figure 25 : coupe histologique d'un poumon sain observée au microscope optique (GX4).

I. 2.2. Poumon affecté par un kyste hydatique

L'observation microscopique a montré des modifications du parenchyme pulmonaire par rapport au poumon sain. Cette modification est caractérisée par la présence de la bande scléreuse. L'existence des lésions inflammatoires chroniques limitées a été recherchée à travers une étude histologique des biopsies de poumons bovins. Les observations microscopiques des coupes histologiques ont montré une altération du tissu pulmonaire avoisinant le kyste hydatique. La présence de ce dernier provoque une compression au niveau du parenchyme avoisinant le kyste hydatique entraînant ainsi un rétrécissement des espaces alvéolaires dans les zones pérykystiques (**Figure 26**). La larve hydatide est constituée de deux couches, une membrane interne germinale très riche en noyaux cellulaires et une couche externe laminaire constituée de lamelles concentriques, ces deux couches sont accolées l'une à l'autre

I. 2.3. Etude de l'effet *in vitro* d'Avastin® sur l'intégrité des fragments tissulaires d'un poumon hébergeant un kyste hydatique

Les modifications ont été enregistrées pour les différentes concentrations testées d'Avastin®.

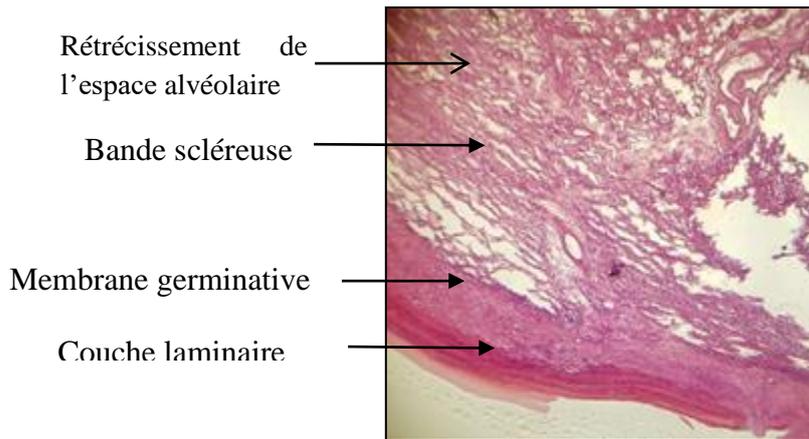


Figure 26 : coupe histologique d'un poumon affecté par le kyste hydatique observée au microscope optique (GX4)

I. 2.3.1. Avastin à 0,1 μM

A cette concentration nous avons observé un effet dégénératif d'avastin® se traduisant par le détachement de la couche germinale avec une séparation très marquée des lamelles soulignant une action cytotoxique à cette faible dose de l'anticancéreux testé (**figure 27**).

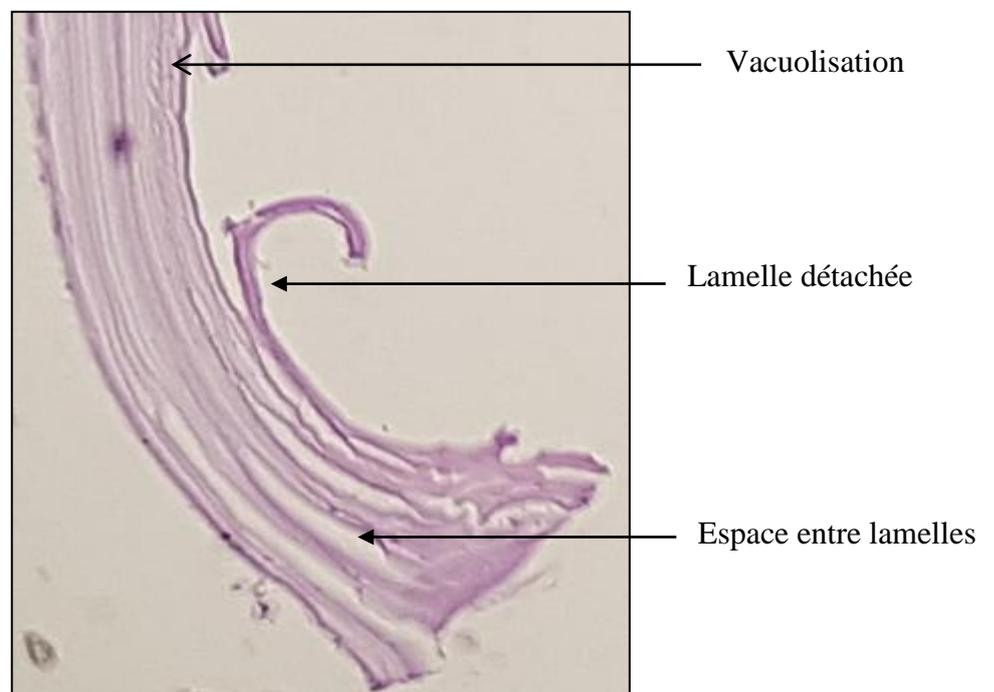


Figure 27 : Aspect de la couche laminaire traitée par l'anticancéreux (Avastin®) à une concentration de 0,1 μM observé au microscope optique (GX 4).

I. 2.3.2. Avastin® à 1 μM

A cette concentration nous avons observé une altération au niveau de la couche laminaire traduite par la disparition de l'aspect lamellaire sans l'affection du tissu pulmonaire (**Figure 28**).

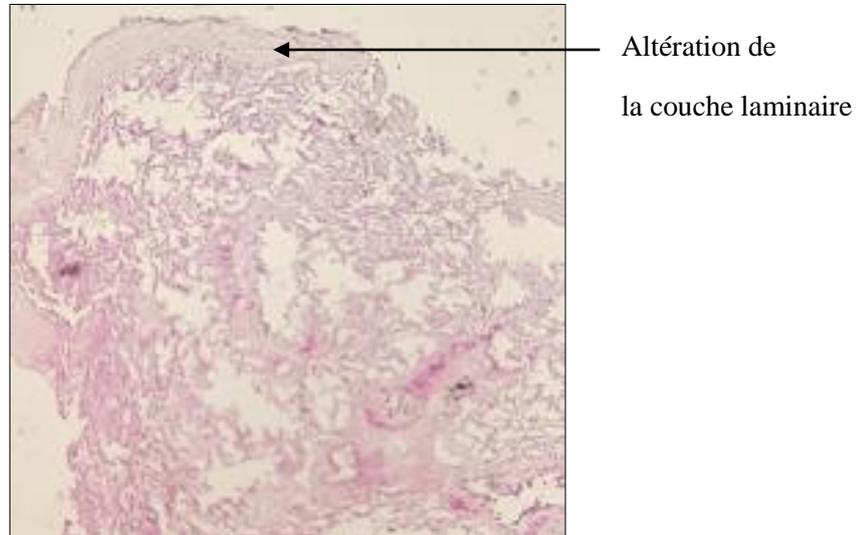


Figure 28: coupe histologique d'un poumon atteint d'hydatidose traité avec l'anticancéreux (Avastin®) à une concentration de 1 μM observé au microscope optique (GX4).

