République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Docteur Yhia Fares



Faculté de sciences

Département science de la nature et de la vie

Pour l'obtention du diplôme de Master

Filière : Biologie et pathologie cellulaire

Thème

Etude épidémiologique sur cancer du sein et application d'une bio crème avec activité anti cancéreuse

Présenté par

Belhadj chaima

Bachene Fatma Zohra

Membres de jury

Otmanine Khaled	MAA	Université de Chlef	Encadreur
Aines Mahfoud	MCB	Université de Médéa	Co encadreur
Abes Rachida	MCA	Université de Médéa	Présidente
Hammoudi Mounir	MCB	Université de K. M	Examinateur 1
Slama Nada	Doctorante	Université de Médéa	Examinatrice 2
Bekri Razika	Médcin hématologue	Médéa	invité

2020/2021

Remerciement

*Tout d'abord louange à **Allah**, sans sa miséricorde ce travail n'aura pas aboutit.*

*A notre promoteur, Monsieur **OTMANINE Khaled** , pour l'aide et les orientations qu'il n'a pas manqué de nous prodiguer lors de la réalisation de ce travail et de nous avoir éclairé par ses compétences scientifique et professionnelle. J'ai pu constater la grande place que vous occupez au sein du Département de Biologie et la grande quantité de travail que vous faites.*

Aux membres de Jury, de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger notre mémoire de Master veillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et mes vifs remerciements.

*Un grand remerciement au Monsieur **BOUDEROUA HAKIM,** Chef de Service d'oncologie d'**EPH BenYoucef Benkhada** de **Berroughia**, qui nous a permis d'effectuer notre stage au sein de son service. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois.*

*A tout le Personnel médical et paramédical du service d'oncologie medicale . Je vous remercie **Jihad ,Narimen,Farida,khadija, Rokaia** vivement de l'accueil chaleureux, et de l'aide précieuse que vous m'avez réservé à chaque foi.*

Nous remercions aussi toutes les femmes atteintes de cancer du sein Ce travail n'est pas uniquement l'aboutissement d'études scientifiques, mais aussi le miroir de vos combats incessants contre la maladie, veil lez trouvez ici mes plus grands respects .

Sans oublier tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

Je dédie cette mémoire ... 

A ALLAH

Le très Haut, le très Grand, L'Omniscient, , Le très Misércordieux Qui m'a comblé de ces bienfaits Qui m'a béni Je dois à ALLAH ce que je suis devenue.

A mes chers parents ma mère et mon père

Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

A ma chère jumelle CHOUROUK

Tu es toujours vivante dans nos cœurs et nos esprits je peux seulement dire que je n'ai rien souhaité que tu étais avec moi dans ce jour pour partager cette réussite et cet honneur avec moi. que Dieu ta garde dans son vaste paradis.

A Mes très chères sœurs CHAHRAZED ET ASSIL.

A mon merveilleux Frère MOHAMMED .

A toute la famille BELHADJ. surtout le grand père ABDELKADER et de prêt ou de loin.

A touts mes amis et camarades specialement MAYA au souvenir des moments qu'on a passé ensemble. Vous m'avez offert ce qu'il y'a de plus cher: l'amitié. Que notre amitié durera pour toujours.

A ma chere binôme FATMA ZOHRA pour son amitié et sa patience.

Et a tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

Belhadj chaima

Je dédie cette mémoire a …

ALLAH *le très Haut, le très Grand,le tout Puissant, Le très Miséricordieux Qui m'a comblé de ces bienfaits Qui m'a guidé dans le bon chemin , Je dois à ALLAH ce que je suis devenue .*

A Mon Cher Père *nulle expression ne peut traduire le noble sentiment que j'ai à ton égard,Pour l'amour que tu m'as toujours porté, pour ton soutien moral et matériel que tu as consentis en ma faveur, je te dédie ce travail en témoignage de ma grande reconnaissance et mon grand amour.*

A Ma Chère Mère *les mots me manquent pour exprimer toute ma reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour mon bonheur et ma réussite. Que Dieu te protège et t'accorde le bonheur, la santé et la longue vie. Pour ton grand amour, ta tendresse et tes longues prières qui m'on été le meilleur gage de réussite, je t'offre ce travail.*

A Mes Chères sœur Amel et Rahik *a qui, je porte le plus grand amour pour la collaboration et l'aide qu'ils n'ont cessé de m'apporter. Que dieu vous protège et vous offre tout le bonheur que vous méritez pour votre avenir.*

A mes frères Mohamed Amin et Belkacem *vous êtes les plus chère dans ma vie et j'espère que Dieu vous protège et guide vos pas vers le succès, je vous aime tellement.*

A ma belle-sœur Yasmine *a tout ma famille et mes proches, qui n'ont pas arrêté de me pousser et de me soutenir.*

A mon fiancé ***Hichem*** *et ma belle famille.*

A mes chères amies et sœurs ***Nacera , Hiba , Linda , Yousra et Imane*** *au souvenir des moments qu'on a passé ensemble.Vous m'avez offert ce qu'il y'a de plus cher : l'amitié. Que notre amitié durera pour toujours.*

A ma nièce ***Sarah*** *et mon neveu* ***Bilel .***

A la fin, je dédie très chaleureusement ce travail à Ma binôme ***Belhadj Chaima.***

Bachene Fatma zohra

Résume

Notre travail concerne une série rétrospective de 61 cas de cancer du sein hospitalisés au service d'oncologie Youssef Benkhada au Berrgouhia sur une période du 03 Mars 2021 au 2 Juin 2021. Le but de notre étude est d'élucider les particularités épidémiologiques et cliniques du cancer du sein chez la femme. L'âge moyen de nos patientes était de 54 ans. On a noté une diminution du risque lié aux facteurs hormonaux, la majorité des patientes avait une ménarche après 12ans, une première grossesse précoce, une parité élevée, et une ménopause précoce. Néanmoins, l'allaitement prolongé a été rapporté seulement chez 9.52 %, la prise de la pilule constituait 72.97 %. Les antécédents familiaux de cancer ont été rapportés chez 36,06%. Au plan clinique, l'atteinte élective du sein gauche (52%) et du quadrant supèro-externe (68,85%). L'étude histologique montrait que la majorité des tumeurs était des carcinomes canalaires infiltrants (69%) avec un grade histopronostique SBR souvent élevé (II et III :70%), la présence d'emboles vasculaires dans 27.08%. Les cancers étaient prédominants en T2 :(67.21%), Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 59 % cas. La chirurgie radicale était la plus pratiquée dans 6,85 %.Ces résultats pourraient s'expliquer par le diagnostic tardif.

Le présent travail avait pour objectif aussi de déterminer le pouvoir antioxydant realiser par un test de DPPH après l'extraction de quelques ingrédients et la mise en évidence de la propriété anti-inflammatoire de notre crème qui renforce le pouvoir anti-cancer.

الملخص

يتعلق عملنا بدراسة سلسة رجعية تتكون من 61 حالة من حالات سرطان الثدي تتواجد بمستشفى بنيوسف بنخدة بالبرواقيه حيث دامت مدة تربصنا من 03 مارس 2021 الى 2 جوان 2021 كان الهدف من دراستنا توضيح سرطان الثدي على المستوى التشخيصي عند المراة

بلغ متوسط عمر مريضاتنا 54 سنة . و لاحظنا انخفاض الخطر الناتج عن العوامل الهرمونية .كما لاحظنا ارتفاع سن البلوغ الى اكثر من 12 سنة لدى أغلبية النساء وكذا الولادة المبكرة مع ارتفاع عدد الولادات ،غير أن نسبة الرضاعة لفترة طويلة لا تتجاوز 9.52% ، كذلك استعمال حبوب منع الحمل لوحظ عند 72.97% . بالنسبة للجانب الوراثي 36.06 % من المريضات لهم تاريخ عائلي مع سرطان الثدي. مع إصابة الثدي الايسر (52٪) والمربع العلوي الخارجي في أغلب الحالات (68.85٪). أظهرت الدراسة النسيجية أن غالبية الأورام كانت في قنوات الثدي الموضعي. (69٪) مع ان مستقبلات الهرمونات كانت موجبة في 59٪ من الحالات. وجود الصمات الوعائية في 27.08 ٪ و كانت الجراحة الجذرية هيالأكثر إجراءً بنسبة 6.85٪. ويمكن تفسير هذه النتائج بالتشخيص المتأخر.

يهدف العمل الحالي أيضًا بعد استخلاص بعض المكونات الى إثبات الخاصية المضادة للأكسدة التي حققها اختبار DPPH. و كذا تم إثبات الخاصية المضادة للالتهابات ، والتي تعزز القوة المضادة للسرطان بدورها.

Abstract

Our work concerns a retrospective series of 61 cases of breast cancer hospitalized in the oncology department Benyoussef Benkhada in Berroughia over a period from 03 MARCH 2021 to 2 JUNE 2021.

The aim of our study is to elucidate the epidemiological and clinical particularities of the breast cancer in women. The average age of our patients was 54 years old. There was a decrease in risk related to hormonal factors, the majority of patients had menarche after 12 years, an early first pregnancy, high parity, and early menopause. However, prolonged breastfeeding was reported only in 9.52%, taking the pill constituted 59.45%. A family history of cancer was reported in 6.7%. Clinically, elective involvement of the left breast (52%) and the super-external quadrant (68.85%). The histological study showed that the majority of tumors were invasive ductal carcinomas (69%) with an often high SBR histopronostic grade (II and III: 70%), the presence of vascular emboli in 27.08%. Cancers were predominant in T2: (67.21%), Hormone receptors were positive in 59% of cases. Radical surgery was the most performed in 6.85%. These results could be explained by the late diagnosis.

The present work also aimed to determine the antioxidant power achieved by a DPPH test after the extraction of a few ingredients and the demonstration of the anti-inflammatory property of our cream, which strengthens the anti-cancer power.

Liste d'abréviation

FSH: Follicle stimulating Hormone.

LH : hormone lutéinisante.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis .

RH : Récepteur hormonaux.

HER2: Human Epidermal Receptor 2.

Ki67: Kiel67.

RE : Récepteur à oestrogène.

RP : Récepteur à progestérone.

CA 15-3 : Cancer Antigen 15-3.

SBR : Scarff- Bloom et Richardson.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

BI-RADS: Breast imaging reporting and data system.

ACR: American college of Radiology.

5-FU : 5-Fluorouracile

BRCA: Brest Cancer.

CCIS: Cancer canalaire in- situ.

CLIS : Cancer lobulaire in- situ.

CLI :Carcinome lobulaire infiltrant

EGFR : Récepteur du facteur épidermique.

FGF : fibroblaste growth factor

PAM : Plaque aréolo- mamelonnaire.

QIE : Quadrant inféro- externe.

QII : Quadrant inféro- interne.

QSE : Quadrant supéro- externe.

QSI : Quadrant supéro- interne.

TDM : Tomodensitométrie.

TN: triple négative

TG: trygliciride**s**

HCN: cyanure d'hydrogène

CLA: acide linolénique conjuguée

Table des matières

Introduction

I-1 Les feuilles d'olivier 5

I-1-1 Origine et expansion de l'olivier 5

I-1-2 Répartition géographiques de l`oléiculture dans le monde 6

I-1-3 Répartition géographiques de l`oléiculture dans l'Algérie 6

I-1-4 Description générale de l'olivier 7

I-1-5 Classification botanique de l'olivier 7

I-1-6 Description des feuilles d'olivier 8

1-1-7 La composition chimique des feuilles d'oliviers 8

I-1-8 Les composés bioactifs 10

I-2 Gingembre 11

I-2-1 Caractéristiques botaniques 11

I-2-2 Classification de gingembre 12

I-2-3 Compositions chimiques et molécules bioactives 12

I-2-4 Composition nutritionnelle de gingembre 13

I-2-5 Plantation et récolte 14

I-3 Noyau d'abricot 15

I-3-1 Histoire et origine 15

I-3-2 Description de l'Abricotier 15

I-3-3 Noyau 16

I-3-4 L'amande 16

I-3-5 Classification botanique 17

I-3-6 Composition chimique du noyau 17

I-4 L'argile 18

I-4-1 Origine 18

I-4-2 Structure des argiles 19

I-4-3 Les différents types d'argiles 20

I-4-4 Récolte 21
I-5 Ghee de Chèvre 22
I-5-1 Composition de lait de chèvre et de graisse 23
I-5-2 Ghee de chèvre 24
II-1 Propriétés biologiques et pharmacologiques des feuilles d`olivier 27
II-2 Propriétés biologiques et pharmacologiques de gingembre 31
II-3 Propriétés biologiques et pharmacologiques de noyau d'abricot 34
II-4 Propriétés biologiques et pharmacologiques du ghee de chèvre 35
II-5 Propriétés biologiques et pharmacologiques de l'argile 36
III-1 Anatomie du sein (Pierre kamina. 2011) 40
III-1-1 Anatomie descriptive 40
III-1-2 Configuration externe (Dr Alain Thille., 2016) 43
III-1-3 Configuration Interne (Dr Alain Thille., 2016) 44
III-2 Histologie 45
III-3 Physiologie du sein 47
III-4 Physiopathologie 48
III-4-1 Définition du cancer du sein 48
III-4-2 Les différentes étapes de la cancérogénèse 48
III-4-3 Propriétés cellules cancéreuses (Dr Fernando Bazan) 49
III-5 Pathologie de la glande mammaire 52
III-6 Epidémiologie 55
MATERIEL ET METHODES 58
Présentation de l'échantillon d'étude 58
Résultats et discussions 59
IV-1 Les facteurs de risques 59
IV-1-1 Age 59
IV-1-2 Ménarchie précoce 61
IV-1-3 Ménopause tardive 62

IV-1-4 Etat maritale....63
IV-1-5 Grossesse....64
IV-1-6 Age de la 1ère grossesse....66
IV-1-8 Contraceptifs oraux....67
IV-1-9 Maladies chroniques....69
IV-1-10 Antécédents familiaux....71
IV-2 Aspects cliniques....72
IV-2-1 Circonstances de découverte....72
IV-2-2 Motif de consultation....73
IV-2-3 Répartition des cancers du sein selon le côté atteint....73
IV-2-4 Répartition selon la localisation du nodule....74
IV-2-5 Répartition selon la taille tumorale....77
IV-2-6 Atteinte ganglionnaire Clinique....78
IV-3 Aspects para cliniques....80
IV-3-1 Mammographie....80
IV-3-2 Classification ACR....81
IV-3-3 IRM mammaire....81
IV-4 Aspects anatomopathologiques....82
IV-4-1 La cytologie....82
IV-4-2 Type histologique de la tumeur....83
IV-5 Bilan d'extension....84
IV-5-1 Imagerie....84
IV-5-2 Biologie : Dosage des marqueurs tumoraux....88
IV-6 Résultats de l'étude anatomopathologique des pièces opératoires....89
IV-6-1 Grade histopronostique de SBR....89
IV-6-2 Emboles vasculaire néoplasiques....91
IV-7 Immunohistochimie....91
IV-7-1 Etude des récepteurs hormonaux....91

IV-7-2 L'expression de l'HER2 92
IV-7-3 Le Ki67 93
IV-8 Traitement 95
IV-9 Extraction solide-liquide (Macération) 104
IV-9-1 Extraction des feuilles d'olivier 104
IV-9-2 l'extraction de gingembre 107
IV-9-3 Extraction d'huiles essentielle des noyaux d'abricot 109
IV-9-4 Activité antioxydant 110
Test DPPH 110
IV-9-5 Méthode chromatographique et spectroscopique de séparation et d'identification 117
IV-10-1 Formulation de la crème 122
IV-10-2 Étude du potentiel anti-inflammatoire de notre crème 124
IV-10-3 Mesure de PH 128
Conclusion 130

Liste de figures

N°	Titre	Page
I-1	Distribution potentielle d'olive en zone de méditerranée	**5**
I-2	Localisations des principales variétés d'olives en Algérie	**7**
I-3	Feuilles d'olivier.	**8**
I-4	Différentes parties d'une feuille.	**8**
I-5	Gingembres.	**12**
I-6	Les composants bioactifs de gingembre.	**13**
I-7	L'abricotier.	**15**
I-8	Noyau d'abricotier.	**16**
I-9	Amande d'abricotier.	**16**
I-10	Structure chimique de laetrile et d'amygladine.	**18**
I-11	L'argile	**18**
I-12	Processus de formation de l'argile.	**19**
I-13	Schéma d'une couche octaédrique et d'une autre tétraédrique d'argile	**20**
I-14	Graisse de chèvre.	**22**
I-15	L'acide linoléique conjugué.	**22**
I-16	L'acide butyrique.	**22**
II-1	L'effet protecteur des polyphénols de l'huile d'olive contre les radicaux libres	**29**
III-1	Anatomie de surface du sein	**41**
III-2	Angle pariéto-mamelonnaire	**42**
III-3	Division mamelonaire habituelle en quadrant	**42**
III-4	Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique	**43**
III-5	Configuration interne du sein et aspect fonctionnel	**45**
III-6	Les étapes de la carcinogenèse	**50**
III-7	Principales étapes de la formation de métastase	**51**
III-8	Etapes de formation d'un carcinome non infiltrant (in situ)	**53**
III-9	Possibles localisations de cancer du sein	**53**
III-10	Aspect histologique d'un carcinome lobulaire infiltrant	**55**
III-11	Répartition du cancer de sein dans le monde.	**56**
II-4	Ganglions lymphatiques du sein	**78**
V-2	Principaux sites métastatiques du cancer du sein	**85**
V-3	Cibles actuelles et émergentes pour la gestion des métastases osseuses	**87**

VI-5	Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis.	**89**
VIII-1	Tumerctomie	**94**
VIII-2	Mastectomie	**94**
VIII-4	Radiothérapie externe du sein gauche par accélérateur linéaire chez une patiente cancéreuse	**96**
VIII-5	Irradiation partielle du sein par curiethérapie	**97**
VIII-6	Les médicaments de chimiothérapie.	**98**
VIII-7	Goséréline	**100**
IX-1	La poudre des feuilles d'olivier après le broyage	**103**
IX-2	La poudre des feuilles d'olivier dans le mélange (eau éthanol)	**104**
IX-3	La masse sous agitation	**104**
IX-4	La masse pendant la filtration	**104**
IX-5	Après la filtration de la masse	**105**
IX-6	Rota vapeur	**105**
IX-7	La poudre de gingembre et le solvant éther	**106**
IX-8	La masse après 7 jours	**107**
IX-9	Les noyaux après l'extraction	**107**
IX-10	Huile essentielle des noyaux d'abricot	**108**
VI-11	Les étapes d'activité antioxydant par DPPH	**109**
VI-12	Réaction d'un antioxydant avec le radical DPPH	**109**
VI-13	Préparation de DPPH	**110**
VI-14	Les extraits avent l'incubation	**111**
VI-15	Après 30 min d'incubation	**111**
VI-16	Pouvoir réducteur du DPPH de l'extrait des feuilles d'olivier.	**112**
VI-17	Pouvoir réducteur du DPPH de l'extrait de gingembre	**113**
VI-18	Pouvoir réducteur du DPPH de l'extrait des noyaux d'abricot	**114**
VI-19	Pouvoir réducteur du DPPH de la vitamine C	**114**
VI-20	Chromatogramme de l'extrait de gingembre sec par macération dans l'acétone.	**116**
VI-21	Spectre masse de de décanal dont le temps de rétention 14,17min.	**116**
VI-22	Spectre masse de Curcumene dont le temps de rétention 23,24min.	**117**
VI-23	Spectre masse de zingiberene dont le temps de rétention 23,76min.	**117**
VI-24	Spectre masse d'alpha farnesene dont le temps de rétention 24,03min.	**117**

VI-25	Spectre masse con tient de beta sesquiphellandrene dont le temps de rétention 17,24min.	**118**
VI-26	Spectre masse de zingérone dans le temps de rétention 28,36 min.	**118**
VI-27	Spectre masse de 6,10-Dodecadiene-1-YN-3-OL, 3, 7,11-Trimethyl dont le temps de rétention 29,43min.	**118**
VI-28	Spectre masse de 6-shogaol dont le temps de rétention 42,15min.	**119**
VI-29	Spectre masse de Trans-6-shogaol dont le temps de rétention 44,19min.	**119**
X-1	Crème formulée (essai 02)	**121**
X-2	La crème formulée (essai 01)	**121**
X-3	Injection de 0,4 ml de la carraghénine au niveau de pate.	**123**
X-4	Application locale de notre crème	**123**
X-5	Les mesures des pattes des souris à l'aide d'un pied à coulisse	**124**
X-6	Graphe qui montre l'évolution des épaisseurs des pattes, pour les trois LOT	**125**
X-7	Les mesures de PH	**127**

Listes des tableaux

N°	Titre	Page
I-1	Composition chimique globale des feuilles d'olivier	**9**
I-2	Composition en minéraux des feuilles	**10**
I-3	Les composés bioactifs les plus abondants des feuilles d`oliviers avec leur teneurs et structures chimiques	**10**
I-4	Répartition des macronutriments du gingembre.	**14**
I-5	Minéraux et oligoéléments de 100g de rhizome de gingembre	**14**
I-6	Composition chimique du noyau	**17**
I-7	Composition du lait de chèvre par rapport au lait de vache et au lait humain	**24**
II-1	Répartition des cancers du sein selon motif de consultation.	**72**
II-2	Répartition des cas selon la localisation du nodule.	**73**
II-3	Répartition selon la taille tumorale à l'examen clinique.	**76**
II-4	Comparaison de la taille tumorale selon la classification TNM.	**76**
II-5	Répartition des cas selon la présence d'adénopathie sus claviculaire	**77**
II-6	Répartition des cas selon le stade N clinique de la classification TNM.	**77**
II-7	Répartition selon les signes de malignité à la mammographie	**79**
IV-1	Répartition selon les résultats de la cytoponction.	**81**
IV-2	Répartition selon le type histologique des tumeurs du sein.	**82**
V-1	Répartition selon l'existence de métastases.	**84**
V-2	Répartition selon les résultats de CA15-3.	**87**
VI-1	Répartition des cas selon le grade SBR.	**89**
VI-2	Répartition des cas selon la présence des emboles vasculaire.	**90**
VII-1	Répartition selon les résultats de l'HER2.	**92**
VII-2	Répartition des patientes selon l'index de prolifération.	**92**
VIII-1	Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie.	**101**
VIII-2	Répartition des patientes selon leur protocole utilisé.	**101**
IX-1	Les molécules composant l'extrait de gingembre obtenu par analyse CG-MS	**119**
X-1	Les ingrédients principaux pour la formulation d'une crème.	**120**
X-2	Les essais de la formulation de la crème	**121**
X-6	Mesure de PH de la crème formulée.	**126**

Introduction generale

Le cancer du sein occupe le premier rang des cancers chez la femme à travers le monde entier. Son incidence ne cesse d'augmenter malgré les multiples progrès de la science en matière de diagnostic et de traitements. Avec l'augmentation de maladie comme le cancer, les gens recherchent maintenant des médecines complémentaires et alternatives pour traiter la maladie.

La phytothérapie c'est l'utilisation des plantes médicinales et traditionnelle pour le traitement de diverses maladies .qui constituent la source majeure de médicaments grâce à la richesse de ce qu'on appelle le métabolisme secondaire, parmi ces plantes l'Olivier ;les rhizome de gingembre amandes d'abricotier ….et On connaît aujourd'hui le lien étroit entre la phytothérapie et les maladies cardiovasculaires, l'arthrose, l'ostéoporose, le diabète… Mais, concernant le cancer, ce rapport semble beaucoup moins évident. Des recherche scientifiques montrées l'extraordinaire propriétés des extraits d'herbes et de leurs condiments dérivés comme conservateurs ,antioxydants , ou agents anticancéreux .

Les objectifs de ce travail sont :

1- Objectif général :

Nous avons fait rappel sur des différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein chez la femme à diffèrent tranches d'âge, les différents facteurs de risques de cancer du sein (Age, ménarchie, ménopause…) et nous aborderons ensuite d'analyser les résultats cliniques (la taille tumorale, les récepteurs hormonaux des patientes traités par la chimiothérapie de cancer du sein.

2-Objectifs spécifiques :

Revu critique

La majorité des projets de mémoire de master ainsi que les publications internationales s'articules soi sur des études épidémiologiques stastiques , et des rares etudes on fait l'objet de formulation d'un traitement obtenu par un procédé industriel, par contre dans le présent travail nous avons essayer de faire une étude épidémiologique approfodie et originale vis avis notre population d'étude de Médéa (Beroughia), suivi par la formulation d'une Crème Bio obtenue par un procédé totalement naturel et basé sur des ingrédients dotés d'un pouvoir anticancéreuse enorme .

- fait rappel sur des différentes caractéristiques et propriétés des ingrédients choisis pour la formation d'une bio-creme doté d'une activité anti cancéreuse.

- l'extraction de quelques ingrédients pour la réalisation du test DPPH et la determination du pouvoir antioxydant.

Chapitre 01

Généralités sur les principaux ingrédients de la crème

I-1 Les feuilles d'olivier

L'olivier (*Olea europaea L.)* est une espèce largement cultivée dans le bassin Méditerranéen depuis la plus haute antiquité. L'utilisation la plus connue de l'olivier est sans nul doute la production de l'huile d'olive utilisée à des fins alimentaires, cosmétiques et thérapeutiques. Par ailleurs, les propriétés médicinales de l'olivier sont également attribuées à ses feuilles qui font aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches scientifiques. En effet, l'utilisation des feuilles d'olivier en phytothérapie remonte à très loin dans l'histoire. L'olivier est considéré donc comme étant une plante aromatique et médicinale, réservoir de composés naturels aux effets bénéfiques **(DJENANE et al.,2011).**

I-1-1 Origine et expansion de l'olivier

L'olivier a une origine très ancienne, les analyses du charbon et du pollen attestent que l'oléstre existais en Afrique du nord au moins dès le XIIème mais millénaire et plus précisément au Liban et en Syrie d'où se fit son expansion vers l'ouest, en se répandant Dans tout le bassin méditerranéen. Actuellement, on le trouve dans le nord et le sud de l'Amérique, en Australie, en Afrique du sud, en Irak et en Afghanistan **(LOUSSERT et BROUSS, 1978)** L'espèce *Olea europaea L*, qui a persisté jusqu'à nos jours sur place, a notamment gardé de ses origines tropicales, sa thermophile, mais aussi sa relative exigence en eau qui l'exclu des zones les plus arides du sud de la méditerranée **(Argenson, 1999).**

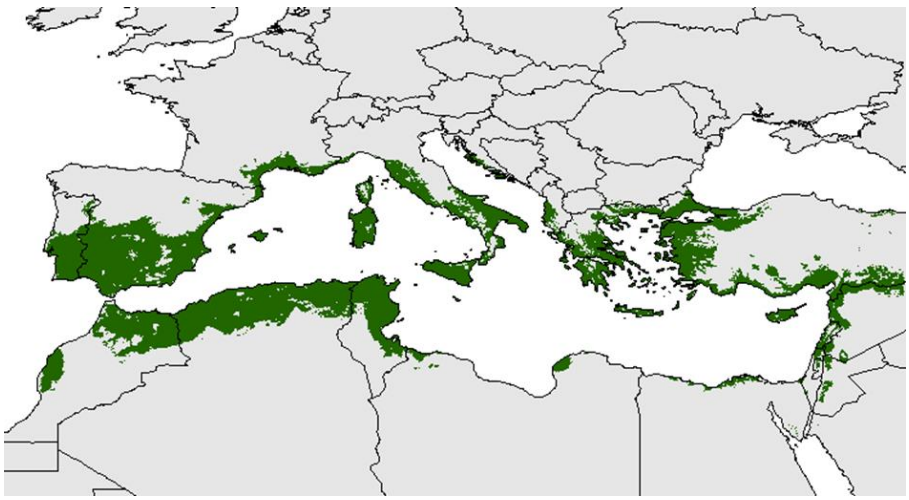


Figure I-1 Distribution potentiel d'olive en zone de méditerranée **(Oteros, 2014).**

I-1-2 Répartition géographiques de l`oléiculture dans le monde

L`olivier a accompagné le développement de la civilisation méditerranéenne. Il couvre 8 millions d`hectare de superficie, presque 98% de la récolte du monde **(Boudhrioua et al,. 2009 ; Pereira et al., 2007).**

Le nombre mondiale d`olivier est évalué à 784millions, dont 754millions dans le bassin méditerranéen. L`Europe représente 66% de verger oléicole mondiale, l`Asie (17%) et le Maghreb (14%). On trouve des oliviers en Chine, Australie, USA, Afrique du sud et en Argentine **(Ghedira et al., 2008).**

I-1-3 Répartition géographiques de l`oléiculture dans l'Algérie

Parmi les pays du bassin méditerranéen L'Algérie fait partie des principaux pays méditerranéens dont le climat est des plus propices à la culture de l'olivier. Elle se positionne après l'Espagne, l'Italie, la Grèce et la Tunisie qui sont par ordre d'importance, les plus gros producteurs d'huile d'olive compatible 190000 hectares pour 32 millions d'oliviers, particulièrement dans la plaine du Sig et en Kabylie. Ce qui représente 4,26% du patrimoine mondial. , l'olivier représente aujourd'hui la principale arboriculture à l'échelle nationale. Les prévisions de production de la campagne 2004/2005 sont de 60.000 tonnes d'huile, c'est-à-dire presque le double de la production moyenne du début des années 90.

D'après les données fournies par le Conseil Oléicole International l'Algérie n'exporte pas d'huile, la totalité de sa production est absorbée par le marché intérieur **(Ghedira et al., 2008).**

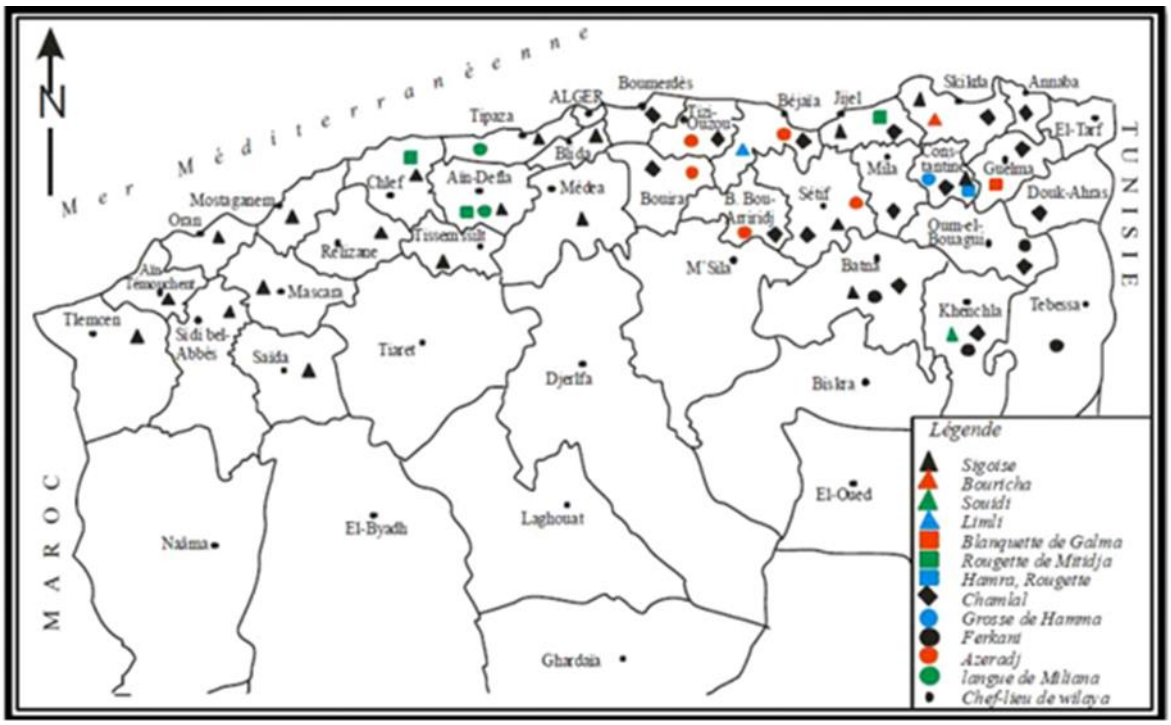


Figure I-2 Localisations des principales variétés d'olives en Algérie. **(Ghedira et al., 2008).**

I-1-4 Description générale de l'olivier

L'olivier est un arbre de 6 à 8 m de hauteur, à tronc tortueux et écorce grisâtre. Les feuilles blanc argenté à la face inférieure, vert grisâtre à la face supérieur, opposées, persistantes, coriaces, lancéolées. Les fruits, d'olive, sont des drupes ovoïdes, vertes puis noires à maturité, à noyau dur. L'olivier et un arbre cultivé pour son fruit, l'olive, qui donne une huile recherchée « L'huile d'olive ». Cette dernière, mais aussi les olives de table, sont des éléments importants de la diète méditerranéenne et sont consommées en grande quantité dans le monde entier **(GHEDIRA, 2008)**.

I-1-5 Classification botanique de l'olivier

L'olivier appartient à la famille des oléacées. Le genre est appelé 'Olea' et comporte 30 espèces différents réparties sur la surface du globe. L'espèce cultivée en méditerranée est 'Olea europaea dans laquelle on trouve l'oléastre ou l'olivier sauvage, et l'olivier cultivé La classification botanique de l'arbre de l'olivier selon **(Ghedira, 2008)** est la suivante :

Règne : *plantae*

Sous-règne : *Tracheobionta*

Division : *Magnoliophytes*

Embranchement : *Spermaphytes (phanérogames)*

Sous-embranchement : *Angiospermes*

Classe : *Dicotylédones. (ou Thérébinthales)*

Sous-classe : *Astéridées. (ou Gamopétales)*

Ordre : *Lamiales*

Famille *: Oléacée*

Genre : *Olea*

Espèce : *Europaea*

Le nom scientifique : *Olea europaea. L*

I-1-6 Description des feuilles d'olivier

Les feuilles d'olivier sont de forme ovale allongées, persistantes opposées. Elles sont portées par un court pétiole rétréci à la base et mucorinées à l`apex. Ses bords sont réfléchis de longueur de 4-10cm et de 1-3cm de largeur. La face inferieure est pubescente le long des nervures de couleur blanc argenté et la face supérieure vert foncé luisant et lisse **(Bruneton.2009).** Inodore, amère et acerbe, elles vivent en moyenne trois ans puis jaunissent et tombent, principalement en été **(Molina-Alcaide et al., 2008)**. (La figure I-3 et I-4).



Figure I-3 Feuilles d'olivier.

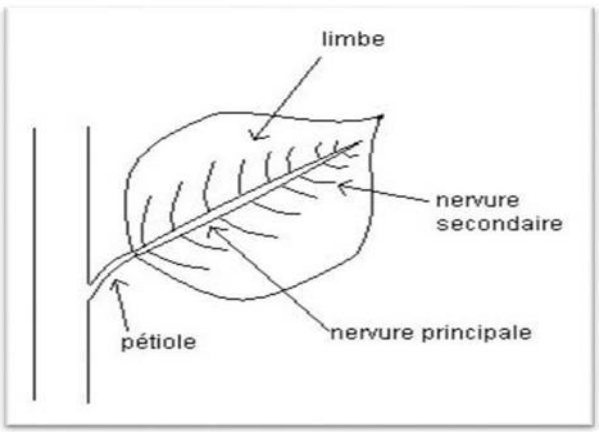


Figure I-4 Différents parties d'une feuille.

1-1-7 La composition chimique des feuilles d'oliviers

Les feuilles fraîches d'olivier sont caractérisées par une matière sèche aux alentours de 50%. Le Tableau 3 montre sa composition chimique globale selon différents auteurs. La composition chimique des feuilles varie en fonction de nombreux facteurs : variété, conditions climatiques, époque de prélèvement, âge des plantations les feuilles sont particulièrement riches en carbohydrates. La

matière organique est constituée par des protéines, des lipides, des monomères et polymères phénoliques (tel que les tannins) et principalement par des polysaccharides (tel que cellulose, hémicelluloses). La teneur en protéine est faible dans les feuilles d'olivier. Le Tableau présente sa composition en acides aminées, qui est particulièrement diversifié. La composition en minéraux des feuilles d'olivier est présentée dans le Tableau 5. Les minéraux le plus abondant dans les feuilles est le fer avec une concentration de 273 g/ Kg de matière sèche **(Nefzaoui, 1995).**

Tableau I-1 Composition chimique globale des feuilles d'olivier (exprimé en g par 100 g) selon plusieurs auteures **(Boudhrioa et al., 2009), (Erbay et icier,2009), (Martin-Garcia et al., 2006), (Garcia-Gomez et al., 2003), (Fegeros et al., 1995)**

Composition (en%)	**Boudhrioa et al ., 2009**	**Erbay et icier,2009**	**Martin-Garcia et al .,2006**	**Garcia-Gomez et al., 2003**	**Fegeros et al., 1995**
Eau	46,2-49,7 a	49,8 a	41,4 a	nd	44,0 a
Protéines	5,0-7,6 a	5,4 a	7,0 b	nd	Nd
Lipides Minéraux	1,0-1,3 a 2,8-4,4 a	6,5 a 3,6 a	3,2 b 16,2 b	6,2 b 26,6 b	Nd 9,2
Carbohydrates	37,1-42,5 a	27,5 a	nd	nd	Nd
Fibres brutes	nd	7,0 a	nd	nd	18,0 b
Cellulose	nd	Nd	nd	19,3 b	11,4 b
Hémicellulose	nd	Nd	nd	25,4 b	13,3 b
Lignine	nd	Nd	nd	30,4 b	14,2 b
Polyphénols totaux	1,3-2,3 b	Nd	2,5 b	nd	Nd
Tanins solubles	nd	Nd	2,5 b	nd	0,3 b
Tanins condensés	nd	Nd	0,8 b	nd	1,0 b

a : correspond aux valeurs exprimées par rapport à la masse fraiche des feuilles d'olivier.

b : correspond aux valeurs exprimées par rapport à la masse sèche des feuilles d'olivier.

nb : valeur non déterminée.

Tableau I-2 Composition en minéraux des feuilles d'olivier (exprimé en g par Kg de matière sèche) **(selon Fegeros et al, 1995).**

Minéraux	Concentration
Calcium (Ca)	12,7
Phosphore (P)	2,1
Manganèse (Mg)	1,9
Potassium (K)	6,3
Fer (Fe)	273,0
Cuivre (Cu)	10,7
Zinc (Zn)	21, 3
Magnésium	50,0

I-1-8 Les composés bioactifs

La composition des feuilles d`oliviers en composés bioactives change selon son origine, conditions climatiques, le mode de séchage, le temps et les types de solvants d`extraction et les conditions de stockage **(Altiok, 2010).**

La feuille d`olivier est caractérisée par sa richesse en composés bioactifs : les polyphénols totaux (25,3mg/g) **(Gracia et al. 2008)**, flavonoïdes (58mg/g) (Lee et al. 2009) et en oleuropeine (9,27-13,43%) **(Savournin et al., 2001).** Le tableau présente les principaux composés bioactifs des feuilles d`oliviers.

Tableau I-3 Les composés bioactifs les plus abondants des feuilles d`oliviers avec leur teneurs et structures chimiques.

Famille chimique	Constituants chimiques
Acides phénolique	Acide caféique Acide cinameique Acide p-coumarique Verbascoside

Flavonoïdes	Apigenine
	Hespéridine
	Quercétine
Triterpènes	Acide oleanolique
	Acide maslinique
	Acide hydroxy-oleanolique
Secoiridoides	Oleuropeine
	Oleuropeine aglycone
	11-déméthyle-oleuropéoside
	Oléoside diméthylesteroléoside
	Oleuroside
	Ligstroside aglycone

I-2 Gingembre

C'est une épice très appréciée dans de très nombreuses régions du monde son usage remonte à plus de 5000 ans et c'est l'une des plantes principales en médecines ayurvédique indienne. En phytothérapie le gingembre est conseillé pour un nombre très large des problèmes que ce soit digestif de vitalité ou encore pour combattre diverses infections aujourd'hui le gingembre fait l'objet de différentes études notamment pour ses possibles vertus anti caner **(Sahdeo et al 2015).**

I-2-1 Caractéristiques botaniques

C'est une plante qui a des feuilles lancéolées, une inflorescence dense avec des bractées latérales et des fleurs parfumées vertes pâles à labelle pourpre avec des traînées rouges sur les lèvres. La floraison a lieu entre les mois d'août et novembre. Ses fruits sont des capsules trivalves contenant des graines noires **(Bruneton, 1999)**. Son rhizome est noueux et parfumé, avec une peau beige pâle, et une chair jaune pâle juteuse et parfumée. I1 devient de plus en plus fibreux avec l'âge, couvert de feuilles écailleuses et pourvu à sa partie inférieure de racines cylindriques **(Faivre et al. 2006).**



Figure I-5 Gingembre **(www.vitaality.fr).**

I-2-2 Classification de gingembre

Classification de la plante selon **(Jolad et al., 2005)**

Règne : *Végétal.*

Ordre : *Zingiberales.*

Sous : *Règne Trachéophytes.*

Famille : *Zingiberaceae.*

Classe : *Liliopside.*

Genre : *Zingiber.*

Sous-*classe* *Zingiberidae.*

Espèce : *Zingiber officinale.*

I-2-3 Compositions chimiques et molécules bioactives

La majorité des composants chimiques sont situés principalement dans le rhizome, ce dernier contient essentiellement :

L'amidon (60%), des protéines et des lipides (10%) et 10 à 40 ml /kg d'huile essentielle (volatile) qui est constitué de :

Mono et sesquiterpènes dont les sesquiterpènes représentant le principale composant (30 à 70 % de l'huile essentielle) (**Bruneton, 2009 ; Zadeh et Kor, 2014**). Ces huiles sont variables selon l'origine géographique, les conditions agronomiques, et si les rhizomes sont frais ou sec (**Mishra et al., 2012**) L'oléorésine contient des composés phénoliques responsables du goût piquant shagoal [6] - gingérol,

paradol, zingérone (**Gigon, 2012**) et des composés responsables de la saveur très marqué de la drogue sèche ([6] - gingérol) **(Bruneton, 2009).**

Le gingembre contient également quelques flavonoïdes comme la quercétine, la rutine, fisetine, morine, acide gallique, acide ferulique, acide vanillique (**Ghasemzadeh et al. 2010).**

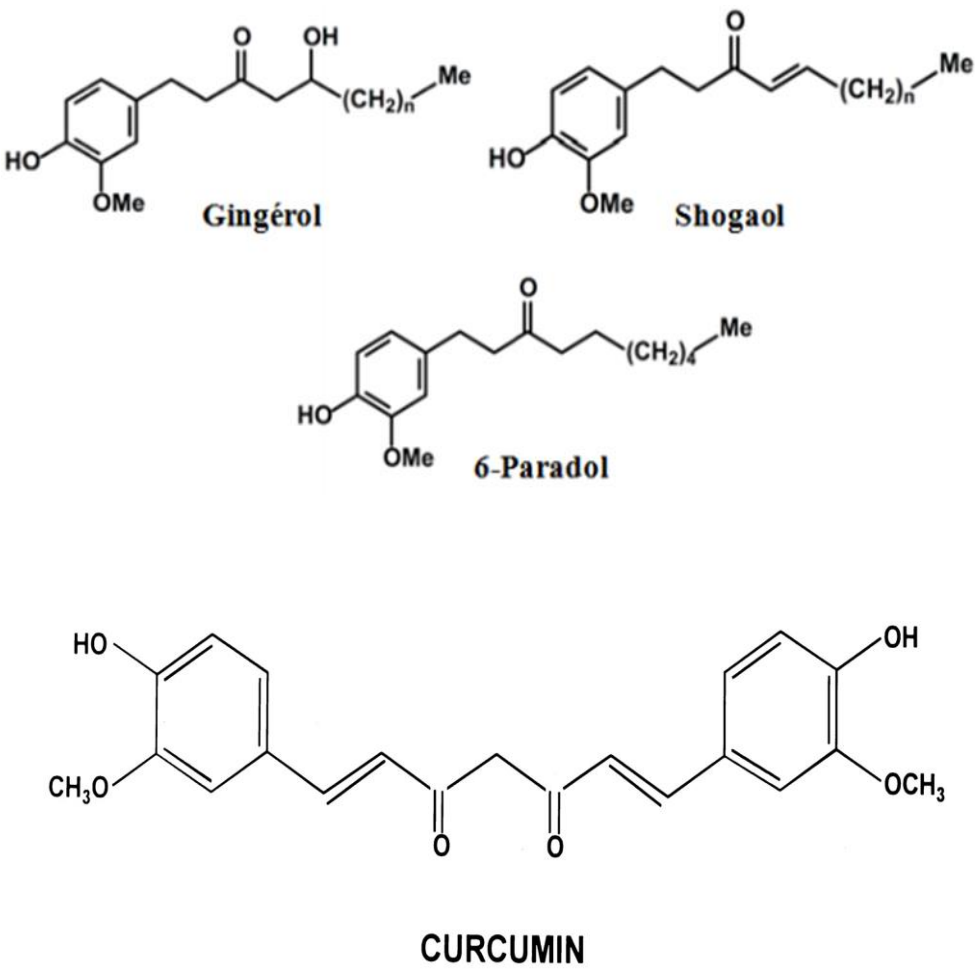


Figure I-6 Les composants bioactifs de gingembre **(Banerjee et al, 2011).**

I-2-4 Composition nutritionnelle de gingembre

D'un point de vue nutritionnel, l'apport calorique du gingembre est estimé à 332 Kcal pour 100g de plante fraiche. Cet apport provient principalement des glucides, comme le montre le tableau.

Tableau I-4 Répartition des macronutriments du gingembre **(Pinson ; 2016, Aprifel ;2016)**

Composants	Quantité pour 100 g
Eaux	10g
Totaux	70g
Amidon	55g
Sucre	3.5g
Fibre	De 12.5 à 15g
Protéine	9g
Lipide	De 4 à 6 g

Tableau I-5 Minéraux et oligoéléments de 100g de rhizome de gingembre **(Pinson. 2016).**

Minéraux et oligo-éléments	Quantité pour 100 g
Calcium	114mg
Cuivre	0.48 mg
Fer	19.8 mg
Magnésium	214 mg
Phosphore	33.3 mg
Potassium	168 mg
Sodium	1320 mg
Zinc	27 mg
Manganèse	4 mg

I-2-5 Plantation et récolte

La plantation du gingembre se déroule au début de la saison des pluies, ce qui correspond aux mois d'avril et mai aux Indes et aux Antilles. Elle doit se faire sur un sol meuble, profond, et à un emplacement ensoleillé. Des fragments de rhizome d'environ 5 cm sont plantés à une profondeur de 5 à 10 cm et recouverts de fumier ou de compost ainsi que d'une couche de feuilles pour favoriser la croissance de la plante. Les premières pousses émergentes environ 10 jours après la plantation, et des feuilles apparaissent après 1 à 2 mois. La floraison n'a pas toujours lieu ; si elle apparaît, elle ne se fera qu'au bout de 5 mois. Pour améliorer la croissance des rhizomes, il est fréquent que les tiges florales soient coupées, afin que toute l'énergie se concentre dans les parties souterraines. Le début de la période de récolte est marqué par le dessèchement des parties vertes, qui coïncide avec l'arrivée

à maturité du rhizome. Généralement récoltés manuellement, les rhizomes sont ensuite nettoyés et mis à sécher (**Illcox., 2004)**.

I-3 Noyau d'abricot

I-3-1 Histoire et origine

L'abricot et la pêche sont les deux fruits à noyaux du genre Prunus originaires de l'Asie. Ce sont les Chinois qui, les premiers, l'ont domestiqué, il y a au moins 4000 ans. De la Chine, l'abricot a gagné l'Inde puis l'Italie et la Grèce, en suivant la Route de la Soie un siècle avant notre ère. En Afrique du nord et en France, il a été introduit aux environs du XVème siècle. **(Baert J-P., 1999).**



Figure I-7 L'abricotier **(originale).**

I-3-2 Description de l'Abricotier

Selon **JULVE (1998)**, l'abricotier est un petit arbre à écorce brun rougeâtre, à port assez étalé, de 4 à 5 m de haut. Les feuilles sont alternes avec un limbe de forme elliptique cordiforme et à bord crénelé denté. Les fleurs, assez grandes, blanches ou roses pâles apparaissent avant les feuilles. Le fruit de forme globuleuse est une drupe à peau veloutée, de couleur jaune orangé. Le noyau, non adhérent à la chair, contient une amande douce ou amère **(JULVE ; et al.1998).**

I-3-3 Noyau

Chez la grande majorité des variétés, le noyau de l'abricot est libre ou faiblement adhérent et, à maturité, il est nettement séparé de la chaire par un espace plus ou moins important (**LICHOU, 1998).** L'abricot est lisse et généralement ovale aigue d'un côté et obtus de l'autre, le centre du noyau est occupé par une amande **(GOT, 1958).**



Figure I-8 Noyau d'abricotier **(original).**

I-3-4 L'amande

L'amande est la graine de la plante, habituellement, elle est amère cependant quelques variétés ont une amande douce sous une enveloppe brune, avec deux cotylédons luisants, d'un blanc ambré et graisseux. Les amandes amères renferment un peu d'acide cyanhydrique **(GOT, 1958).**



Figure I-9 Noyau d'abricot **(original).**

I-3-5 Classification botanique

Selon **(JULVE, 1998),** l'abricotier est classé dans le :

Règne : *Plantae.*

Sous règne : *Tracheobionta.*

Classe : *Magnoliopsida.*

Sous-classe : *Rosidae.*

Commande : *Rosales.*

Famille : Rosacées.

Sous-famille : *Amygdaloideae.*

Genre : *Prunus.*

Espèce : *Prunus armeniaca L. ou Armeniaca vulgaris Lam.*

I-3-6 Composition chimique du noyau

Tableau I-6 Composition chimique du noyau **(JULVE, 1998).**

La valeur nutritionnelle	**La valeur énergétique**
Potassium: 599 mg	Calories / *Energie* : 606 kcal / 2513 kJ
Calcium: 26 mg	Protéines : 23,5 g
Magnésium: 234 mg	Glucides : 13,4 g
Phosphore : 508 mg	Lipides : 50,8 g
Vitamine B17 : 0,810 mg	Fibres : 0,8 g
Vitamine E : 4 mg	

Les amandes d'abricots sont une exception de par leur teneur élevée en vitamine B17, alias **l'amygdaline,** ou encore **laetrile.**

Qu'est-ce que l'amygdaline ?

L'amygdaline a gagné en popularité en raison de sa prétendue activité anticancéreuse et de sa présence naturelle dans les graines de nombreux fruits, la présence d'une certaine enzyme dans les cellules cancéreuses et son absence dans d'autres cellules normales. Cette enzyme dégrade l'amygdaline en un composé anticancéreux actif, le cyanure, l'amygdaline a montré d'autres effets bénéfiques sur différents systèmes corporels en plus de son activité anticancéreuse, comme

l'inhibition de la fibrose rénale, l'action antiasthmatique, l'amélioration de la fonction immunitaire **(Ragga et al 2019).**

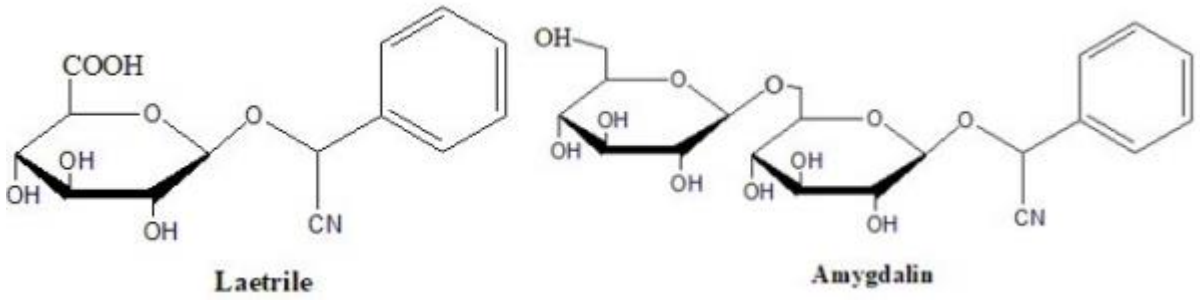


Figure I-10 Structure chimique de laetrile et d'amygladine **(EFSA Journal2016).**

I-4 L'argile

Les minéraux argileux sont fondamentalement constitués de silicium, aluminium, Oxygène et ions hydroxyles. Ce sont des phyllosilicates d'alumine hydratés, le préfixe « phyllo » désignant des minéraux qui prennent des formes de feuillets **(Morel, 1989).**

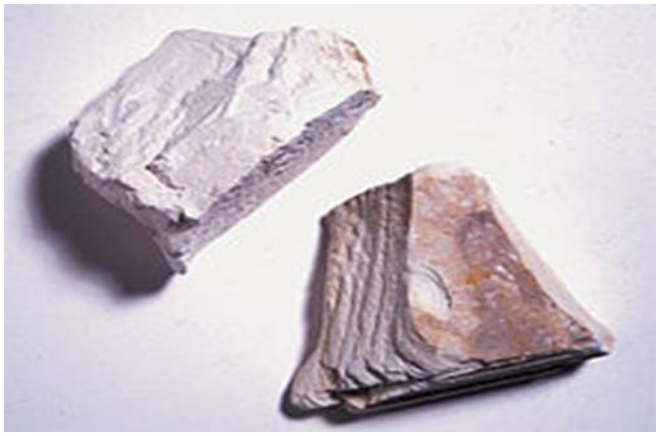


Figure I-11 L'argile **(Tucker, 2001).**

I-4-1 Origine

Les minéraux argileux résultant de la destruction des roches, peuvent soit restés sur place, soit être transportés sur de longues distances. Les argiles sont issues d'une érosion naturelle, effectuée pendant des milliers d'années **(Tucker, 2001).** Les reliefs qui forment la surface de la terre sont composés de différentes roches, pour certaines magmatiques (issues directement du magma) pour d'autres, métamorphiques (seconde cristallisation de sédiments ou de roches magmatiques). En fonction des roches mères et du climat, les minéraux argileux résultant sont différents **(Tucker, 2001).** En climat froid : l'altération est faible, les minéraux argileux sont identiques ou peu différents des

minéraux de la roche (illite et chlorite), ils sont hérités de la roche d'origine. En climat chaud et humide, l'hydrolyse est poussée, la kaolinite se forme en milieu drainé, les smectites en milieu confiné.

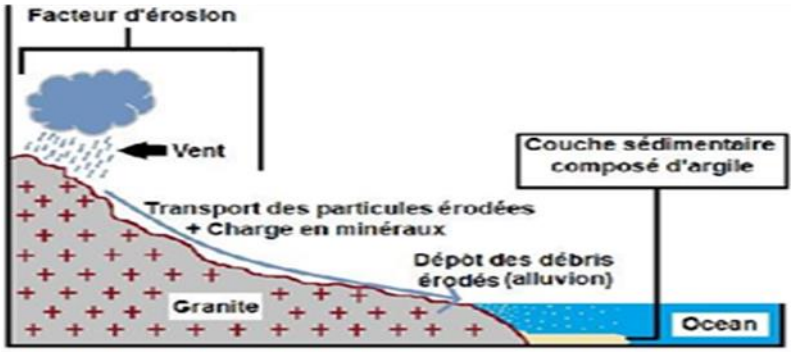


Figure I-12 Processus de formation de l'argile **(Dananaj et al., 2005)**

I-4-2 Structure des argiles

Des feuillets : les ions Si4+ ; Al3+, O2- et OH-. De plus, selon le type d'argile, d'autres ions sont également rencontrés tels que : Fe3+, Ca2+, Mg2+ (**Caillère et al. 1982a, b).** Dans le feuillet, un ion silicium Si4+ s'insère dans l'espace compris entre quatre ions O2- disposés autour de lui; géométriquement, Si4+ occupe le centre d'un tétraèdre dont les quatre sommets seraient les centres des ions O2- ; le silicium est dit en position tétraédrique. Electriquement, les quatre charges positives de l'ion silicium sont neutralisées par quatre charges négatives appartenant aux quatre ions O2- qui entourent l'ion Si4+, il reste quatre charges négatives libres, compensées par les charges positives de cations voisins : un dispositif tétraédrique n'est en effet pas isolé, mais fait partie d'un ensemble. A l'exception du groupe relativement peu important des argiles dites fibreuses, les minéraux argileux sont constitués d'un empilement de feuillets de structure bien définie, séparés par des intervalles désignés sous le nom d'espace interfoliaire **(Jouenne, 1975 ; Ben Hadj-Amara et al., 1987 ; Duchaufour, 1988).** Chaque feuillet se présente comme une superposition de plans ioniques organisés suivant deux types précis de couches : le type tétraédrique (Te) et le type octaédrique (Oc) **(Abdelouahab et al., 1988 ; Azouz, 1994)**. L'association d'un feuillet et d'un espace interfoliaire représente l'unité structurale du minéral phylliteux **(Morel, 1989)** (Figure3). Quatre ions principaux forment la structure structural **(Caillère et al., 1982a, b).**

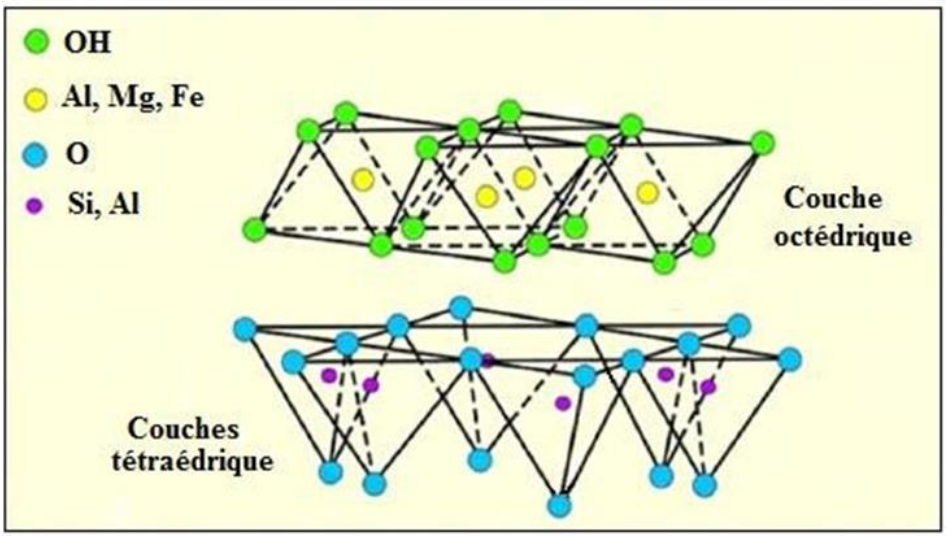


Figure I-13 Schéma d'une couche octaédrique et d'une autre tétraédrique **(Pedro, 1994).**

L'ion aluminium Al^{3+} se trouve dans le feuillet logé dans l'espace compris entre six ions O2- ou OH, géométriquement, Al3+ occupe le centre d'un octaèdre dont les six sommets seraient les centres des six ions O2- ou OH- périphériques ; l'aluminium est dit en position octaédrique. Electriquement, les trois charges positives de l'ion aluminium sont neutralisées par trois des charges négatives des anions de l'octaèdre ; pour utiliser complètement leurs charges négatives, les ions O2- et OH- compensent des charges positives appartenant soit à des octaèdres voisins soit, à des tétraèdres voisins. Dans les feuillets, les dispositifs octaédriques apparaissent disposés les uns à côté des autres, constituant la couche octaédrique. La juxtaposition de couches tétraédriques et octaédrique forme le feuillet. Chaque feuillet est séparé du suivant par un espace inter-foliaire **(Jones, 1988.Tessier, 1989 ; Dyer and Gallardo, 1990).**

I-4-3 Les différents types d'argiles

1- Classification selon la structure chimique

On distingue parmi les minéraux argileux trois grands groupes (1/1, 2/1 et 2/1/1), leur distinction a été établie en fonction de la composition chimique, de l'épaisseur des feuillets, de la grandeur de l'espace inter foliaire et de la valeur de la capacité d'échange de cations **(Duchaufour, 1988 ; Chevalier et al. 1994)**.

- Groupe des minéraux du type 1/1 (Te-Oc) ou minéraux à 7 Å

Feuillet élémentaire est constitué d'une couche tétraédrique et d'une couche octaédrique. Dans la couche octaédrique, deux cavités octaédriques sur trois sont occupées par des cations Al3+, tandis que la couche tétraédrique est dépourvue en principe de substitution isomorphe. Donc le feuillet est

neutre et sa capacité d'échange cationique est très faible (0,03 à 15 méq/100 g) (cas des kaolinites) **(El Hachmi, 2013).**

- Groupe des minéraux du type 2/1 (Te-Oc-Te) ou minéraux à 10 Å

Ce type correspond aux illites, smectites et vermiculites; il comporte trois couches: deux couches tétraédriques de silice, encadrant une couche octaédrique alumineuse; mais cette couche octaédrique a une composition différente suivant les argiles, de sorte qu'il convient de distinguer deux types : le premier type est dioctaédrique telles que les illites et les smectites (montmorillonites, saponites, beidellites et les nontronites) et le second type est trioctaédrique (cas des vermiculites) **(Duchaufour, 1988).** La couche est dite trioctaédrique si tous les sites octaédriques sont occupés par des cations divalents et dioctaédrique si seuls deux octaèdres sur trois sont occupés par des cations trivalents **(Duchaufour, 1988).**

La plupart des espèces de ce groupe sont des minéraux présentant des substitutions tétraédriques ou octaédriques, ou les deux simultanément et conduisent de ce fait à des feuillets chargés avec compensation des charges par l'intermédiaire de cations interfoliaires. Ces feuillets, séparés par des intervalles plus au moins larges, accusent une capacité d'échange cationique élevée (45 à 140 meq/100g) **(Morel, 1989).**

- Groupe des minéraux du type 2/1/1 (Te-Oc-Te-Oc) ou minéraux à 14 Å

Les minéraux argileux de ce groupe sont caractérisés par un feuillet constitué, en plus des trois couches de la série 2/1, par une quatrième couche octaédrique qui s'insère dans l'espace interfoliaire (cas des chlorites). Ces trois groupes caractérisent les phyllites vraies, un quatrième groupe est représenté par les pseudophyllites, ou argiles fibreuses, telles que la sépiolite et la palygorskite **(Decarreau, 1990).**

I-4-4 Récolte

Les minerais d'argiles, exploités la plupart du temps à ciel ouvert, sous forme de gisements plus ou moins important, peuvent être de couleur uniforme ou différente. Une couche rouge peut facilement se retrouver sous une couche verte, blanche ou encore jaune. Après avoir déblayé la récolte, on met à nu l'argile des éléments indésirables, étape de tri des roches diverses. Elle est ensuite sélectionnée, analysée, puis transportée sur une aire de séchage en béton où on va l'étaler au soleil. Ce mode de séchage dit « naturel » va lui permettre d'emmagasiner l'énergie des rayons solaires. Elle est triée une seconde fois manuellement pour éliminer les différentes impuretés résiduelles. L'étape suivante de la récolte est le broyage afin d'obtenir une granulation homogène. Ce broyat est mouillé

d'eau de source, il en ressort une pâte. Cette pâte est alors pressée entre des toiles pour en faire des "pâtons" de 10 kg. Ces derniers sont mis à sécher au soleil, puis concassés. L'argile apparait sous forme de granulés, qui se dispersent rapidement, utilisés en usage externe. L'argile surfine est traitée de façon à être totalement exempte de sable. **(Charles DJ.2013).**

I-5 Ghee de Chèvre

Une chèvre est universellement appelée **"la vache du pauvre"**

La contribution des chèvres dans l'approvisionnement en lait et produits laitiers est élevée et joue un rôle important dans l'économie et la santé rurales. Le lait de chèvre contient une quantité plus élevée de Ca, Mg et P que le lait de vache et le lait humain. Les triglycérides à chaîne moyenne (TCM) qui sont plus présents dans le lait de chèvre ont été reconnus comme un lipide unique avec des bienfaits uniques pour la santé le lait de chèvre est recommandé pour les nourrissons, les personnes âgées et les personnes en convalescence. Malgré ce fait, la chèvre est restée négligée dans la recherche et le développement. La chèvre doit maintenant être pleinement exploitée pour en tirer le maximum de bénéfices, en particulier la viande, le lait et les produits laitiers ayant des valeurs médicinales **(Park et al, 2007).**

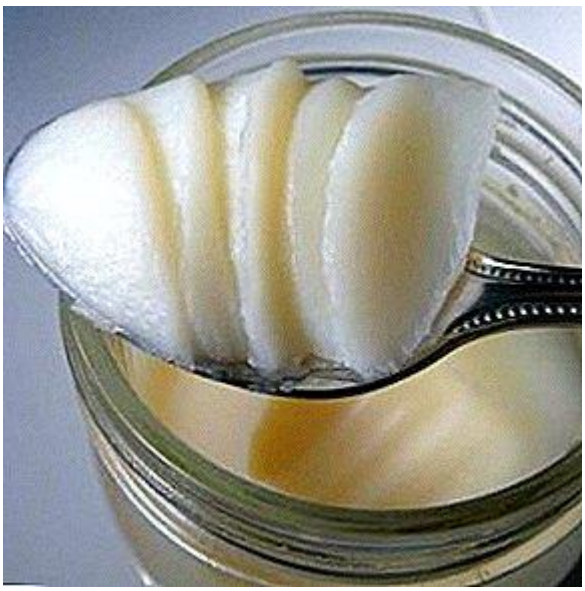


Figure 1-14 Graisse de chèvre **(Iqbal et al, 2008)**

I-5-1 Composition de lait de chèvre et de graisse

Le lait de chèvre contient 3,8 % de matières grasses, 3,4 % de protéines, 4,1 % de lactose, 0,8 % de cendres, 8,9 % de SNF **(Park et al, 2007)** et 87 % d'eau **(Iqbal et al, 2008).** Le lait de chèvre diffère du lait de vache ou du lait humain par une meilleure digestibilité, alcalinité, capacité tampon et certaines valeurs thérapeutiques en médecine et en nutrition humaine.

La matière grasse du lait est l'un des composants alimentaires les plus importants pour fournir des nutriments. La composition de la matière grasse du lait est unique car elle contient divers composants bioactifs tels que l'acide butyrique, l'acide cis et trans palmitoléique, l'acide phytanique, l'acide linoléique conjugué (CLA), l'acide alpha-linolénique (ALA) qui sont potentiellement identifiés comme des facteurs de prédisposition positifs pour l'homme santé **(Belury 2002 ; McBain et al. 1997 ; Parodi 1994).**

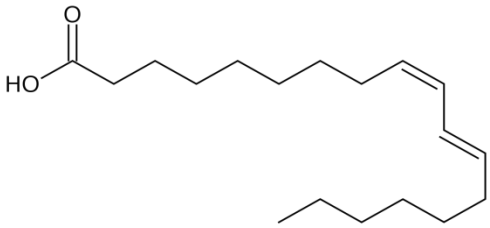


Figure I-15 L'acide linoléique conjugué **(Park et al, 2007)**

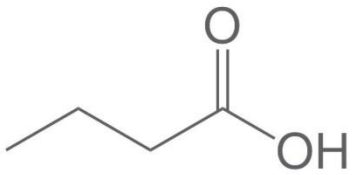


Figure I-16 L'acide butyrique **(Park et al, 2007)**

Tableau I-7 Composition du lait de chèvre par rapport au lait de vache et au lait humain **(Bhattarai et al 2012).**

Particulars	Per 100 gram		
	Goat	Cow	Human
Total solid (%)	12.97	12.01	12.5
Energy kilo calorie	69	61	70
Protein (%)	3.56	3.29	1.03
Lipid (%)	4.14	3.34	4.38
Carbohydrates (%)	4.45	4.6	6.89
Ash (%)	0.82	0.72	0.2
Calcium (mg)	134	119	32
Iron (mg)	0.05	0.05	0.03
Magnesium (mg)	14	13	3
Phosphorus (mg)	111	93	14
Potassium (mg)	204	152	51
Sodium (mg)	50	49	17
Zinc (mg)	0.3	0.38	0.17
Ascorbic acid (mg)	1.29	0.94	5
Thiamin (mcg)	40	40	20
Riboflavin (mg)	0.138	0.162	0.036
Niacin (mg)	0.277	0.084	0.177
Panthothenic acid (mg)	0.13	0.314	0.223
Vitamin B_6 (mcg)	60	60	10
Folacin (mcg)	1	6	5
Vitamin B_{12} (mcg)	0.065	0.0357	0.045
Vitamin A RE (mcg)	44	52	58
Vitamin D (mcg)	0.11	0.03	0.04
Vitamin E (mg)	0.03	0.09	0.34
Vitamin C (mg)	1	1	4

I-5-2 Ghee de chèvre

Le lait de chèvre, du fait de ses globules gras relativement petits, pose problème lors de la séparation et c'est typique Avor, pour la fabrication de ghee. De plus, le ghee du lait de chèvre est gras. Par conséquent, le mélange de lait de chèvre avec du lait de bufflonne dans un rapport 1:1 donne du ghee de bonne qualité **(Mora et al 1991).**

Chapitre II

Propriétés biologiques et pharmacologiques des principaux ingrédients

II-1 Propriétés biologiques et pharmacologiques des feuilles d`olivier

Activité hypotensive

L'effet hypotenseur de l`extrait aqueux des feuilles d`olivier présente un effet vasodilatateur périphérique direct, notamment au niveau des artérioles périphériques avec une action antagoniste calcique **(Ghedira et al. 2008).**

Les études cliniques récentes ont montré qu'une dose de 500mg de l`extrait des feuilles d`oliviers, deux fois par jours, peut remplacer une dose de 12,5-25mg en Captopril, dans l`abaissement des tensions artérielles systoliques et diastoliques chez les patients hypertendus **(Sausalit et al, 2010).**

Activité hypoglycémiante

L'administration d`un extrait des feuilles d`olivier riche en oleuropéine (8mg/kg), pendant 4 semaines, montre une diminution significative de glucose. Ses résultats mettent en évidence l`effet antidiabétique de l'oleuropéine **(Al-Azzawie et al, 2006 ; Jemai et al, 2008).**

Action hypocholestérolémiante

Cette action hypocholestérolémiante est associée à une diminution du LDL-C, des LDL oxydées et des triglycérides **(Kabchi et al., 2000 ; Jemai et al., 2008).** L`étude réalisée par **jemai et al. (2008)** montre que l` extrait de feuille d'olivier diminue le taux de TSH sanguin avec une augmentation de la T3 probablement due à une stimulation de la5'-débobinasse qui convertit la T4 en T3.

Activité anti-inflammatoire

Deux iridoides, l'oleuropéine et le ligustroside, et deux triterpénoïdes, l'acide oléanolique et l'acide ursolique qui sont retrouvés dans les feuilles d'Oleaeuropeae L. ont été testés sur la cyclooxygénase (COX), et sur la 5-lipoxygenase (5-LOX). Ces deux enzymes sont impliqués dans la biotransformation de l'acide arachidonique en prostaglandines par la COX et en leucotriènes par la LOX. Ces deux types de molécules agissent ainsi comme médiateurs dans l'inflammation. Toutes les molécules testées ont montré un effet significatif d'inhibition sur la prostaglandine E2 (activité inflammatoire). Pour ce qui est des leucotriènes, seul l'acide oléanolique a montré un effet significatif. A été également étudiée l'action des composés sur le thromboxane A2 et seul le ligustroside a montré

un effet significatif, quoiqu'avec moins de puissance que le médicament utilisé en référence « Ibuprofène » **(Visioli et al, 1998)**

Visioli et al. (1998) ont montré que l'oleuropéine augmente l'oxyde nitrique (NO) de production macrophages ont contesté avec lipopolysaccharide par l'induction de la forme inductible de la synthase de l'oxyde nitrique à une enzyme, ce qui augmente l'activité fonctionnelle de ceux-ci cellules immunocompétentes. Il est bien connu que l'oleuropéine provoque des effets anti-inflammatoires par activité lipoxygénase inhibant et la production de leucotriènes B4 **(De la Puerta R et al. ; 1999).**

Action antioxydant

L'activité antioxydante d'un composé correspond à sa capacité à résister à l'oxydation. Les antioxydants les plus connus sont le β-carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques. En effet, la plupart des antioxydants de synthèse ou d'origine naturelle possèdent des groupes hydroxyphénoliques dans leurs structures et les propriétés antioxydantes sont attribuées en partie, à la capacité de ces composés naturels à piéger les radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles (OH•) et superoxydes (O2•) **(Rice-Evans C.A. et al., 1995 ; Bartosz G., 2003).**

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer, in vitro et in vivo, l'activité antioxydante par piégeage de radicaux différents, comme les peroxydes ROO• par les méthodes ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) et TRAP (Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter**) (Ricardo da Silva J.M., et al., 1991)** ; les ions ferriques par la méthode FRAP (Ferric ion Reducing Antioxidant Parameter) **(Benzie I. F., Strain J., 1996)**; ou les radicaux ABTS• (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonique) **(ReR., Pellegrini N. et al., 1999)**, ainsi que la méthode utilisant le radical libre DPPH• (diphenylpicrylhydrazyle) **(Sharma Om P., Bhat T.K., 2009).** Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation et la nature diversifiée des antioxydants, avec des composants a la fois hydrophiles et hydrophobes, il n'y a pas une méthode universelle par laquelle l'activité antioxydante peut être mesurée quantitativement d'une façon bien précise. Le plus souvent il faut combiner les réponses de tests différents et complémentaires pour avoir une indication sur la capacité antioxydante de l'échantillon a tester **(Tabart J. et al., 2009 ; De Gauleja Saint-Criq et al., 1999 ; Huali et al., 2008).** De point de vue méthodologique, le test au radical libre DPPH• est recommandé pour des composés contenants des groupes SH-, NH- et OH- (Salah N. et al., 1995). Il s'effectue à une température ambiante, ceci permettant d'éliminer tout risque de dégradation thermique des molécules thermolabiles. Le test est largement utilisé au niveau de

l'évolution des extraits hydrophiles en provenance de thé vert, des jus de fruits et de raisins, pépins et pulpes, très riches en composés phénoliques **(Yi-Zhong Cai et al., 2006 ; Hat Zidimitrou EF. et al., 2007).**

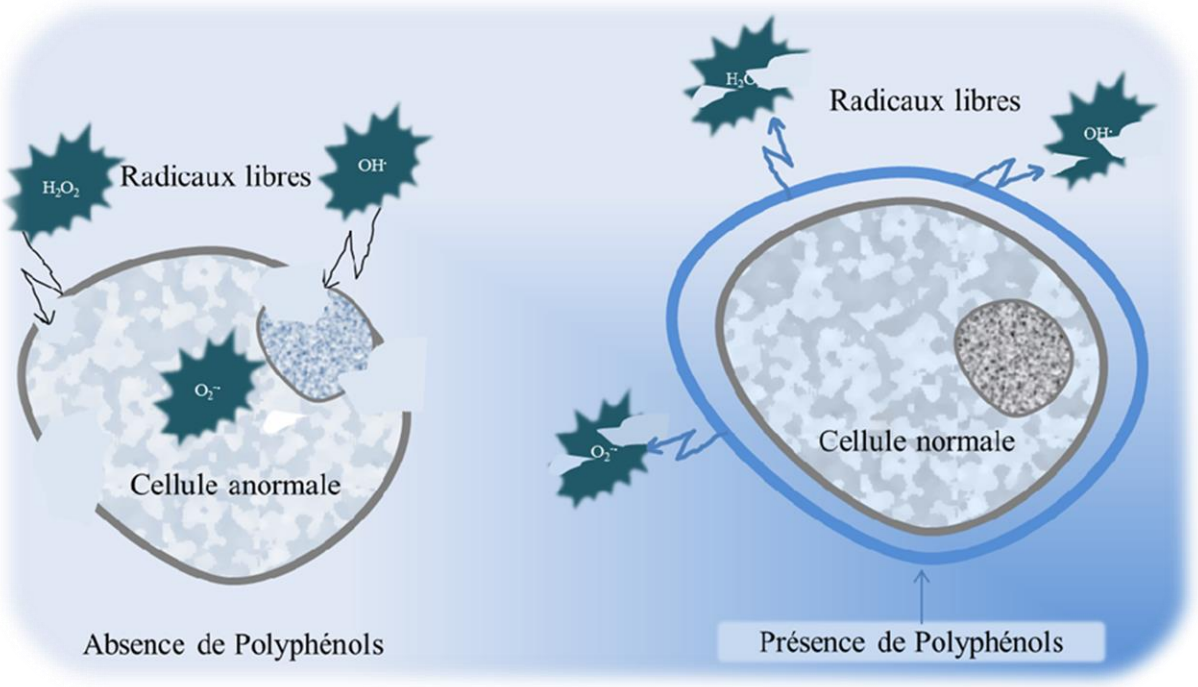


Figure II-1 Schéma explicatif de l'effet protecteur des polyphénols de l'huile d'olive contre les radicaux libres **(Benlemlih et Ghanam, 2012).**

Action analgésique

Les résultats à met en évidence la propriété analgésique des feuilles d`oliviers avec une dose de 50-200mg/kg dans plusieurs types de douleur chez les rats. Par conséquent il peut être employé comme un calmant des maladies douloureuses **(Esmaeili-Mahani et al, 2010).**

Action antimicrobienne

Un grand nombre de recherches confirment l'activité antimicrobienne de l'oleuropeine. Il est actif in vitro contre un grand nombre de germes (staphylococus, streptococus, hémophilus, pseudomonas…). Egalement actif dans certaines affections virales.il joue aussi un rôle dans la régulation de la flore gastrique par la réduction sélective de Helicobacter Pylori et Amylobacter **(Sujana et al, 2009).** Selon **(Furneri et al. 2002)** cette substance possède une forte activité antimicrobienne contre les bactéries gram négatives, gram positives et les mycoplasmes. L'oleuropeine et les produits de son hydrolyse sont capables d'inhiber le développent et la production

de l'enterotoxine B par Staphylococcus aureus, le développement de Salmonella enteritidis, la germination et le développement des spores de Bacillus cereus **(Bisignano et al. 1999).** Il inhibe également le développement de Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli et B. cereus **(Aziz et al., 1998).**

Anti-cancer

L'oleuropéine est un glycoside iridoïde non toxique de l'olivier, et est un puissant agent antioxydant et anti-angiogénique., nous prouvons qu'il s'agit d'un composé anticancéreux efficace qui peut détruire directement les filaments d'actine dans les tests cellulaires et acellulaires. L'oleuropéine inhibe la prolifération et la migration des lignées cellulaires tumorales avancées d'une manière dose-réponse. Dans un nouveau test de rupture de tube, l'oleuropéine arrondit de manière irréversible les cellules cancéreuses, empêchant leur réplication, leur mouvement et leur invasion ces effets sont réversibles dans les cellules normales. Les cellules vivantes ne peuvent pas être récupérées à partir de ces tumeurs. **(hamdi et al., 2005)**

Menendez et al. 2007), ont prouvé que l'aglycone d'oleuropeine est le composé le plus efficace contre la viabilité des cellules de cancer du sein chez la femme.

Antiviral

Selon **(Micol et al. 2005),** l'oleuropeine a montré une activité anti viral en inhibant un grand nombre de virus tel que l'herpès mononucléose, le virus de l'hépatite, le rotavirus, le rhinovirus bovin, le parvovirus canin et le virus de leucémie féline.

Effets secondaires et toxicologie

L'effet défavorable qui peut se produire est connu sous le nom de « Réaction Herxheimer » qui est une réaction de désintoxication du corps à court terme. Cette réaction est due à la destruction massive de micro-organismes qui libèrent subitement leurs toxines dans le sang. La présence de cette grande concentration de substances toxiques provoque une réaction semblable à une allergie temporaire. Dans ce cas, il faut réduire la dose ou arrêter la prise d'extrait pendant un ou deux jours. En réalité, cette aggravation apparente suppose que le traitement soit efficace **(Weiss et Fintelmann, 2000).**

" وَيُسْقَوْنَ فِيهَا كَأسًا كَانَ مِزَاجُهَا زَنْجَبِيلاً, عَيْنًا فِيهَا تُسَمَّى سَلْسَبِيلاً "

II-2 Propriétés biologiques et pharmacologiques de gingembre

Depuis 1998, La note explicative de l'Agence du médicament donne comme Indication thérapeutique : « traditionnellement utilisé dans le mal des transports Ceci est donc la principale indication du gingembre mais on retrouve aussi dans les traitements possibles des nausées et vomissements **(Escop 2009).**

Troubles hépatiques

Des expériences faites sur la prévention de la toxicité du tétrachlorure de Carbone sur des hépatocytes de rats, montrent que le [8] - gingérol est un hépato protecteur. D'autres études in vitro montrent que cette molécule et les [7] et [8] - shogaols empêchaient la toxicité causée par la galactosamine sur les hépatocytes de rats **(Dugasani et al. 2010).**

Une étude de 2014 a révélé la propriété anti-inflammatoire de la zingérone qui contre le lipopolysaccharide qui induit une inflammation hépatique chez les souris. Ainsi, la zingérone agit en tant qu'agent hépato protecteur en raison de sa capacité à provoquer la suppression de médiateurs inflammatoires comme le TNF-α chez la souris **(Shafi et al. 2015).**

Protection gastrique et ulcère

En plus de favoriser et d'améliorer la digestion, le gingembre possède également des propriétés gastro protectrices, grâce à trois actions principales : l'inhibition de la sécrétion acide, l'action antiulcérogénique, et enfin, l'inhibition d'Helicobacter pylori (**Escop.2009).**

L'équipe de chercheurs du professeur **Mahady** a été la première à prouver que les constituants actifs du gingembre, les gingérols, sont efficaces in vitro contre Helicobacter pylori, le principal facteur étiologique associé à la dyspepsie, à l'ulcère gastroduodénal et au développement du cancer de l'estomac et du côlon. L'activité antispasmodique pourrait prévenir les lésions gastriques et les ulcères en réduisant le temps de vidange gastrique, diminuant ainsi le temps de contact du contenu gastrique acide avec la muqueuse **(Mahady .et al .2010).**

Propriété anti Inflammation

Depuis les années 80, des recherches sont faites pour démontrer les propriétés anti-inflammatoires par inhibition de la COX-2 par les gingérols et diminution de la quantité de prostaglandines par les gingérols et les gingérénones. L'état inflammatoire est responsable de beaucoup de maladies chroniques telles que l'arthrose, les maladies inflammatoires de l'intestin, les

troubles respiratoires voire certains cancers et maladies cardiovasculaires. Actuellement le gingembre est l'un des traitements alternatifs à base de plantes les plus populaires pour traiter les maladies inflammatoires chroniques et douloureuses (**Chien et al 2016).**

Propriété antioxydant

Le gingembre contient jusqu'à 12 composés importants qui lui offrent une activité antioxydant 40 fois plus élevée que la vitamine E. Le gingembre a révélé avoir d'excellentes propriétés antioxydants. Plusieurs travaux ont montré que le gingembre est doté d'une forte propriété antioxydant in vitro et in vivo. L'action antioxydant du gingembre a été proposée comme l'un des principaux mécanismes possibles pour les actions protectrices de la plante contre la toxicité et les rayonnements, un certain nombre d'agents toxiques, tel que le tétrachlorure de carbone et le cis platiné, et comme un médicament antiulcéreux. Récemment, il a été démontré que le (6)- gingérol possède une action antioxydant puissante à la fois in vivo et in vitro, en plus des actions anti-inflammatoires et anti-apostoliques fortes (**Nair et al 1998 ; Kim et al .2007).**

Propriété antibactérienne

Il a été découvert que le [6] - shogaol possèdent une activité antioxydants et des propriétés anti-inflammatoires plus puissantes que le [6] - gingérol, aussi, le [10] - gingérol est le plus puissant parmi tous les gingérols. Il est donc un agent très efficace pour la prévention contre les ROS induits par l'ultra-violet, et aussi un agent thérapeutique possible contre les affections de la peau induites par ces rayonnements **(Dugasani et al. 2010).**

Action antivirale

Le gingembre aurait une action antivirale dose dépendante sur le virus respiratoire syncytial et les virus herpétiques. De plus, son efficacité serait augmentée lors d'un pré incubation avec les virus avant leur mise en relation avec les cellules hôtes. Cet effet de blocage de l'adhésion et de l'entrée dans les cellules impliquerait les composés sesquiterpéniques présents dans le rhizome. Concernant les virus grippaux, l'action du gingembre se limiterait à son activité anti-inflammatoire et antalgique. Son utilisation permettrait donc d'accélérer la guérison **(Chang et al .2013).**

Activité antidiabétique

Le diabète sucré est connu comme un trouble métabolique grave causé par une carence en insuline et/ou une résistance à l'insuline, entraînant une augmentation anormale de la glycémie. Le 6-gingérol a facilité la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose et a amélioré la tolérance au glucose

chez les souris diabétiques de type 2 en augmentant le peptide 1 semblable au glucagon (GLP-1). En outre, le traitement au 6-gingérol a activé le glycogène synthèse 1 et augmenté la présentation de la membrane cellulaire du transporteur de glucose de type 4 (GLUT4), ce qui a augmenté le stockage de glycogène dans les muscles squelettiques. De plus, la consommation de gingembre pourrait réduire les niveaux de glucose plasmatique à jeun, hémoglobine A glyquée (HbA1C), insuline, TG et TC chez les patients atteints de diabète de type 2 (DM2). L'ingestion de gingembre a diminué les niveaux d'insuline, de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et de TG **(Shafi et al. 2015).**

Anticancéreux

De nos jours dans le monde, le cancer est l'une des maladies les plus mortelles. En médecine occidentale, le gingembre possède plusieurs propriétés pharmacologiques, plusieurs études ont démontré que le gingembre possède à la fois des propriétés anticancéreuses in vitro et in vivo à différents dosages et concentrations (**Shafi et al. 2015).** Le gingembre produit des effets cytotoxiques ou protecteurs dans différents contextes et possède des propriétés antiprolifératives envers plusieurs lignées cellulaires cancéreuses telles que le sein (MCF-7), le foie (HepG2), le rein (A293), le poumon (H1299), le côlon (COLO205, LS174T, L8174, LS189 et COLO320DM), le cerveau (GBM8401) et le sang (CEMss, WEHI-3B et KBM-5) avec des effets minimes sur les cellules normales (**Deorukhkar,et al 2010, Weng,et al 2012)**. Les influences cytotoxiques du gingembre contre les cellules cancéreuses sont dues au groupe carbonyle β-insaturé dans sa structure qui arrête la prolifération des cellules cancéreuses. D'autre part, dans les cellules normales, il se produit une différence de potentiel redox intracellulaire moyen qui est plus élevé que dans les cellules cancéreuses, de sorte que le gingembre est inoffensif pour les cellules normales (**Hoffman, et al 2002, Samad .et al 2015)**

Effets secondaires et toxicologie

Le gingembre est considéré comme une plante médicinale sûre, car la LD50 est de 6.284 g/kg**.** On a observé l'activité mutagène des extraits de gingembre, dans plusieurs contraintes **(Farnsworth, N.R, et al 1992).** En raison du fractionnement constitutif du jus de gingembre, on l'a constaté que Le 6-gingérol était un mutagène efficace **(Nakamurah, H, et al, 1982).** Quand la mutagénèse du gingerol ou du shogaol a été examinée dans la présence de zingerone, on a observé que le zingerone a supprimé l'activité mutagénique des deux composants donc on peut déduire que les molécules du gingembre fonctionnent par compatibilité **(Qian, D.S, et al, 1992)**.