I. 2.3.4. Avastin® à 5 μM

D'après les observations sous microscope optique à cette concentration nous avons observé une perte de l'aspect lamellaire de la couche laminaire, et la présence des vaisseaux de globule rouge (**Figure 29**)

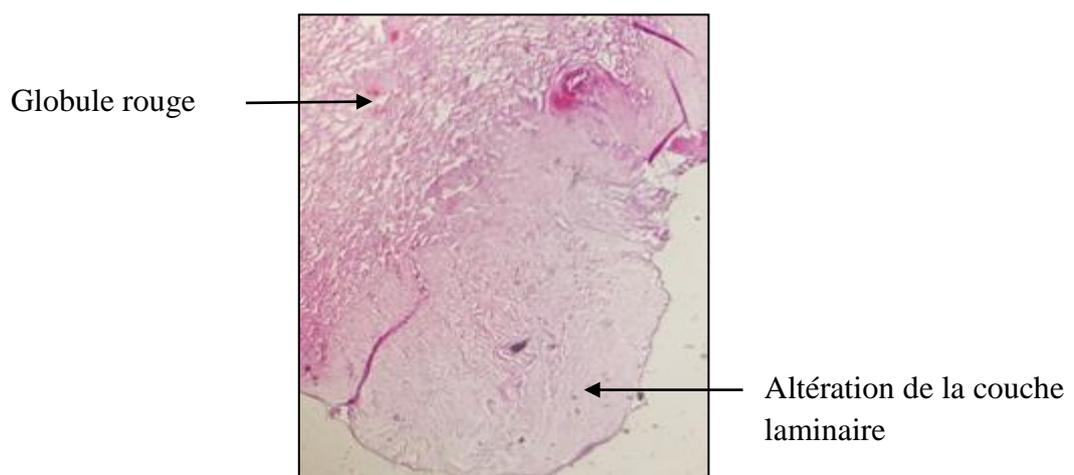


Figure 29: coupe histologique d'un poumon atteint d'hydatidose traitée par l'anticancéreux (Avastin®) à une concentration de 5 μM observée au microscope optique (GX4).

I. 2.3. 5. Avastin® à 10, 20 et 30 μM

Nous avons observé avec intérêt que le parenchyme pulmonaire est conservé à des concentrations croissantes allant de **10, 20 et 30 μM** d' Avastin® indiquant la non toxicité de cet anticancéreux à ces concentrations (**figure 30**).

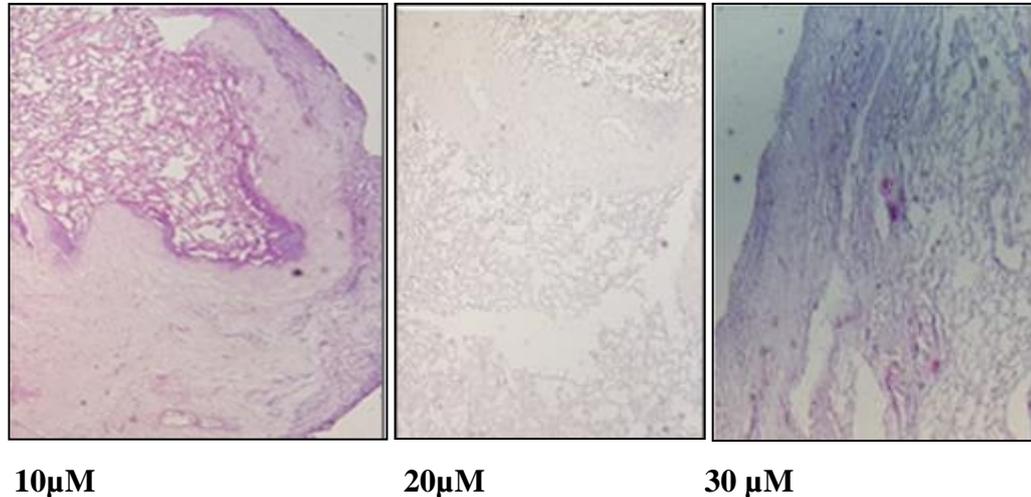


Figure 30: coupe histologique d'un poumon affecté par l'hydatide traité par Avastin® à déférente concentrations (10, 20 et 30 μM) observé au microscope optique (GX4).

I.2.4. Etude de l'effet *in vitro* d'herceptin®

I. 2.4.1. Herceptin® à 0,1 μM

L'observation microscopique a montré un effet dégénératif sur l'intégrité des membranes kystiques a l'inverse du tissu pulmonaire qui n'a pas été altérée par l'anticancéreux (**Voir Figure 31**).

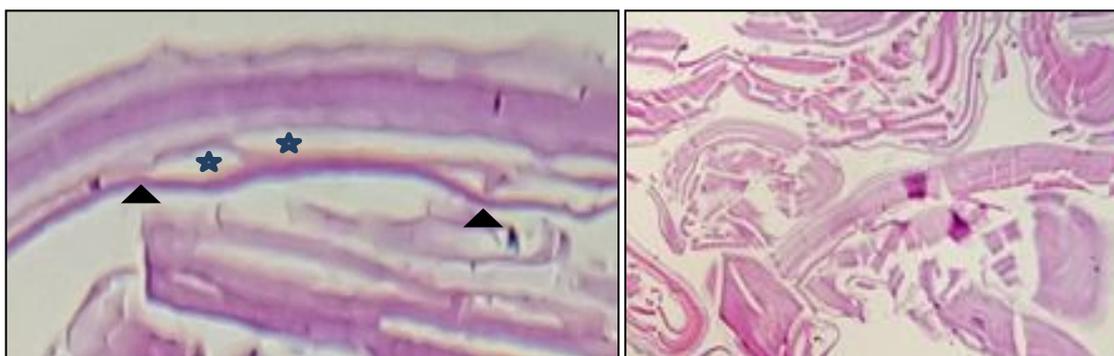


Figure 31: coupe histologique de la couche laminaire traitée par Herceptin® à une concentration de 0,1 μM observé au microscope optique (GX4).

I. 2.4.2. Herceptin® à 1 μM

A cette concentration le tissu pulmonaire n'est pas affecté, par contre il ya la présence des petites vacuoles, perte de l'aspect laminaire détachement de la membrane laminaire (Figure 32).