L'extrait du gingembre n'a causé aucune mortalité aux doses jusqu'à 2.5g/kg graphiquement c'est la DL0 **(NOAEL),** dans les souris (équivalentes environ à 75g/kg de rhizome frais) **(Mascolo, N, et al, 1989).** Cette basse toxicité, à était confirmé dans une étude séparée qui a également trouvé que l'extrait de gingembre à 100mg/kg par jour et pendant trois mois n'a causé aucun signe de toxicité chronique **(Qureshi A, et al, 1989).**

II-3 Propriétés biologiques et pharmacologiques de noyau d'abricot

Le noyau est particulièrement riche en vitamine B17 qui est un élément important pour vaincre le stress oxydatif. Il permet aussi de lutter contre le cholestérol et renforce le système immunitaire. L'amande amère d'abricot a montré d'étonnantes propriétés antibactériennes et antifongiques.

Améliorer la fonction immunitaire de l'organisme

L'amygdaline pourrait augmenter de manière significative les polyhydroxyalcanoates qui stimulent les lymphocytes T du sang périphérique à sécréter l'IL-2 et l'IFN-γ, puis réduire la sécrétion de TGF-β1. De plus, il améliore l'expression des cellules T régulatrices dans le traitement de l'athérosclérose. Par conséquent, l'amygdaline a un rôle précieux dans l'amélioration de la fonction immunitaire **(Del Cueto et .al. 2017**).

Médecine traditionnelle

Effet efficace au niveau :

- **Des poumons** : diminution des glaires, apaisement de la toux, du mal de gorge et de la gêne respiratoire.
- **Du gros intestin** : humidification des intestins déshydratés.
- **Du rein** : réchauffement et regain d'énergie.

Anti-cancer

- Réduction de la croissance du cancer de la vessie : il a été démontré que l'amygdaline peut arrêter la progression du cancer en modifiant à la baisse cdk2 et la cycline A **(Makarević.et. al 2014).**
- Induction de l'apoptose dans les cellules humaines du cancer du col de l'utérus in vivo : l'application d'amygdaline a arrêté la croissance des xénogreffes de cellules HeLa par

apoptose, en augmentant l'activité de la caspase-3 et en réduisant la protéine anti-apoptotique Bcl-2 et en augmentant protéine Bax pro-apoptotique. **(Chen et. al 2013).**

- Effet sur le cancer du sein in vitro : L'amygdaline a montré une activité anti tumorale contre les cellules cancéreuses du sein via leur sensibilisation au stress oxydatif in vitro. De plus, l'amygdaline a provoqué une inhibition différentielle de la prolifération des lignées cellulaires du cancer du sein MCF-7 et T47D. Cette inhibition différentielle peut être attribuée à une différence dans sa capacité de sensibilisation au stress oxydatif. Par conséquent, le mécanisme de l'amygdaline contre les cellules cancéreuses du sein passe principalement par l'induction d'un stress oxydatif **(Abboude et .al. 2018).**

Effets secondaires et toxicité

La dégradation de 1 g d'amygdaline libère 59 mg de cyanure d'hydrogène (HCN) qui est présent sous sa forme dissociée sous forme de cyanure malgré le fait que le cyanure a des effets bénéfiques dans la lutte contre le cancer, il est considéré comme un grand risque en raison de ses effets secondaires toxiques, principalement lorsque l'amygdaline est ingérée par voie orale, selon (**Sauer.et al.2009) ,** la toxicité du cyanure entraîne un dysfonctionnement du processus de phosphorylation oxydative dans les cellules, par conséquent, les symptômes cliniques d'une intoxication légère au cyanure sont des nausées, une somnolence, des maux de tête, un goût métallique, des étourdissements, une hyperpnée, une anxiété et une irritation des muqueuses. De plus, une toxicité systémique chez l'homme s'est produite après l'administration orale d'amygdaline à une dose de 4 g par jour pendant une période d'un demi-mois, ou un mois d'injection intraveineuse. Néanmoins, après l'arrêt de la prise d'amygdaline ou lorsque la dose orale quotidienne est réduite à 0,6 ~ 1 g, la toxicité a disparu. **(Song Z, et al. 2014).**

II-4 Propriétés biologiques et pharmacologiques du ghee de chèvre

Le caillé mou du lait de chèvre peut être un avantage pour les humains adultes souffrant de troubles gastro-intestinaux et d'ulcères **(Haenlein, 2004)**. La capacité tampon élevée du lait de chèvre semble être utile pour le traitement des ulcères gastriques **(Park, 1994).** Le lait de chèvre a été recommandé comme substitut pour les patients allergiques au lait de vache. Entre 40 et 100 % des patients allergiques aux protéines du lait de vache tolèrent le lait de chèvre **(Park, 1994).** Les acides gras à chaîne moyenne ou les triglycérides à chaîne moyenne (TCM) qui sont plus présents dans le lait de chèvre ont été reconnus comme des lipides uniques avec des bienfaits uniques pour la santé dans les syndromes de malabsorption, l'alimentation prématurée du nourrisson, l'épilepsie infantile,

la mucoviscidose et les calculs biliaires. Le TCM inhibe ou limite également les dépôts de cholestérol, dissout les calculs biliaires de cholestérol et contribue à la croissance normale des nourrissons (**Roy et Vadodaria, 2006).**

Les propriétés antioxydants de différents constituants du ghee ont également été étudiées **(Pagote et Bhandari. 1988)** ont rapporté que les phospholipides, en particulier la céphaline, possèdent des propriétés antioxydants **(Pagote et Bhandari. 1988).**

L'acide butyrique et l'acide linolénique du ghee auraient des propriétés anticancéreuses. Il est également démontré que l'acide linolénique prévient l'hypertension et les maladies cardiaques et participe à l'amélioration de la vision **(Parodi 2003).** Il est rapporté que le CLA induit un effet antithrombotique **(Truitt et al. 1999),** améliore les fonctions immunologiques **(Pariza et al. 2001)**, diminue le cholestérol total et des lipoprotéines de basse densité (LDL) **(Lee et al. 1994)** et inhibe la cancérogenèse **(Ip et al., 1999).** Le ghee (matière grasse du lait clarifiée par la chaleur) serait la source naturelle la plus riche en CLA **(Sserunjogi et al. 1998)**. La plupart des directives diététiques recommandent la consommation de lait et de produits laitiers comme une partie importante d'une alimentation saine et équilibrée (Département de l'agriculture des États-Unis, Département de la santé et des services sociaux 2010). La matière grasse du lait est plus appréciée que les autres graisses et huiles **(Gidding et al. 2009).**

II-5 Propriétés biologiques et pharmacologiques de l'argile

Les propriétés sont définies par la constitution chimique, l'épaisseur et l'écartement des feuillets de l'argile.

Absorbante et adsorbante :

L'absorption correspond à l'internalisation d'un liquide ou d'un gaz. L'exemple typique est celui de l'éponge s'imbibant de liquide. Au niveau de l'argile ce phénomène est passif, il se produit par capillarité, contrairement à l'absorption au niveau du tube digestif.

L'adsorption est une autre qualité de l'argile. Contrairement à l'absorption qui internalise les molécules (liquides ou gazeuses) **(Pagote et Bhandari. 1988).**

L'argile ayant la meilleure capacité d'adsorption est la montmorillonite, un type d'argile utilisé pour le traitement (par exemple, Smecta®). Par conséquent, l'argile peut adsorber les toxines, les virus, les bactéries, les antibiotiques, les acides organiques, les gaz intestinaux, les alcaloïdes, etc. Ils

ont un effet anti-infectieux en immobilisant les micro-organismes, qui sont ensuite éliminés dans les selles. Leur efficacité a été prouvée contre certaines espèces bactériennes et peut également être utilisée comme antidote en éliminant les toxines**. (Pagote et Bhandari. 1988)** Une eau argileuse peut être utilisée en usage externe comme lavement ou douche anale ou vaginale en cas de colite, vers intestinaux, mycose vaginale, vaginite, cervicite, métrite. L'argile en poudre peut-être saupoudrée sur les blessures pour un effet désinfectant, barrière, réparateur tissulaire. Elle peut être appliquée sur l'eczéma ou le psoriasis… **(M.-F. Muller, 1998, page 29).**

Le cataplasme d'argile va, en recouvrant une plaie, avoir un effet filmogène. La détersion à l'argile lui permet d'éviter l'hémorragie**. (P. Andrianne, 2003, page 218).**

Les échanges entre l'argile et la plaie vont favoriser la régénération cellulaire et donc accélérer la cicatrisation et diminuer le risque d'apparition d'une cicatrice.

Le pouvoir antibactérien réside d'une part dans la capacité de l'argile à adsorber des micro-organismes et des toxines pour ensuite les éliminer au moment du retrait du cataplasme. Elle protège les tissus vivants de la plaie tout en fixant les tissus morts pour les éliminer contrairement aux antiseptiques de synthèse. D'autre part l'effet barrière va bloquer le passage de l'oxygène entre la plaie et le milieu extérieur rendant la plaie imperméable, bloquant donc le processus d'aérobie, empêchant le développement bactérien **(N. Cousin, 2013, page 2).**

L'illite possède un effet anti-inflammatoire particulièrement adapté pour réduire les œdèmes ainsi que les inflammations articulaires. L'argile capte l'énergie thermique cette capacité est particulièrement intéressante comme antalgique pour traiter les douleurs comme les douleurs ostéoarticulaires, les foulures ou encore les entorses et pour soulager la congestion hépatique par application du cataplasme sur la peau au niveau du foie **(N. Cousin, 2013, page 2).**

Chapitre III

Etudes anatomo-pathologiques de cancer du sein

Le cancer (ou tumeur maligne) est une maladie caractérisée par la prolifération de cellules anormalement grosses (tumeurs) dans les tissus corporels normaux, de sorte que la survie de ces derniers est menacée. Toutes ces cellules proviennent du même clone. Au fur et à mesure que la maladie progresse, certaines cellules peuvent migrer et métastaser d'où elles proviennent, c'est pourquoi le dépistage du cancer du sein doit être effectué dès que possible. Pour le cancer, il est généralement classé en fonction des organes touchés, tels que :

• Cancer du sein, cancer du côlon, cancer du pancréas et cancer du cerveau

• Cancer du sang, cancer du poumon et cancer des testicules En 2012, 6,3 millions de femmes souffraient d'un cancer du sein ; en 2010, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fait une prédiction pour l'avenir. On estime que d'ici 2030, le nombre total de cas de cancer du sein atteindra environ 21,4 millions.

L'Algérie n'est pas épargnée par ces tendances qui touchent à des degrés variables les populations du monde entier. **(Essiben.F et al, 2013)**

III-1 Anatomie du sein (Pierre kamina. 2011)

III-1-1 Anatomie descriptive

Situation

Le sein est un organe globulaire qui contient même des glandes mammaires. Les deux seins occupent la partie antérieure supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, plus ou moins symétriques, en avant du pectoral, face à l'espèce entre les 3e et 7e arcades antérieures, le mamelon faisant saillie à la 9e vertèbre dorsale. En position debout, le sein s'affaisse légèrement sous l'influence de son propre poids, puis forme un pli du sein avec la paroi thoracique. Ce ptosis s'apprécie par l'angle du mamelon pariétal, qui est généralement de 100 à 110° chez la femme jeune, et peut être réduit physiologiquement chez certaines femmes ou femmes ménopausées. **(Pierre kamina., 2011) (fig.III-18)**



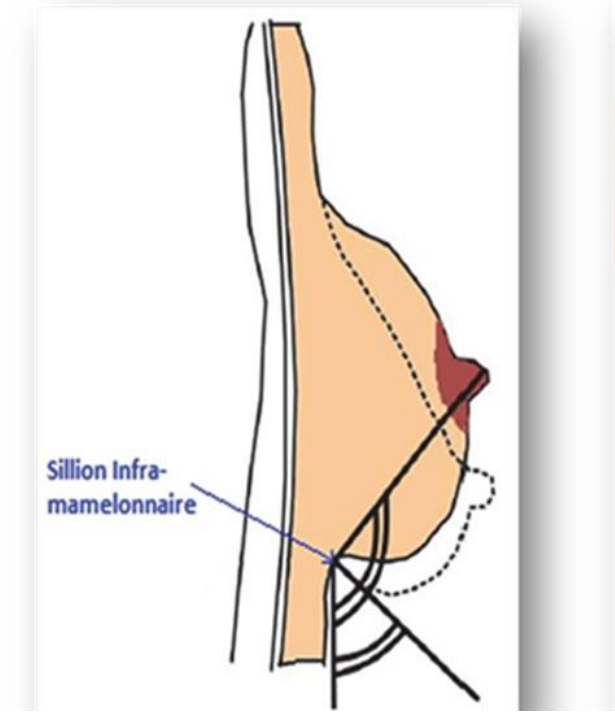
Figure III-1 Anatomie de surface du sein **(Pr Jacques Duparc et al. 2006)**

Le sein est divisé en 4 quadrants et une région centrale : **(Fig. III-19)**

- Quadrant supéro-externe (QSE)
- Quadrant supéro-interne (QSI)
- Quadrant inféro-externe (QIE)
- Quadrant inféro-interne (QII)
- Plaque aréolo-mamelonnaire (PAM)

On le divise aussi en 4 segments : **(Fig III-3)**

- Segment 1 : représenté par la partie thoracique antérieur allant de la clavicule jusqu'à au sil on sus-mammaire.
- Segment 2 : s'étendant du sil on sus-mammaire au bord supérieur de la PAM
- Segment 3 : s'étendant du bord inférieur de la PAM au sil on sous- mammaire.
- Segment 4 : s'étendant du sil on sous – mammaire au rebord costal.



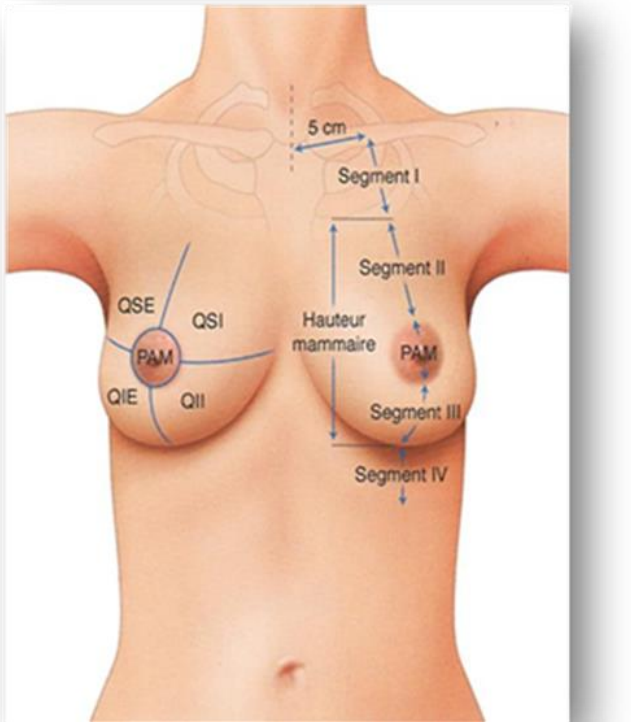


Figure III-2 Angle pariéto-mamelonnaire **Figure III-3** Division mamelonaire **(BERUBE et al., 2005)**

Différentes formes peuvent se voir, il peut être de forme discoïde, conique (chez les africains notamment), piriforme, pédiculé ou surtout semi- sphérique (notamment chez les asiatiques et européennes). Le tout avec un léger prolongement peu saillant au niveau supéro---externe convergeant vers l'aisselle, c'est le processus axilaire (ou latéral) du sein. Les diamètres horizontal et vertical sont d'environ 12 cm (le double ou le triple lors de l'allaitement) l'épaisseur est de 5 à 6 cm. La distance bi-mamelonnaire est d'environ 20 cm. Les deux seins sont symétriques de façon imparfaite **(BERUBE et al. 2005)**

Poids

Le poids est variable d'une période a une autre, de 200 g chez la jeune fille, à 500 g chez la nourrisse voire 900 g dans certains cas **(BERUBE et al. 2005)**

Consistance

La consistance est également variable. Elle est ferme chez la femme jeune et irrégulière, notamment au cours de la grossesse et de l'allaitement ou elle a tendance à devenir polylobée, mollet flasque. Elle devient plus homogène en comprimant le sein contre la paroi ou en décubitus dorsal.

Structure du sein

La structure du sein est très complexe (voir figure suivante) **(fig, III-4)**

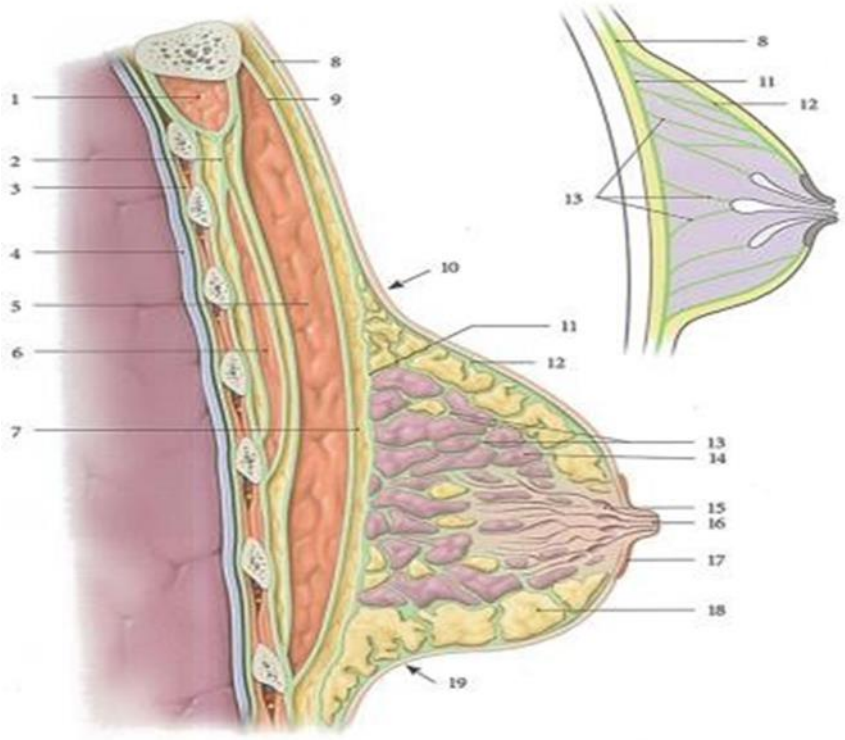


Figure III-4 Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique **(Pierre kamina. 2011)**

1. m. subclavier 2. Fascia clavi-pectoral 3. fascia endo-thoracique 4.Plèvre pariétale

5.m. grand pectora l 6. m. petit pectoral 7. Espace rétromammaire 8. Fascia thoracique superficiel 9. Fascia pectoral

10. Sillon supramammaire 11. fascia rétromammaire 12. fascia prémammaire 13. Ligg. Suspenseurs du sein

14. Lobule mammaire 15. Sinus lactifère 16. Papille 17. Aréole 18. Graisse prémammaire

19. Sillon inframammaire.

III-1-2 Configuration externe (Dr Alain Thille., 2016)

Le sein est constitué de 3 zones circulaires concentriques :

- **Peau périe-aréolaire** : de coloration identique à celle de la peau avec une surface lisse et des veines sous cutanées assez visible au cours de la grossesse et de la lactation, c'est le réseau veineux sous cutané de Haller.

- **Aréole** : qui se distingue par sa pigmentation lui donnant une couleur différente de celle de la peau. Elle est de couleur variable selon l'ethnie : rose chez les femmes blondes et rousses, brunâtre chez les femmes brunes et noir mat chez les femmes noires. Elle est le siège des glandes sébacées qui forment des saillies appelées tubercules de Morgagni donnant un aspect irrégulier à la surface aréolaire. Ils s'hypertrophient lors de la grossesse prenant alors l'appel action de tubercules de Montgomery.
- **Mamelon (papille mammaire)** : saillant au centre de l'aréole par une forme cylindrique ou conique. La saillie par rapport à l'aréole est d'environ 10mm une largeur basique de 15 mm Au sommet appelée, l'apex, s'embouchent les canaux lactifères au nombre de 15 à 25. La coloration est identique à celle de l'aréole sauf au niveau de l'apex ou elle est un peu plus claire. Le mamelon peut être déprimé dans l'aréole, on dit alors qu'il est ombiliqué. Dans certaines circonstances, le mamelon durcit et devient plus saillant par contracture du sphincter du mamelon, c'est le thélotisme.

III-1-3 Configuration Interne (Dr Alain Thille., 2016)

La glande mammaire est d'aspect gris jaunâtre. Elle est faite d'un parenchyme tubulo-alvéolaire et est entouré d'un tissu conjonctif dense et adipeux. Elle est de forme semi sphérique avec un léger prolongement supéro-externe.

Elle est divisée par les septums inter lobulaire en lobes qui sont à leurs tours divisés en lobules par les septums inter lobulaires.

Elle contient 10 à 20 lobes. Chaque lobe contient 15 à 30 lobules irréguliers et chaque lobule contient, à son tour, 10 à 100 alvéoles.

L'unité de base est l'alvéole (acinus). L'alvéole est en forme de cul de sac arrondie à son extrémité et constitue l'unité sécrétrice de la glande Chaque groupe d'acini, agencés en grappe de raisin, se draine par un canal galactophore de 3 ème ordre (canal alvéolaire = canal intra lobulaire).

Les acini et leur intra lobulaire forment un lobule qui se draine par un canal galactophore de 2 ème ordre (canal inter lobulaire).

Plusieurs lobules adjacents se réunissent pour former un lobe qui se draine par un canal galactophore de 1er ordre.

Ces canaux de 1èr ordre convergent vers le mamelon, forment des dilatations appelées sinus lactifères et s'embouchent à la surface apexienne avec un diamètre réduit.

Cette arborisation canalaire dichotomique peut être mise en évidence à travers une galactographie donnant alors un aspect pyramidal.

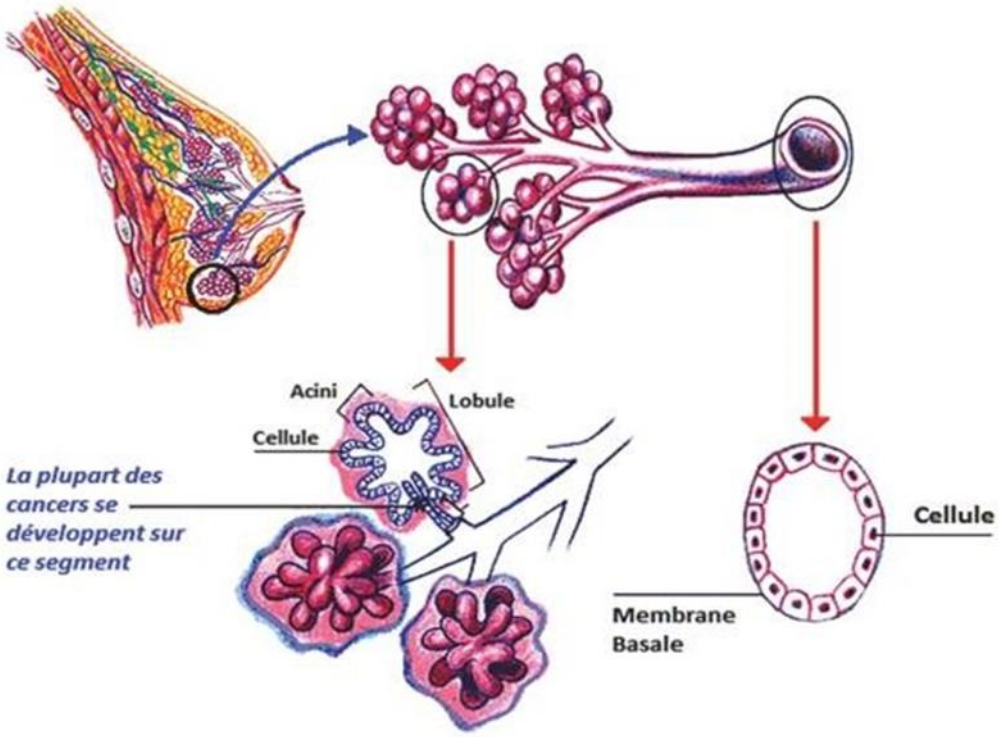


Figure III-5 Configurations internes du sein et aspect fonctionnel **(Dr Alain Thille., 2016)**

III-2 Histologie

Le tissu mammaire est formé d'une variété de types cellulaires **(OLIVIERBOUSQUET et DEVINOY, 2005)**

1. Cellules épithéliales luminales

Les cellules luminales constituent la couche interne des structures de la glande Mammaire. Sous l'influence d'hormones ou de facteurs de croissance, ces cellules sont responsables de la production du lait lors de la lactation. Les cellules luminales sont classiquement Caractérisées par l'expression des récepteurs hormonaux à l'œstradiol (ER), à la progestérone (PR) et à la prolactine (PRL) ainsi que par la production des protéines du lait comme les caséines et la lactalbumine-alpha durant la lactation **(DULBECCO et al. 1982).**

2. Cellules myoépithéliales

Les cellules myoépithéliales sont des cellules épithéliales présentant des caractéristiques de cellules musculaires lisses et dont le rôle est de favoriser le transport du lait à travers les galactophores, des acini jusqu'au mamelon. Ces cellules de forme allongée ou étoilée sont réparties en une couche plus ou moins discontinue en périphérie des cellules luminales, et possèdent de longs prolongements cytoplasmiques qui constituent un réseau contractile. Elles sont également riches en protéines spécifiques des cellules musculaires lisses et responsables de leurs propriétés contractiles, telles que des myofilaments projetés dans le stroma dont notamment l'actine alpha du muscle lisse ou la myosine **(GAO et al. 2008).**

Les cellules myoépithéliales contribuent à la formation et au maintien de la membrane basale par l'expression de fibronectine, de collagène IV et de laminine **(WARBURTON et al. 1982).**

3. La membrane basale

Il s'agit d'une structure membranaire soutenant l'épithélium, synthétisée par les cellules épithéliales. La membrane basale est une zone d'échange et de contact entre les structures épithéliales et le tissu conjonctif. En cancérologie, la membrane basale s'oppose au passage des cellules cancéreuses. Au-delà, se situe le tissu palléal ou manteau **(ROSEMARY, 2007).**

4. Fibroblastes

Elles contribuent à l'organisation de la matrice extracellulaire sur laquelle repose l'épithélium mammaire. Un dysfonctionnement de ces fibroblastes contribue à la désorganisation de cette matrice et peut permettre aux cellules de migrer hors de la couche épithéliale **(MORRONI et al. 2005).**

5. Le tissu conjonctif

Le tissu conjonctif inter lobulaire est habituellement dense et peu cellulaire, tandis que celui du lobule est lâche, très cellulaire et s'accompagne d'un tissu adipeux pauvre, de quelque lymphocyte et d'un riche réseau capillaire. Ce tissu conjonctif intra lobulaire est également appelé tissu palléal. Il s'agit d'un tissu conjonctif ″spécialisé″, sensible aux modifications hormonales ;

- ✓ Il facilite la prolifération et la croissance des alvéoles de la glande mammaire au cours de la grossesse.
- ✓ Il assure la protection et la nutrition aux structures glandulaires **(WHAETER et al. 1979).**

6. Le tissu adipeux

Il est moins abondant lors de la gestation et la lactation, mais il reprend son volume après le tarissement. Les adipocytes fabriquent les acides gras insaturés contribuant ainsi à la prolifération et l'organisation des cellules épithéliales, augmentant la vascularisation de la glande mammaire et favorisant également la ramification des canaux mammaires **(DOLLE, 2005).**

III-3 Physiologie du sein

Toute au long de leurs vies, les femmes observeront des changements au niveau de leurs seins. En effet, la glande mammaire, l'élément constitutif majeur du sein, est soumise à un contrôle hormonal qui provoque des modifications au niveau des seins. Nous observons ces modifications au cours des trois périodes de la vie d'une femme. La première période se situe entre la naissance et la puberté. La seconde correspond à la puberté et la troisième période correspond à la ménopause. **(Ayse BICAR., 2013)**

1- Action des hormones gonadiques sur le sein

Œstrogènes : Ils favorisent la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal, entrainent la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique. **(Ayse BICAR., 2013)**

Progestérone : L'action directe de la progestérone sur la glande mammaire ne semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les œstrogènes. Elle entraine une prolifération alvéo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophorique. Elle permet le développement des acini**. (Kamina P;1984)**

2- Action des hormones extra gonadique

La FSH : Provoque le développement des follicules et la sécrétion d'œstrogène (folliculine). En plus elle développe et maintient les caractères sexuels secondaires.

La LH : Provoque l'ovulation avec formation de corps jaune et sécrétion de progestérone.

La prolactine : C'est l'hormone lactogène : après l'accouchement, la sécrétion intense de PRL provoque la montée laiteuse. Elle a un rôle dans la mammogénèse, elle contribue à la différenciation des alvéoles au cours de la grossesse ; elle potentialise l'action de l'oestradiol sur les cellules épithéliales et possède in vivo un effet prolifératif. **(Kamina P ; 1984)**

III-4 Physiopathologie

III-4-1 Définition du cancer du sein

Le cancer du sein est le résultat de la multiplication anarchique et irrégulière des cellules mammaires, ce qui va fréquemment conduire à une tumeur. Certains cancers évoluent lentement, d'autres sont plus agressifs et ont une évolution rapide. Dans la majeure partie des cas, le cancer va se développer sur une période de plusieurs mois à plusieurs années. On distingue les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. Les premières ne vont pas entraîner de métastases et restent localisées avec des contours bien délimités. A contrario, les tumeurs malignes ont des cellules indifférenciées suite à toutes les modifications génétiques qu'elles ont subies. Souvent, elles vont envahir les tissus voisins et créer une tumeur secondaire qu'on appelle métastase.

III-4-2 Les différentes étapes de la cancérogénèse

Ensemble d'événements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique (normal) en tissu cancéreux. La carcinogenèse comprend 3 grandes étapes aboutissants à la prolifération incontrôlée des cellules, ce sont successivement : l'initiation, la promotion et la progression. **(Institut national du cancer)**.

Les différentes étapes de la cancérogénèse

Initiation

« L'initiation » des cellules est provoquée par une mutation au niveau de l'ADN induite elle-même par des virus, des rayons ionisants, des agents chimiques (le Benz pyrène du tabac), des UV… Cette étape peut démarrer également suite à des mutations chromosomiques, géniques…et est une étape irréversible **(Institut national du cancer)**, apparition de cellules qui se transforment et qui possèdent des capacités cancéreuses. **(Vulgaris, 2018)** et les cellules vont proliférer de façon anarchique. **(Dr Fernando Bazan)**

La Promotion

Sous l'action des agents promoteurs (alcool, infection, hormones notamment pour le cancer du sein hormono-dépendant auxquels les cellules initiées sont exposées de façon répétée, entrainent la stimulation de la sélection des cellules initiées, on parle d'une sélection positive. **(Vulgaris, 2018)**

La cellule acquiert par mutations successives les caractéristiques qui lui permettent de créer une cellule cancéreuse, cellule mère de la tumeur. **(Vulgaris, 2018)**

La progression

Est l'étape où la cellule cancéreuse acquiert des capacités de prolifération non-contrôlée. Il y a également une invasion locale représentée par une perte de cohésion et donc l'envahissement des tissus voisins par les cellules cancéreuses, nous pourrons ainsi distinguer les cancers in situ et les cancers invasifs caractérisés par un franchissement de la membrane basale. De plus, l'angiogenèse leur procure une certaine indépendance puisque qu'en créant de nouveaux vaisseaux, les cellules cancéreuses assurent leurs développements. (Elles se nourrissent par ces vaisseaux sanguins). Les cellules cancéreuses peuvent également acquérir des propriétés métastatiques. **(Dr Fernando Bazan)**

III-4-3 Propriétés cellules cancéreuses (Dr Fernando Bazan)

- Insensibilité aux signaux extérieurs : perte de l'inhibition de contact.
- Formation anormale de vaisseaux : néoangiogénèse.
- Échappement aux défenses immunitaires.
- Potentiel de prolifération illimité « immortalisation ».
- Échappement à la mort cellulaire programmée.
- Prolifération incontrôlée : processus autocrine
- Invasion des tissus et création de métastases

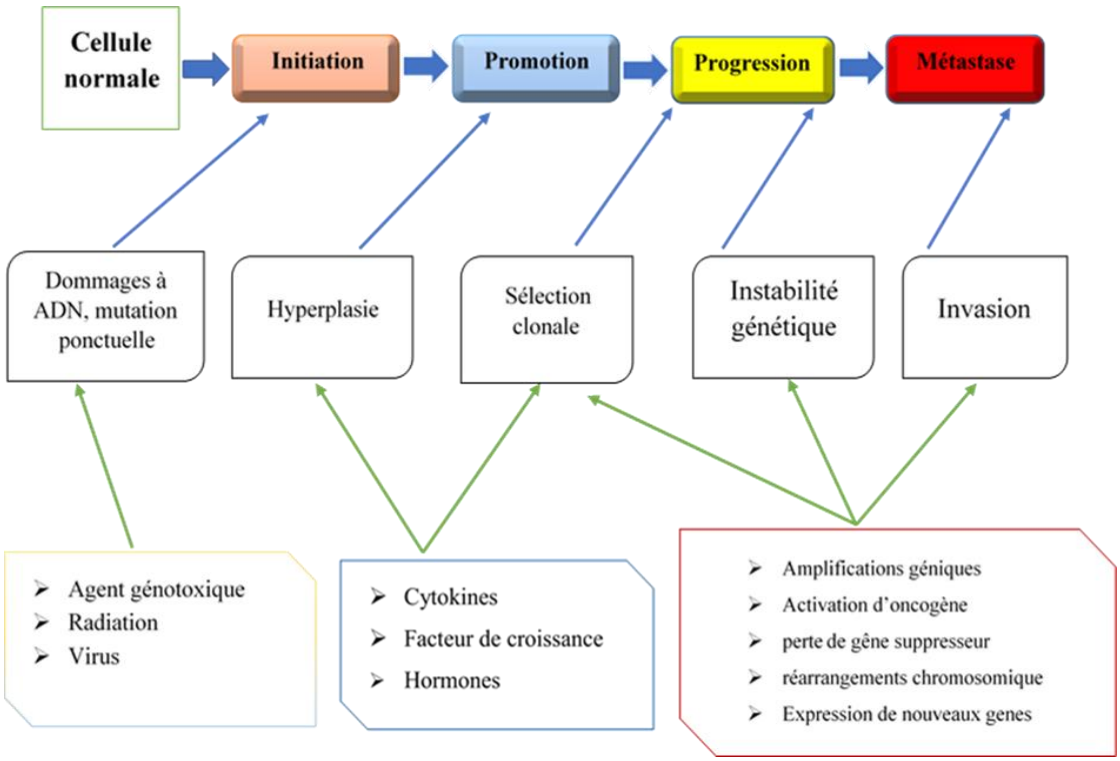


Figure III-6 Etapes de la carcinogenèse **(Hourioux, 2010)**

Processus métastatique

Les métastases sont des foyers tumoraux secondaires, issus de la tumeur primitive, et dont le développement autonome se réalise à distance du foyer initial. La disposition d'une tumeur primitive à disséminer ses cellules malignes dépend principalement, d'une part de l'instabilité génotypique et donc phénotypique de ses cellules, et d'autre part de l'incapacité du système immunitaire à réaliser la destruction des cellules tumorales.

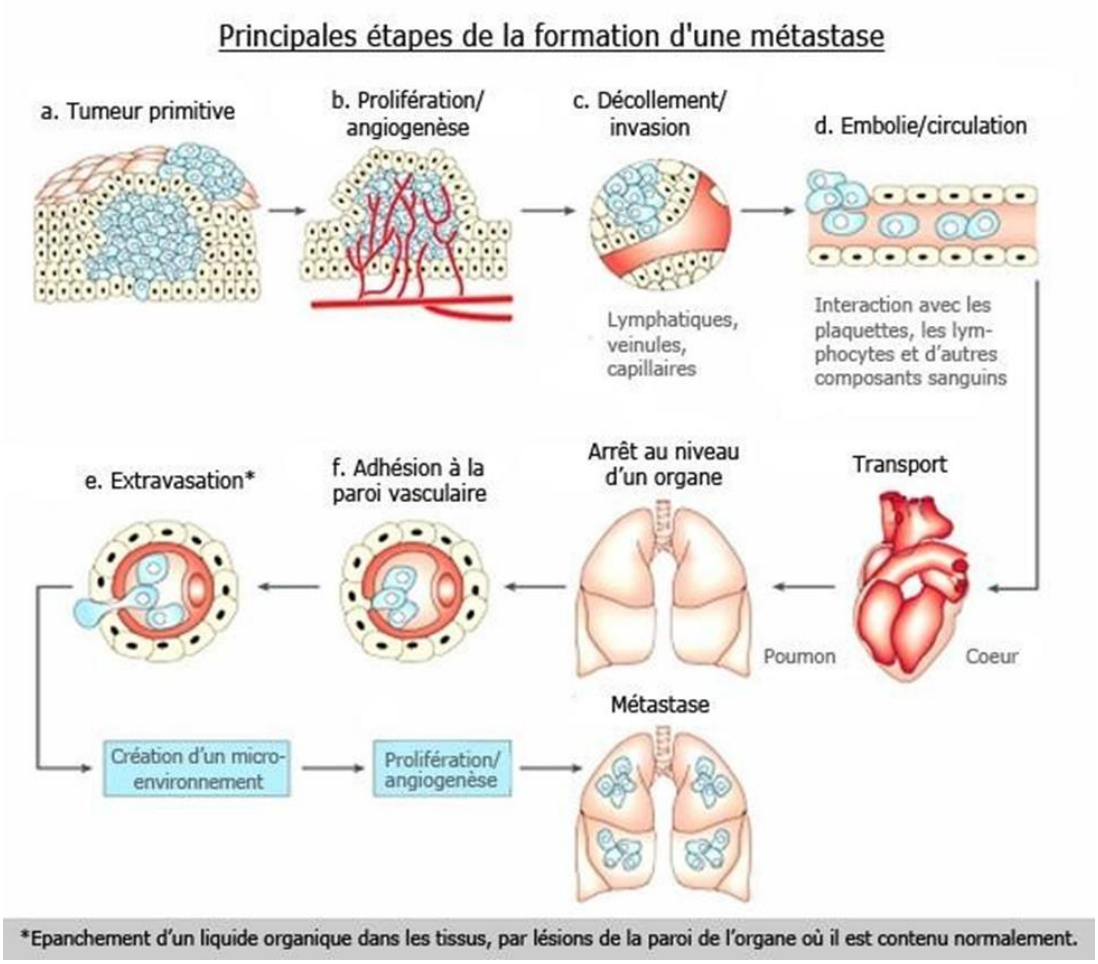


Figure III-7 Principaux étapes de la formation de métastase

Cascade métastatique : comprend une série d'étapes successives **(Fidler, I.J, 2003)** Le phénomène de dissémination métastatique commence par l'invasion locale des tissus environnants jusqu'à la rencontre d'un vaisseau sanguin ou lymphatique, on parle alors d'intravasation. Les cellules tumorales sont ainsi disséminées vers des tissus cibles distants, où elles adhèrent aux cellules endothéliales afin de retraverser la paroi des vaisseaux par extravasation. Durant toutes ces étapes les cellules tumorales doivent également échapper au système immunitaire de l'hôte. **(Talmadge, J. E et al 2010)**. Si les cellules tumorales parviennent à franchir toutes ces étapes elles pourront alors proliférer dans l'organe et ainsi développer une tumeur secondaire. **(Talmadge, J. E et al 2010).**

III-5 Pathologie de la glande mammaire

Carcinomes Mammaires

Les tumeurs malignes du sein sont des tumeurs généralement mal délimitées, infiltrant ou détruisant les tissus voisins et formant souvent des métastases (ou tumeur secondaires) leur architecture histologique est anarchique par rapport à celle du tissu dont il est issu. On distinguer diverses tumeurs malignes du sein et plusieurs critères sont à considérer :

• Origine anatomique, c'est-à-dire le point de départ du cancer, canalaire, lobulaire ou autre

• Effraction ou non de la membrane basale du tissu conjonctif pour classer en tumeur infiltrant ou en tumeur non infiltrant

• Différenciation cellulaire de la tumeur pour le classement en différents grades et il faut savoir que les tumeurs peu différenciées sont de moins bon pronostic.