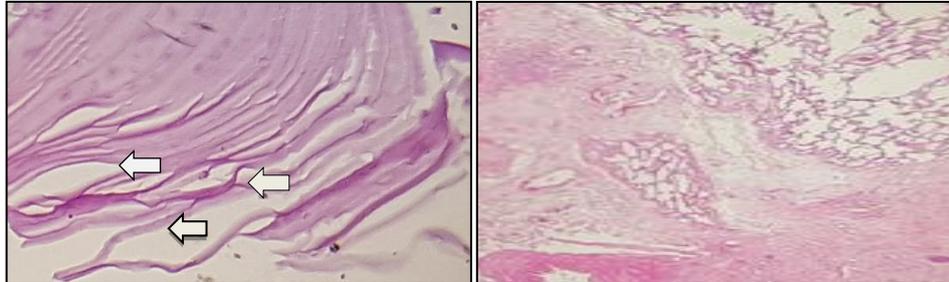


Figure 32 : coupe histologique du poumon affecté par l'hydatide traitée par Herceptin® à une concentration de 1 μM observé au microscope optique (GX4).

I. 2.4.3. Herceptin® à 5 μM

L'observation microscopique a montré une altération très marquée du parenchyme pulmonaire traduisant une cytotoxicité d'herceptin® à une concentration de 5 μM d'herceptin® (Figure 33).

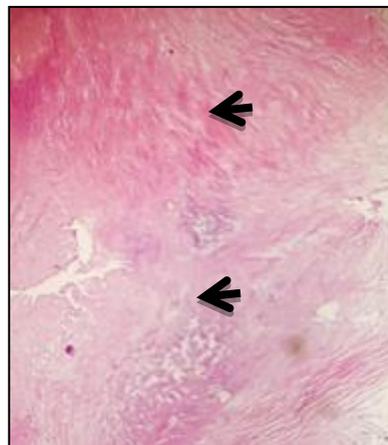


Figure 33 : coupe histologique du tissu pulmonaire atteindre l'hydatide, traité par Herceptin® à une concentration de 5 μM observé au microscope optique (GX 4).

I. 2.4.4. Herceptin® à 10 μM

A cette concentration nous observons séparation des lamelles, des vacuoles, cytotoxicité de tissu pulmonaire (Figure 34).

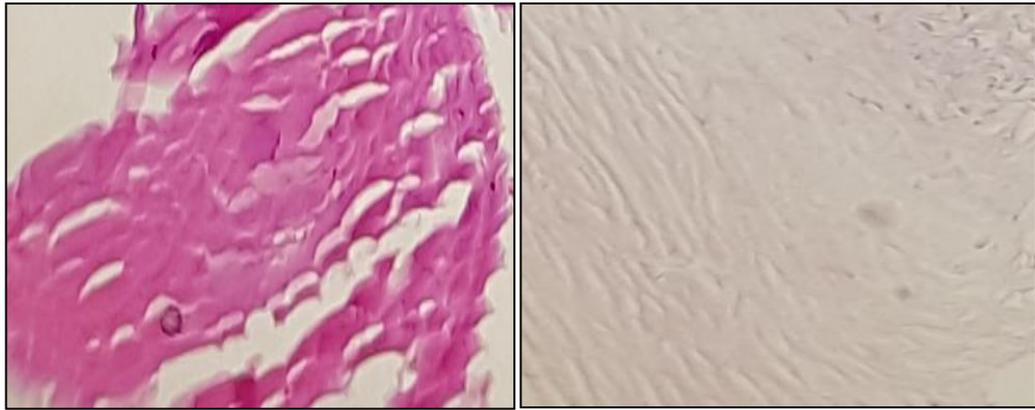


Figure 34 : coupe histologique du tissu pulmonaire traité par Herceptin® à une concentration de 10 μ M observé au microscope optique (GX 4 et 10).

I. 2.4.5. Herceptin® à 20 μ M

A cette concentration nous avons observé l'effet cytotoxique au niveau du tissu pulmonaire et disparition de l'aspect lamellaire (**Figure 35**).

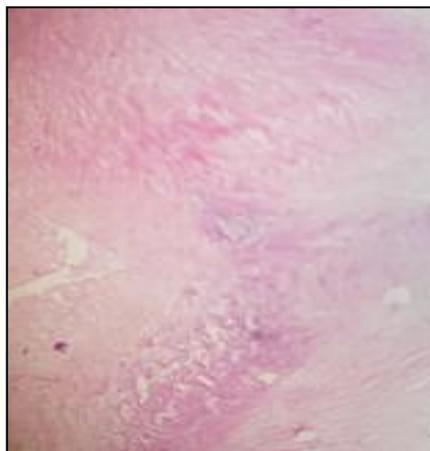


Figure 35 : coupe histologique d'un tissu pulmonaire traité par Herceptin® à une concentration de 20 μ M observé au microscope optique (GX4).

I. 2.4.6. Herceptin® à 30 μ M

A cette concentration nous avons observé l'effet cytotoxique au niveau du tissu pulmonaire, la paroi contient de petites vacuoles, séparation des lamelles (**Figure 36**).

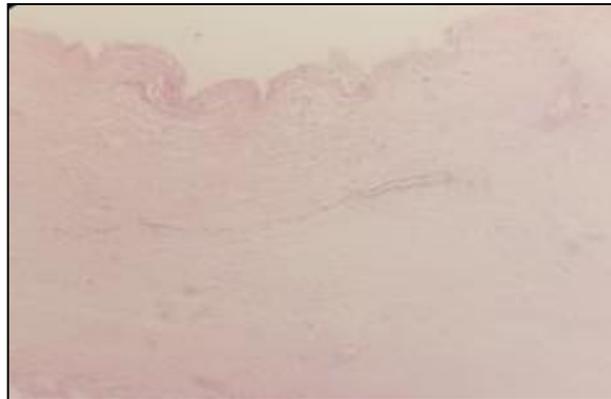


Figure 36 : coupe histologique d'un poumon atteindre l'hydatide traité par Herceptin® à une concentration de 30 μM observé au microscope optique (GX4).

I. 3. La recherche du facteur HER2 *in silico*

Nous avons cherché sur la base de donnée Uniprot la présence d'epidermal growth factor receptor chez *Echinococcus granulosus*, cette analyse des données a permis de l'identifier chez *Echinococcus granulosus*.

Entry	Entry name	Protein names	Gene names	Organism
W6UFN2	W6UFN2_ECHGR	Epidermal growth factor receptor	EGR_05468	<i>Echinococcus granulosus</i> (Hydatid tapeworm)

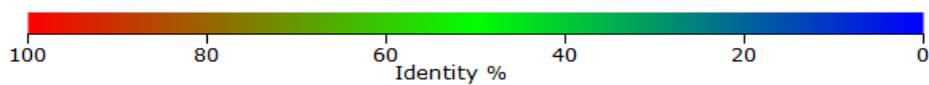
La protéine : epidermal growth factor receptor

Le gène : EGR_05468

Organisme : *Echinococcus granulosus* (larve hydatique)

Fonction moléculaire selon Gene ontologie : recepteur tansmembranaire à activité tyrosine kinase.