• Envahissement local des vaisseaux sanguins et lymphatiques **(ANONYME, 2003)** La classification histologique standard des carcinomes mammaires a été établie par l'Organisation Mondiale de la Santé **(OMS)** en 1981. Les carcinomes représentent 98% des tumeurs malignes de sein, il s'agit essentiellement d'adénocarcinomes : carcinomes non infiltrants et carcinomes infiltrant.

Carcinomes non infiltrant (ou in situ)

Le carcinome in situ appelé également intra-épithélial représente 15 à 30% des cancers du sein. Il est caractérisé par le non-envahissement de la lame basale et qui reste localisé à l'intérieur de l'arbre galactophorique et du lobule sans franchir la lame basale et sans envahir le tissu conjonctif ils sont toujours multicentriques ou bilatéraux. En effet, la présence de la membrane basale empêche tout contact avec les vaisseaux et le tissu conjonctif environnant, d'où un risque métastatique nul. **(ANONYME, 2003 ; RONCHIN et CHELLE, 2004).**

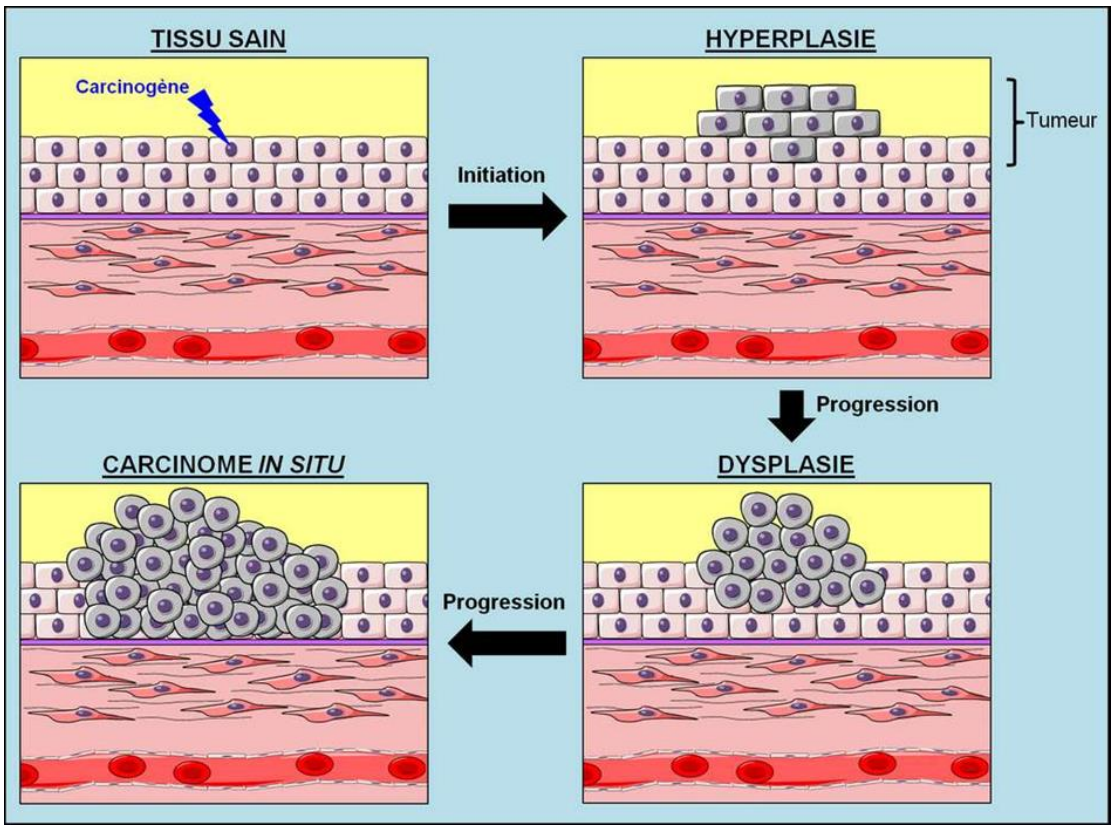


Figure III-8 Etapes de formation d'un carcinome non infiltrant (in situ) **(ANONYME., 2016).**

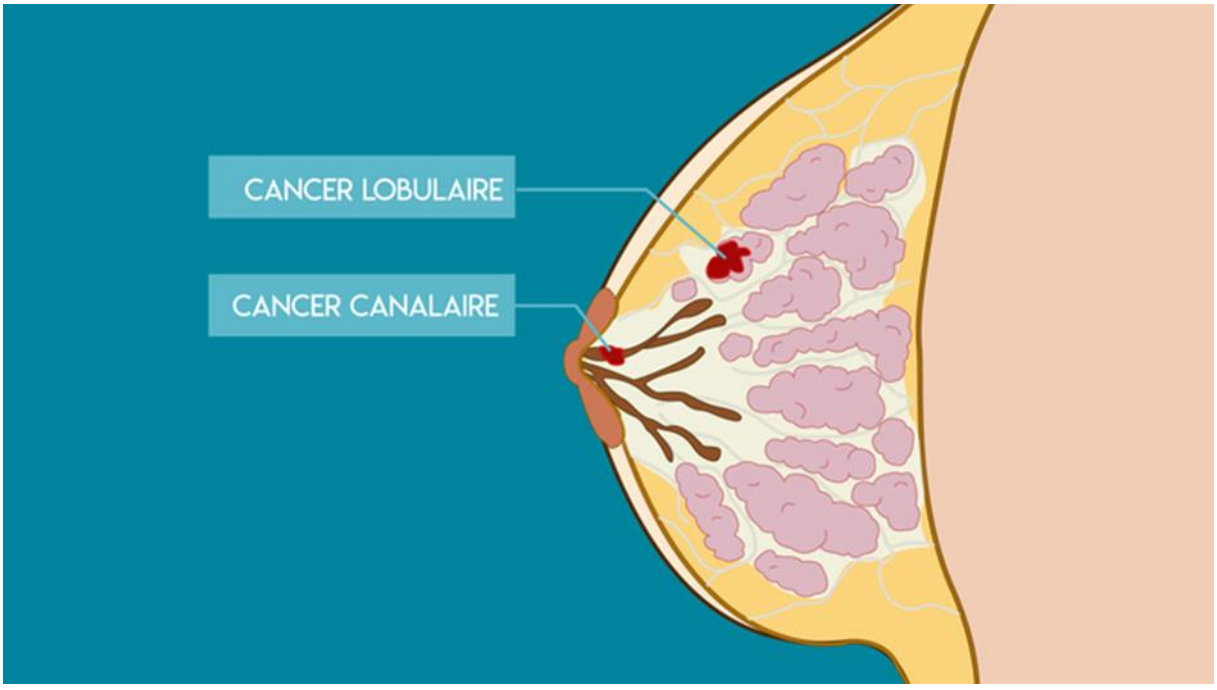


Figure III-9 Possibles localisations de cancer du sein **(TAVASSOLI., 2008).**

Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Il se caractérise par une prolifération épithéliale maligne, qui se développe dans les canaux galactophores. Lorsque plusieurs foyers de carcinomes sont séparés par du tissu conjonctif, ils seront dénommés carcinomes canalaires in situx multicentriques. Il peut parfois être découvert par palpation ou par écoulement mamelonnaire, mais il l'est le plus souvent par mammographie. Il paraît être bilatéral chez 10 à 15% des patients. Le pronostic après traitement est excellent mais sans traitement, il évolue vers une forme infiltrant dans 25 à 50% des cas **(ANONYME, 2003. RONCHIN et CHELLE, 2004).**

Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Appelé aussi « néoplasie intra-lobulaire » qui prend naissance au niveau des lobules mammaires, sont aussi définies comme un carcinome intéressant les canalicules intralobulaires comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives, sans envahissement du tissu voisin. Cependant, la présence d'un carcinome lobulaire in situ, implique une multifocalité et une bilatéralité fréquente, avec un risque de survenue d'un cancer infiltrant **(BREMONDE, 1987).**

Les carcinomes infiltrant (invasifs)

Le carcinome infiltrant, passe la lame basale, envahissant le tissu conjonctif et peut donner naissance à des métastases, et par conséquent le risque métastatique n'est plus nul. On distingue plusieurs types de carcinomes infiltrants. Les Carcinome canalaire infiltrant (CCI) Qui sont les plus fréquents des tumeurs malignes du sein et il représente 78% de tous les carcinomes infiltrants **(CHEVALLIER, 2000)**, il s'agit aussi d'un adénocarcinome plus au moins différencié réalisant tantôt des tubes tantôt massifs, tantôt des travées. Le stroma est fibreux et souvent inflammatoire.

Les Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Ils sont retrouvés dans 5 à 15% des carcinomes infiltrants, et sont fréquemment associés à des foyers de carcinomes lobulaires in situ **(MOUSSEAU, GARNIER, 2002)**

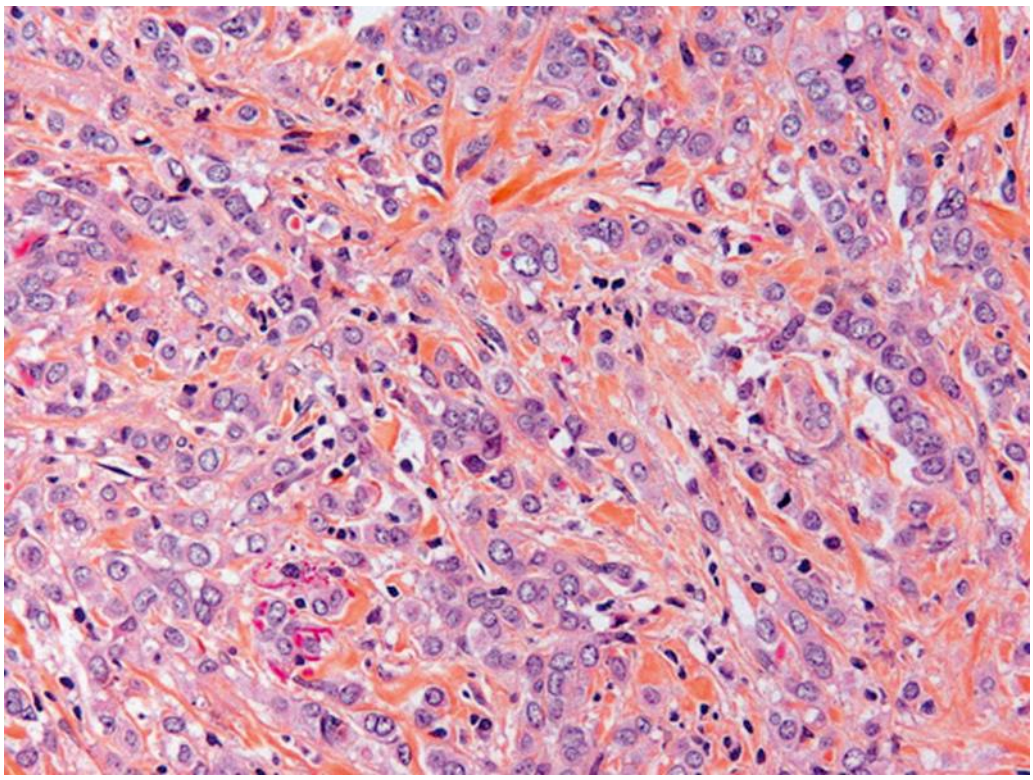


Figure III-10 Aspects histologiques d'un carcinome lobulaire infiltrant **(PAGE et al. 2003)**

III-6 Epidémiologie

1. Dans le monde

À l'échelle mondiale, il y a eu environ 1,7 million de nouveaux cas en 2012. L'incidence la plus élevée se trouve dans les pays les plus développés. Une femme sur huit développera un cancer du sein au cours de sa vie **(Tchou J et al ,2003).**

L'incidence du cancer du sein reste élevée et en augmentation Une étude basée sur plus de 300 registres de cancers dans 187 pays a montré que le nombre de cancers du sein est passé de 640 000 en 1980 à 1,6 million en 2010, soit une augmentation de près de 250 % **(Albayane, 2009).**

Il existe des différences régionales d'incidence, avec plus d'un million de cas de cancer du sein survenant chaque année, dont environ 580 000 cas surviennent dans les pays développés (> 300/100 000 habitants par an), et le reste dans les pays en développement (généralement < 150 / 100 000 habitants par an).

2. En Algérie

Le cancer du sein, représente la première cause de mortalité chez la femme, le taux d'incidence est de 14.5 cas pour 100.000 habitants par an Selon ce taux ; il y'a 2.000 nouveaux cas chaque année les deux tiers survenant après l'âge de 45ans**. (Ries LAG et al, 2005)** .

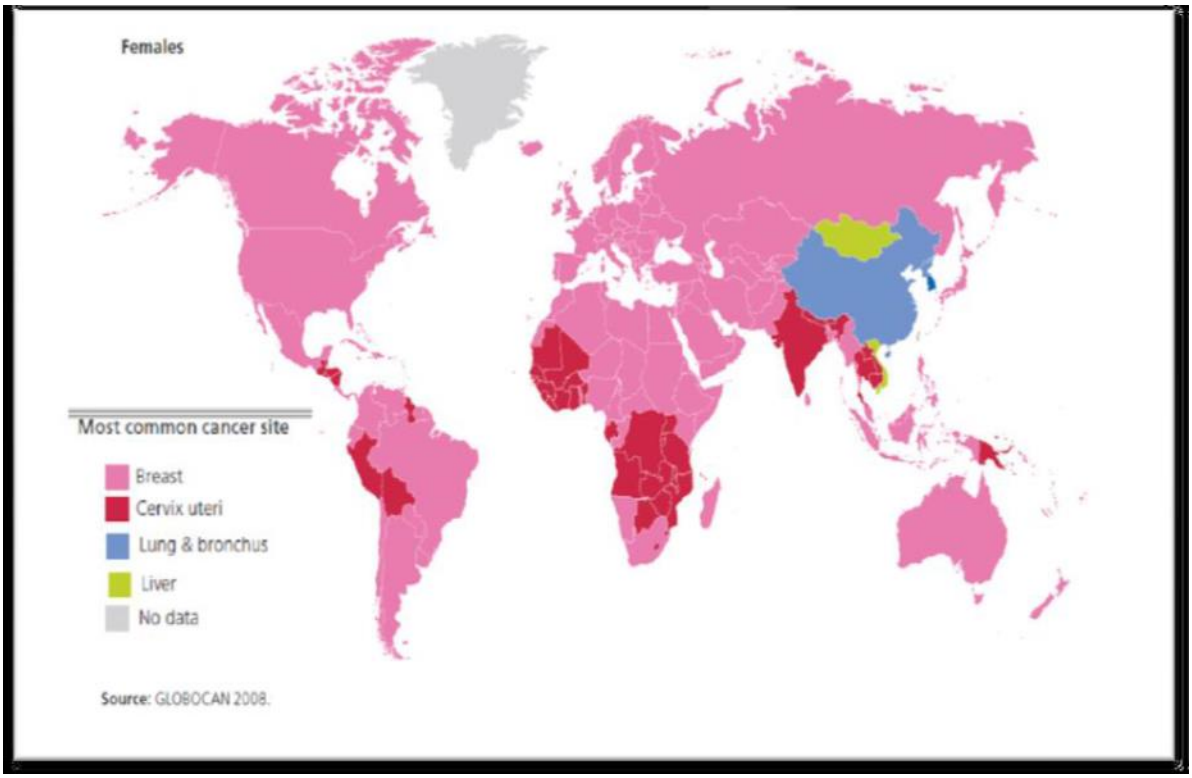


Figure III-11 Répartition du cancer de sein dans le monde **(MAHNANE et al. 2012)**

Chapitre IV

Partie

Expérimentale

MATERIEL ET METHODES

Ce chapitre est subdivisé en 2 parties

La 1ère partie c'est une étude épidémiologique de cancer de sein :

Présentation de l'échantillon d'étude

Cette étude représente une contribution à la connaissance du cancer de sein et de son incidence dans la wilaya de **MEDEA** région de **BERROUGHIA** il s'agit d'une étude rétrospective concernant des données recueillies à partir des dossiers de 61 patientes consultantes et/ ou hospitalisées au service d'oncologie médicale du de l'hôpital de **Berroughia Benyoussef Benkhada** sur une période du 03 MARS 2021 au 2 JUIN 2021.

Méthode

Concernant les cas du néoplasie du sein, nous avons eu accès aux dossiers des patientes atteintes dont nous avons tenu compte de toutes les informations notées sur chaque dossier à savoir :

- Caractéristiques générales et sociales (nom, prénom, âge, adresse, situation familiale….).
- Antécédents personnels (physiologique, médicaux, chirurgicaux) et familiaux
- Contexte hormonal au moment du diagnostic : statu ménopausique.
- L'âge de la ménarchie, du mariage et de la première grossesse.
- Localisation anatomique de la tumeur, unilatérale ou bilatérale.
- Localisation anatomopathologique des tumeurs types histologique, taille et grade de Scorff bloom Richardson (SBR), nombre de ganglions métaplasiques.
- Les organes touchés par les métastases à distance.
- La surexpression de l'oncogène HER2, la présence des récepteurs hormonaux (RP et RO).

Les représentations graphiques (tableaux et figures) des résultats obtenus ont été réalisées en utilisant le logiciel Microsoft Office Excel 2019, en outre, les fréquences saisies ont été calculées à partir des effectifs pris en considérations dans chaque paramètre étudié

La 2eme partie de ce chapitre constitue les différentes méthodes d'extraction des feuilles d'olivier, gingembre et les noyaux d'abricot ainsi que la mise au point de l'activités antioxydantes et l'activité anti-inflammatoire de ces derniers Cette étude a été réalisée au sein du laboratoire de

département de science de la nature et de la vie Université YAHIA FARES de MEDEA durant la période allant du mois de mai au mois de juin 2021

Elle comporte trois parties :

- ✓ 1ère partie : Préparation des extraits de feuilles d'olivier, gingembre et les noyaux d'abricot, calcule des rendements de chaque extrait.
- ✓ 2ème partie : Etude de l'activité antiradicalaire des extraits par le DPPH.
- ✓ 3ème partie : formulation de la bio-crème.
- ✓ 4ème partie : Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de la crème qui consistent de la feuille d'olivier, gingembre, noyaux d'abricot, ghee de chèvre et l'argile.

Résultats et discussions

IV-1 Les facteurs de risques

Durant notre stage on a interrogé une population plus de 61 patients qui étaient en cours de séances de chimiothérapie y compris les nouveaux patients. Le questionnaire figurant en annexe traite des différents facteurs pouvant favoriser l'évolution de la maladie.

IV-1-1 Age

Afin de mieux déterminer l'âge auquel le cancer est le plus fréquent chez les femmes, nous avons organisé notre population de patientes en 03 tranches d'âge.

Tableau IV-1 Répartition des patientes par tranches d'âge

		Effectifs	**Pourcentage %**
Valide	**<30 ans**	**5**	**8 ,19**
	30-50 ans	**32**	**52,45**
	>50 ans	**24**	**39,34**
	Total	**61**	**100**

L'âge est le facteur de risque le plus important vis- à- vis du cancer du sein, avec une courbe d'incidence augmentant de 30 à 70 ans et tendant à décroître légèrement après 80ans

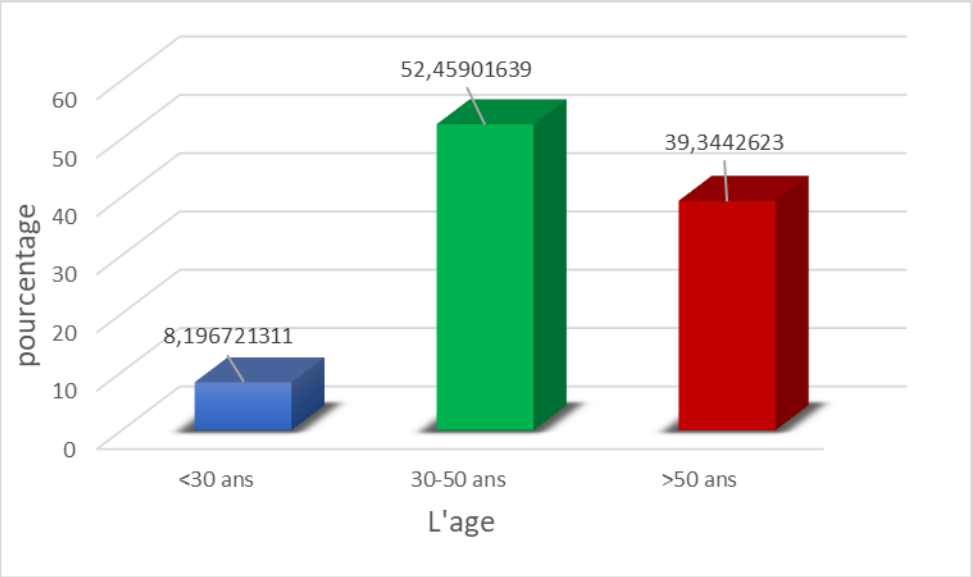


Figure IV-1 L'évolution du cancer de sein en fonction de l'âge

La figure représente les résultats de répartition de la population étudiée selon l'âge où l'on observe que la tranche d'âge la plus touchée est entre 30 et 50 ans avec un pourcentage de 52,45 % suivi par celle plus de 50 ans avec un pourcentage 39,34% tandis que l'atteinte chez les patientes moins de 30 ans est quasiment très rare 8,19%

L'âge est un facteur de risque reconnu et commun à tous les cancers, le cancer du sein est rare avant 30 ans et augmente avec l'âge**. (Manuel de prise en charge du cancer du sein 2015)**, dans notre étude la femme jeune (<30ans) représente aucun pourcentage.

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important. En effet, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en doublant tous les dix ans jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la croissance est plus lente. **(Livi L et al ,2010), (Merviel P, et al.2011)**

Les statistiques montrent que dès l'âge de 40 ans, le risque de survenue du cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans **ALBAIN.**

La moyenne d'âge d'apparition du cancer du sein chez la femme jeune dans la littérature se situe souvent après 30 ans **(Yeo W, Lee HM et al 2014)**, **(Bouzid N et al, 2013) (Guendouz H et al ,2011) (Boufettal H et al, 2010)**

Soit 70.86 % selon **ALBAIN (MBAREK, ADOUBI, et al, 2005)**, 92 % selon **FOXCROFT** et 90.5 % selon l'institut national du cancer Américain (NCI), avec une nette prédominance dans la tranche d'âge 36-40 ans.

IV-1-2 Ménarche précoce

Ce facteur concerne seulement les femmes, pour préciser l'âge de la première fois que la femme a ses menstruations.

Tableau IV-2 Répartition des patientes selon l'âge de la ménarchie.

		Effectifs	Pourcentage %
Valide	<12 ans	16	26,22
	>12 ans	45	73,77
	Total	61	100

L'âge de la ménarche a été précisé chez 61 patientes. 45 d'entre elles ont eu une ménarchie à un âge > 12 ans soit 73,77% du nombre total des cas, alors que 16 patientes seulement ont eu leur ménarche à un âge ≤ 12 ans soit 26,22% des cas.

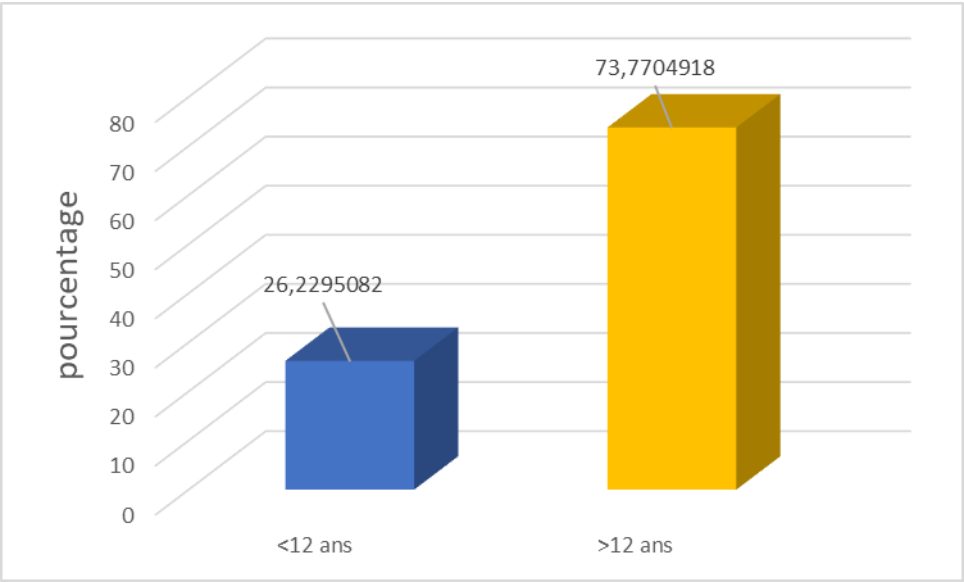


Figure IV-2 Répartitions des patientes selon l'âge de la ménarchie.

L'âge de la puberté est un élément important dans la mesure où la survenue de règles avant 12 ans augmente le risque de cancer du sein à l'âge adulte par une exposition plus exténue aux œstrogènes. Ainsi, toute année supplémentaire pour l'âge de la ménarchie diminue de 5% de survenue d'un cancer du sein. A l'inverse, l'apparition des premières règles après 14 ans aurait un rôle protecteur. Dans notre série, un tiers des femmes ont eu leur ménarchie avant l'âge de 12 ans, mais ce taux s'élève a' plus de 80% dans le groupe des femmes a` faible risque**. (Hunter DJ et al 1997)** plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque, plus les règles sont survenues tôt plus le risque est augmenté, Il semble que les premières années d'installation de la vie' Replicating ' soient tout à fait importantes dans la genèse du cancer du sein. **(Kvale G, Heuch I. 1988)**

Les premières règles précoces semblent induire un sur risque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse non discutable. **(Colditz GA et al 1996).**

IV-1-3 Ménopause tardive

On définit ménopause par une aménorrhée d'au moins un an.

Le statut hormonal a été précisé chez toutes les patientes. 25 d'entre elles étaient ménopausées au moment du diagnostic et 11 femmes sont ménopausée a l'âge tardif, 12 des patientes étaient encore en activité génitale.

Un âge tardif à la ménopause est également un facteur de risque reconnu du cancer du sein il est associé à une augmentation du risque de Cancer de 3% par année supplémentaire **(Clavel-Chapelon F et al, 2002)**

La survenue de la ménopause après 50 ans constitue un risque accru de cancer du sein ; le fondement biologique s'explique par l'exposition précoce et délayée à l'hormone. Probablement, que la durée et la régularité des cycles courts et réguliers pourraient augmenter le risque de cancer du sein **(Titus-Ernstoff L et al, 1998)**

IV-1-4 Etat maritale

Dont on a étudié l'influence de ce statut sur l'activité hormonale, est précisément chez la femme.

Tableau IV-3 Répartition des patientes selon l'état marital.

		Effectifs	**Pourcentage %**
Valide	Mariée	42	68,85
	Célibataire	16	26,22
	Divorcée	3	4,91
	Total	61	100

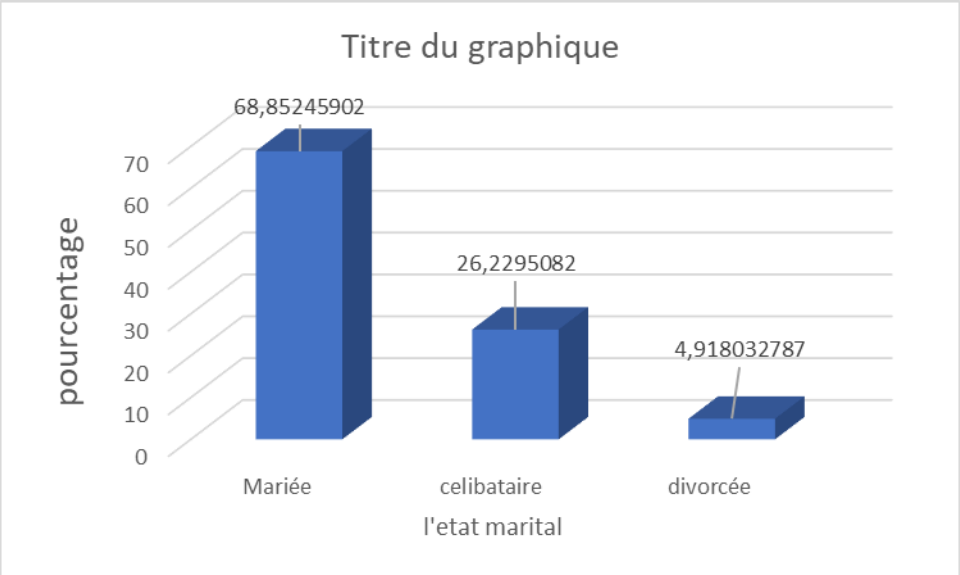


Figure IV-3 La relation entre l'état marital et le cancer du sein**.**

Dans notre effectif, la majorité les femmes atteintes d'un cancer du sein sont des femmes mariées 68,85% et seulement 26,22% sont célibataires et 4,91% sont divorcée.

Dans notre effectif, la majorité des femmes atteintes d'un cancer du sein sont des femmes mariées plus de 60%. Cette constatation est en désaccord avec les travaux de **Senhadji qui** publie

que les femmes célibataires sont plus susceptibles à développer un cancer du sein que les femmes mariées **(Senhadji, .2009).**

IV-1-5 Grossesse

Ce facteur concerne seulement les patientes qui ont déjà accouché, afin de déterminer le nombre d'enfants qui est considéré comme facteur protecteur contre le cancer.

Tableau IV-4 Répartition des patientes selon la parité.

		Effectifs	**Pourcentage %**
Valide	Nullipare	5	11,90
	Paucipare (1 à 2 enfants)	8	19,04
	multipare (3 à 4 enfants)	18	42,85
	grande multipare (plus de 5 enfants)	11	26,19
	Total	42	100

D'après notre étude la figure représente la répartition des femmes selon le nombre de grossesse. On observe que seulement 11,90% de des femmes sont nullipares alors que les 88,08 ont déjà accouché au moins une fois avec des variations dans le pourcentage selon le nombre d'enfants.

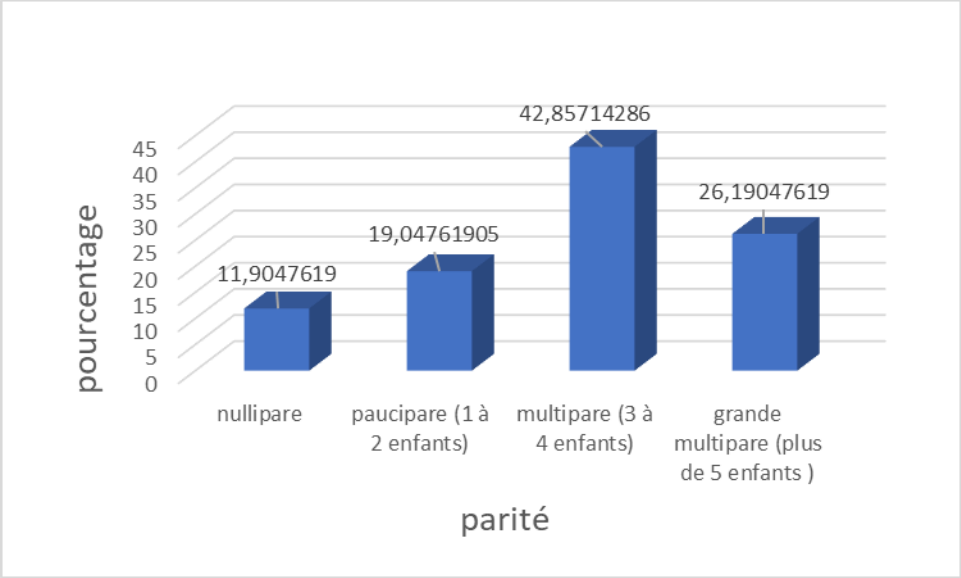


Figure IV-4 Répartitions des patientes selon la parité.

Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation **(Senhadji, .2009).**

Mac Mahon a signalé en 1993 que les femmes nullipares ont un risque plus élevé de cancer du sein par rapport aux femmes qui ont des enfants. En effet, le nombre d'enfants ou la multiparité à un effet protecteur contre le cancer du sein **(Mac et al 1993).**

Hinkula et ses collaborateurs (2001) ont trouvé que le risque d'avoir un cancer mammaire diminue d'environ 30% chez les femmes qui ont eu de 8 à 9 grossesses à terme, ce qui confirme les résultats de notre analyse dont la plus grande fréquence (76,25%) de la parité et celle des femmes qui ont entre 1 et 5 enfants contre une faible fréquence (7 ,50%) chez celles qui ont enfanté plus de 8 enfants.

De la même manière les travaux de **Russo** et ses **collaborateurs (2005**) ont montré qu'avoir des enfants diminue l'exposition d'une femme aux œstrogènes au cours de sa vie et donc au risque du cancer du sein, d'autres pensent que chaque grossesse réduit le risque de cancer du sein de 7% **(CGHF, 2002).**

IV-1-6 Age de la 1ère grossesse

L'âge de la première grossesse chez les patientes non nullipares a été précisé chez 37 femmes, 16 femmes parmi elles soient eu par première grossesse avant 30ans, une grossesse après 30 ans a était observé chez 21 femmes.

Les femmes ayant eu leur première grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent en moyenne un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares **(Byers T. Graham S., Rzepka T ; 1985)**

IV- 1-7 Allaitement

On a demandé à chaque patiente si elle avait allaité leurs enfants et combien de temps.

Tableau IV-5 Répartition des patientes selon l'allaitement.

		Effectifs	**Pourcentage %**
Valide	< 6 mois	6	14,28
	> 6 mois	10	23,8
	Plus 2 ans	4	9,52
	Non allaitent	17	40,47
	Total	37	100

Dans notre effectif, la durée de lactation qui est moins de 6 moins est 14,28%, alors que les femmes qui sont allaité plus de 6 moins 23,8 %. Le pourcentage les femmes qui ont une durée de l'allaitement plus de 2 ans 9,52% .Et le pourcentage des femmes qui non pas allaité 40,47%.

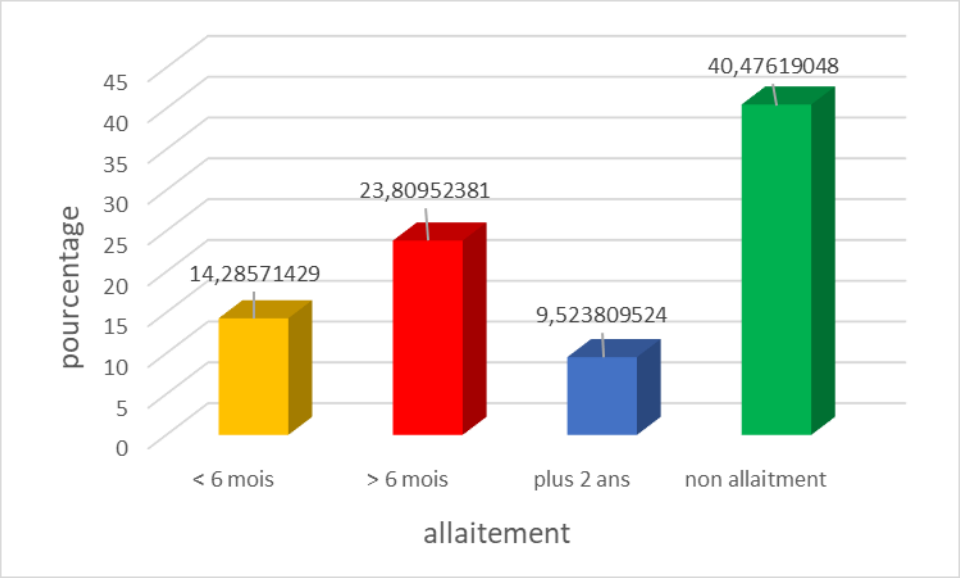


Figure IV-5 Pourcentage de femme allaitante, et cancer du sein.

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont possibles au niveau hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'œstrogènes, ce qui diminue la durée d'exposition globale aux œstrogènes et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes de la carcinogénèse mammaire. **(ByersT. Graham S., Rzepka T ; 1985)**

IV-1-8 Contraceptifs oraux

Dans notre série, 13,51% des patientes ont utilisé des contraceptifs oraux pour une durée moins de 2ans et celles pour une durée plus de 2 ans 18,91% alors que les patientes qui ont utilisé les contraceptifs jusqu'à 10 ans 40,54% et les patientes qui non pas utilisé totalement 27,02%.

Tableau IV-6 Répartition des patientes selon le contraceptif oral.

		Effectifs	**Pourcentage %**
Valide	moins de 2 ans	5	13,51
	plus de 2 ans	7	18,91
	jusqua à 10 ans	15	40,54
	pas d'autilisation	10	27,02
	Total	37	100

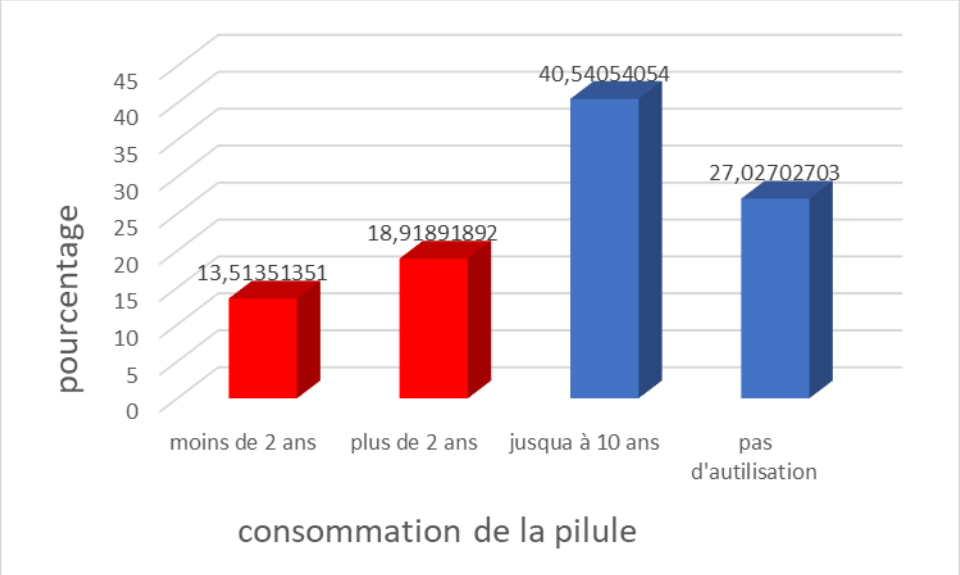


Figure IV-6 L'influence de la consommation de la pilule en fonction de cancer.

Plusieurs études n'ont pas pu démontrer que l'utilisation des pilules œstre-progestatives augmentait de façon significative le risque de développer un cancer du sein. Cependant l'association contraception orale – cancer du sein reste un sujet de controverse.

Une étude portant sur 4575 femmes atteintes de cancer du sein et 4682 femmes témoins a objectivé un risque relatif de 1,0 pour les femmes en cours d'utilisation des contraceptifs oraux et de 0,9 pour celles qui les ont déjà pris. Le risque relatif n'augmente pas systématiquement avec des périodes d'utilisation plus longues ou avec des doses plus élevées d'œstrogènes**. (Marchbanks et al, 2002).**

Une autre étude chez une population de femmes jeunes (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein. Cependant, cette augmentation avait été liée à un type précis d'oestro-progestatifs (la pilule tri phasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde **(Hunter et al, 2010).**

Selon d'autres auteurs, les femmes à risque génétique **(porteuses de mutations BRCA1 ou 2),** ayant pris des pilules fortement dosées en œstrogènes, ou avant l'âge de 20 ans, ou pendant une durée d'au moins 5 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein **(Grabrick et al ,2000).**

Quant aux facteurs hormonaux exogènes, les contraceptifs oraux semblent jouer un rôle important dans la carcinogénèse mammaire.

Tenant compte qu'au moins les 2/3 des patientes ont pris des contraceptifs oraux (49%), il a été démontré par **(GREISIER en 2005)**, que la pilule contraceptive augmenterait le risque de cancer du sein, ce risque disparait lentement après l'arrêt de son utilisation **(Greiser CM, Greiser EM, Doeren M ,2005).**

Ainsi l'utilisation de ces médicaments tard dans la vie reproductive entraine une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel est appréciable. **(Collaborative Groupe On Hormonal Factors In).**

IV-1-9 Maladies chroniques

De plus, on les a interrogés sur les maladies chroniques qui ont des affections de longue durée qui en règle générale, évoluent lentement (diabète, HTA et l'asthme).