-Le blast de la séquence d'acides aminée d'EGFR d'*Echinococcus granulosus* contre la base de données *Uniprot*



I.3.1 Résultat du blast

Les résultats ont montré une homologie à 89.1% avec récepteur protéine tyrosine kinase d'*Echinococcus granulosus* constituée de 87.1% - 89% avec deux isoformes d'*Echinococcus multilocularis* (voir le tableau ci-dessous).

Tableaux 3 : identification du gène d'EGFR dans l'*Echinococcus granulosus*.

Entry	Protein names	Match hit	Identity
		500 1k 1.5k	
W6UFN2	Epidermal growth factor receptor (<i>Echinococcus granulosus</i>)		100.0%
A0A068WQ46	Receptor protein-tyrosine kinase (<i>Echinococcus granulosus</i>)		89.1%
Q86MD7	Receptor protein-tyrosine kinase (<i>Echinococcus multilocularis</i>)		87.9%
A0A087VXU7	Receptor protein-tyrosine kinase (<i>Echinococcus multilocularis</i>)		89.6%

II. Discussion

Dans la présente étude, l'utilisation de deux anticancéreux (Herceptin® et Avastin®) pourrait contribuer au développement de stratégies thérapeutiques pour le traitement de l'échinococcose kystique, Cela pourrait également avoir d'importantes implications dans d'autres parasitoses particulièrement des cestodoses cliniquement pertinentes,

Le traitement chimio-thérapeutique dans notre cadre d'étude repose sur deux types d'anticancéreux (Avastin® et Herceptin®) se sont des anticorps monoclonaux qui ont montré leur effet antiparasitaire.

En effet, Avastin® est le premier anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Ferrara *et al.*, 2004), C'est un inhibiteur de l'angiogenèse, qui ralentit la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins. Toutefois, il a été rapporté dans ce sens la présence d'une enzyme impliquée dans l'angiogénèse dans les produits de sécrétion et d'excrétion d'*Echinococcus granulosus*, d'autre part l'analyse

transcriptomique et protéomique ont permis d'appuyer la présence de cette enzyme au niveau du métacestode (**Pan et al., 2014; Zeghir-Bouteldja et al., 2017**).

L'impact de l'avastin® sur l'intégrité structurelle de la couche laminaire du métacestode d'*E. granulosus* a été confirmé par un examen au microscope optique. A des concentrations croissantes à partir de 0,1 µM jusqu'à 30 µM, l'intégrité de la structure a été sévèrement affectée avec des altérations claires suggérant le déclenchement de la mort cellulaire.

Par ailleurs, l'induction de l'apoptose a été précédemment suggéré comme stratégie pour cibler les cestodes (**Tsai et al., 2013**). Certaines caractéristiques de l'apoptose ont été observées chez les protoscolex d'*E. granulosus* même si un effet morphologique mineur sur les cellules souches a été observé par microscopie optique, l'objectif ciblé par l'utilisation d'avastin® est qu'il soit capable d'inhiber efficacement la croissance et la survie des cellules de la couche germinale. Ceci est crucial pour une nouvelle option de traitement contre l'*E. granulosus*, puisque les cellules souches sont la cible centrale pour prévenir la récurrence après traitement médicamenteux.

Ces résultats corroborent ceux obtenus dans des travaux rapportés par une équipe suisse à l'université de Berne dont l'effet a été testé avec un anticancéreux Bortezomib sur les métacestodes d'*Echinococcus multilocularis* (**Britta et al., 2014**).

L'induction de l'apoptose a été précédemment postulé comme stratégie pour cibler les métacestodes (**Tsai et al., 2013**) et certaines caractéristiques de l'apoptose ont été observées chez Protoscolex d'*E. multilocularis* (**Britta et al., 2014**).

En 2004 une équipe a montré la capacité du traité le cancer du poumon par l'avastin® (**Ferrara et al., 2004**).

L'Herceptin® est le deuxième modèle utilisé dans le cadre de notre recherche, il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant spécifique des récepteurs HER2, il favoriserait l'internalisation puis la dégradation de HER2 via la promotion de l'activité d'une protéine ligase d'ubiquitination au niveau extracellulaire. Par contre, il provoque au niveau intracellulaire un phénomène d'apoptose (**Klapper, 2000 ;Junttila, 2009**).

Les différentes concentrations d'herceptin® testées ont montré plusieurs changements et modifications soit sur l'intégrité structurelle de la couche germinale du métacestode d'*E. granulosus*, soit sur le tissu pulmonaire par rapport au témoin.

Pour les deux concentrations 0,1 et 1µM ont montré des effets antihydrique, le tissu pulmonaire n'a pas été altéré mais la couche laminaire est modifiée par la présence des petites

vacuoles, perte de l'aspect lamellaire, séparation et libération des lamelles ces résultats nous incitent à plus de tests *in vitro* et *in vivo*. A partir d'une concentration de 5mM, on a observé une cytotoxicité au niveau du tissu pulmonaire, Au-delà de cette concentration, le tissu pulmonaire est totalement altéré avec une destruction de la membrane germinative cela est due à l'effet cytotoxique du l'herceptin® qui induit une cytotoxicité cellulaire.

Cependant, La signalisation médiée par HER2 prévient le clivage du domaine extracellulaire de HER2 avec l'inhibition de la polymérisation par DM1, causant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire (**Verma S et al., 2012**).

Récemment, le trastuzumab a démontré une activité inhibitrice de la tyrosine kinase dans le traitement des patients atteints du cancer du sein avec une surexpression d'HER2. (**Senthilkumar et al., 2012**). Les effets associés à l'herceptin semble être similaires à ceux observés pour les médicaments du type benzimidazolés qui ont montré leur efficacité dans l'action anti hydatique particulièrement sur l'intégrité de la couche dont la perméabilité se trouve diminuée (**Debonne et al., 1999; Smego et Sebanago, 2005; Zaouche et Haouet, 2006**).

CONCLUSION

Conclusion

Conclusion

Au cours de notre étude nous avons montré pour la première fois l'effet *in vitro* des deux anticancéreux (Bevacizumab et Trastuzumab) sur la viabilité de la larve hydatique d'*échinococcus granulosus*.

L'étude histopathologique nous a permis d'observer les différents changements et les modifications sur *l'échinococcus kystique*.

L'Avastin® a montré un effet dégénératif sur la membrane laminaire de l'hydatide, mais ne présentait pas d'effet cytotoxique sur le tissu pulmonaire à des concentrations allant de 0,1 jusqu'à 30 μM .

L'herceptin® a montré une action antihydatique mais non cytotoxique sur le tissu pulmonaire à des concentrations de 0,1 et de 1 μM malgré avec leur effet cytotoxique dépendante des anticorps. A partir d'une concentration de 5 μM , l'herceptin® exerce un effet cytotoxique sur le tissu pulmonaire.