Tableau IV-7 Répartition des patientes selon les maladies chroniques.

		Effectifs	**Pourcentage %**
valide	Diabète	18	46,15
	Asthme	8	20,51
	HTA	13	33,33
	Total	39	100

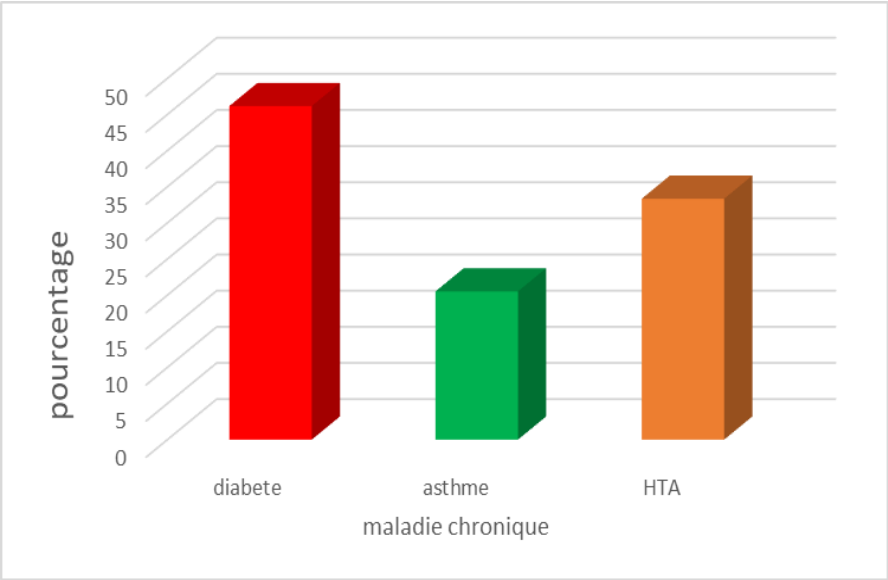


Figure IV-7 Relations entre maladie chronique et cancer du sein.

La figure montre que notre population d'étude présente que plus de 50% ayant une de ces maladies chroniques.

La majorité des patients sont diabétique, 13 personnes souffrent d'hypertension et 8 patients sont asthmatiques.

Les personnes atteintes de diabète courent 20% plus de risques de développer un cancer colorectal et 5% plus de risques de développer un cancer du sein que leurs homologues sans diabète.

Les diabétiques atteints d'un cancer s'en tirent également moins bien, avec 25% et 29% plus de risques de mourir que leurs pairs non diabétiques **(Wolf et al., 2010)**

Le diabète de type 2 est un grave problème de santé publique qui touche plus de 7% des adultes dans les pays développés. D'après la revue de la littérature de (**Wolf et al., 2010)** Le diabète de type 2 pourrait augmenter de 10 à 20% le risque relatif de développer un cancer du sein. Ceci serait dû notamment à une surproduction du récepteur à l'insuline causée par une plus grande concentration de cette hormone. Le complexe insuline/récepteur induit par des réactions en cascades, une diminution de l'apoptose et entraîne une plus forte prolifération cellulaire **(RENHAN, et al. ,2010).**

IV-1-10 Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de cancer du sein ont été rapportés chez 22 cas, soit 36,06 % de nos patientes. Sachant que nous ne pouvons pas dire qu'il s'agissait des formes familiales du cancer du sein car aucune recherche n'a été faite dans notre région en ce qui concerne la mutation des gènes BRCA1 et BRCA2.

Tableau IV-8 Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.

Lien de parenté	Effectif	Pourcentage %
Mère	15	68.18
Sœur	4	18.18
Cousine	1	4.54
Tante	1	4.54
Autres	1	4.54

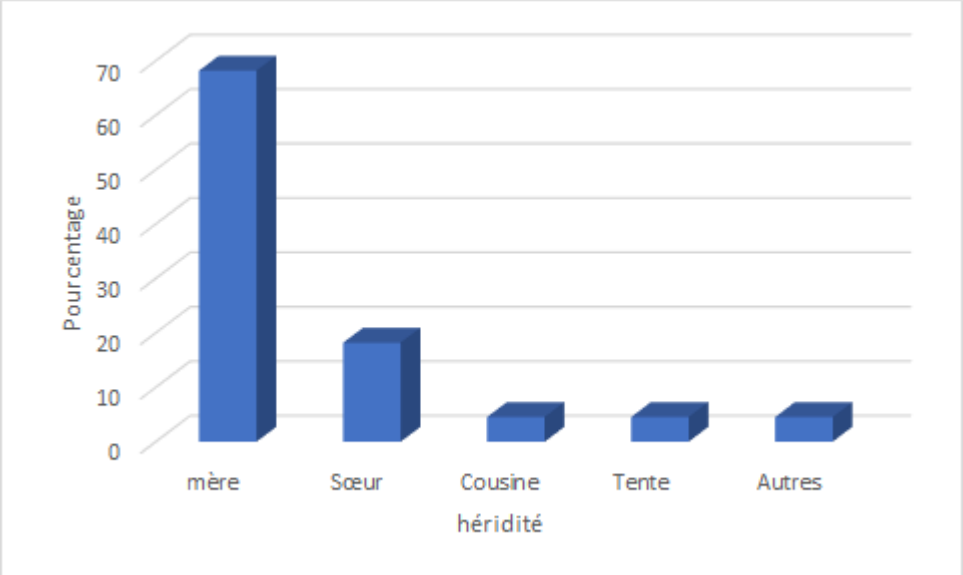


Figure IV-8 Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.

L'existence d'un antécédent personnel de cancer du sein traité et guéri constitue également un facteur de risque de même qu'un antécédent personnel de cancer de l'ovaire ou du colon **(Mac ; 2003).**

IV-2 Aspects cliniques

IV-2-1 Circonstances de découverte

La découverte du cancer du sein est dans 80,6 % des cas faite par la patiente elle-même, et dans 19,03% des cas lors d'un examen médical.

Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une mammographie de dépistage.

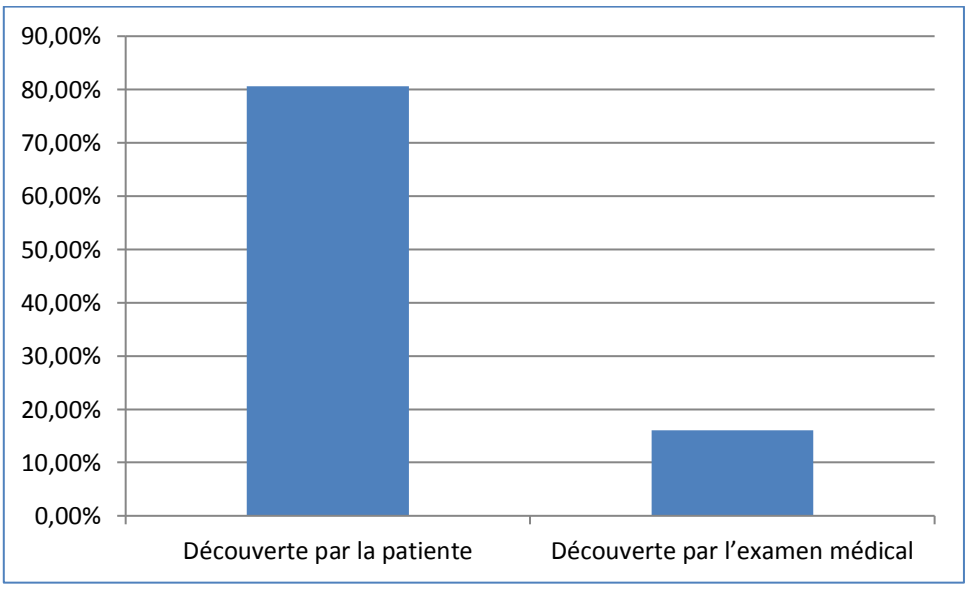


Figure IV-9 Répartition des cas en fonction du mode de découverte du cancer.

Le retard diagnostic ne peut être uniquement attribué à la patiente, mais également au médecin, qui oublie trop souvent l'examen sénologique, ou qui le réalise mal par manque de formation. Une enquête récente réalisée auprès des médecins généralistes et de gynécologues révèle que seulement 5% des généralistes examinent systématiquement les seins de leurs consultantes adultes, qu'elles soient jeunes ou âgées. Cette réalité est très illustrée dans notre série puisque la découverte par examen médical est faite uniquement dans 3,8% des cas alors que dans 96,2% des cas c'est la femme qui découvre sa tumeur (**Mathelin et al 1997)**.

IV-2-2 Motif de consultation

Le motif principal de consultation de nos patientes était la constatation d'un nodule du sein chez 77.04 % des cas rétraction mamelonnaire chez 1.63%.

Tableau IV-9 Répartition des cancers du sein selon motif de consultation.

Signes révélateurs	Nombre	Pourcentage %
Nodule	47	77.04
mastodynie	10	16,39
Anomalie cutanée	3	4,91
Ecoulement mamelonnaire	1	1.63

Les symptômes amenant une patiente à consulter sont variables. Il peut s'agir d'une douleur, d'une tumeur, d'une modification de la peau ou des contours du sein, d'une rétraction mamelonnaire, d'une anomalie du mamelon ou de l'aréole, d'une adénopathie axillaire isolée, d'un gros bras, d'un hématome ou d'une ecchymose spontanée **(Mathelin et al. 1997)**.

IV-2-3 Répartition des cancers du sein selon le côté atteint

Le sein droit était le plus atteint avec une fréquence de 52 %.

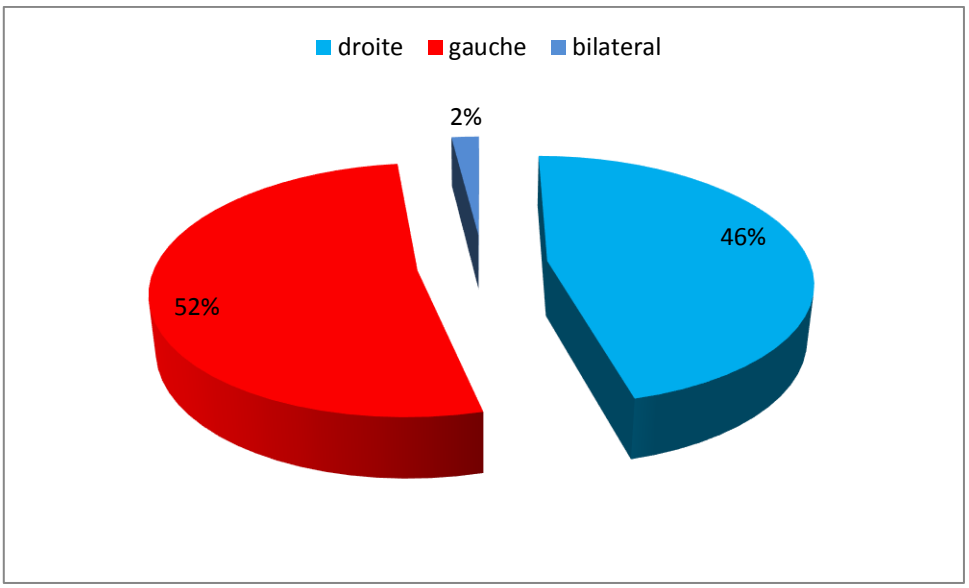


Figure IV-10 Répartition des cancers du sein selon le côté atteint

D'après ces résultats, le sein gauche serait plus touché que le sein droit, car parmi 61 cas étudiés, 52 % des cas de cancers se localisent dans le sein gauche et 46% dans le sein droit. Ces résultats sont similaires à ceu obtenus par **(BEN AHMED et al. 2002)** qui constatent que 52% des tumeurs touchent le sein gauche et 46.5% touchent le sein droit seulement 1.5% des cas où les deux seins sont atteints (bilatéral).

IV-2-4 Répartition selon la localisation du nodule

Le QSE était le plus touché dans 68,85 %, suivi du QSI 16,39 % % puis de la région QIE 9,83%.

Tableau IV-10 Répartition des cas selon la localisation du nodule.

Topographie	Nombre	Pourcentage %
QSE	42	68,85
QSI	10	16,39
QIE	6	9,83
Prolongement axillaire	3	1,63

Classification TNM

TNM signifie en anglais "Tumor, Nodes, Métastasais" (ce qui signifie "tumeur, ganglions lymphatiques, métastases"). Les classifications TNM et pTNM prennent en compte :

- La taille de la tumeur primitive représentée par la lettre « T ».
- Le nombre de ganglions lymphatiques régionaux (c'est- à- dire à côté du sein et du côté homolatéral) envahis ou qui contiennent des cellules cancéreuses ainsi que leur emplacement, représentés par la lettre « N ».
- Les métastases qui sont des propagations vers d'autres parties du corps, représentées par la lettre « M ».

Des symboles supplémentaires d'utilisation courante sont :

- pTNM : en cas de classification histopathologiques post-opératoire.
- yTNM : si classification établie pendant ou après un traitement initial.
- rTNM : pour la récidive.
- cTNM : classification clinique.

T **(Taille de la tumeur)**	- **Tx** = Détermination de la tumeur primitive impossible. - **T0** = Pas de signes de tumeur primitive (tumeur non palpable). - **Tis** = Carcinome in situ. - **T1** = Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension. - **T1mic** = Micro- invasion ≤ 0,1cm dans sa plus grande dimension. - **T1a** = 0,1 cm < Tumeur ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension. - **T2** = 2 cm < Tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension. - **T3** = Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension. - **T4** = Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique - **T4a** = **Extension à la paroi**. - **T4b** = Extension à la peau. - **T4c** = **À la fois 4a et 4b.** - **T4d** = **Carcinome inflammatoire.**
N **(Adénopathie)**	- **Nx =** Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire. - **N0 =** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional. - **N1 =** Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles. - **N2** = Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés - **N2a** = Ganglions axillaires homolatéraux fixés. -**N2b** = Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques. - **N3** = Ganglions sous- claviculaires homolatéraux ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus claviculaires présents. - **N3a** = Ganglions suspects sous- claviculaires et axillaires homolatéraux. - **N3b** = Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects. - **N3c** = Ganglions sus- claviculaires homolatéraux suspects.
M **(métastase à distance)**	- **Mx** = Détermination impossible de l'extension métastatique. - **M0** = Absence de métastases retrouvées. - **M1** = Présence de métastase (ADP sus- claviculaires comprises)

IV-2-5 Répartition selon la taille tumorale

6 patientes avaient une taille tumorale > 5cm soit 9.83 % des cas.

Tableau IV-11 Répartition selon la taille tumorale à l'examen clinique.

Taille tumorale	Effectif	Pourcentage %
T≤2cm	9	14.75
2<T≤5cm	41	67.21
T> 5cm	6	9.83
T4b	5	8.19

La mesure de la taille tumorale est une étape importante de l'examen clinique. Elle se fait chez la patiente en décubitus dorsal et permet de préciser le premier élément de la classification TNM. Elle constitue un élément pronostique important, nécessaire pour la prise en charge thérapeutique. Toutefois, elle peut être difficile à préciser en cas de tumeurs rétro mamelonnaires ou s'accompagnant d'un œdème important **(TRUONG).**

Suivant les séries, la taille des tumeurs varie. Pour **Truong (Canada), Chapgar (USA) et Djordjevic (Yougoslavie),** plus de la moitié des malades présentent une tumeur mesurant moins de 2 cm. Pour **Lee (Canada),** la majorité des patientes présentaient une tumeur évoluée, mesurant plus de 5 cm **(LEE 2005).**

Les résultats de la taille tumorale selon la classification TNM de notre étude sont comparables à ceux de l'étude tunisienne et marocaine.

Tableau IV-12 Comparaison de la taille tumorale selon la classification TNM.

Classification TNM(T)	Tunisie [10] %	Maroc%	Notre étude %
Tx	-	-	-
T0	1.5	0.9	-
Stades localisés (T1 – T2)	52.8	51.6	81.96
Stades avancés (T3 –T4)	45.7	45.1	18.02

L'importance des formes avancés dans notre étude (18.02%) pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif dû à l'absence de compagne de dépistage, mais également, et en partie à un contexte

socioculturel particulier un sentiment de peur, car le cancer est toujours considéré au Algérie comme un mythe souvent rattaché à la mort. De plus la sensibilisation semble encore insuffisante.

IV-2-6 Atteinte ganglionnaire Clinique

a-Adénopathies axillaires:

L'étude clinique de l'état ganglionnaire a mis en évidence l'absence de l'atteinte ganglionnaire chez la majorité des patientes soit 40.98 %. En revanche nous avons noté la Présence d'adénopathies homolatérales mobiles chez 19 patientes soit 31.14 %.

14 patientes avaient des adénopathies homolatérales fixes soit 22.95 %.

b-Adénopathies sus claviculaires

La présence de trois cas seulement d'adénopathies sus claviculaires qui représente 4.91 %.

Tableau IV-13 Répartition des cas selon la présence d'adénopathie sus claviculaire.

Adénopathie sus claviculaire	**Effectif**	**Pourcentage %**
Absente	59	96,72
Présente	2	3,27
Total	61	100

Nous avons adopté la classification TNM de l'AJCC 2010.
N0 (pas d'adénopathie), N1 (adénopathie axillaire homolatérale mobile), N2 (adénopathie axillaire fixe), N3 (adénopathie sous claviculaire homolatérale mobile, ou métastase ganglionnaire de la chaine mammaire interne homolatérale associée à des métastases ganglionnaires axillaires, ou adénopathie sus claviculaire homolatérale).

Tableau IV-14 Répartition des cas selon le stade N clinique de la classification TNM.

Stade N selon TNM	**Effectif**	**Pourcentage %**
N0	25	40,98
N1	19	31.14
N2	14	22.95
N3	3	4.91
Total	61	100

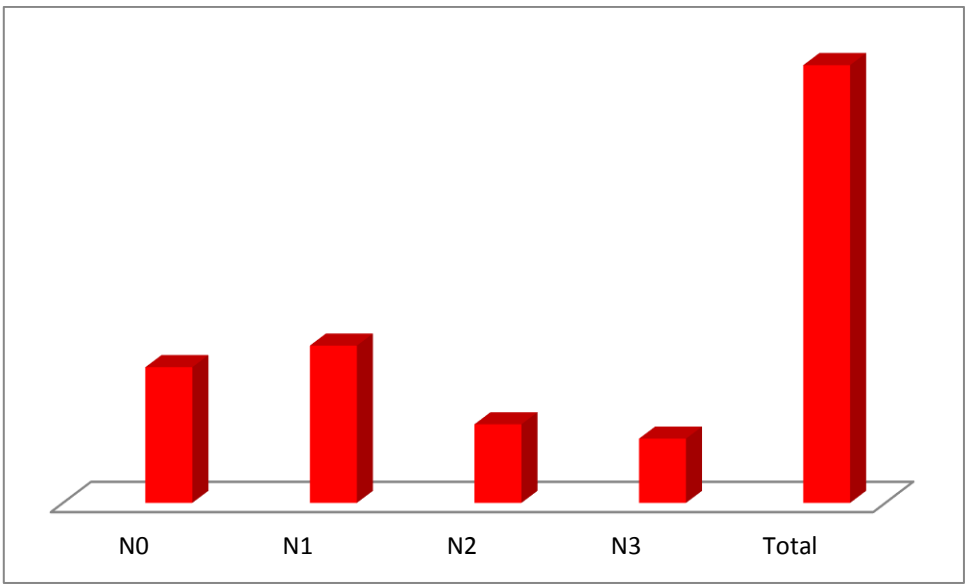


Figure IV-11 Répartition selon le stade N de la classification TNM.

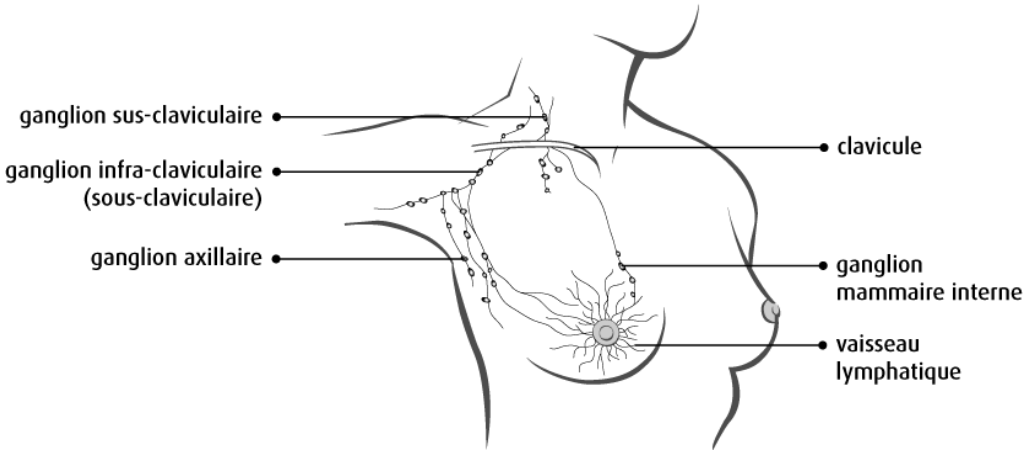


Figure IV-12 Ganglions lymphatiques du sein.

Les métastases ganglionnaires étaient classées en N1 chez de nombreuses patientes, soit 31 % des cas recensés, l'envahissement ganglionnaire N2 est retrouvé chez 23% des patientes, alors que le N3 ne représente que 5 %.

Les formes N0 et N1 étaient plus fréquentes chez la femme jeune (de moins de 40ans) selon plusieurs auteurs tels que **BOUFETTAL (2010)** qui a obtenu 47% pour N0, et 35% pour la catégorie N1, ce qui concorde avec nos résultats obtenus à partir des dossiers consultés.

IV-3 Aspects para cliniques

IV-3-1 Mammographie

La mammographie a été réalisée chez 57 patientes soit 93 % des cas ; Une opacité stellaire a été retrouvée chez 15 patientes ce qui représente 26,31 % de nos patientes, Micro calcification chez 12 patientes soit 21,05 % de nos patientes et Opacité à limites irrégulière chez 18 patientes soit 31,57 %

Tableau IV-15 Répartition selon les signes de malignité à la mammographie.

Aspect mammographique	Nombre de cas	Pourcentage (n=61)
Opacité stellaire	15	26,31 %
Micro calcification	12	21,05 %
Opacité à limites irrégulière	18	31,57 %
Aspect désorganisée	8	14,03 %
Autres	4	7,01 %

Une image mammographique anormale peut se traduire par une opacité, désorganisation architecturale, asymétrie de densité ou microcalcifications. Ces images sont classées en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique suivant la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR. **(Balleyguier.et.al 2005)** Selon **FOXCORT** sur une série de 239 patientes d'âge inférieur à 40 ans, la mammographie a détecté une anomalie dans seulement 72.6% des cas. Malgré les insuffisances de la mammographie chez la femme jeune, il est tout de même important de souligner sa valeur. En effet, cet examen s'est révélé être un moyen très performant dans la détection des petits groupes de microcalcifications chez les jeunes femmes dont l'examen clinique et l'échographie n'ont rien montré d'anormal **(BUCHBERGER et al 2000)**. Dans la série de **FOXCORT,** 10% des anomalies détectées à la mammographie correspondaient à des microcalcifications et dans les 2/3 des cas, l'examen clinique était normal.

IV-3-2 Classification ACR

La mammographie est un examen qui permet d'orienter le médecin dans son diagnostic. On utilise le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR) pour classer les images mammographiques en 6 catégories :

- ACR 0 : classification d'attente, quand des investigations complémentaires sont nécessaires.
- ACR 1 : mammographie normale.
- ACR 2 : il existe des anomalies bénignes (c'est-à-dire sans gravité) qui ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaire.
- ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3 ou 6 mois) est conseillée.
- ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte.
- ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer.

Dans notre étude cette classification n'a pas été précisée que pour 57 mammographies. Ces anomalies ont été classées ACR2 dans un seul cas (2,38 %), ACR4 dans 11 cas (26,19 %) et ACR5 dans 25 cas soit 59,52 % de nos patientes.

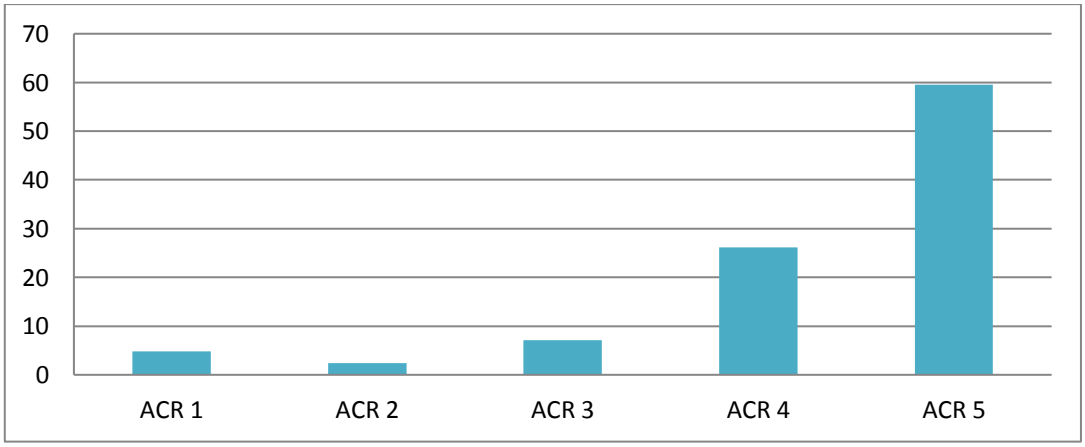


Figure IV-13 Répartitions selon la classification ACR.

IV-3-3 IRM mammaire

L'IRM mammaire a été réalisée chez une seule patiente ayant bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur et a présenté dans les suites post opératoires un aspect du sein inflammatoire, l'IRM a montré d'anomalie suspecte.

IV-4 Aspects anatomopathologiques

L'examen anatomo-pathologique est primordial puisqu'il est le seul qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur mammaire. Il est indispensable à toute attitude thérapeutique, ainsi qu'au bilan d'extension. Il permet en outre, de préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur, de réaliser le grading histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) et d'effectuer une évaluation des récepteurs hormonaux et de l'HER2 **(Serin et.al .1998).**

IV-4-1 La cytologie

La cytoponction a été pratiquée seulement chez 53 patientes soit 86,88 % des cas, elle a objectivé des cellules malignes ou suspectes de malignité dans 50 cas soit 94,33 % des cytoponctions réalisées.

Elle s'est révélée négative dans 3 cas soit 5,66 % des examens réalisés.

Tableau IV-16 Répartition selon les résultats de la cytoponction.

Cytoponction	Effectif	Pourcentage %
Positive	50	94.33
Négative	3	5.66
Total	53	100

La cytologie mammaire fait partie intégrante du bilan sénologique avec l'examen clinique et la mammographie dans le cadre du triplet diagnostique. Elle a pour atout son caractère faiblement invasif, sa rapidité de réponse, son faible coût, sa grande spécificité vis-à-vis du diagnostic de malignité. Sa spécificité est supérieure à 95% et sa valeur prédictive positive de cancer est de 99% **(Clough at.al. 2005).** Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10% de faux négatifs). Ses limites résident dans une sensibilité diversement évaluée selon les études (allant de 66 à 100%), en rapport avec son caractère fortement opérateur et lecteur dépendant. Elle est limitée aussi par son incapacité à distinguer les lésions infiltrantes de celles in situ et de son non faisabilité en cas de lésion infra clinique (**Guérin.et al, 2002).**

IV-4-2 Type histologique de la tumeur

L'étude histologique a montré la prédominance du carcinome canalaire infiltrant avec 68,85 % des cas.

La répartition des cas en fonction du type histologique est exposée dans le tableau.

Tableau IV-17 Répartition selon le type histologique des tumeurs du sein.

Type histologique	Effectif	Pourcentage %
Carcinome canalaire infiltrant	42	68,85
Carcinome lobulaire infiltrant	11	18,03
Carcinome canalaire in situ	4	6.55
Lymphome à cellularité mixte	1	1.63
Carcinome indifférencié	2	3.27
Carcinome papillaire	1	1.63
Total	61	100

Les résultats montrent que le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent (68.85%). Résultats similaires à ceux signalés par **(CHEVALLIER.2000)** avec une fréquence de 78,82%, ainsi que celle obtenue par **(ABADIE et al. 2002)** qui est de 83,5%, suivi par le carcinome lobulaire infiltrant avec une fréquence de 7,82%. Le carcinome canalaire in situ est décrit en 3éme position avec une fréquence de 4,18%

La fréquence élevée du carcinome canalaire infiltrant peut s'expliquer par le diagnostic tardif des patientes.

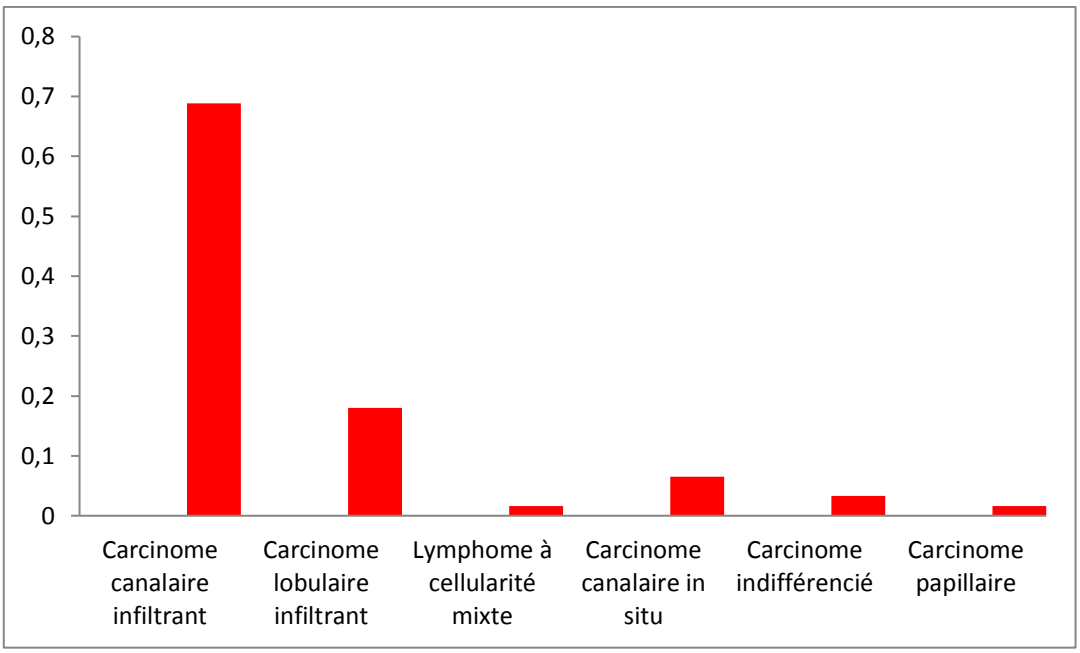


Figure IV-14 Répartition selon le type histologique des tumeurs du sein.

IV-5 Bilan d'extension

IV-5-1 Imagerie

a- Scintigraphie osseuse

Elle a été faite chez 26 malades, elle a montré 23 cas de métastases osseuses.

b- TDM

Réalisée chez 33 patientes a mis en évidence des lésions nodulaires multiples en faveur de métastases pulmonaires et des nodules hépatiques.

La plupart des recommandations proposent actuellement un bilan d'extension comportant une radiographie thoracique, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse (pour les tumeurs de plus de 1 cm) avec, éventuellement, une TDM cérébrale ou corps entier selon les signes d'appel **(Patrice. et.al.2011).** L'objectif de ce bilan est la recherche de métastases susceptibles de modifier l'attitude thérapeutique. Des données américaines plus récentes du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), portant sur 93 600 cas, entre 1989 et 1995, montrent que 6 % des cancers sont métastatiques d'emblée. En France, 8 à 12 % des cancers du sein traités actuellement sont déjà métastatiques au moment du diagnostic **(Balu ; et al 2005).**

La localisation osseuse prédominait dans 31 cas, suivie de la localisation pleuropulmonaire dans 19 cas la localisation hépatique dans 12 cas.

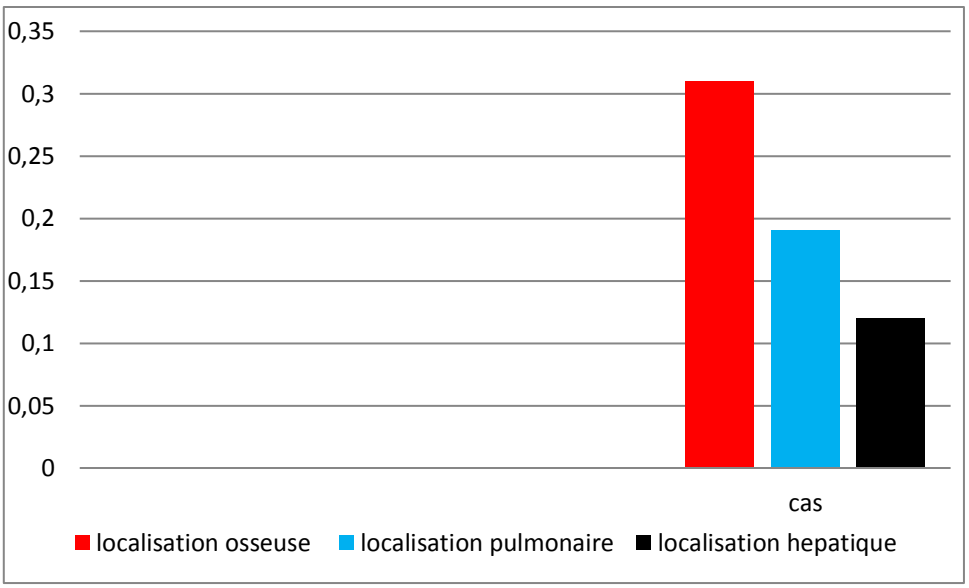


Figure IV-15 Répartitions selon la localisation des métastases.

Tableau IV-18 Répartition selon l'existence de métastases.

M	Effectif	Pourcentage %
M0	29	72.5
M1	11	27.5
Total	40	100

L'ensemble des patientes présentaient 72.5 % des M0 et 27.5 % pour M1.

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par **CABARROT (2000)** qui rapportent 31% des cancer de l'os à, 19% pour les cancers des Poumons , 9% pour le Foie, Plusieurs organes sont atteints avec des proportions inégales, qui serait due au fait que les cellules cancéreuses préfèrent atteindre primordialement la structure osseuse ainsi que les poumons puis les autres organes cités précédemment **(Hussaini et.al .2008)** a rapporté que le site de métastases le plus rencontré était l'os (8,3%), suivi du foie (3,5%) et du poumon (2,7%). Ces résultats ont été confirmés par les recommandations du Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer.

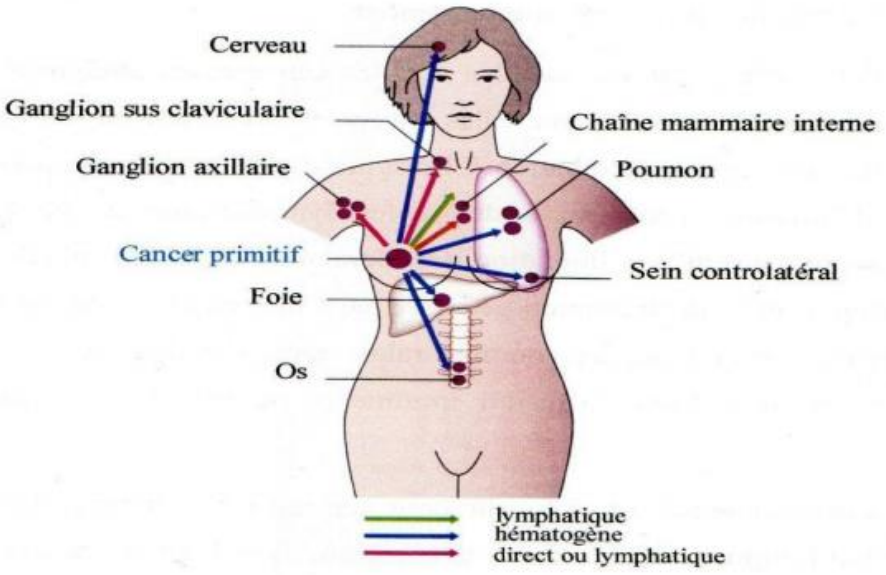


Figure IV-16 Principaux sites métastatiques du cancer du sein **(ANONYME., 2003).**

Parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein récurrent, celles présentant des tumeurs sensibles aux œstrogènes sont près de deux fois plus susceptibles de développer des métastases osseuses que celles dont les tumeurs n'expriment pas le récepteur des œstrogènes (RE) **(Jung et al, 2006).**

La capacité de cellules cancéreuses mammaires pour produire des facteurs ostéomimétiques facilite la survie des cellules cancéreuses et colonisation au sein du microenvironnement osseux et favorise le développement de métastases osseuses. **(Jung et al, 2006).**

Ostéo-mimétisme

CXCL12 est une chimiokine dérivée des ostéoblastes impliquée dans l'homing des précurseurs ostéogéniques de la moelle osseuse au cours du développement de la moelle **(Jung et al, 2006).** Le CXCL12 d'origine osseuse recrute préférentiellement les cellules cancéreuses mammaires surexprimant le CXCR4 dans l'os, ce qui indique que la signalisation CXCL12/CXCR4 médiée par les cellules cancéreuses qui favorise les métastases osseuses **(Müller et al. 2001).** Bien que, CXCR4 soit uniformément exprimé dans les cellules cancéreuses mammaires sont seules les cellules semblent posséder une CXCR4 fonctionnellement actif **(Holland et al. 2006).**

Src

L'activité Src régule de nombreuses capacités pro-métastatiques des cellules cancéreuses du sein et est également requise pour la génération des ostéoclastes résorbant les os, ce qui en fait un candidat idéal pour une intervention thérapeutique pour les métastases osseuses du cancer du sein.

Une signature d'expression génique liée à Src a été identifiée dans un sous-ensemble de tumeurs mammaires primitives et est hautement prédictive du développement de métastases osseuses. Plusieurs inhibiteurs de la Src sont testés dans des essais cliniques, et beaucoup d'autres sont en développement préclinique **(Holland et al. 2006).**

TGF-b

On pense que la voie du TGF-b exerce des rôles opposés au cours de la progression du cancer, agissant comme un inhibiteur de croissance dans l'épithélium normal et en tant que promoteur de l'invasivité du cancer et des métastases à mesure que la maladie progresse. Il existe de nombreuses données pour soutenir ces deux rôles, et les effets divers, souvent opposés, de la signalisation du TGF-b sur les cellules cancéreuses et les cellules du microenvironnement tumoral en font une voie difficile à cibler thérapeutiquement. Cependant, le grand nombre de données indiquant la capacité de cette voie à augmenter les métastases du cancer du sein justifieront la poursuite du développement et des tests d'inhibiteurs du TGF-b pour une utilisation en tant qu'agents anticancéreux **(Holland et al. 2006).**

Cathepsine K

La cathepsine K est une enzyme protéolytique produite par les ostéoclastes et contribue à la dégradation du collagène I qui se produit pendant la résorption osseuse. La cathepsine K peut faciliter l'invasion des cellules cancéreuses du sein. L'odanacatib est un inhibiteur de la cathepsine K hautement spécifique qui est actuellement à l'étude pour son utilité dans le traitement de nombreux troubles qui se caractérisent par une résorption osseuse excessive **(Holland et al. 2006).**

CXCR4

CXCR4 est un récepteur couplé aux protéines G couramment exprimé dans les cellules cancéreuses du sein qui peut faciliter le développement des osmétastase. Elle est également exprimée par la cellule précurseur hématopoïétique et favorise leur rétention dans la moelle osseuse. Alors que l'inhibition de CXCR4 peut diminuer les capacités pro-métastatiques des cellules cancéreuses du sein et favoriser la mobilisation de cellule hématopoïétique précurseur, il peut également entraîner une augmentation de l'activité des ostéoclastes. Ainsi, les effets des inhibiteurs pharmacologiques du CXCR4, tels que plerixafor et CTCE-9908, devraient être étudiés en ce qui concerne ces effets indésirables sur la promotion de la résorption osseuse s'ils doivent être utilisés comme thérapies anti-métastases osseuses **(Holland et al. 2006).**

Ligands de la famille EGF

Des données récentes suggèrent que la signalisation initiée par l'EGF peut avoir des effets profonds sur les cellules résidentes osseuses, y compris leur capacité à altérer les ostéoblastes différenciation et favoriser la formation d'ostéoclastes. L'effet net est de favoriser des conditions qui favorisent l'ostéolyse induite par le cancer du sein pendant la formation de métastases osseuses du cancer du sein. Une réévaluation des agents thérapeutiques conçus pour altérer la signalisation de l'EGFR, qui ont montré des effets modestes dans le traitement du cancer du sein primitif, peut être justifiée dans le contexte d'une métastase osseuse du cancer du sein **(Holland et al. 2006).**

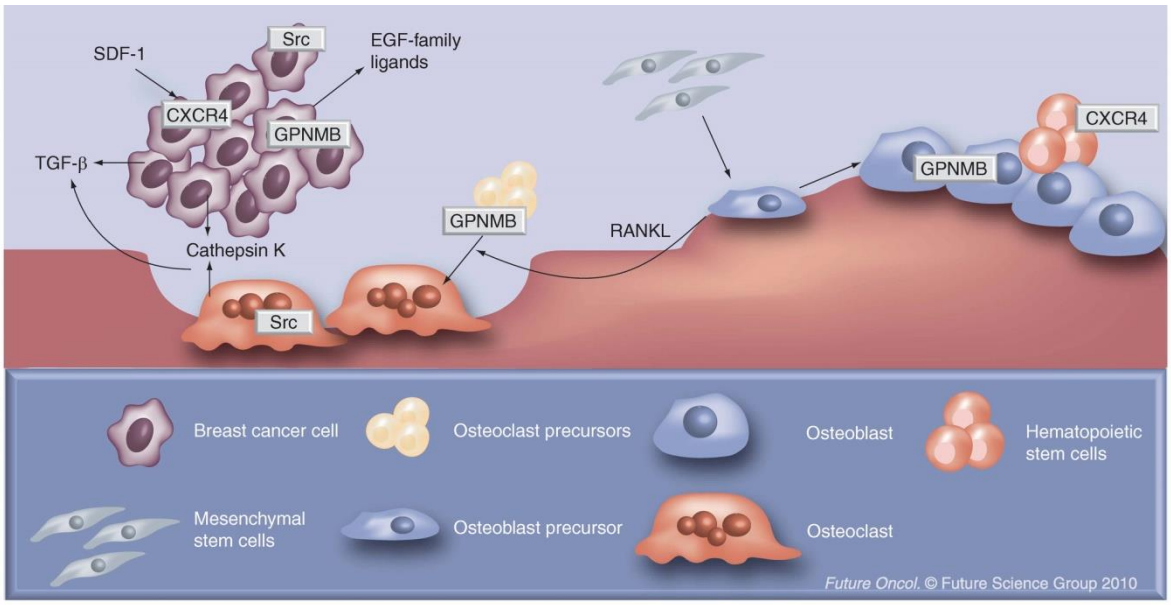


Figure IV-17 Cibles actuelles et émergentes pour la gestion des métastases osseuses du cancer du sein **(Holland et al. 2006).**

IV-5-2 Biologie : Dosage des marqueurs tumoraux

Le dosage de CA15-3 n'a été effectué que chez 37 patientes, le résultat était positif chez 11 patientes soit 29,72% des examens réalisé.