L'étude de l'effet des deux anticancéreux a indiqué la possibilité de l'utilisation des anticancéreux dans le traitement de l'*Echinococose* kystique plus particulièrement dans les polykystoses et les formes compliquées qui constituent une grande difficulté pour une ablation chirurgicale.

Les perspectives

- Pourquoi pas développé ces deux anticancéreux *in vivo* à fin découvrir est ce que il ya des effets secondaire sur la santé humain.
- Testé ces deux type de médicament sur les protoscolex.
- Testé d'autre anticancéreux potentiel.

REFERENCE
BIBLIOGRAPHIQUE

A

- **Akisu, C., Delibas, S.B., Bicmen, C., Ozkoc, S., Aksoy, U., Turgay, N.,** 2006. Comparative evaluation of western blotting in hepatic and pulmonary cystic echinococcosis. *Parasite* 13, 321–326.
- **Andrieu, I-M.** (1987) « Traitements actuels des cancers », Medsi, Paris, France, 555 pp.

B

- **Bang, Y.-J., E. Van Cutsem, et al.** (2010). "Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial." *The Lancet* **376**(9742): 687-697.
- **Beard TC, Rickard MD, Goodman HT.** Medical treatment for hydatids. *Med J Aust* 1978;i :633-635
- **Bahija Lemrhari, Hasna Baha, Soufia Azzouzi, et Soumyia Chiheb,** Kyste hydatique sous cutané isolé: à propos d'un cas et revue de la littérature, *Pan Afr Med J.* 2016; 24: 212.
- **Beggs I.** The radiological appearances of hydatid disease of the liver. *Clin Radiol* 1983;34: 555-563
- **Bekhti A, Nizet M, Capron M, Dessaint JP, Santoro F, Capron A.** Chemotherapy of human hydatid disease with mebendazole. *Acta Gastroenterol Belg* 1980;43:48-65
- **BOURDEAU P., BEUGNET F** (1993). Téniasis des carnivores domestiques, *Rec. Med. Vet.*, 169 (5/6), p: 353-368.
- **Britta Stadelmann*, Denise Aeschbacher, Cristina Huber, Markus Spiliotis, Joachim Müller, Andrew Hemphill.** (2014), Profound Activity of the Anti-cancer Drug Bortezomib against *Echinococcus multilocularis* Metacestodes Identifies the

Proteasome as a Novel Drug Target for Cestodes. Institute of Parasitology, University of Berne, Vetsuisse Faculty, Berne, Switzerland, Volume 8, e3352

- **Brunetti, E., P. Kern, et al.** (2010). "Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans." *ActaTropica***114**(1): 1-16.
- **Bryceson ADM, Cowie AGA, Macleod C, et al.** Experience with mebendazole in the treatment of inoperable hydatid disease in England. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1982;76 :510-518

C

- **C. Lottner, R. Knuechel, G. Bernhardt, H. Brunner,** Distribution and sub cellular localization of a water-soluble hematoporphyrin-platinum (II) complex in human bladder cancer cells, *Cancer Lett.* 215 (2004) 167-177.
- **Carmoi T., Farthouat P., Nicolas X., Debonne J.-M., Klotz F.** Kystes hydatiques du foie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-023-A-10, 2008.
- **Chaan S. Ng, Chuslip Charmsangavej, Wei Wei, James C.** Perfusion CT Findings in Patients With Metastatic Carcinoid Tumors Undergoing Bevacizumab and Interferon Therapy Yao *American Journal of Roentgenology.* 2011;196:569-576. 10.2214/AJR.10.4455
- **CORDERO DEL CAMPILLO M.** El parasito *Echinococcus granulosus* (Recientes aportaciones epidemiológicas y experimentales). In : XIII Congreso Internacional de Hidatidologia, Madrid, Espagne, 24-27 Avril 1985, 75-83.
- **Craig, P.S., Larrieu, E.,** (2006). "Control of cystic echinococcosis/hydatidosis". 1863–2002. *Advances in Parasitology* 61, 443–508.

D

- **Daniel J. Hicklin and Lee M. Ellis.** Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis, *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. 2005;23:1011-1027.
- **Debonne JM, Klotz F, Rey P, Coton T, Legall P, Carre D, et al.** Actualités thérapeutiques du kyste hydatique du foie. *Acta Endosc* 1999;29:453–60.
- **Di Fiore PP, Pierce JH, Fleming TP, Hazan R, Ullrich A, King CR, Schlessinger J, Aaronson SA:** Over expression of the human EGF receptor confers an EGF-dependent transformed phenotype to NIH 3T3 cells. *Cell* 1987; 51:1063– 1070.
- **Díaz, Á., C. Fernández, et al.** (2015). "The laminated layer: Recent advances and insights into Echinococcus biology and evolution." *Experimental Parasitology***158**: 23-30.

E

- **Eckert J., Deplazes P.** (2004). Biological, epidemiological, and clinical aspects of *echinococcosis, a zoonosis of increasing concern*. *ClinMicrobiol Rev*, 17, 107-35. <http://cmr.asm.org/content/17/1/107>.
- **ECKERT J., DEPLAZES P.** Biological, epidemiological, and clinical aspect of Echinococcus, a zoonosis of increasing concern. *Clinical Microbiological Review*, 2004, 17,1.
- **ECKERT J., GEMMELL M.A., MESLIN F.-X., PAWŁOWSKI Z.S.** WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. World Organisation for Animal Health and World Health Organization, Paris, 2001a.

- **EUZEBY J** (1966). Les maladies vermineuses des animaux domestiques et leurs incidences sur la pathologie humaine, Tome 2, maladies dues aux plathelminthes. P : 531-639.
- **EUZEBY J.** Les échinococcoses animales et leurs relations avec les échinococcoses de l'homme. Paris : Vigot Frères, 1971, 163p.
- **EUZEBY J.** Les échinococcoses animales et leurs relations avec les échinococcoses de l'homme. Paris : Vigot Frères, 1971, 163p.

F

- **Frider B, Larrieu E, Odriozola M.** Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *Journal of Hepatology*. 1999;30 (2):228–231.
- **Ferrara N, K.J. Hillan, H.P0 Gerber, W. Novotny,** *Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer* [archive], *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2004;3:391-400.

G

- **GEMMELL M.A., LAWSON J.R.** Epidemiology and control of hydatid disease. In: R.C.A. THOMPSON. The biology of Echinococcus and hydatid disease. Allen &Unwin, London, 1986a, 189-216.
- **Gérald UMHANG.** Surveillance et épidémiologie moléculaire d'Echinococcus multilocularis et d'Echinococcus granulosus sensu lato. Paris, Université Paris Est, ANNEE 2017, 153P.
- **Gesy, K., Hill, J.E., Schwantje, H., Liccioli, S., Jenkins, E.J.,** (2013). “Establishment of a Europeantype strain of Echinococcus multilocularis in Canadian wildlife”. *Parasitology* (in press).