Tableau IV-19 Répartition selon les résultats de CA15-3.

Dosage du CA15- 3	**Effectif**	**Pourcentage%**
Positif	11	29,72
Négatif	26	70,27
Total	37	100

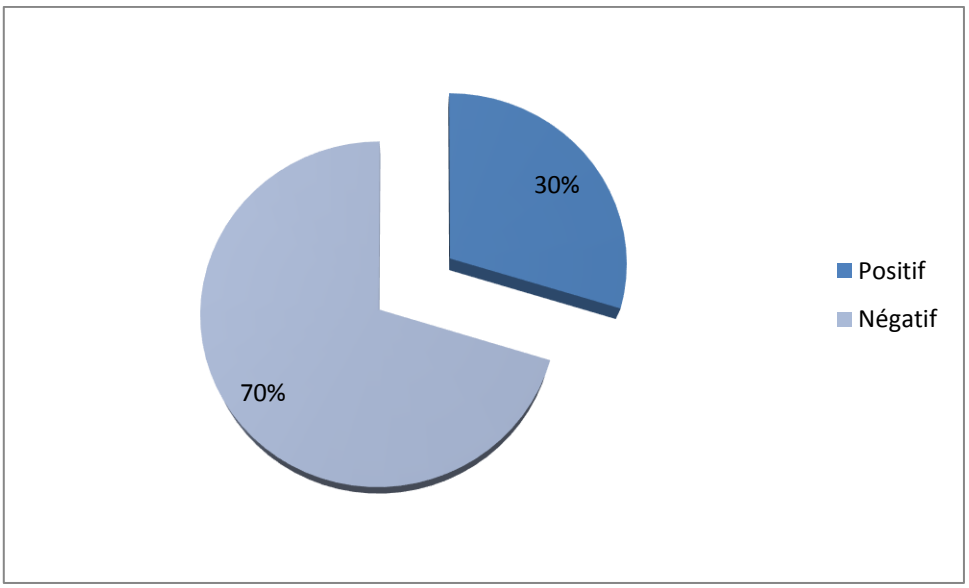


Figure IV-18 Répartitions selon le dosage de CA15-3.

Dans notre série, Le dosage du marqueur CA15-3 a été réalisé dans 37 des cas et il a été négatif dans les 26 cas.

Le marqueur tumoral CA 15-3 est un antigène circulant, sa spécificité est limitée car il est augmenté dans d'autres pathologies bénignes. Sa valeur seuil est de 25 à 30 UI /ml **(Moise et. al .2003).**

Le marqueur tumoral CA 15-3 n'a pas de valeur diagnostique. Une valeur supérieure à 100 UI/ml est en faveur d'une maladie métastatique. L'intérêt du dosage dans la surveillance d'un cancer du sein traité est controversé puisqu'il est élevé que dans 30 à 50% des cas de récidive locale. En situation métastatique, il peut être un des éléments d'évaluation de l'efficacité du traitement s'il est positif et l'élévation continue au cours du traitement signe, dans la plupart des cas, un échappement thérapeutique **(Bourgier .et al .2010).**

IV-6 Résultats de l'étude anatomopathologique des pièces opératoires

IV-6-1 Grade histopronostique de SBR

Le grade histopronostique de SBR n'était précisé que chez 54 de nos patientes (85,52%) le grade SBR II était le plus prédominant dans notre étude. Alors que le grade I qui est de bon pronostic ne représentait que 9.2 %.

Tableau IV-20 Répartition des cas selon le grade SBR.

Grade SBR	Effectif	Pourcentage %
grade I	5	9.25
grade II	38	70.37
grade III	11	20.37

Il existe plusieurs modalités d'établissement des grades histopronostiques. Le plus utilisé est celui de Scarf-Bloom-Richardson (grade SBR) modifié par Elston et Ellis en 2001, qui a montré une bonne corrélation avec la survie. Ainsi modifiée, cette classification s'applique à toutes les formes de cancer invasif, sauf au carcinome médullaire typique car il n'y a pas de structures glandulaires. Ce grade prend en compte la formation de structures tubulaires, l'anisocaryose et le nombre de mitoses. Le score déterminé par ces facteurs détermine les grades I, II et III d'agressivité croissante. Ainsi, le grade III est de plus mauvais pronostic que le grade I et II. C'est aussi un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie Le grade SBR est aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie; les tumeurs grade III répondent mieux que celles classées grade I ou II **(Treilleux., et al 2002).**

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	**Score**
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3 ou 4 ou 5
Grade II	6 ou 7
Grade III	8 ou 9

Figure IV-19 Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis.

Parmi les 61 dossiers inscrits où sont enregistré les grades histologiques, 70 % des tumeurs du sein sont de grade II, les grades I et III représentent respectivement 9 % et 20 %.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par **BERRADA et al. (2007)** au Maroc où le grade I était retrouvé dans 10% des cas, le grade II dans 62% et le grade III dans 28% des cas. À travers ces données, nous constatons que les grades II et grade III sont les plus dominants.

IV-6-2 Emboles vasculaire néoplasiques

La recherche d'emboles vasculaires n'a été notée que dans 48 comptes rendus anatomopathologiques dont cas se sont avérés positives (27,08 %).

Tableau IV-21 Répartition des cas selon la présence des emboles vasculaire.

des emboles vasculaire	Effectif	Pourcentage %
Présence	13	27,08
Absence	30	62.5
rares	5	10.41

IV-7 Immunohistochimie

IV-7-1 Etude des récepteurs hormonaux

La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez la majorité des patientes. Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs dans 59, 01,% et 16 % négatif.

Les tumeurs RH+ sont moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH-).

Ce statut des récepteurs hormonaux (RH+ ou RH-) est d'autant plus important qu'il conditionne à lui seul la possibilité de proposer ou non une hormonothérapie à la patiente C'est uniquement lorsque les récepteurs sont présents (RH+) qu'une hormonothérapie est proposée **(PIVOT et al., 2006).**

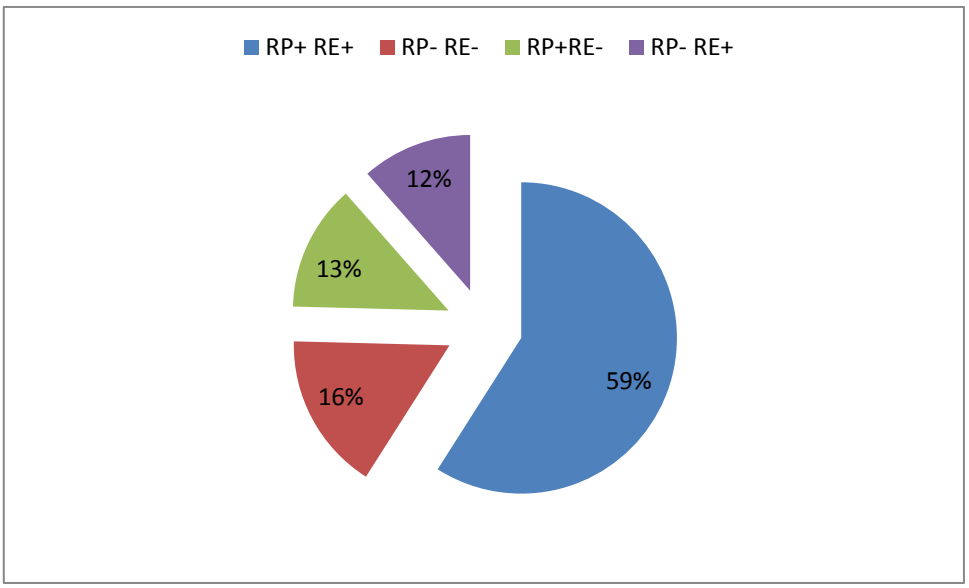


Figure IV-20 Répartitions selon l'expression des récepteurs hormonaux.

IV-7-2 L'expression de l'HER2

Le proto-oncogène HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2; c-erbB-2) est issu d'une glycoprotéine transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase au niveau de son domaine cytoplasmique. Cette protéine de surface est de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermiques, eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire, contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule **(Yarden et.al. 2001).**

On dit qu'une cellule normale produit environ 20 000 protéines HER2 tandis qu'une cellule cancéreuse pourra en produire jusqu'à 1,5 million. Ce gène est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein, la recherche de ce gène se fait par une technique immuno-histochimique ou par une technique d'immuno-fluorescence (FISH). La surexpression de Her2 confie une résistance tumorale à certains produits de chimiothérapie et à l'hormonothérapie type TAMOXIFENE et une sensibilité aux taxanes et aux anti-aromatases **(Riedinger .et .al 2010).**

Parmi les 61 patientes identifiées, la protéine Her2 est négative dans 46 cas soit 75.40 %, ou moment qu'elle est positif dans 15 cas à raison de 24.59 %.

Tableau IV-22 Répartition selon les résultats de l'HER2.

Dosage HER2	Effectif	Pourcentage %
Positive	15	24.59
Négative	46	75.40
Total	61	100

Concernant les 61 patientes identifiées dans le Tableau15 Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par **BEKKOUCHE et al, (2007)** dont l'oncogène est positif (+) dans 27% des cas, et négatives (-) dans 72% des cas. On concorde avec d'autres travaux réalisés par **Dendukuri et ses collaborateurs (DENDUKURI et al. 2007)** qui ont montré que, pour une population de cas de cancer du sein, près des trois quarts 73,1 % des patientes n'exprimaient pas l'oncogène HER2. Quant à la proportion de patientes sur exprimant la protéine HER2, elle est estimée dans la présente évaluation avec 13,7 % **(DENDUKURI et BROPHY, 2006).**

IV-7-3 Le Ki67

L'index de prolifération Ki67 a été recherché par technique immunohistochimique chez 56 patientes, seulement dont 19 avaient un taux < 30% ; alors que les 37 autres avaient un taux > 30%.

Tableau IV-23 Répartition des patientes selon l'index de prolifération.

Ki67	Effectif	Pourcentage %
un taux < 30%	19	33.92
Un taux > 30%	37	66.07
Total	56	100

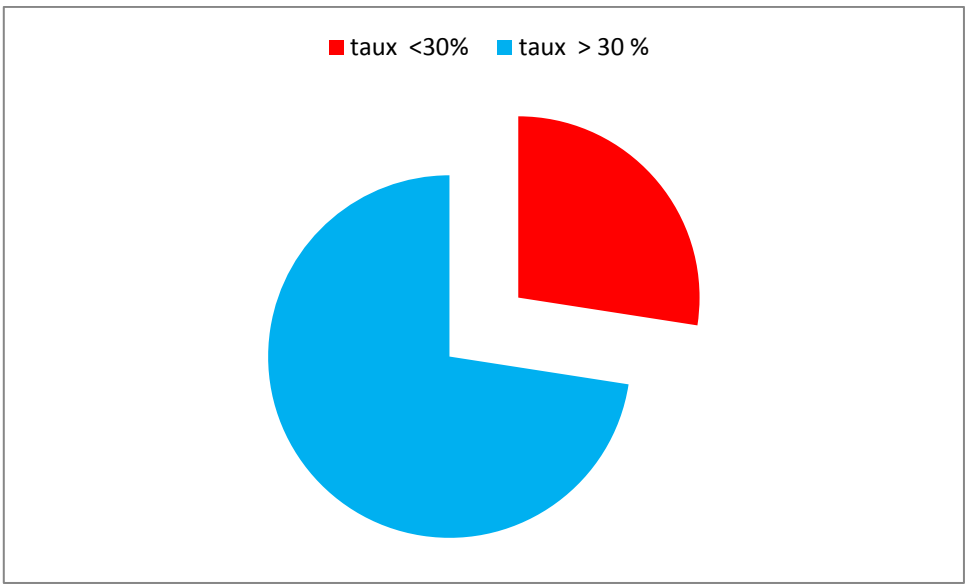


Figure IV-21 Répartition selon l'index de prolifération.

La prolifération incontrôlée est une caractéristique clé de la malignité. Le marqueur de prolifération nucléaire Ki67 présente un intérêt pour diverses utilisations potentielles dans la gestion clinique du cancer du sein un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic **(Selz et al 2014 ; Nikura et al 2014 ; Stuart et al 2008).**

Selon **Vasseur,** le Ki67 est significativement plus élevé chez les patientes jeunes versus les femmes plus âgées. Conformément à la plupart des études, il ressort que les tumeurs des femmes âgées présentent un profil biologique plus favorable avec des récepteurs hormonaux positifs et une faible expression de l'HER 2 et du Ki 67 **(Ma .et .al 2008).**

Plusieurs études ont notamment mis en évidence les valeurs pronostique et prédictive du Ki67, ce qui permet à la fois d'orienter la décision thérapeutique mais également de prédire la réponse à certains traitements et le risque de rechute. En règle générale, un Ki67 inférieur à 10% est synonyme d'une prolifération faible : cette dernière est associée à un pronostic favorable, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être moins importante. A l'inverse, un Ki67 supérieur à 30% est synonyme d'une prolifération élevée, associée à un mauvais pronostic, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être **(Penault .et al, 2009 ; Luporsi et al, 2012).**

IV-8 Traitement

Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du sein : la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres.

Les types de chirurgie possible :

- **Une chirurgie mammaire conservatrice**, appelée tumorectomie ou segmentectomie. Elle consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent de façon à conserver la plus grande partie de votre sein.
- **Une chirurgie non conservatrice** est toujours complétée d'une radiothérapie du sein une chirurgie mammaire non conservatrice, appelée mastectomie. Elle consiste à enlever dans son intégralité le sein dans lequel se situe la tumeur, y compris l'aréole et le mamelon.
- **Le curage axillaire** : cette technique enlève les ganglions situés au niveau de l'aisselle. Ces ganglions, une fois analysés, permettent de connaître le statut du cancer (local ou régional) et permettent donc d'adapter les traitements et de diminuer les risques de récidives. Lors de l'opération du sein, 8 à 10 ganglions situés au niveau du creux de l'aisselle sont également retirés afin d'être analysés **(Pham .et .al 2018).**

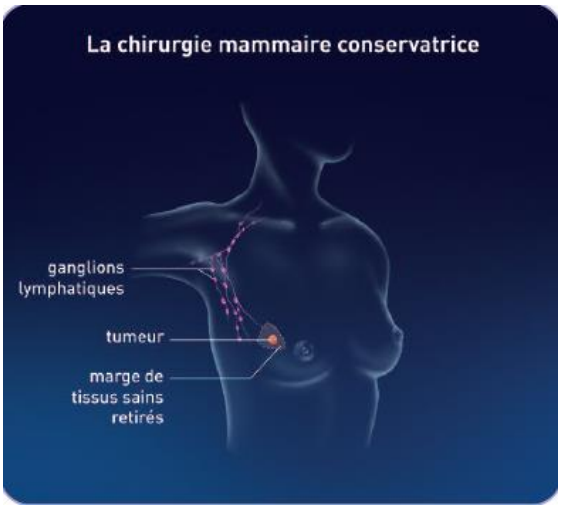


Figure IV-22 Tumeurctomie.

(Penault .et al, 2009).

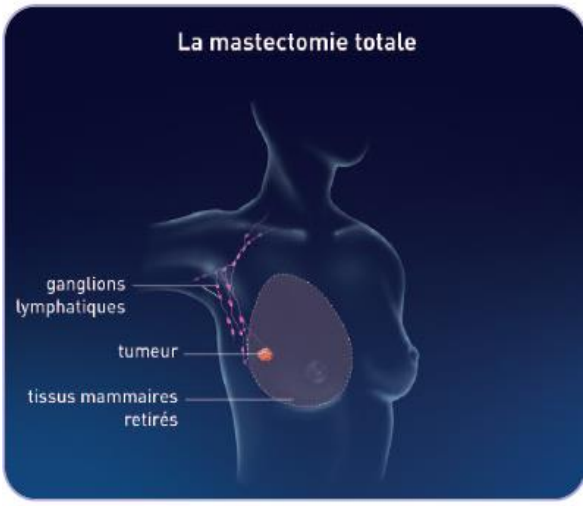


Figure IV-23 Mastectomie.

(Penault .et al, 2009).

Prise en charge chirurgicale

Dans notre série, la majorité des patientes ont bénéficié d'un acte chirurgical sur le sein et les ADP axillaires .

• La chirurgie radicale était l'opération la plus fréquemment utilisée, elle a été réalisée chez 42 patientes, soit 68,85 %, dont 4 réalisées une tumorectomie.

• Le curage ganglionnaire axillaire était pratiqué chez 40 patientes soit 65,57%.

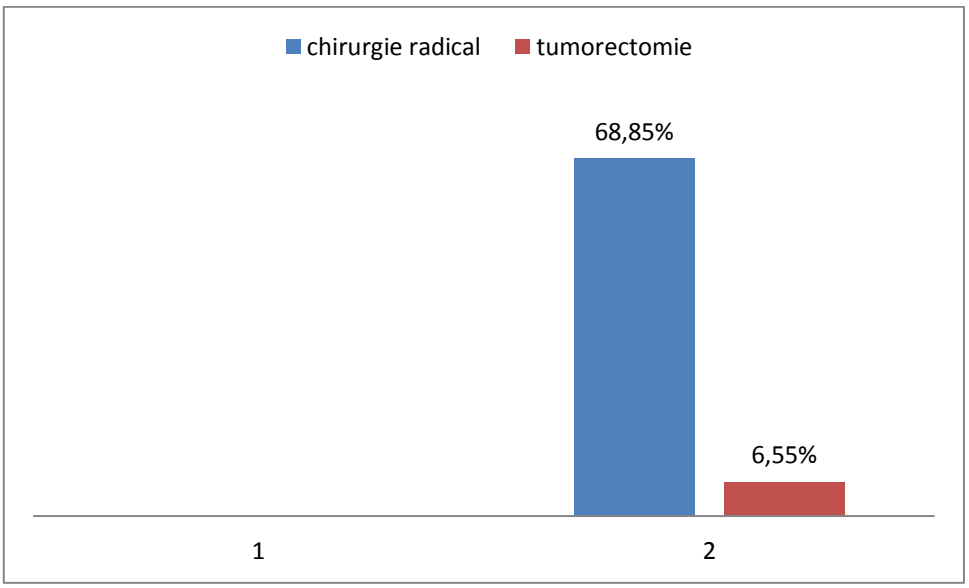


Figure IV-24 Répartition des patientes selon le type de chirurgie mammaire.

La Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement qui utilise des rayons a haute énergie (rayon X) pour détruire les cellules tumorales et de les empêcher de se multiplier. Ce traitement est appliqué généralement après la chirurgie pour détruire d'éventuelles cellules tumorales résiduelles et pour diminuer le risque de récidive locale **(ESPIE, 2003)**

L'effet biologique des radiations ionisantes s'explique par la production des radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et donc à l'origine d'une mort cellulaire retardés **(ABAHSSAIN et al. 2010).**

La radiosensibilité est différente entre tissu sain et cancéreux, elle se traduit par la mort préférentielle des cellules tumorales. Ce traitement est appliqué sur le sein, si ce dernier n'a pas été enlevé ou sur la paroi après l'ablation complète du sein.

L'efficacité de la radiothérapie après une mastectomie est connue plus d'une quarantaine d'années.la réduction globale du nombre de récidives locorégionales est de l'ordre de 60 à 70 % dans de nombreuses études **(NIELSEN et al. 2006 ; SAUTTER et al. 2008).**

Il existe deux types de radiothérapie :

La radiothérapie externe qui consiste à envoyer des rayonnements sur une zone à traiter à partir d'une source externe.



Figure IV-25 Radiothérapie externe du sein gauche par accélérateur linéaire chez une patiente cancéreuse **(BELHAFIANE, 2015).**

La curiethérapie qui consiste à mettre des tuyaux directement à l'intérieur de la tumeur ou au niveau de la zone où se trouve la tumeur. Ces tuyaux seront branchés à un appareil qui, activé enverra des rayonnements au niveau de la tumeur. C'est donc une technique qui permet d'irradier de façon très précise la zone concernée **(BICAR.et.al 2002).**

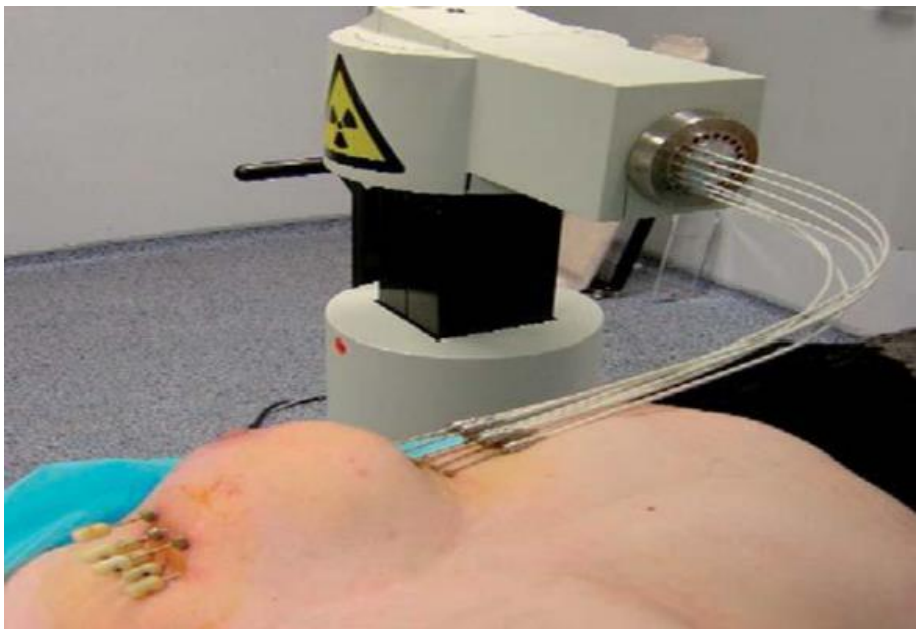


Figure IV-26 Irradiation partielle du sein par curiethérapie **(BELHAFIANE, 2015).**

Les traitements médicaux

Trois types de médicaments anticancéreux sont utilisés pour traiter les cancers du sein des molécules de chimiothérapie, des thérapies ciblées et l'hormonothérapie.

La chimiothérapie et les thérapies ciblées n'ont pas le même mode d'action :

- ✓ Les médicaments de chimiothérapie agissent sur les mécanismes de la division cellulaire
- ✓ Les thérapies ciblées bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses.

Une chimiothérapie peut être nécessaire après ou avant l'intervention chirurgicale.

Chimiothérapie adjuvante. : Lorsqu'elle est proposée après la chirurgie, est indiquée notamment lorsque les examens clinique et anatomopathologique laissent à penser que le risque de récidive est important. La chimiothérapie a ici pour but de le réduire et d'améliorer les chances de guérison. Elle peut, dans certains cas, être associée à une thérapie ciblée. Le traitement est débuté dans les 3 mois après la chirurgie **(ALLIOUA Fakia .2014).**

Chimiothérapie néoadjuvante : Lorsqu'elle est proposée avant la chirurgie (situation moins fréquente), la chimiothérapie a pour but de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice. Elle peut également être prescrite en cas de tumeur inflammatoire.

Les médicaments de chimiothérapie

De nombreux médicaments de chimiothérapie sont utilisés dans le traitement des cancers du sein ce peut être :

- ✓ Le cyclophosphamide administré en intraveineux
- ✓ Le docétaxel (famille des taxanes) administré en intraveineux
- ✓ La doxorubicine (famille des anthracyclines) administrée en intraveineux
- ✓ L'épirubicine (famille des anthracyclines) administrée en intraveineux
- ✓ Le fluoro-uracile (appelé aussi 5-FU) administré en intraveineux
- ✓ Le méthotrexate administré en intraveineux
- ✓ Le paclitaxel (famille des taxanes) administré en intraveineux.

Le plus souvent, plusieurs médicaments sont associés. On parle de **protocole** ou de schéma de chimiothérapie qui associe des médicaments anticancéreux prescrits à certaines doses et selon un calendrier précis. Les médecins utilisent souvent les initiales des molécules ou de leurs noms commerciaux. À titre d'exemple, le protocole FEC associe 5-FU (F), épirubicine (E) et cyclophosphamide (C) administrées en 4 à 6 séances de perfusion espacées de 3 semaines.



Figure IV-27 Les médicaments de chimiothérapie.

Les thérapies ciblées

Plusieurs thérapies ciblées sont utilisées dans le traitement du cancer du sein, notamment le trastuzumab, le bévacizumab, le lapatinib et l'évérolimus.

Le **trastuzumab** Connu aussi sous son nom commercial Herceptin®, le trastuzumab fait partie de la famille des anticorps monoclonaux*. Il a été spécialement conçu pour bloquer la protéine* HER2 (ou récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) qui a la propriété de favoriser la croissance des cellules. Cette protéine HER2 est située à la surface des cellules du sein ; l'examen anatomopathologique de la tumeur permet de déterminer le statut HER2 et donc de déterminer si un traitement par trastuzumab peut être utilisé.

L'hormonothérapie

Certaines tumeurs du sein ont pour caractéristique d'être hormonosensibles, ce qui signifie que les hormones féminines (oestrogènes, progestérone), naturellement produites par l'organisme, stimulent leur croissance. L'hormonothérapie est un traitement qui consiste à empêcher l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses. On distingue deux types d'hormonothérapie :

- ✓ Les traitements médicamenteux, qui agissent par voie générale, c'est-à-dire dans l'ensemble du corps, sur toutes les cellules sensibles aux hormones. On parle de traitement systémique.
- ✓ Les traitements non médicamenteux, qui consistent à stopper la production d'oestrogènes par les ovaires en les retirant par une intervention chirurgicale (ovariectomie) ou en les irradiant (radiothérapie).

Il existe trois principaux types de médicaments. On distingue les antioestrogènes, l'anti aromatases et les agonistes de la LH-RH.

- Les anti-oestrogènes SERM **Tamoxifène / Toremifene.**
- Anti-oestrogènes SERD **Fulvestrant.**
- Agonistes de la LH-RH **Goséréline / Leuproréline.**



Figure IV-28 Goséréline.

Prise en charge thérapeutique

La chimiothérapie néo-adjuvante est prescrite chez 25 patientes, elle a fait appel à des protocoles comportant une anthracycline (Epirubicine ou Adriamycine) dans la majorité des cas soit 40.98% tant que la Chimiothérapie adjuvante débutée après l'acte opératoire, elle était adoptée chez 36 patientes 59.01 %.

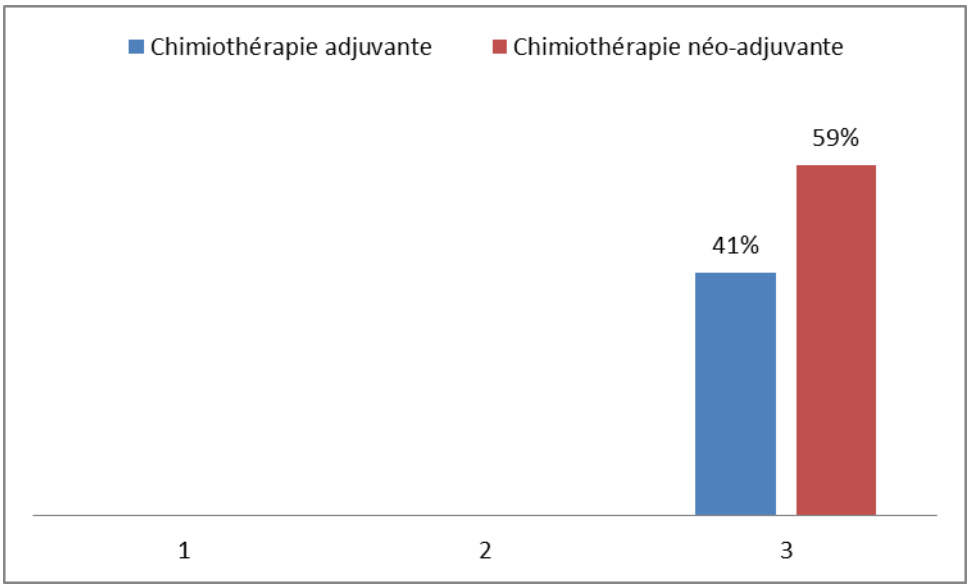


Figure IV-29 Répartition des patientes selon les modalités thérapeutiques.

Tableau IV-24 Répartition des patientes selon les protocoles de chimiothérapie.

Protocole	Effective	Pourcentage
TxT (Taxotére, Trastuzumab)	01	1.63
3FEC100 (5Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) 3TxT (Taxotére, Trastuzumab)	37	60.65
3FEC (5Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) 3TxT (Taxotére, Trastuzumab)	15	24.59
3EC (Epirubicine, Cyclophosphamide) 3TxT(Taxotére, Trastuzumab)	5	8.19
4AC (Adriamycine, Cyclophosphamide) 4TxL (Taxotére)	3	4.91

Cancers du sein triple-négatifs

Dans notre série, nous avons trouvé seulement 3 cas d'un triple négatif, leur protocole a été illustré dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV-25 Répartition des patientes selon leur protocole utilisé.

Le traitement utilisé	Les effectifs
3FEC100/3TxT	**2**
3FEC 3TxT	**1**

Les cancers du sein triple-négatifs (TN) se définissent par la négativité des récepteurs aux estrogènes (RO), à la progestérone (RP) et HER2. Ce sous-type tumoral, par définition non accessible aux thérapeutiques ciblées comme l'hormonothérapie ou le trastuzumab, pose un réel problème **(Diéras et al).**

Les cancers du sein TN surviennent le plus souvent chez des femmes jeunes, de moins de 50 ans, et sont plus fréquents chez les femmes d'origine africaine **(Lund. et. al 2010 ; Carey et al. 2006).** Les

tumeurs TN sont associées à un risque élevé de métastases et de décès, essentiellement lors des 3 à 5 premières années de suivi. La progression métastatique se caractérise par une rechute précoce, avec une prédominance des localisations viscérales et cérébrales et une incidence plus faible de métastases osseuses **(Dent .et al 2009).** Il s'agit le plus souvent de tumeurs "d'intervalle", échappant au dépistage en raison de leur prolifération élevée et de leur agressivité **(Anders. et. al 2008).**

La 2ème partie

IV-9 Extraction solide-liquide (Macération)

L'extraction solide-liquide est une opération de transfert de matière entre une phase qui contient la matière à extraire « solide », et un solvant d'extraction « liquide ». Le but de cette opération est d'extraire et de séparer un ou plusieurs composants mélangés à un solide dans un solvant. La macération est une méthode qui consiste à laisser la poudre de plante en contact prolongé avec un solvant, le choix du solvant est orienté par les caractéristiques chimiques spécifiques pour chaque famille de métabolites secondaires **(OWEN, 1999)**

IV-9-1 Extraction des feuilles d'olivier

Au cours de ce travail, l'extraction solide/liquide a été choisie comme moyenne pour la récupération des composés de base des feuilles d'olivier broyées, fraiches. L'extraction a été réalisée par le mélange eau/éthanol. **(Asses N et al 2009).**

Mode opératoire

L'extraction a été réalisée par 10 g de la poudre de feuilles séchées (Fig.). Dans un erlenmeyer qui contient de 100 ml de mélange eau (30 ml) et éthanol (70 ml) (fig.) on laisse cette masse sous agitation pendent 24 h (fig.) ensuit, le volume total est filtré (fig.) puis évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif (rotavapeur) (fig.) muni d'un dispositif permettant de moduler la pression interne. La baisse de la pression provoque un abaissement de la température d'ébullition du solvant rendant alors son évaporation plus aisée.



Figure IV-31 La poudre des feuilles d'olivier après le broyage (Laboratoire de SNV Université Médéa YAHIA FARES).

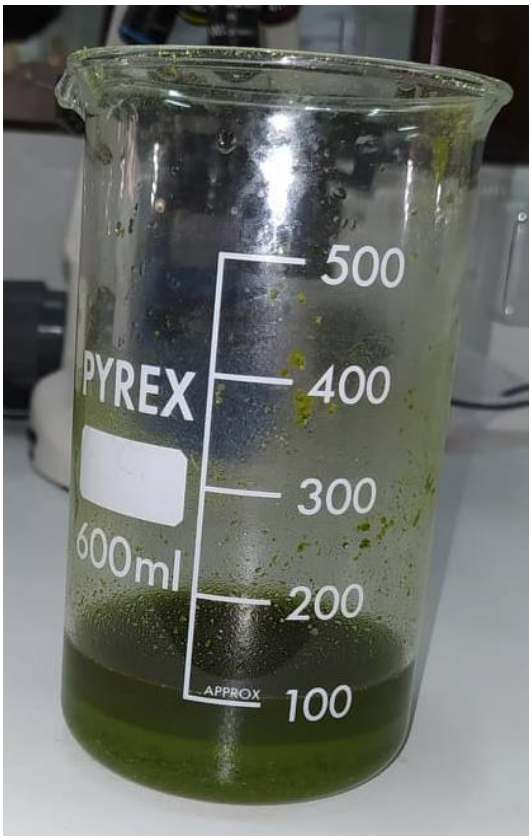


Figure IV-32 La poudre des feuilles d'olivier dans le mélange (eau éthanol) (laboratoire de SNV université Médéa YAHIA FARES).



Figure IV-33 La masse sous agitation



figure IV-34 La masse pendant la filtration

(Laboratoire de SNV université Médéa YAHIA FARES).



Figure IV-35 Après la filtration de la masse (laboratoire de SNV université Médéa YAHIA FARES).



Figure IV-36 Rota vapeur (Laboratoire de SNV université Médéa YAHIA FARES).

Le calcul du rendement

Le rendement de la synthèse se calcule en faisant le rapport entre la masse de produit obtenue et la masse de produit que l&#39 ; on devrait obtenir théoriquement. : Ce calcul est réalisé pour les différentes méthodes d'extraction sauf la centrifugation.

$$R = [(P0 - P1)/P0] * 100$$

P0 : Poids initial

P1 : Poids après extraction et séchage.

$$R = [(10 - 8{,}75) / 10] * 100$$

$$R = 12{,}5\ \%$$

IV-9-2 l'extraction de gingembre

Mode opératoire

On mélange 67 g de la poudre avec 100 ml d'Ether dans une Erlen-mayer et on le laisse pendant 7 jours. Après cette période on fait une double filtration puis on procède à l'évaporation de l'Ether à 30°C, et on pèse l'extrait.

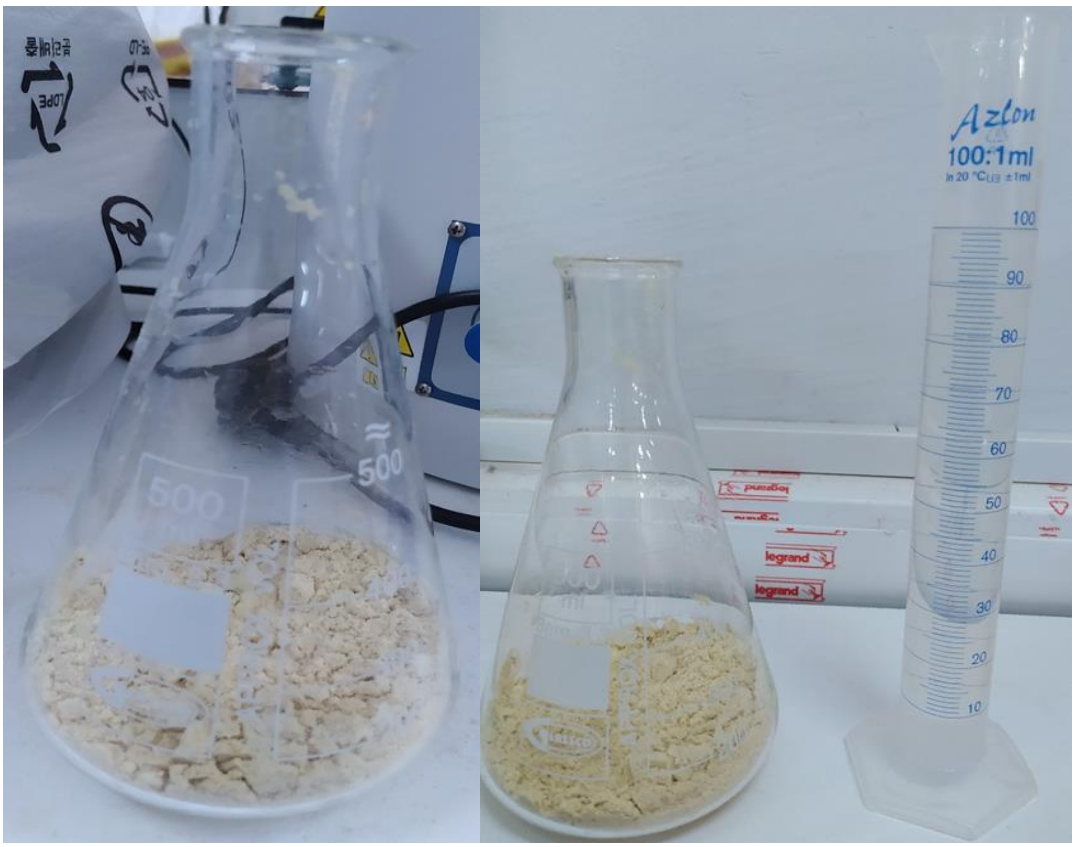


Figure IV-37 La poudre de gingembre et le solvant éther (laboratoire de SNV Université Médéa YAHIA FARES).

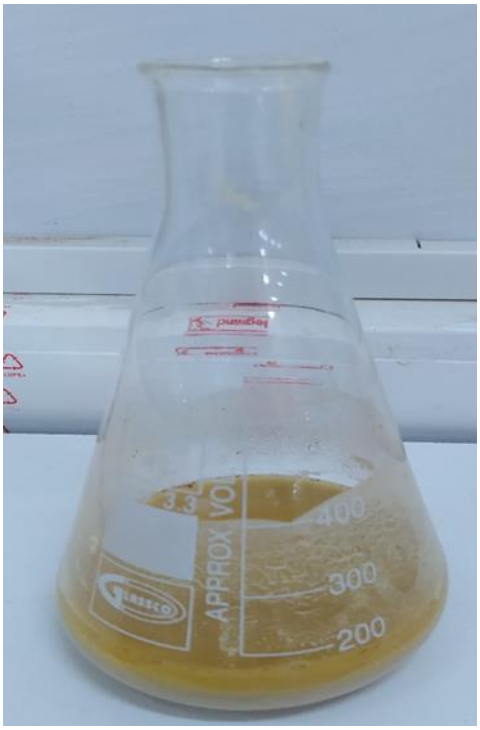


Figure IV-38 La masse après 7 jours (Laboratoire de snv Université Médéa YAHIA FARES).

Calcule de rendement

$$P = [(67 - 61) / 67] * 100$$

$$P = 8{,}95$$

IV-9-3 Extraction d'huiles essentielle des noyaux d'abricot

Au sein de laboratoire d'un centre privé « le centre Elyoum pour les soins physiques et la santé mentale ». On a préparé nos extraits sous forme des huiles. Les huiles essentielles des noyaux d'abricot a été extraites par un pressoir spécial qui extrait les huiles pures et jette les résidus.



Figure IV-39 Les noyaux après l'extraction (le centre Elyoum pour les soins physiques et la santé mentale Médéa)



Figure IV-40 Huile essentielle des noyaux d'abricot (le centre Elyoum pour les soins physiques et la santé mentale Médéa).

IV-9-4 Activité antioxydant

Test DPPH

L'activité antioxydant des extraits des feuilles a été évaluée in vitro par la méthode de réduction du radical libre DPPH, Ce test est déterminé par la diminution de l'absorbance d'une solution alcoolique de $DPPH^{\cdot}$ à 517 nm, réduit par les extraits de la plante, pendant 30 min à l'obscurité, ce radical libre présente une coloration jaune lorsqu'il est piégé par les antioxydants **(Toudhert F, Abbani S, 2017 ; Kohli S, Meddahi S, 2017 ; Samarth R.M et al, 2008).**



Figure IV-41 Les étapes d'activité antioxydant par DPPH **(Toudhert F, Abbani S, 2017 ; Kohli S, Meddahi S, 2017 ; Samarth R.M et al, 2008).**

On a testé le pouvoir antioxydant de 3 extraits obtenus par différente méthode d'extractions.

Principe

Le test au 2,2-diphényl-2-picryl-hydrazyle (DPPH.) est réalisé par la méthode décrite par Ammar et qui permet de mesurer le pouvoir réducteur par le calcul de la CI50 des substances antioxydants contenues dans un extrait **(Toudhert F, Abbani S, 2017 ; Kohli S, Meddahi S, 2017)**. Le DPPH est un radical libre de couleur violette qui devient jaune quand il est réduit par un donneur de proton H+ voir la Fig IX-12 **(Toudhert F, Abbani S, 2017 ; Kohli S, Meddahi S, 2017 ; Samarth R.M et al, 2008).**

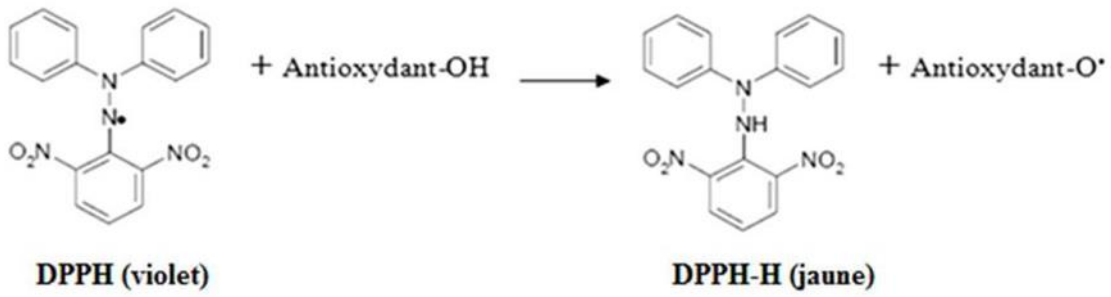


Figure IV-42 Réaction d'un antioxydant avec le radical DPPH **(Toudhert F, Abbani S, 2017 ; Kohli S, Meddahi S, 2017 ; Samarth R.M et al, 2008).**

La préparation de la solution DPPH est de 0,004%, obtenue par dissolution de 0,004g de DPPH dans un 100 ml d'éthanol.



Figure IV-43 Préparation de DPPH (Laboratoire de SNV Université Médéa YAHIA FARES).

Préparation des concentrations de L'extrait

Préparation des concentrations des extraits alors que la gamme de concentration de chaque extrait est préparée dans l'éthanol.

Pour les feuilles d'olivier (10mg/ml, 20mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60mg/ml

70mg/ml).

Pour le gingembre (5 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml).

Pour les noyaux d'abricot (5 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml).

Dans un tube sec et stérile, on introduit 0.1 ml de l'extrait ou d'huile essentielle, et on ajoute 3.9 ml de solution au DPPH. Après agitation les tubes sont placés à l'obscurité, à la température ambiante pendant 30mn.

Pour les feuilles d'olivier

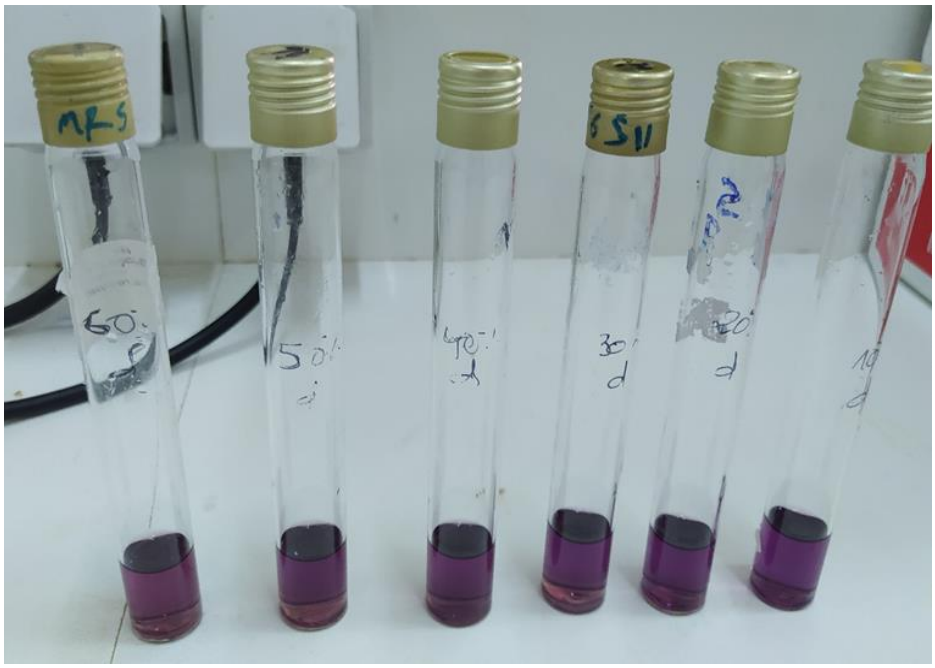


Figure IV-44 Les extrait avent l'incubation (Laboratoire de SNV université Médéa YAHIA FARES).

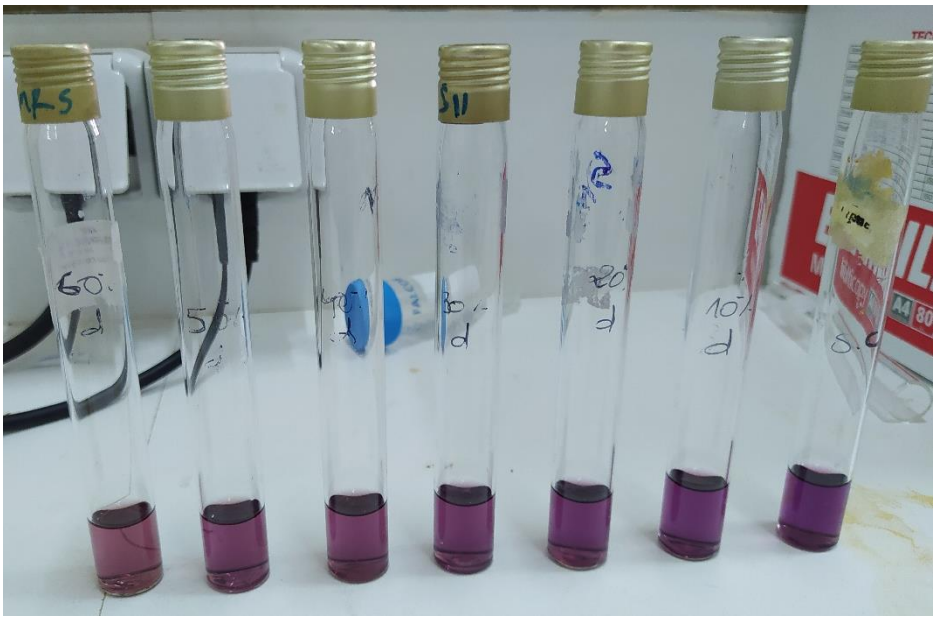


Figure IV-45 après 30 min d'incubation (Laboratoire de SNV université Médéa YAHIA FARES).

Après 30 minutes d'incubation, de la solution extrait-DPPH (des différentes concentrations) on a observé que y'a un changement de couleur qui se produisent qui étaient à l'origine concentré violet à jaune pale. Ce changement montre l'activité antioxydant de notre extrait, plus la concentration de

l'échantillon contenant des composés antioxydants élevés, plus la couleur jaune serait le changement de couleur de DPPH qui est lié à l'énergie que les radicaux libres ont.

L'absorbance est mesurée contre un blanc (contient seulement 4 ml de la solution DPPH 0.004%) à 517nm.

L'évaluation de l'activité anti-oxydante en utilisant la méthode DPPH est exprimée en pourcentage selon la relation suivante :

$$\%\, d'inhibition = \frac{Absorbace\ \ de\ controle - absorbance\ d'extrait}{Absorbance\ de\ controle} \times 100 \qquad IV-3$$

Abs Contrôle : est l'absorbance du tube contrôle.

Abs Extrait : est l'absorbance de la concentration en test.

Les valeurs obtenues ont permis de tracer une courbe de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration

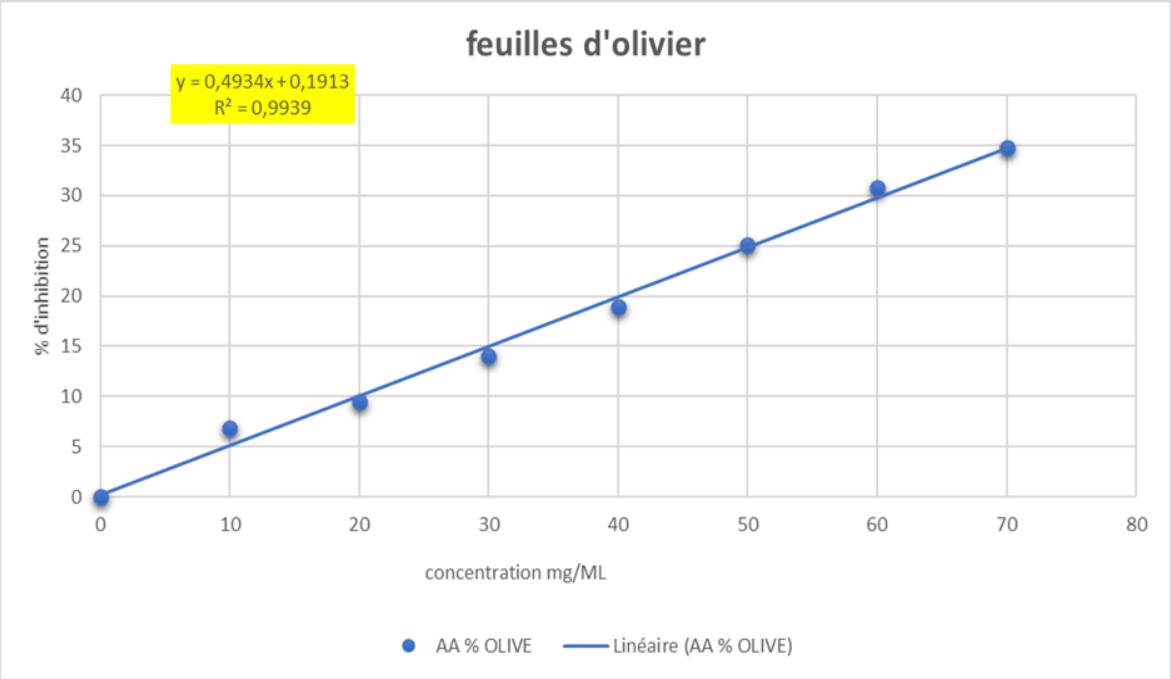


Figure IV-46 Pouvoir réducteur du DPPH de l'extrait des feuilles d'olivier.

A partir de ce courbe, nous pouvons déterminer les pourcentages d'inhibition obtenus en fonction des concentrations utilisées ainsi que la valeur d'IC 50 de l'extrait, sachant que la IC50 c'est la quantité en échantillon capable de réduire 50% de la concentration initial de DPPH **(Samarth R.M et al, 2008).**

En a calculée la valeur IC50 des feuilles d'olivier à partir de cette équation

$$Y = 0{,}4934x + 0{,}1913$$

$$50 = 0{,}493x + 0{,}1913$$

$$X = 50 - 0{,}1913 / 0{,}4934$$

$$X = 100{,}94\ mg/ml$$

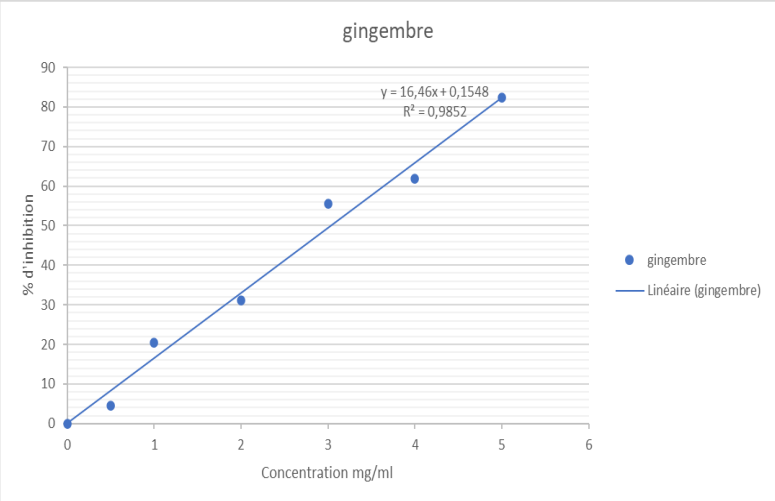


Figure IV-47 Pouvoir réducteur du DPPH de l'extrait de gingembre**.**

En a calculée la valeur IC50 de gingembre à partir de cette équation

$$Y = 16{,}24x + 0{,}1548$$

$$X = 50 - 0{,}1548 / 16{,}24$$

$$X = 3{,}06\ mg/ml$$

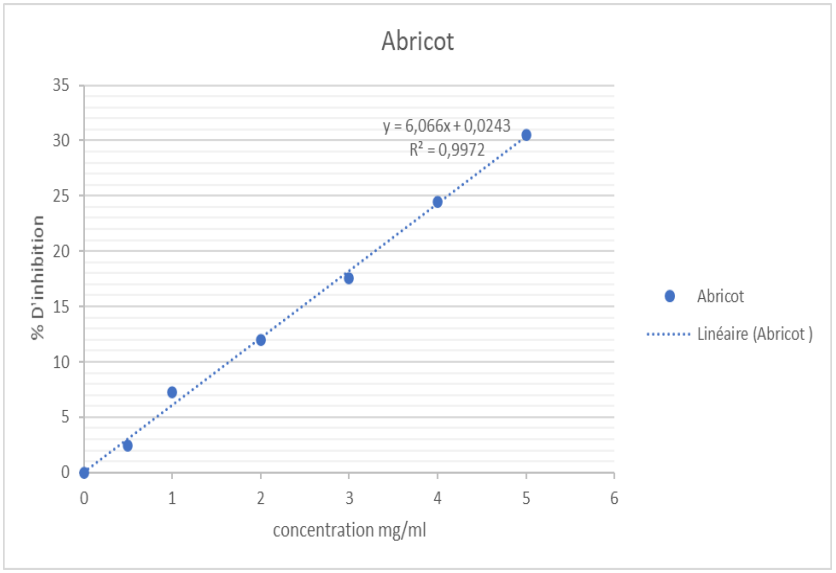


Figure IV-48 Pouvoir réducteur du DPPH de l'extrait des noyaux d'abricot

En a calculée la valeur IC50 des noyaux d'abricot à partir de cette équation

$$Y = 6{,}066x + 0{,}0243$$

$$X = 50 - 0{,}0243/\ 6{,}066$$

$$X = 8{,}23\ mg/ml$$

On a pris la vitamine C (l'acide ascorbique) comme un échantillon de référence grâce à forte capacité antioxydante pour faire la comparaison avec nous extrait, et après la préparation des différentes concentrations on mesurés les absorbances, les valeurs obtenues ont permis de tracer une courbe de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration.

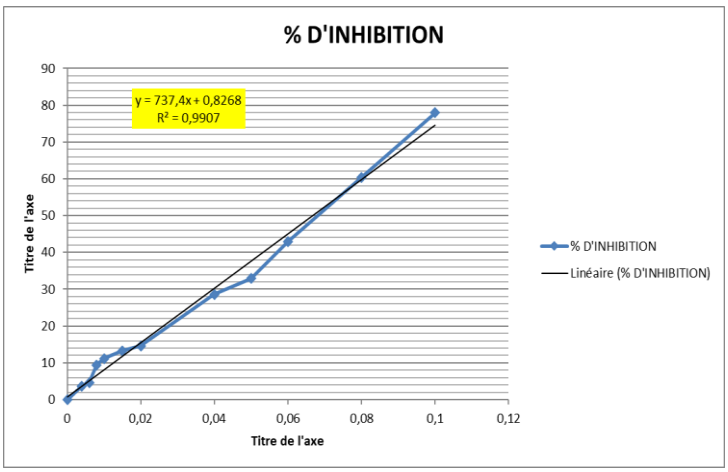


Figure IV-49 Pouvoir réducteur du DPPH de la concentration de la vitamine C

En a calculée la valeur IC50 de la vitamine C à partir de cette équation

$$y = 737{,}4x + 0{,}8268$$

$$X = 50 - 0{,}8268 \div 737{,}4$$

$$X = 0{,}066$$

D'après ces résultats , la valeur CI50 de l'extrait des feuilles d'olivier et de la solution comparative sous forme de vitamine C était de 100,94 mg/ml et de 0,067 mg/ml on conclure que les feuilles d'olivier ayant un pouvoir antioxydant acceptable mais faible par rapport de la vitamine C, en ce qui concerne IC50 de la gingembre est 3,06 mg/ml alors on dit que le gingembre a un forte activité antioxydante. Et le IC50 des noyaux d'abricot est 8,23 mg/ml on conclure que l'extrait a un pouvoir antioxydant intéressant mais reste faible par rapport la vitamine C.

IV-9-5 Méthode chromatographique et spectroscopique de séparation et d'identification

Analyse de CG MS

Analyse d'extrait de Zingiber officinale par CG-MS

Cette analyse est un contrôle de qualité visant à déterminer les composés les plus pharmacologiquement actifs. Afin d'extraire l'huile de Zingiber officinale du rhizome de Zingiber officinale séché, l'acétone a été utilisée comme solvant d'extraction. L'analyse a été réalisée au laboratoire de la police scientifique d'Alger. Appareil : GC MS model CLARUS 500 brand Perkin-Elmer.

Méthode CG- MS

Les conditions expérimentales du système GC-MS étaient les suivantes : colonne non polaire standard capillaire TR 5-MS, dimension : 30 Mts, ID : 0,25 mm, épaisseur du film: 0,25 µm. Le débit de la phase mobile (gaz porteur : He) a été ajusté à 1 ml min-1.

Dans la partie chromatographie en phase gazeuse, le programme de température (température du four) a été augmenté de 40 ° C à 220 ° C à 4 ° C min-1 et le volume d'injection était de 1 al. Les échantillons ont été entièrement analysés à une plage de 20 et 550 m / z et les résultats ont été comparés en utilisant le programme de recherche de la bibliothèque spectrale de Wiley et Nist.

Le spectre de masse de chromatographie en phase gazeuse GC-MS révèle que l'extrait d'acétone Zingiber officinale contient huit molécules différentes avec, un temps de rétention et un poids moléculaire caractéristique de chaque molécule (Tableau IX-1).

Chromatogramme de l'extrait de gingembre sec par macération en acétone. Voir la Fig.

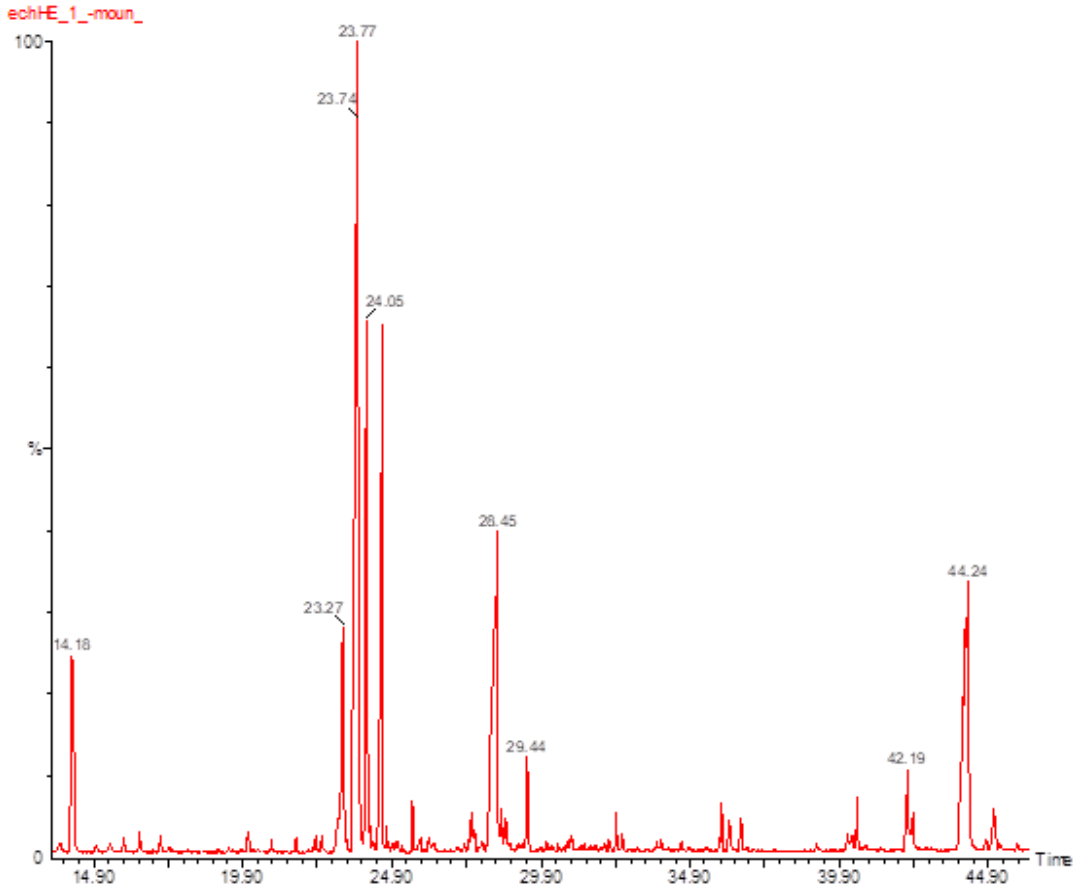


Figure IV-50 Chromatogramme de l'extrait de gingembre sec par macération dans l'acétone.

Spectres de masses

a) Décanal : Temps de rétention t = 14.17 mn

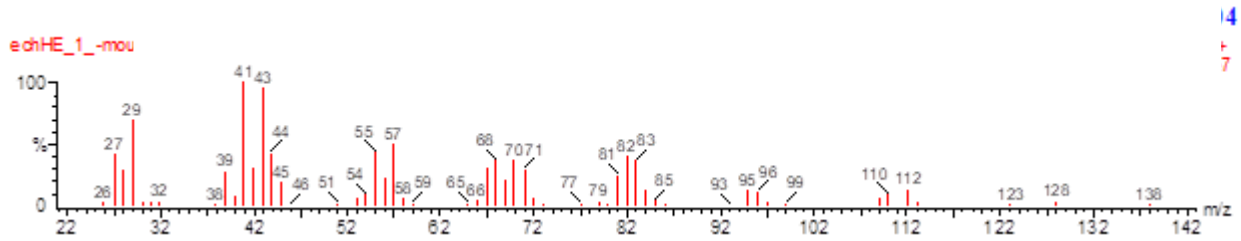


Figure IV-51 Spectre masse de de décanal dont le temps de rétention 14,17min.

D'après les recherches bibliographiques, on note que le gingembre contient de décanal dans le temps de rétention 14,17min.

b) Curcumene : Temps de rétention t = 23.24 mn

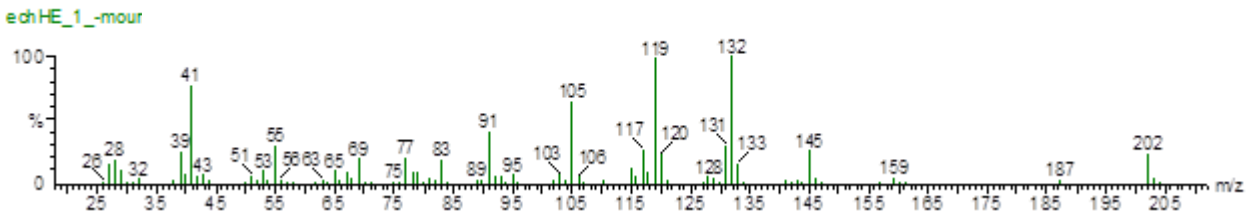


Figure IV-52 Spectre masse de Curcumene dont le temps de rétention 23,24min.

D'après les recherches bibliographiques, on note que le gingembre contient de curcumene dont le temps de rétention 23,24min.

C) Zingiberene : Temps de rétention t = 23.76 mn

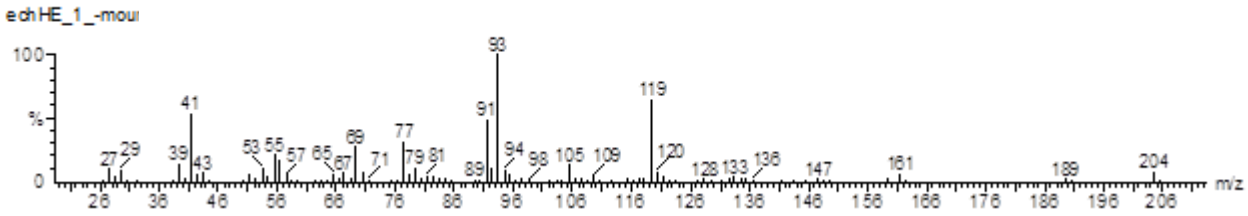


Figure IV-53 Spectre masse de zingiberene dont le temps de rétention 23,76min.

D'après les recherches bibliographiques, on note que le gingembre contient de zingiberene dont le temps de rétention 23,76min.

d) alpha farnesene : Temps de rétention t =24.03 mn

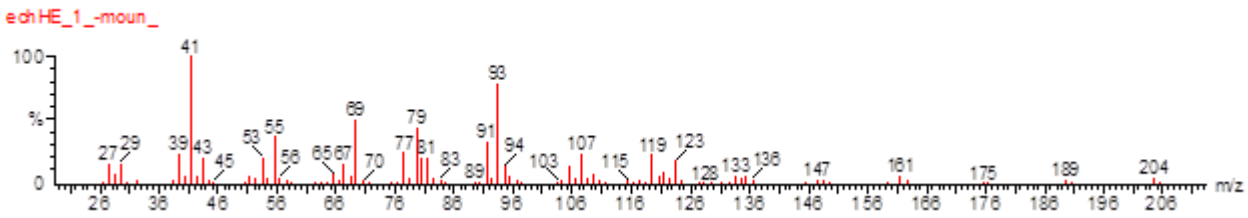


Figure IV-54 Spectre masse d'alpha farnesene dont le temps de rétention 24,03min.

D'après les recherches bibliographiques, on note que le gingembre contient d'alpha farnesene dans le temps de rétention 24,03min.

e) β-sesquiphellandrene : Temps de rétention t = 17.24 mn

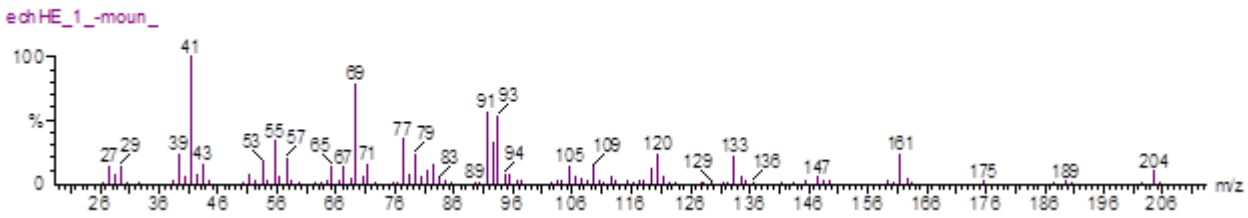


Figure IV-55 Spectre masse con tient de beta sesquiphellandrene dont le temps de rétention 17,24min.

D'après les recherches bibliographiques, on note que le gingembre contient de beta sesquiphellandrene dont le temps de rétention 17,24min.

f) zingérone : Temps de rétention t = 28.36 mn

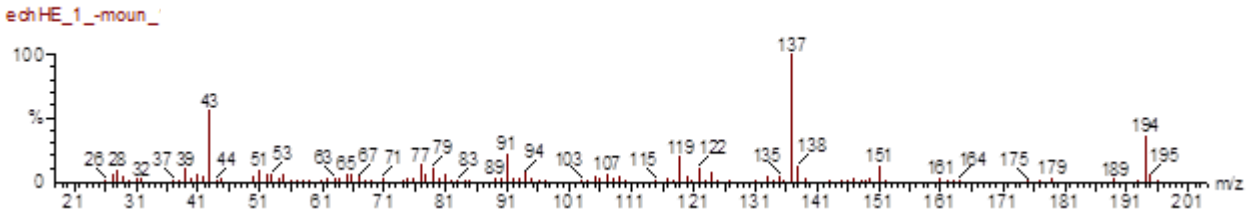


Figure IV-56 Spectre masse de zingérone dans le temps de rétention 28,36 min.

D'après les recherches bibliographiques, on note que le gingembre contient de zingérone dans le temps de rétention 28,36min.

g) 6,10-Dodecadiene-1-YN-3-OL,3,7,11-Trimethyl : Temps de rétention t = 29.43 mn

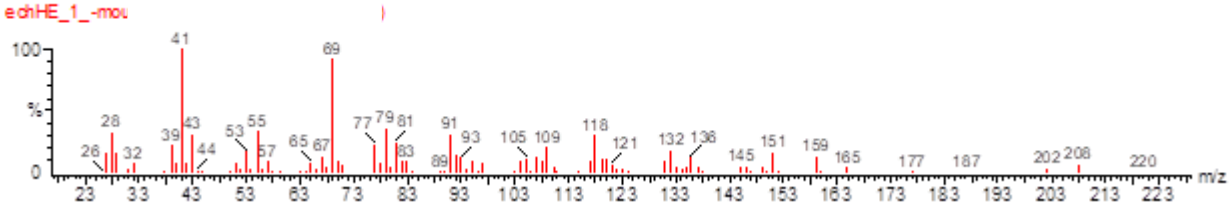


Figure IV-57 Spectre masse de 6,10-Dodecadiene-1-YN-3-OL, 3, 7,11-Trimethyl dont le temps de rétention 29,43min.

D'après les recherches bibliographiques, on note que le gingembre contient de Dodecadien Trimethyl dont le temps de rétention 29,43min.

h) Cis-6-shogaol : Temps de rétention t = 42.15 mn

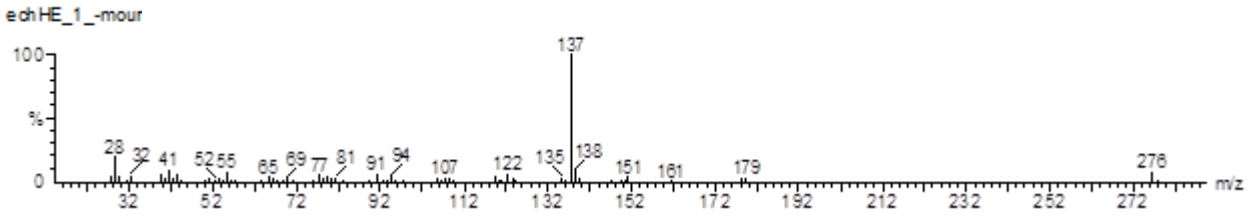


Figure IV-58 Spectre masse de 6-shogaol dont le temps de rétention 42,15min.

D'après les recherches bibliographiques, on note que le gingembre contient de 6-shogaol dont le temps de rétention 42,15min.

i) Trans-6-shogaol : Temps de rétention t = 44.19 mn

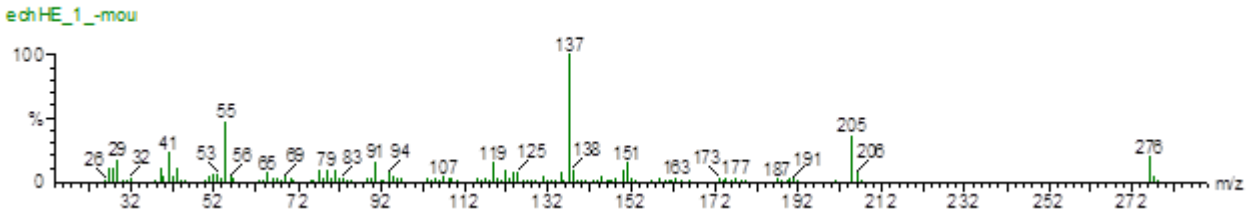


Figure IV-59 Spectre masse de Trans-6-shogaol dont le temps de rétention 44,19min.

D'après les recherches bibliographiques, on note que le gingembre contient de Trans-6-shogaol dont le temps de rétention 44,19min.

Les principales molécules identifiées sont représentées dans le tableau

Tableau IV-26 Les molécules composant l'extrait de gingembre obtenu par analyse CG-MS

Molécule	Rétention time/min	Molecular weight/g mol−1
β-sesquiphellandrene	17.24	204
Curcumene	23.24	202
Zingiberene	23.76	204
Alpha farnesene	24.03	204
Zingerone	28.36	195

6,10-Dodecadiene-1-YN-3-OL, 3, 7,11-Trimethyl	29.43	220
Cis-6-shogaol	42.15	276

Les principaux constituants de l'extrait de Zingiber officinale identifiés par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse étaient le bêta-sesquiphellandrène, le curcumène, le zingiberène et le 6-shogaol.

IV-10-1 Formulation de la crème

En pharmacie, une crème est une préparation semi-solide destinée à être administrée en usage topique : Le plus souvent par voie cutanée : sur la peau (crème dermique). Ces préparations sont multi-phases : elles contiennent toujours une phase lipophile et une phase hydrophile.

Tableau IV-27 Les ingrédients principaux pour la formulation d'une crème.

Dose g/100g	N°	Nom du produit
0,1	1	PA
15,00	2	Paraffines pâteuses
1,80	3	Emulsifiant
7,20	4	Alcool cétostéarylique
0,1	5	Conservateur
6,00	6	Paraffine liquide
0,30	7	phosphate de sodium monobasique
69,417	8	eau purifiée

Les ingrédients de notre crème

Feuilles d'Olive – gingembre - amandes de noyaux d'abricot – ghee de chèvre - argile.

But

La formulation d'une Crème Bio obtenu par un procédé totalement naturel et basé sur des ingrédients dotés un pouvoir anticancéreux.

Protocole

10 g de feuilles d'Olive ainsi 10 g de rhizomes de gingembre frais, ils ont été coupés et broyée avec 90 ml d'eau grâce à un broyeur à billes ,5g amandes de noyau d'abricot ont été coupés et broyée aussi dans 50 ml d'huile d'olive. Le mélange de gingembre et de feuilles d'olivier a été à nouveau mélangé avec l'huile et le noyau d'abricot pendant cinq minutes dans un mixeur puissant, le tout a été filtré et bien pressé.

Ensuite, nous avons ajouté 100 g de ghee de chèvre et l'avons remis au mixeur pendant deux minutes.

Une prise de 20 g d'argile a été ajoute au mélange et remis pour la dernière fois au mixeur pendant une minute.

Tableau IV-28 les essais de la formulation de la crème

Les ingrédients en (g)	**Feuilles d'Olive**	**Gingembre**	**Amandes de noyaux d'abricot**	**Argile**	**Ghee de chèvre**
Essai 01	07	10	12	70	100
Essai 02	10	5	9	90	60
Essai 03	15 (sec)	8	15	80	100



Figure IV-60 Crème formulée (essai 02)



Figure IV-61 La crème formulée (essai 01)

IV-10-2 Étude du potentiel anti-inflammatoire de notre crème

But

Tous les types de cancer ainsi que le cancer du sein, sont toujours accompagnés par des inflammations aigues, alors que la vérification et la mise en évidence de la propriété anti-inflammatoire notre crème renforce le pouvoir anticancer.

Principe

• Provoquer une inflammation locale en injectant par voie sous cutanée dans la plante du pied d'une patte postérieure des souris une substance pathogène.

• Parallèlement, procéder de même à un deuxième groupe de souris, mais en injectons de la solution physiologique au lieu de la substance pathogène (témoin négatif).

• Le volume ou l'épaisseur de la patte utilisée est mesuré avant l'injection de la substance pathogène, et la solution physiologique, tout de suite après, puis plusieurs fois de suite à intervalle réguliers.

• La comparaison de l'évolution de l'inflammation à travers le volume ou l'épaisseur de la patte, chez le groupe expérimental et le groupe témoin renseigne sur la propriété anti-inflammatoire du produit testé.

Mode opératoire

Trois lots de 2 souris de même sexe, sont préparés

• Le lot A, témoin négatif de l'effet pathogène de la carraghénine, en injectant 0,4 ml de l'eau physiologique (Na Cl à0, 9%) dans la plante du pied de la patte.

• Lot B, utilisé pour la mise en évidence de l'effet pathogène de la carraghénine, en injectant 0,4 ml de la carraghénine à 1% dans la solution physiologique (Na Cl à 0,9 %) dans la plante du pied de la patte.



Figure IV-62 Injection de 0,4 ml de la carraghénine au niveau de pate.

• Lot C, expérimental, utilisé pour la mise en évidence de l'effet anti inflammatoire de la crème, en injectant 0,4 ml de la carraghénine et l'application locale de notre crème.

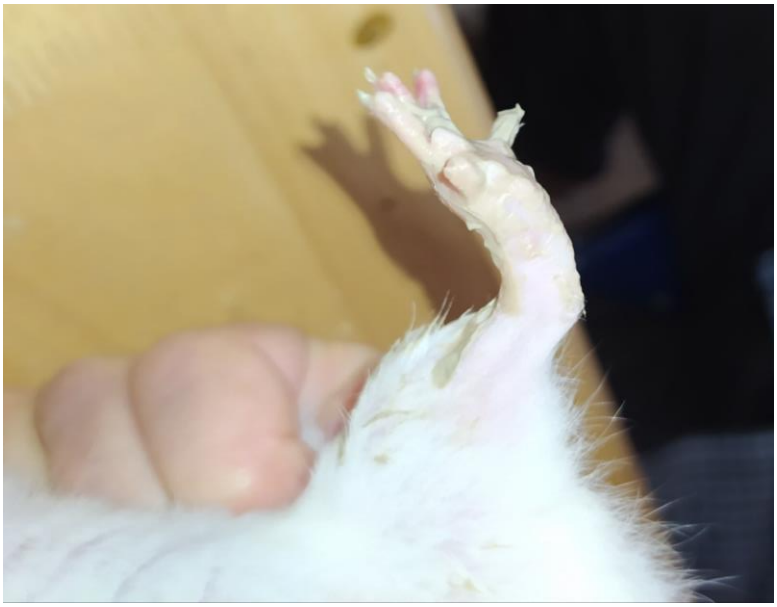


Figure IV-63 Application locale de notre crème.

• Les pattes postérieurs droites des 6 souris sont mesurées à l'aide d'un pied à coulisse au 1/50 de mm au niveau de l'articulation tarso-métatarsienne dans l'axe antéropostérieur comme le montre la figure IV-3.





Figure IV-64 Les mesures des pattes des souris à l'aide d'un pied à coulisse.

En mesure l'épaisseur des pattes juste après l'injection, toutes les 30 min, on refait la mesure de l'épaisseur des pates pour chaque lot et on compile les résultats dans les tableaux qui suivent.

Tableau IV-29 Lot A : Témoin négatif de l'effet pathogène de la carraghénine.

N ° de souris	01	02	Moyenne
Épaisseur initiale à t0	3.27	3.43	3.35
Après injection de la solution physiologique t1	5.50	4.92	5.21
Après 30 min à t2	3.39	3.96	3.67
Après 60 min à t3	4.03	4.62	4.32
Après90 min à t4	3.88	4.91	4.39
Après 120 min à t5	4.01	4.24	4.12
Après 150 min à t6	4.23	4.13	4.18

Tableau IV-30. Lot B mis en évidence de l'effet pathogène de la carraghénine

N ° de souris	01	02	Moyenne
Épaisseur initiale à t0	2.94	3.18	3.06
Après injection du carraghénine t1	6.17	7.68	6.92
Après 30 min à t2	6.00	5.50	5.75
Après 60 min à t3	6.24	6.75	6.49
Après90 min à t4	5.93	5.66	5.79
Après 120 min à t5	5.78	5.91	5.84
Après 150 min à t6	6.13	6.00	6.06

Tableau IV-31 Lot C : Mis en évidence de l'effet anti inflammatoire du crème.

N ° de souris	01	02	Moyenne
Épaisseur initiale à t0	3.83	2,93	3,38
Après injection du carraghénine t1	6.28	6,83	6.55
Après 30 min à t2	5,61	5.57	5.59
Après 60 min à t3	5,40	5,94	5.67
Après90 min à t4	5.83	5.53	5.68
Après 120 min à t5	5.49	4,62	5.55
Après 150 min à t6	5,97	4,92	5.44

Pour chaque lot c'est la moyenne des valeurs des 2 souris qui est prise en compte, et ce à chaque temps. Les valeurs et surtout leur évolution, sont plus explicites une fois représentées sous forme de 3 graphes dans un repère unique.

Ci-dessous les 3 courbes dans un seul repère pour faciliter leur comparaison.

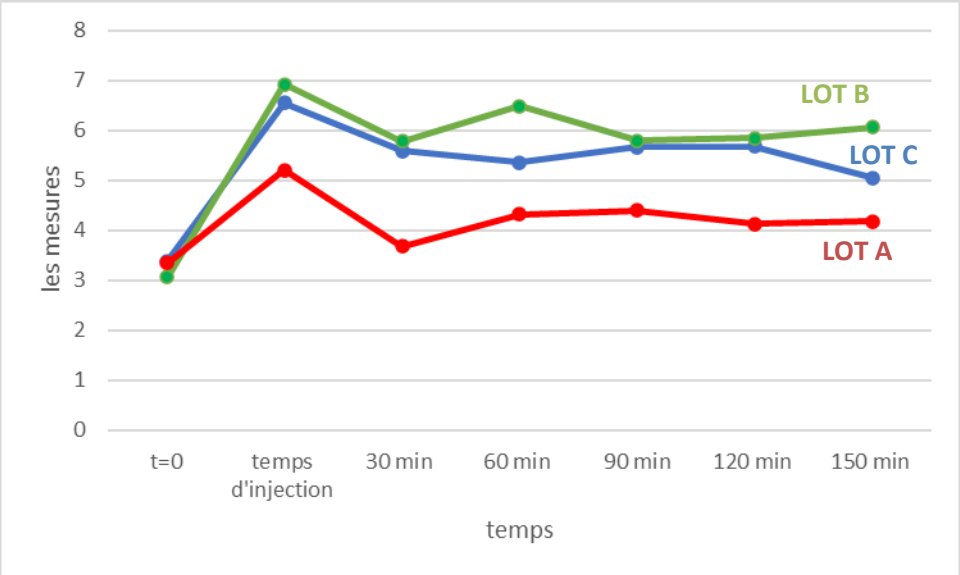


Figure IV-65 Graphe qui montre l'évolution des épaisseurs des pattes, pour les trois lots

• Lot A, et B : la légère régression est naturelle, toute inflammation est appelée à disparaître par une réaction de défense de l'organisme, mais la disparition de l'inflammation pour le lot A est plus lente que pour le lot B, ce qui indique que l'effet pathogène de la carraghénine est prouvé, et par conséquent l'eau physiologique (solvant de dilution) ne provoque pas de l'inflammation.