H

- **H. Huang, L. Zhu, B.R. Reid, G.P. Drobny, P.B. Hopkins**, Solution structure of a cisplatin-induced DNA interstrand cross-link, *Sciences (New York)* 270 (1995) 1842-1845.
- **Houin R, Flisser A, Liance M.** (1994). “Cestodoses larvaires. EMC Maladies infectieuses”. 8-511-A10, 22p.
- **Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A:** Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7159–7163.

I

- **Ito A, Wandra T, Sato M O, Mamuti W, Xia N, Sako Y et al.** (2006). “Towards the international collaboration for detection, surveillance and control of taeniasis/cysticercosis and echinococcosis in Asia and the Pacific”. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 37: 82-90.

J

- **Jiang, W., Liu, N., Zhang, G., Renqing, P., Xie, F., Li, T., Wang, Z., Wang, X.,** (2012). “Specific detection of *Echinococcus* spp. from the Tibetan fox (*Vulpes ferrilata*) and the red fox (*V. vulpes*) using copro-DNA PCR analysis”. *Parasitol. Res.* 111, 1531–1539.
- **Jiang, W., Liu, N., Zhang, G., Renqing, P., Xie, F., Li, T., Wang, Z., Wang, X.,** (2012). “Specific detection of *Echinococcus* spp. from the Tibetan fox (*Vulpes ferrilata*) and the red fox (*V. vulpes*) using copro-DNA PCR analysis”. *Parasitol. Res.* 111, 1531–1539.
- **Junttila TT.** Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer cell.* 2009, Vol. 15 (5), pp. 429-440.

K

- **Klapper LN.** Tumor-inhibitory antibodies to HER-2/ErbB-2 may act by recruiting c-Cbl and enhancing ubiquitination of HER-2. *Cancer research (Chicago, Ill.)* . 2000, Vol. 60 (13), pp. 3384-3388.

L

- **LARBAOUI D., ALLOULA R., OSIISKAYA L.V., YUOSIISKII I. and BENELMOUFFOK M** (1980). Hydatidosis in Algiers .*Meditiskinaya Parasitologie Bolezni*, 49, 21-28.
- **LAUSIER P.** Echinococcose à *Echinococcus granulosus* en France : rappels épidémiologiques. Enquête dans un foyer des Hautes-Alpes. Th : Med. Vet. : Lyon : 1987 ; 047. 131p.

M

- **MAC MANUS D.P.** Echinococcus. *Lancet*, 2003, 362, 1265-304.
- **MATOFF K.** Rôle des poils, du museau et des pattes des Chiens porteurs d'Echinocoques dans l'épidémiologie des Echinococcoses. *VeterinärMedizinischeNachrichten*, 1965, 2, 22.
- **Médecine Tropicale** • 2004 • 69 • 3 www.revue-medecin-tropicale.com/311-311
- **Moro, P., &Schantz, P. M.** (2009). Echinococcosis: areview. *International Journal of Infectious Diseases*, 13 , 125-133.
- **Morris DL, Dykes PW, Dickson B, Marriner SE, Bogan JA, Burrows FGO.** Albendazole in hydatid disease. *Br Med J* 1983;286: 103-104
- **Morris DL, Skene-Smith H, Haynes A, Burrows FGO.** Abdominal hydatid disease: computed tomographic and ultrasound changes during albendazole therapy. *Clin Radio!* 1984;35:297-300

- **MORSETH D.J.** Ultrastructure of developing taeniid embryophores and associated structures. *Experimental Parasitology*, 1965, 16, 207-216.

O

- **O. Aronov, AT. Horowitz, A Gabizon, D. Gibson,** Folate-targeted PEG as a potential carrier for carboplatin analogs. Synthesis and in vitro studies, *Bioconjug. Chem.* 14 (2003) 563-574.
- **O. Aronov, AT. Horowitz, A Gabizon, M.A Fuertes, IM. Perez, D. Gibson,** Nuclear localization signal-targeted poly (ethylene glycol) conjugates as potential carriers and nuclear localizing agents for carboplatin analogues, *Bioconjug. Chem.* 15 (2004) 814-823.
- **OMS,** 27th World caongress of echinococcosis (2017). Actions de l'Organisation Mondiale de la santé. *Santé Mag* . 65,22-28.
- **Ould Ahmed Salem · F. Schneegans · J.Y. Chollet.** *Étude des aspects lésionnels de l'échinococcose hydatique chez l'Homme en Mauritanie : fertilité, histologie des kystes hydatiques et viabilité des protoscolex.* Société de pathologie exotique et Springer-Verlag, France 2010. s13149-010-0099-z.

P

- **PETAVY A.F., DEBLOCK S., WALBAUM S,** (1990), Epidémiologie et prévention des échinococcoses en France. *Rev. Prat. (Paris)* 40, (3) p: 191-197.
- **PAN, W., Chen, Y., Han, X., Wang, Y., liu, H., Jiang, Y., et al.** (2014). Trascriptome profiles of the protoscolecex Of *Echinococcus granulosus* reveal that excretory-secretory products are essential to metabolic adaptation. *PLoS Negl t rops Dis.* 8 doi: 10.1371/journal.pntd.0003392.

R

- **Rousset J.J.** – les maladies parasitaires. Masson édition, 1995, 90-93 pp.

S

- **Saimot AG, Cremieux AC, Hay JM**, et al. Albendazole as a potential treatment for human hydatidosis. *Lancet* 1983;2:652- 656
- **Santos, G.B., Soares, M.C.P., de F. Brito, E.M., Rodrigues, A.L., Siqueira, N.G., Gomes- Gouvea, M.S., Alves, M.M., Carneiro, L.A., Malheiros, A.P., Povia, M.M., Zaha, A., Haag, K.L.**, (2012). “Mitochondrial and nuclear sequence polymorphisms reveal geographic structuring in Amazonian populations of *Echinococcus vogeli* (Cestoda: Taeniidae)”. *Int. J. Parasitol.* 42, 1115–1118.
- **Sarup JC.** Characterization of an anti-p185HER2 monoclonal antibody that stimulates receptor function and inhibits tumor cell growth. *Growth regulation.* 1991, Vol. 1 (2), pp. 72-82.
- **SCHANTZ P. M., CHAI J., CRAIG P.S., ECKERT J., JENKINS D.J., MACPHERSON C. N. L, and A. THAKUR.** (1995). Epidemiology and control of hydatid disease, p. 233-331. In R. C. A. Thompson and A. J. Lymbery (ed.), *Echinococcus and hydatid disease.* CAB International, Wallingford, United Kingdom.
- **Smego RA, Sebanago P.** Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. *Int J Infect Dis* 2005;9:69–76.
- **Soares, M.C.P., dos Santos Rodrigues, A.L., Moreira Silva, C.A., de Figueiredo Brito, E.M., Gomes-Gouvea, M.S., dos Santos Correa, I.R., Pinho, J.R.R., Malheiros, A.P., Nunes, H.M., Povia, M.M.**, (2013). Anatomico-clinical and molecular description of liver neotropical echinococcosis caused by *Echinococcus oligarthrus* in human host. *Acta Trop.* 125, 110–114.
- **Stewart MW.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014 ; 7 : 167-80

T

- **THOMPSON R.C.A., LYMBERY A.J.** Echinococcus and Hydatid Disease. CAB International, 1995, Wallingford, Oxon (UK), 477 p.
- **TOMA B., BENET J.J., DUFOUR B., ELOIT M., MOUTOU F., SANAA M.** Glossaire d'épidémiologie animale. Maisons-Alfort : Le point vétérinaire, 1991, 365 p
- **Tsai IJ, Zarowiecki M, Holroyd N, Garcarrubio A, Sanchez-Flores A, et al.** (2013) The genomes of four tapeworm species reveal adaptations to parasitism. *Nature* 496: 57–63. doi:10.1038/nature12031.
- **Tubiana, M.** (2003) «Le cancer », 5e éd., Presses Universitaires de France, Paris, France, 128 pp.

V

- **Valentin T, Bonnet D, Guimbaud R.** Thérapeutiques ciblées « pour les nuls » : modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF. *Hepato Gastro* 2011 ; 18 : S4-S17. doi : 10.1684/hpg.2011.0571
- **VARCASIA A.** L'Echinococcosi Cistica in Sardegna. Th. D: Produzione e sicurezza degli alimenti di origine animale: Sassari, 2007.
- **Verma S, Miles D, Gianni L, et al.** Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012 ; Oct 1. [Epub ahead of print].

W

- **Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Shibuya M, Heldin CH.** Differential signal transduction properties of KDR and Flt-1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1994; 269: 26988-95.
- **Wenbao Zhang, Jun Li and Donald P. McManus** *Clin. Microbiol. Rev.* 2003, 16(1):18. DOI: 10.1128/CMR.16.1.18-36.2003.

X

- **Xiao, N., Qiu, J., Nakao, M., Li, T., Yang, W., Chen, X., Schantz, P.M., Craig, P.S., Ito, A.,** (2005). “Echinococcusshiquicus n. sp., a taeniidcestode from Tibetan fox and plateau pika in China”. *Int. J. Parasitol.* 35, 693–701.

Y

- **Yang Y. R., Ellis M. , Sun T., Li J., Liu X., Vuitton DA., Bartholomot B., Giraudoux P., Craig P.S., Boufana B., Wang Y., Feng X., Wen H., Ito A., McManus DP.** (2006). “Unique family clustering of human echinococcosis cases in a chinese community”. *Am J Trop Med Hyg.* 74 (3): 487-494.

Z

- **Zaouche A, Haouet K.** Traitement chirurgical des kystes hydatiques du foie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-775, 2006 : 17 p.
- **Zeghir-Bouteldja, R.** *Étude des effets du monoxyde d’azote in vivo, in vitro et in situ au cours des localisations fréquentes et rares de l’hydatidose: Apport de l’analyse protéomique du liquide hydatique.* Présentée en vue de l’obtention du diplôme de DOCTORAT, Alger bab ezzouar, université houari boumediene, 2018, 114.
- **Zeghir-Bouteldja, R., M. Amri, et al.** (2012). Comparative study of nitric oxide (NO) production during human hydatidosis: Relationship with cystic fluid fertility.
- **Zeghir-Bouteldja, R., A. Polomé, S Bousbta, chafia Touil-Boukoffa.** Comparative protéomz profiling of hydatid fluid from Algerian patients reveals cyst location-related Variation in *Echinococcus granulosus*. *Acta tropica*, 171 (2017), 199-206.

ANNEXES

Annexes

➤ **Préparation les solutions d'Anticancéreux**

Avastin® 400 mg/ 16 ml

1 mol —————> 149196 g

X mol —————> 400 mg

Le nombre de mol d'avastin® X_1 $2,68 \cdot 10^{-6}$ g

$X_1 = 2,68 \cdot 10^{-6}$ g —————> 16 ml

X_2 —————> 1000 ml

Notre concentration est $X_2 = 0,1675$ mM

$$C_i V_i = C_f V_f$$

V_i d'avastin® 29,8 μ l

- Le volume du glycérol
500 μ l - 29,8 = 470,2 μ l

- Calcule de différents volumes

Tableau 4 : calcule les volumes des deux solutions DMEM et Avastin® à différents concentrations.

	Volume de DMEM pour chaque concentration en μ l					
Témoin	[0,1]	[1]	[5]	[10]	[20]	[30]
Glycérol +	399,2	392	360	320	240	160
DMEM +	Volume d'Avastin® + glycérol en μ l					
Kyste	0,8	8	40	80	160	240

Annexes

Herceptin® 600mg/5ml

600 mg → 5ml

150 mg → V

V= 1,25 ml

1 mol → 145531 g

X₃ mol → 150 mg

Le nombre de mol d'herceptin® X₃..... 10⁻⁶ g

X₁= 10⁻⁶ g..... → 1,25 ml

X₂ → 1000 ml

Notre concentration estX₄=0,8 mM

$$C_i V_i = C_f V_f$$

V_i d'herceptin®6,25 µl

➤ Le volume du glycérol
500µl -6,25 = 493,75 µl

➤ Calcule de différents volumes

Tableau 5 : calcule les volumes des deux solutions DMEM et Herceptin® à différents concentrations.

	Volume de DMEM pour chaque concentration en µl					
	[0,1]	[1]	[5]	[10]	[20]	[30]
Témoin						
Glycérol +	149,7	147	135	120	90	60
DMEM +	Volume d'Herceptin® + glycérol en µl					
Kyste	0,3	3	15	30	60	90

Annexes

- Les principales étapes de coloration à l'hémalun-Eosine (HE)

Tableau 6 : les différents étapes de coloration à l'hémalun-Eosine (HE)

Etapes			Milieu	Durée
1	Etapes de Préparation à la Coloration	Déparaffinage	Xylène	15 minutes
2			Xylène	15 minutes
3		Hydratation	Alcool à 100°	3 minutes
4			Alcool à 90°	3 minutes
5			Alcool à 70°	3 minutes
6	Etape de coloration Proprement dit	coloration	Hématoxyline	50 secondes
7			Eau courante	passage
8			Eosine	1min, 40sec
9			Eau courante	passage
10	Etape de préparation Au montage	Déshydratation	Alcool à 90°	1 min
11			Alcool à 100°	1 min
12		Eclaircissement	xylène	1 min

GLOSSAIRE

Glossaire

Apoptose : (ou **mort cellulaire programmée**) est le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire, qui est physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes multicellulaires. Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire

Endémique : Une maladie endémique, ou une endémie, qualifie une maladie constamment présente dans une population donnée, souvent inféodée à une origine géographique précise, par opposition à une pandémie qui n'est pas une maladie sporadique. Le terme correspondant chez les animaux est enzootie et épizootie pour les plantes.

Isotypes : Le terme isotype permet de désigner une particularité qui est commune à tous les spécimens d'une même espèce. L'isotype désigne des immunoglobulines, c'est-à-dire des protéines appartenant au système immunitaire. Il les distribue en plusieurs types et sous-types. L'isotype permet d'effectuer des tests biologiques fiables, puisque tous les membres de l'espèce y répondent de la même façon. L'isotype présente une chaîne d'acides aminés, toujours dans le même ordre, qui agissent en tant qu'anticorps.

La nécrose : la nécrose correspond à la mort anormale et non programmée d'une cellule ou d'un tissu. Elle s'oppose donc à l'apoptose et caractérise un état pathologique : infection bactérienne ou fongique, venin, ischémie, etc. Dans certains cas, elle se répand tellement qu'elle finit par en être mortelle (exemple de la septicémie ou de la gangrène).

Le système ubiquitine/protéasome : joue un rôle majeur dans la protéolyse intracellulaire. De nombreux composants de ce système sont des complexes protéiques dont l'architecture multimérique et modulaire permet l'intégration fonctionnelle de plusieurs activités enzymatiques dans une même structure (protéasome) ou le partage d'un même module fonctionnel par plusieurs protéines (enzymes d'ubiquitylation).

Médicament cytostatique : Les médicaments cytostatiques peuvent être actifs à des doses non toxiques. Leur activité n'aboutit souvent pas à une réduction tumorale mais à un retard de croissance tumorale et peuvent avoir un effet synergique avec les produits cytotoxiques.

Médicament cytotoxique : Les médicaments cytotoxiques ont un index thérapeutique étroit et leurs effets indésirables sont le plus souvent la conséquence directe de leurs effets sur les cellules non tumorales, car les altérations cellulaires qu'ils induisent ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses. Les tissus atteints préférentiellement sont ceux dont les cellules ont

Glossaire

un potentiel prolifératif élevé, tels que la moelle osseuse (en induisant anémie, thrombopénie, leucopénie, pancytopenie) ou la muqueuse digestive (en induisant mucite, stomatite, diarrhée). Ces toxicités sont souvent dose-limitantes et peuvent être à l'origine de complications sévères. Les médicaments anticancéreux induisent également à différents degrés des vomissements, une alopecie, une infertilité ainsi que divers effets indésirables spécifiques à une classe ou à une molécule particulière.

Protéasomes : sont des complexes enzymatiques multiprotéiques que l'on retrouve chez les eucaryotes, les archées ainsi que chez quelques bactéries de l'ordre Actinomycetales. Dans les cellules eucaryotes il se trouve dans le cytosol et est associé au réticulum endoplasmique¹. Leur fonction principale est de dégrader les protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes de manière ciblée. Cette dégradation se fait par protéolyse, une réaction chimique qui coupe les liaisons peptidiques et qui est effectuée par des enzymes appelées protéases.

Zoonose : Les zoonoses sont des infections ou des maladies, transmissibles directement ou indirectement, des animaux vertébrés aux humains, et inversement.

Résumé

L'hydatidose est une parasitose endémique en Algérie. Elle est caractérisée par sa persistance au niveau de l'hôte intermédiaire entraînant l'infection chronique. Le traitement par les deux anticancéreux a montré la distorsion structurelle de la couche laminaire du métacestode d'*E. granulosus*. Notre travail a pour objectif de tester l'effet in vitro de deux type d'anticancéreux Avastin® et herceptin® à déférents concentrations. Nos résultats L'étude histopathologique ont montré un effet dégénératif sur l'intégrité des membranes hydatique à des concentrations de 0,1 jusqu'à 30µM d'Avastin® et de 0,1 à 1µM d'herceptin®. L'effet cytotoxique sur le tissu pulmonaire a été observé à partir d'une concentration 5µM d'Herceptin®. Ces deux anticancéreux ont montré une activité antihydatique suggérant leur efficacité dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le traitement des échinococcoses compliquées en prenant en considération les doses et les effets secondaires de ces médicaments.

Mots clefs: L'hydatidose, *E.granulosus*, Avastin®, Herceptin®, kyste hydatique, Anticancéreux.

Abstract

Hydatidosis is an endemic parasitosis in Algeria. It is characterized by persistence in the intermediate host causing chronic infection. Treatment with both anticancer agents showed the structural distortion of the laminar layer of *E. granulosus*. Our work aims to test the in vitro effect of two types of anticancer drugs Avastin® and Herceptin® at different concentrations. Our results The histopathological study showed a degenerative effect on the integrity of hydatid membranes at concentrations of 0.1 up to 30 µM Avastin® and 0.1 to 1µM herceptin®. The cytotoxic effect on lung tissue was observed from a concentration of 5 µM Herceptin®. Both anti-cancer agents showed antihydatatic activity suggesting their effectiveness in the development of new therapeutic strategies in the treatment of complicated echinococcosis by taking consider the doses and side effects of these drugs.

Keywords: Hydatidosis, *E.granulosus*, Avastin®, Herceptin®, hydatid cyst, anti-cancer.

ملخص

داء العداري هو مرض طفيلي منتشر في الجزائر. يتميز استمراره على مستوى المضيف مسببا العدوى المزمنة. أظهر العلاج باستخدام العاملين المضادين للسرطان التشوه الهيكلي للطبقة الغشائية ليرقات الدودة الشريطية. الهدف من عملنا اختبار التأثير المختبري لنوعين من الأدوية المضادة للسرطان أفاستان و أرسبتان بتركيزات مختلفة. أظهرت نتائجنا للدراسة النسيجية تأثير التنكسية على سلامة الأغشية العدارية بتركيزات من 0.1 يصل إلى 30 ميكرومولار من نوع أفاستان. ومن 0.1 إلى 1 ميكرومولار من نوع أرسبتان. وقد لوحظ تأثير السام للخلايا في الأنسجة الرئوية ابتداء من تركيز 5 ميكرومولار من نوع أرسبتان. أظهر هذين المضادين للسرطان نشاط ضد العداري مما يشير فعاليتها في تطوير استراتيجيات علاجية جديدة في علاج مرض المشوكات معقدة والخذ بعين الاعتبار الجرعات والآثار الجانبية لهذه الأدوية

الكلمات المفتاحية: يرقات الدودة الشريطية، أفاستان، داء العداري، أرسبتان، الأنسجة الرئوية