• Lot C : on constate à travers la diminution de l'épaisseur des pattes, que l'inflammation a régressée sensiblement par apport au témoin A.

Notre crème formulée possède une activité anti-inflammatoire, par application local.

IV-10-3 Mesure de PH et test de stabilité

Le pH est l'unité de mesure qui décrit le degré d'acidité ou d'alcalinité. Elle est mesurée sur une échelle de 0 à 14. La valeur du pH d'une substance est directement liée au rapport des concentrations en ions hydrogène [H+] et en ions hydroxyles [OH-]. Si la concentration en H+ est supérieure à la concentration en OH-, la substance est acide, c'est-à-dire que la valeur du pH est inférieure à 7. Si la concentration en OH- est supérieure à la concentration en H+, la substance est basique, avec une valeur de pH supérieure à 7. Si les quantités d'ions H+ et OH- sont identiques, la substance est neutre, avec un pH de 7.

A l'aide d'un PH mètre nous suivons les changements depuis un certain temps, les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV-32 Mesure de PH de la crème formulée.

Ph	**Crème d'essai 01**	**Crème d'essai 02**
Temps initiale à t0	6.17	6.20
Apres 24h	6.52	6.39
Apres 48h	6.73	6.43
Apres 72h	6.75	6.51
Apres 96h	6.79	6.54

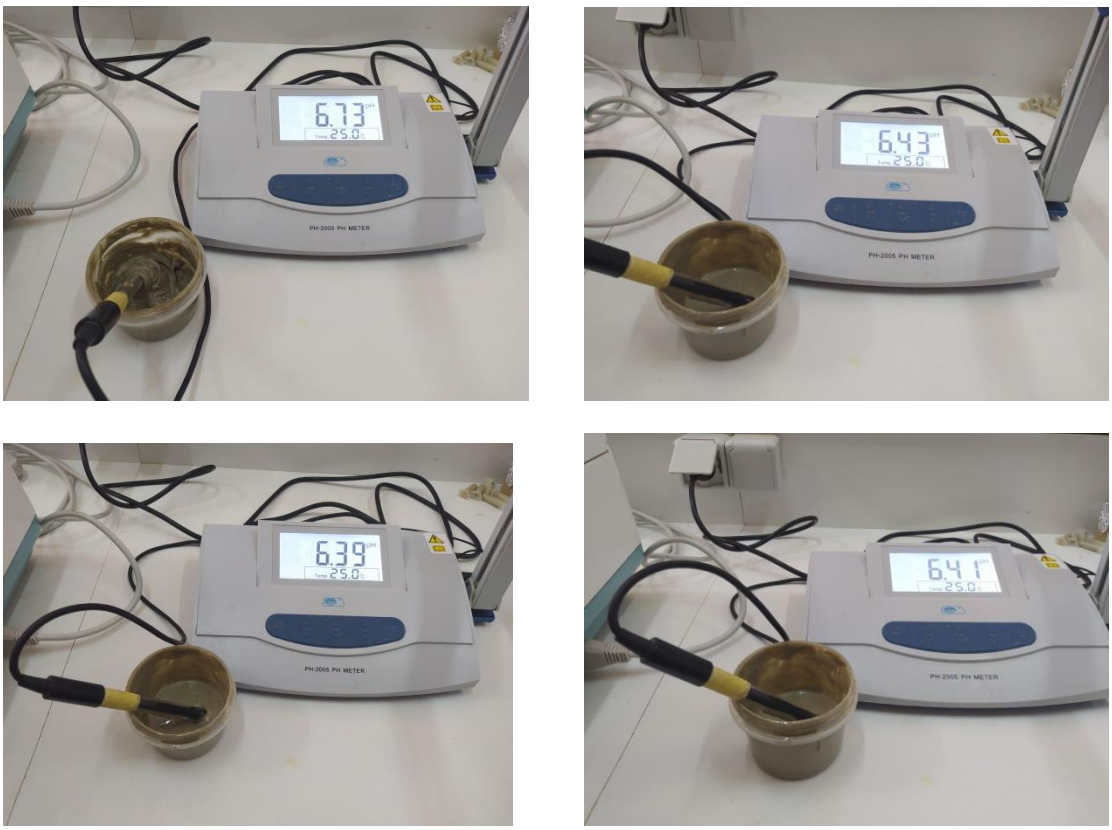


Figure IV-66 Les mesures de PH (Laboratoire de SNV université Médéa YAHIA FARES).

Conclusion

Conclusion

Le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme. Il est aussi la première cause de mortalité par cancer féminin. A partir des données disponibles des patientes hospitalisées au ESP **Benyoucef Benkhada** au **Berroughia**, nous pouvons conclure les points suivants :

- La diminution du risque lié aux facteurs hormonaux.
- La majorité des patientes avait une ménarche après 12ans.
- Une première grossesse précoce.
- Une parité élevée, et une ménopause précoce.
- Néanmoins, l'allaitement prolongé a été rapporté seulement chez 9.52 %.
- La prise de la pilule constituait 72.97 %.
- Les antécédents familiaux du cancer ont été rapportés chez 36,06%.

Sur le plan clinique, l'atteinte élective du sein gauche (52%) et du quadrant supèro-externe (68,85%). L'étude histologique montrait que la majorité des tumeurs était des carcinomes canalaires infiltrants (69%) avec un grade histopronostique SBR souvent élevé (II et III : 70%).

- La présence d'emboles vasculaires dans 27.08%. Les cancers étaient prédominants en T2 (67.21%), Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 59 % cas.
- La chirurgie radicale était la plus pratiquée dans 6,85 %.
- La découverte par examen médical reste une éventualité rare (19.03%).
- Le taux des tumeurs diagnostiquées à un stade tardif reste important (T3-T4 :18.02%).
- Le taux des tumeurs avec grade histopronostique élevé est important (SBR II et SBR III : 90.74 %) et l'envahissement ganglionnaire histologique intéresse 59,02 % des cas.
- L'indication large de la chirurgie radicale (68,85%).

Ce cancer reste une pathologie grave vu son âge de survenue chez la femme adulte en pleine activité génitale.

Le présent travail avait pour objectif aussi de déterminer le pouvoir antioxydant après l'extraction de quelques ingrédients et la mise en évidence de la propriété anti-inflammatoire de notre crème formulée qui possède bel et bien, une activité anti-inflammatoire, par application local le tout renforce le pouvoir anti-cancer.

Finalement la prévention primaire du cancer du sein parait difficile étant donné son étiologie multifactorielle. L'instauration d'une politique nationale de dépistage par la promotion de programmes d'information et de formation des femmes (auto examen des seins), pour l'amélioration du pronostic de ce cancer.

Annexe

Fiche d'exploitation

Identité :

Age :

Situation familiale :

Région :

Antécédents :

Âge de la menarche :

Caractère cycle menstruel : régulier irrégulier :

Grosses : parité :

Âge 1ère grossesse :

Âge de la ménopause :

Allaitement au sein : oui : durée :

Contraception orale : oui : durée :

Maladies chroniques

Antécédents familiaux :

Motifs de consultation :

Mode de découverte : autopalpation : examen clinique :

Sein droit sein gauche :

Nodule :

Écoulement mamlonnaire : gros membre :

Anomalie de peau :

Examens para cliniques :

Mammographie :

Résultat :

Cytoponction : faite : positive négative

Type histologique

HER2 : KI62 :

Marqueurs tumoraux : oui non

CA 15-3 : positif : négatif :

Récepteurs hormonaux : RE : RP :

Bilan d'extension :

Echo abdominale :

Scintigraphie osseuse :

TDM :

Métastase : oui non

Classification de la tumeur TNM :

Traitement :

Chirurgie : traitement radical : traitement conservateur :

Curage ganglionnaire axillaire : oui non

Gradin SBR : I II III

Emboles vasculaires : oui non

Chimiothérapie : adjuvant neoadjuvante

Protocole :

Références bibliographiques

A

- Abadie, C., Aminot I., Dupuy, E. et Degre, A. (2002). Cancer Du Sein Situation Epidémiologique en aquitaine : Revue Médicale de l'assurance maladie, (Volume33) N°3.Pp173-181.

- Abboud MM, Al Awaida W, Alkhateeb HH, Abu-ayyad AN. Antitumor Action of Amygdalin on Human Breast Cancer Cells by Selective Sensitization to Oxidative Stress. Nutr Cancer. 2018; 71(3): 1-8. doi: 10.1080/01635581.2018.1508731

- Abdelouahab, C. Aït Amar H., Obretenov, T. Z., Gaid, A. 1988, Caractéristiques physico-chimiques et structurales de quelques argiles bentonitiques du Nord-Ouest Algérien, Analusis, 16 (1988) 292-299.

- Al-Husaini H, Amir E, Fitzgerald B, Wrighty F. Prevalence of Overt Metastases in Locally Advanced Breast. Cancer Clin Oncol 2008; 20: 340-4

- Anonyme. (2003). Uganda Brest Cancer Working Group, 2003.

- Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and Toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): a review of recent research.

- Altiok, E. Recovery of phytochemicals (havingantimicrobial and antioxidantcharacteristics) from local plants. These in Chemical Engineering.İzmir Institute of Technology.

- Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative breast cancer. Oncology (Williston Park) 2008 ; 22(11):1233-9.

- Anonyme. (2003). Les Cancers Du Sein Chez La Femme. Prescrire, Octobre 2003 ; Tome 23, N°243 : 680-87.

- Anonyme. (2003). Uganda Brest Cancer Working Group, 2003.

- Anonyme. (2016). Le Cancer Et Les Mécanismes De Croissance Tumorale, Cours 12-13/2016.

- Anonyme. (2004). Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). SEER*Stat Database: Incidence-SEER 9 Regs Public Use, Nov 2004 Sub (1973-2002), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. April 2005, based on the November 2004 submission. - Aprifel (Agence pour la recherche est l'information en fruits et légumes).

- Argenson C ; Régis S ; Jourdain J.M et Vaysse P., 1999. L'olivier. Ed centre technique interprofessionnel des fruits et légumes. 204p.

- Asses N., Ayed L., Bouallagui H., Ben Rejeb I., Gargouri M., Hamdi M, Use of Geotrichum candidum for olive mill wastewater treatment in submerged and static culture.

Bioresource Technology 2009, 100: 2182–2188.

- Ayse BICAR | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 13 juin 2018 19 Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Aziz, N.H., Farag, S.F., Mousa, L.A., Abou-Zaid, M.A. (1998). Comparative antibacterial and antifungal effects of some phenolic compounds. Journal of Microbios, Vol. 93, p. 43–54.

- Azouz, A. 1994, Physico-chimie des tamis moléculaires, Edition O. P. U., Alger.

B

- Balleyguier C, Thomassin-Naggara I. BI-RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés Imagerie de la Femme 2015 ; 25:1-7

- Balu-Maestro.C, Chapellier.C, Darcourt.J, Ettore.F, Rao Maestro.C, Chapellier.C, Darcourt.J, Ettore.F, Raoust.I Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein. Journal de radiologie (Paris) vol186 (11) 2005 : p1649-1657.

- Banerjee S, Mullick H I, Banerjee J. (2011). Zingiber officinale: a natural gold.

International Journal of Pharma and Bio Sciences; 2: 0975-6299 p.

- Ben Hadj-Amara, A., Besson, G., Tchoubar C. 1987, Caractéristiques Structurales d'une smectite dioctaédrique en fonction de l'ordre-désordre dans la distribution des charges électriques, Clay Mineral, 22 (1987) 305-318.

- Benlemlih M, Ghanam J (2012). Polyphénols d'huile d'olive trésors santé, Polyphénols aux actions antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, antivieillissement et protectrices cardio-vasculaires. Embourg, Belgique : marco pietteur, éditeur,ISBN 978–2–87211–117–6.

- Benzie I. F., Strain J (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. Analytical Biochemistry, 239, 70-76.

- BERUBE et al., 2005, mc CORMACK et Dos, 2006

- Bhattarai R. R. and Acharya P. P. (2010). Preparation and Quality Evaluation of Mozzarella Cheese from Different Milk Sources. J. Food Sci. & Technol. Nepal, 6: 94-101.

- Bisignano, G., Tomaino, A., Lo Cascio, R., Crisafi, G., Uccella, N., Saija, A. (1999).On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. J Pharm Pharmacol. Vol. 5, p. 971–974.

- Boudhrioua,N., Bahloul,N., Ben Slimen,I., Kechaou,N.2009.Comparison on the total phenol contents and the color of fresh and infrared dried olive leaves .Industrial crops and products,vol. 2 9,pp. 412–419.

- Boudhrioua,N., Kouhila,M., Kechaou,N.2008. Experimental and mathematical investigations of convectivesolar drying of four varieties of olive leaves.food and bioproducts processing, vol.8 6,pp. 176–184.

- Boufettal, H., Noun, M. and Samouh, N. (2010) Cancer du Sein chez la Femme Jeune au Maroc. Cancer/Radiothérapie, 14, 698-703.

- Bouzid N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective àpropos de 124 cas Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:356–360

- Bruneton J. (2009). Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales 4éme édition Technique et Documentation .Paris, 1269 p

- Bruneton, J.2009. Pharmacognosie.phytochimie.plantes médicinales.4eme édition.

- BUCHBERGER W, NIEHOFF A, OBRIST P et al. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high resolution sonography. Ultrasound CT MR 2000 21 [4]: 325-36

C

- Caillère, S., Hénin S., Rautureau, M. 1982a, Minéralogie des argiles: I. Structure et propriétés physico-chimiques, Editions INRA et Masson, Paris, France.

- CANCEROGENESE ET NOTION D'EPIDEMIOLOGIE, Dr Fernando Bazan Oncologue Médical.

- Cancer du sein : Les recommandations de bonnes pratiques. Albayane Maroc, 21/04/2009.

- Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast Cancer Study.JAMA 2006;295(21):2492-502.

- C.Bourgier,D.Azria C.Bourgier,D.Azria Prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein de stade précoce.Apport de la biologie.Médecine Nucléaire 34 (2010) 27–31.

- Chang JS, Wang KC, Shieh DE, Chiang LC. Fresh ginger (Zingiber officinale) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. Journal of Ethnopharmacology. 2013, 145 (1), pp 146-151.Illcox 2004.

- CHAPGAR A-B, MCMASTERS K-M, MARTIN R-C, THOENE C, NURKO J-Y, EDWARDS M-J, et al Determinants of early distant metastatic disease in elderly patients with breast cancer The American journal of surgery 2006;192:317-21.

- Charles DJ. (2013) : Ginger. In: Charles DJ. Antioxidant Properties of Spices, Herbs and OtherSources. New York: Springer Science+Business Media; 335-45

- Chen Y, Ma J, Wang F, et al. Amygdalin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa cells. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2013; 35(1): 43-51.

- Chevalier, S., Franck, R., Suquet H., Lambert, J. F., Barthomeuf, D. 1994, Al-pillared saponites. IR studies. Journal of Chemistry Society Faraday Trans, 90, 667-674.

- Chevallier, B., Roche, H., Olivier, J., Chollet, P. Hurteloup, P. (2000). Inflammatory Breast Cancer. Pilot Study of Intensive Induction Chemotherapy (Fechd) Results in a High Histologic Response Rate. Am J Clin Oncol1 16, 223f8

- Chevallier, B., Roche, H., Olivier, J., Chollet, P. Hurteloup, P. (2000). Inflammatory

Breast Cancer. Pilot Study of Intensive Induction Chemotherapy (Fechd) Results in a High Histologic Response Rate. Am J Clin Oncol1 16, 223f8.

- Chien, T.-Y.; Huang, S.K.-H.; Lee, C.-J.; Tsai, P.-W.; Wang, C.-C. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of zerumbone against mono-iodoacetate-induced arthritis. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 249. [CrossRef]

- Clavel-Chapelon F: Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. Hum Reprod 2002, 17: 228-232.

- Clough.K. B Clough.K.B Diagnostic des tumeurs du sein : cytoponction ou microbiopsie ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005): p539

- Colditz GA, Rosner B, Speizer F. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996; 88:365–71

D

- Dananaj, I., Frankovská, J., Janotka, I. 2005, The influence of smectite content on microstructure and geotechnical properties of calcium and sodium bentonites. Applied Clay Sciences, 28, 223–232.

- Decarreau, A. 1990, Matériaux argileux, structure, propriétés et applications, Edition Masson, Paris, France.

- De la Puerta R., Guttierrez VR., Hoult JRS (1999). Inhibition of leukocyte 5- lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. Biochem Pharmacol.; 57: 445–449. doi:10.1016/S0006-2952(98)00320-7.

- Del Cueto J, Ionescu IA, Pičmanová M, et al. Cyanogenic Glucosides and Derivatives in Almond and Sweet Cherry Flower Buds from Dormancy to Flowering. Front Plant Sci. 2017; 8: 800. doi: 10.3389/fpls.2017.00800

- Dendukuri, N., Khetani, K., Mcisaac, M., Brophy, J. (2007). Testing for HER2-positive breast cancer: A systematic review and cost-effectiveness analysis. CMAJ;

176(10):1429-34.

- Dent R, Hanna WM, Trudeau M et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009;115(2):423-8.

- Dendukuri, N. Et Brophy, J. (2006). Testing for HER2 positive breast cancer: A cost-effectiveness analysis. Montréal, QC: McGill University Health Centre (MUHC).

- Deorukhkar, A.; Ahuja, N.; Mercado, A.; Diagaradjane, P.; Mohindra, P.; Guha, S.; Aggarwal, B.; Krishnan, S.Zerumbone, a sesquiterpene from Southeast Asian edible ginger sensitizes colorectal cancer cells to radiationtherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010, 78, S654. [CrossRef]

- DJENANE D., YANGUELA J., DERRICHE F., BOUARAB L et RONCALES P.

(2012). Extrait de feuilles d'olivier; tests in vitro vis-à-vis de Staphylococcus aureus, Salmonella Enteritidis et Pseudomonas aeruginosa; application sur la viande de dinde phytothérapie: 10-18.

- DJORDJEVIC N, KARANIKOLIC A, PESIC M. Breast cancer in elderly women Archives of gerontology and geriatrics 2004; 39:291-9

- Doll, F., Pfeilschifter, J., Huwiler A (2005). The epidermal growth factor stimulates sphingosine kinase-1 expression and activity in the human mammary carcinoma cell line MCF7. Biochim Biophys Acta 1738(1–3).p72–81.

- Dr Alain Thille, Comprendre le cancer du sein, Centre de Sénologie des Coteaux, http://centre- des- coteaux.be/ourcauses/comprendre- le- cancer- du- sein/ (page consultée le 06.05.2016)

- Duchaufour, P. 1988, Abrégé de pédologie, Edition Masson, Paris, France.

- Dugasani S, Pichika MR, Nadarajah VD, Balijepalli MK, Tandra S, Korlakunta JN. (2010): Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. J Ethnopharmacol, 3; 127(2): 515-20.

- Dulbecco, R., Henahan,M. Et al. (1982). "Cell types and morphogenesis in the mammary

- Dyer A., Gallardo T.1990, Cation and anion exchange properties of pillared clays. In. "Recent Developments in Ion Exchange 2" (P. A. Williams and M. J. Hudson, Eds). Elsevier Applied Science, London, pp. 75-84.

E

- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Acute health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in raw apricot kernels and products derived from raw apricot kernels. EFSA Journal. 2016; 14: 1-17. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4424

- El Hachmi, A. 2013. Argile et minéraux argileux: propriétés physico-chimiques et propriétés et propriétés colloïdes Universite Abdelmalek Essaadi Tetouan.

- Erbay, Z., Icier, F., (2009). Optimization of hot air drying of olive leaves using response surface methodology. Journal of Food Engineering, 91, 533-541.

- Escop. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2ème Edition. Thieme Ed. 2009. 306 p.

- Esmaeili-Mahania,S., Rezaeezadeh-Roukerda, M., Esmaeilpoura,K.2010.Olive (Olea europaea L.) leaf extract elicits antinociceptive activity, potentiatesmorphine analgesia and suppresses morphine hyperalgesia in rats. Journal of Ethnopharmacology,vol. 132 ,pp.200–205.

- Essiben.F, Foumane.P, Mboudou.E.T, Dohbit.J.S, Mve Koh.V, Ndom.P : diagnostic et traitement du cancer de sein au Cameroun: à propos de 65 cas mali médical 2013 tome xxviii n°1

F

- Fegeros, K., Zervas, G., Apsokardos, F., Vastardis, J., Apostolaki, E. (1995). Nutritive evaluation of ammonia treated olive tree leaves for lactating sheep. Small Ruminant Research, 17, 9-15.

- Fidler, I. J. The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited.Nat.Rev. Cancer 3, 1Ŕ6 (2003).

- FOXCORT, EVANS E.B and PORTER A.J. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40.The breast 2004; 13 [4]: 297-306.

- Furneri, P.M., Marino, A, Saija, A., Ucella, N., Bisignano,G.(2002). In vitro antimycoplasmal activity of oleuropein.Journal of Antimicrob Agents.Vol. 20, P. 293– 296.

G

- Gao. et al. (2008) RASSF1A Polymorphism A133S Is Associated with Early Onset Breast Cancer in BRCA1/2 Mutation Carriers.Boning Cancer Res; 68(1):22–5] gland." Proc Natl Acad Sci U S A79(23). P7346-7350. - Garcia-Gomez, A., Roig, A., Bernal, M.P., (2003). Composting of the solid fraction of olive mill wastewater with olive leaves: organic matter degradation and biological activity. Bioresource Technology, 86, 59-64.

- Ghasemzadeh A., Jaafar H.Z.E., Rahmat A. (2010) .Elevated Carbon Dioxide Increases Contents of Flavonoids and Phenolic Compounds, and Antioxidant Activities in Malaysian Young Ginger (Zingiber officinale Roscoe.) Varieties, Molecules, 15: 7907-7922 p.

- Ghedira, K. (2008). L'olivier. Journal de la Phytothérapie, vol. 6, p. 83–89.

- Gigon. F. (2012). Le gingembre, une épice contre la nausée. Phéto, 10:87-91 p.

- GOT N, (1958). L'abricotier. Ed : La maison rustique. Paris. 140 p

- Grogan.G. Mac Grogan.G. Mac Grogan.G. Les néoplasies mammaires non invasives et invasives VIIe journées FrancoAfricaines de pathologie : Niamey, 2003 ; 9-30.

- Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A. Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas La Lettre du Sénologue n° 52 - avril-mai-juin 2011

- Guérin.N, Treil Guérin.N, Treil Guérin.N, Treilleux.I Microbiopsies mammaires : techniques, indications, limites. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Ed Elsevier SAS, Paris), Gynécologie 810-G-50, 2002 :8p

H

- Haenlein G. F. W. (2004). Goat milk in human nutrition. Small Rumin. Res. 51: 154ñ163

- Hoffman, A.; Spetner, L.; Burke, M. Redox-regulated mechanism may account for zerumbone's ability tosuppress cancer-cell proliferation. Carcinogenesis 2002, 23, 1961–1962. [CrossRef] [PubMed]

- Holland, J.D., et al., 2006. Differential functional activation of chemokine receptor CXCR4 is mediated by G proteins in breast cancer cells. Cancer Res. 66 (8), 4117–4124.

- Hourioux, C. Oncogènes et Anti- oncogènes, 25 Octobre 2010

I

- Institut national du cancer

- Iqbal A., Khan B.B., Tariq M. and Mirza M.A. (2008). Goat-A Potential Dairy Animal: Present and Future Prospects. Pak. J. Agri. Sci., 45(2): 227-230.

J

- Jemai, H., EL Feki, A., Saydi, S.2009. Antidiabetic and Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Oleuropein from Olive Leaves in Alloxan-Diabetic Rats.J. Agric. Food Chem, pp 3-6.

- Jemai, H., EL Feki, A., Saydi, S.2009. Antidiabetic and Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Oleuropein from Olive Leaves in Alloxan-Diabetic Rats.J. Agric. Food Chem, pp 3-6.

- J.-M. Riedinger M. Riedinger M. Riedinger Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ?. Médecine Nucléaire 34 (2010) 44–51.

- Jouenne, C. A. 1984, Traité céramique et matériaux minéraux, Edition Septima, Paris, France.

- JULVE P, 1998-Baseflor.In incorporation du tourteau d'amande d'abricot en substitution au tourteau de soja dans l'alimentation des animaux domestiques : Ruminants (cas des ovins à l'engrais) et monogastriques (cas du poulet de chair).Ed.Agro, Batna.23

- Jung, Y., et al., 2006. Regulation of SDF-1 (CXCL12) production by osteoblasts; a possible mechanism for stem cell homing. Bone 38 (4), 497–508.

K

- Kamina P. : Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris; Maloine; 1984; P459; 469; 471-476; 513.

- Katayoon Kalantari 1,2,*, Mona Moniri 3, Amin Boroumand Moghaddam 3, Raha Abdul Rahim 4,Arbakariya Bin Ariff 3,5, Zahra Izadiyan 6 and Rosfarizan Mohamad 3,7,A Review of the Biomedical Applications of Zerumbone and the Techniques for Its Extraction from Ginger Rhizomes 2017

- Kim JK, Kim Y, Na KM, Surh YJ, Kim TY,(2007) : [6]-Gingerol prevents UVBinduced ROS production and COX-2 expression in vitro and in vivo. Free Radic Res, 41(5) : 603-14.

- Kohli Sara ; Meddahi Saliha. (2017) Formulation d'une crème à base de zingiber officinale. Mémoire de Master en génie des procédés pharmaceutique. Université de Chlef.

- Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. Cancer1988; 62:1625– 31.

L

- LEE J-C, TRUONG P-T, KADER H-A, SPEERS C-H, OLIVOTTO I-A.

Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional recurrence in elderly women with high risk breast cancer. Clinical oncology 2005 ; 17 :623-9

- LICHOU J, 1998-Abricot : Les variétés, mode d'emploi. Ed. CTIFL. Paris. 253-254p.

- Livi L, Meattini I, Saieva C, Borghesi S, Scotti V, Petrucci A et al.The impact of young age on breast cancer outcome Eur J Surg Oncol 2010 ; 36:639-45

- Loussert, R. et Brousse, G. (1978). L'olivier. Collection techniques agricoles et Productions méditerranéennes. France, 465 pp.

- Lund MJ, Butler EN, Hair BY et al. Age/race differences in HER2 testing and in incidence rates for breast cancer triple subtypes: a population-based study and first report. Cancer

2010;116(11):2549-59.

- Lund MJ, Trivers KF, Porter PL et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. Breast Cancer Res Treat 2009;113(2):357-70.

Luporsi et al, 2012 Ginger and Its Constituents: Role in Prevention and Treatment of Gastrointestinal Cancer

M

- MA C-D, ZHOU Q, NIE X-Q, LIU G-Y, DI G-H, WU J, et al. Breast cancer in Chinese elderly women: Pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns. Critical reviews of oncology/hematology 2009; 71:258-65 meilleure (Penault-Llorca et al., 2009;

- Makarević J, Rutz J, Juengel E, et al. Amygdalin influences bladder cancer cell adhesion and invasion in vitro. PLoS One. 2014. 9(10): e110244. doi: 10.1371/journal.pone.0110244

- Manuel de prise en charge du cancer du sein, à l'usage des personnel médicaux, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière – Direction de la Prévention, Algérie, 2015

- Martin-Garcia, I., Yanez Ruiz, D., Moumen, A., Molina Alcalde, E., (2006). Effect of polyethylene glycol, urea and sunflower meal on olive (Olea europaea var. europaea) leaf fermentation in continuous fermentors. Small Ruminant Research, 61, 53-61.

- MBAREK, ADOUBI, COULIBALY J., DIDO KOUKOU and al. Profil épidémiologique des adénocarcinomes du sein du sein chez la femme jeune de 40 ans en milieu ivoirien. Méd Afr Noire 2005 ; 52, 3 : 178-80.

- Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-goubet R, Gagneur O, et al.

Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? Gynécol Obstét Fertil 2011 ; 39:486–490

- Mathelin.C, Gairard. B, Brette. J. P et Renaud.R. Mathelin.C, Gairard. B, Brette. J. P et Renaud.R. Examen clinique du cancer du sein.Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie; 865-C-10, 1997, 11p

- M.-F. Muller, L'argile facile, éditions Jouvence, dépôt légal : 1998, ISBN : 978-2-88353-158-1.

- Mishra R K, Kumar A, Kumar A. (2012). Pharmacological Activity of Zingiber officinale.ijpcs, 1(3):1422-1427 p.

- Micol,V., Caturla,N., Pierez-Fons,L., Mias,V., Pierez,L., Estepa,A.2005.The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viralhaemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV).Antiviral Research,vol. 66,pp. 129–136

- Moise N, Hery M, Serin D, Spielmann M. Moise N, Hery M, Serin D, Spielmann M. Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie (Saint-Paul-de-Vence, 16-18 janvier 2003) Springer Verlag – ISBN 2003 : 2-287-00664-8

- Molina-Alcaide, D. Yáñez Ruiz, A. Moumen and I. Martín-García, 'Chemical Composition and Nitrogen Availability for Goats and Sheep of Some Olive by-Product', Small Ruminant Research, Vol. 49, pp. 329 - 333, 2003.

- Mora-Gutierrez A., Kumosinski T.F. and Farrell Jr. H.M. (1991). Quanti! cation of "s1-casein in goat milk from French-Alpine and Anglo-Nubian breeds using reversedphase HPLC. J. Dairy Sci., 74: 3303ñ3307.

- Morel, R. 1989, Les sols cultivés, Edition Technique et documentation–Lavoisier, Paris, France.

- Morroni, M., Giordano, A., Zingaretti M., Boiani, C., DE Matteis, R., Kahn, BR., Nisoli Mtaallah, M., Makhlouf, R., Chebbi, A., Boussen, H., Héchiche, M. and Rahal K. (2005) .Mammary tuberculosis: a retrospective study of 65 cases .Gynécologie Obstétrique & Fertilité Volume 33, Issue 11, Pages 870-876

- Mousseau M, Garnier C. Cancer Du Sein : Epidémiologie, Bilan Extension, Modalités

Thérapeutiques. Médecine Nucléaire-Imagerie Fonctionnelle ET Métabolique: 2002; 26:7-21

Nielsen Hm, Overgaard M, Grau C, Jensen Ar., Overgaard J., Study of Failure Pattern Among

high-risk breast cancer patients with hor without postmastectomy radiotherapy in addition to

adjuvant systemic therapy: long term results from the danish breast cancer cooperative group dbcg 82 b and c randomized studies. j clin oncol 2006; 24:2268–75. - Müller, A., et al., 2001. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature 410 (6824), 50–56.

N

- Nair S, Nagar R, Gupta R. (1998): Antioxidant phenolics and flavonoids in common Indian foods. JAssoc Physicians India; 46(8): 708-10.

- Naomi Brooka,b, Emily Brooka,b, Arun Dharmarajana,b, Crispin R. Dassa,b, Arlene Chanc, Breast cancer bone metastases: pathogenesis and therapeutic targets School of Pharmacy and Biomedical Science, Curtin University, Bentley 6102, Australia bCurtin Health Innovation Research Institute, Bentley 6102, Australia

- N. Cousin, Argile, éditions Eyrolles, dépôt légal : avril 2013, ISBN : 978-2-212 55642-1.

- Nefzaoui A., (1995). Feeding value of Mediterranean ruminant feed resources. Advanced course. Syria 12-23 March 1995.

- Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M, et al. Prognostic Significance of the Ki67 Scoring Categories in Breast Cancer Subgroups Clinical Breast Cancer 2014; 14:323-329

O

- Ollivier-Bousquet, M. et Devinoy, E (2005). Liv. Prod. Sci., 98, p163-173.

- Oteros J., Orlandi F., Garcìa-Mozo H., Aguilera F., Ben Dhiab A., Bonofiglio T., Abichou M., RuizValenzuela L., Mar del Trigo M., Dìaz de la Guardia C., Dominguez-Vilches E., Msallem M., Fornaciari M., Galan C. (2014). Better prediction of Mediterranean olive production using pollenbased models. Agronomy for Sustainable Development, July 2014, vol. 34, n. 3, p. 685-694.

P

- P. Adrianne, L'argile, médecine ancestrale de la tradition aux preuves scientifiques, éditions Amirys SPRL, dépôt légal : 4e trimestre 2003, ISBN : 2-930353-15-5.

- Page Dl, Schuyler Pa, Dupont Wd, Jensen Ra, Plumer Wd Jr, Simpson Jf. Atypical Lobular Hyperplasia As A Unilateral Predictor Of Breast Cancer Risk: A Retrospective Cohort Study. Lancet 2003; 361:125-9.

- Park Y. W. (1994). Hypo-allergenic and therapeutic signcance of goat milk. Small Rumin. Res. 14: 151ñ161.

- Park Y.W., Ju¥arez M., Ramos M. and Haenlein G. F. W. (2007). Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. Small Rumin. Res. 68: 88ñ113.

- Patrice Taourel, Isabelle Thomassin,Anne Tardivon Patrice Taourel, Isabelle Thomassin,Anne Tardivon Indications actualisées de l'IRM du sein : synthèse du référentiel édité par The European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA). Imagerie de la Femme (2011) 21, 154—159

- Pédro G. (1994) –Les minéraux argileux, 47-64, dans pédologie. 2-Constituants et propriétés du sol. Eds. Duchaufour Ph. et Southier B. Masson, Paris 665p.

- Pereira A., Ferreira I., Marcelino F., Valentão P., Andrade P., Seabra R., Estevinho L., Bento A., Pereira, J. Phenolic compound and antimicrobial activity of olive (Olea europaea L. Cv. Cobrançosa) keaves. Molecules 2007, 12: 1153-1162.

- Pierre Kamina, Anatomie Clinique, 3ème édition, Tom 3 (Thorax et Abdomen), 2ème tirage, Edition Maloine, Paris, 2011,342 pages

- Pinson C. Curcuma et gingembre – un concentré de bienfaits pour votre santé et votre beauté. Eyrolles Ed. 2012. p 35.

- Pr Jacques Duparc, Pr. Fabrice Dupar et al. Elsevier Masson 2006, 999 pages

Q

- Qabaqous, N. Tijani, M. N. Bennani, A. El Krouk : Elaboration et caractérisation des supports plans à base d'argile (Rhassoul) pour membranes minérales (Preparation and characterization of supports plans from the (Rhassoul) Clay for mineral membranes), Mater. Environ. Sci. 5 (S1), 2244-2249, ISSN: 2028-2508, CODEN: JMESCN, MPE14, 2014.

R

- Ragga H Salama1, Abd El Rahman G Ramadan2, Tasneem A Alsanory3, Mohammed O Herdan2, Omnia M Fathallah2 and Aya A Alsanory2 Experimental and Therapeutic Trials of Amygdalin .October 2019

- Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice- Evans C (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. Free Radical Biology and Medicine, 26, 1231-1237.

- Ricardo da Silva J.M., Darmon N., Fernandez Y., Mitjavila S (1991). Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 39, 549-1552.

- Rice-Evans C.A., Miller N.J., Bolwell P.G., Bramley P.M., Pridham J.B (1995). The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. Free Radical Research, 22, 375-383.

- Ries LAG, Eisner MP, et al. editors: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2001 2004 [http://seer.cancer.gov/csr/ 1975_2001/]. Bethesda, MD: National Cancer Institute Last accessed 29 April 2005.

- Rosemary, A. (2007). Use and assessment of diagnostic and predictive markers in breast pathology. Current Diagnostic Pathology; 13.p 126-134.

- Roy S. K. and Vadodaria V. P. (2006). Goat Milk and Its Importance. Indian Dairyman, 58 (3): 65-69

- Ruegg, M.W. and Farah, Z. (1991). Melting curves of camel milk fat. Milchwissensch. 46(6): 361–362.

S

- Sahdeo Prasad and Amit K. Tyagi Received 29 October 2014; Revised 20 January 2015; Accepted 16 February 2015 Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales

- Samad, N.A.; Abdul, A.B.; Abdullah, R.; Ibrahim, T.A.T.; Rahman, H.; Keong, Y.S. Zerumbone (zer) induces apoptosis in Hepg2 cells via mitochondrial pathway. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2015, 7, 599–604

- Samarth R.M; Panwar M; Soni A; Kumar M; et Kumar A. (2008) Evaluation of antioxidant

and radical-scavenging activities of certain radioprotective plant extract. Food Chemistry. 106: 868-873.

- Savournin C., Baghdikian B., Elias R., Dargouth-Kesraoui F., Boukef K., and Balansard G., (2001). Rapid High-Performance Liquid Chromatography Analysis for the Quantitative Determination of Oleuropein in Olea europaea Leaves. J. Agric. Food Chem., 49, pp: 618- 621.

- S. Ben Ahmed, S. Aloulou, M. Bibi, A. Landolsi, M. Nouira, L. Ben Fatma, L. Kallel, O.Gharbi, S. Korbi, H. Khaïri, C. Kraïem S.F.S.P. | « Santé Publique » 2002/3 Vol. 14 | pages 231 à 241

- Serin.D, Escoute.M Serin.D, Escoute.M -Diagnostic et bilan préthérapeutique du cancer du sein. La revue du praticien (Paris) 1998 ; 48 : p36-43.

- Selz J, Stevens D, Jouanneau L, Labib A, Le Scodan R. Valeur pronostique des sous-types moléculaires et du Ki67 pour les cancers du sein indemnes d'envahissement ganglionnaire après mastectomie : expérience de l'institut Curie–hôpital René-Huguenin et revue de la littérature Cancer/Radiothérapie 2014 ; 18:35–4

- Shafi, M.T.M.P. Rhizome essential oil composition of costus speciosus and its antimicrobial properties. Int. J.2015, 4, 28–32.

- Sharma Om P., Bhat T.K (2009). DPPH antioxidant assay revisited. Food chemistry,

113 (4),1202.

- Song Z, Xu X. Advanced research on anti-tumor effects of amygdalin. J Cancer Res Ther. 2014; 1: S3-7S. doi: 10.4103/0973-1482.139743

- Stoilova I, Krastanov A, Stoyanova A, Denev P, Gargova S, Antioxidant activityof a ginger extract (Zingiber officinale), Food Chemistry, 2007, 102(3), 764-770.

- Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systemic review and metaanalysis Of 85 studies in 32,825 patients Breast 2008 ; 17:323–34

- Sudjanaa,A-N., D'Oraziob,C.,Ryanc,V.2009. Antimicrobial activity of commercial Olea europaea (olive) leaf extract. International Journal of Antimicrobial Agents,vol. 33, pp. 461–463.

- Susalit,E., ldiAgusb,N., Effendia,I.,Tjandrawinatac,R-R., Nofiarnyc,D., Perrinjaquet Moccettid,T.,Verbruggen,M.2010.Olive (Olea europaea) leaf extract effective in patients with stage-1hypertension: Comparison with Captopril. Phytomedicine.

T

- Tabart J., Kevers C., Pincemail J., Defraigne J., Dommes J (2009)., Comparative antioxidant capacities of phenolic compounds meausured by various tests. Food Chemistry, 113, 1226-1233.

- Talmadge, J. E. & Fidler, I. J. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. Cancer Res. 70, 5649Ŕ69 (2010).

- Tessier, D.1984, Etude expérimentale de l'organisation des matériaux argileux: Hydratation, gonflement et saturation au cours de la dessiccation et de la réhumectation, Edition Technique et documentation–Lavoisier, Paris, France.

- Tavassoli, F. A. (2008). Lobular And Ductal Intraepithelial Neoplasia. Pathologe 29 Suppl 2,107ŕ11.

- Tchou J, Morrow M. Overview of clinical risk assessment. In: Morrow M, Jordan VC, editors. Managing breast cancer risk. Ontario: BC Decker; 2003.

- Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R et al.: Menstrual factors in relation to breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998, 7: 783-789.

- Treilleux.I, Bremond.A Treilleux.I, Bremond.A Pronostic des cancers du sein. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Elsevier, Paris), Gynécologie, 865-F-20, 2002 : p7

- TRUONG P-T, LEE J, KADER H-A, SPEERS C-H, OLIVOTTO I-A. Locoregional recurrence risks in elderly breast cancer patients treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. European journal of cancer 2005;41 :1267-77.

- Toudhert Faiza ; Abbani Soumia. (2017) Formulation d'un sirop contre la toux à base de Zingiber officinale. Mémoire de Master en génie des procédés pharmaceutique. Université De Chlef.

- Tucker, M. E. 2001, Sedimentary Petrology - An Introduction to the Origin of Sedimentary Rocks 3ème éditions, Edition La Livrothèque, Marseille, France.

V

- Vasseur F, Baranzelli MC, Fournier C, Bonneterre J. Ki67 chez les patientes jeunes presentant un cancer du sein Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:16-19

- Villieras, Argiles : histoire d'avenir, éditions Récréateurs, dépôt légal : 2008.

- Visioli, F., Bellosta, S., Galli, C. (1998). Oleuropein, the bitter principle of olives, enhance snitric oxide production by mouse macrophages. Life Sciences, Vol. 62, pp. 541-546.

- Vulgaris médical.dictionnaire, « Définition de cancérogenèse » disponible sur https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/cancerogenese [consulté le 11/04/2018].

W

- Warburton, M. J ; Ferns, S.A., et al. (1982). "Enhanced synthesis of basement membrane proteins during the differentiation of rat mammary tumour epithelial cells into myoepithelial-like cells in vitro." Exp Cell Res 137(2). P 373-38.

- Weiss, R.F., Fintelmann, V., (2000). Herbal Medicine. 2e édition, Thieme, Allemagne, p 174.

- Weng, H.-Y.; Hsu, M.-J.; Wang, C.-C.; Chen, B.-C.; Hong, C.-Y.; Chen, M.-C.; Chiu, W.-T.; Lin, C.-H.Zerumbone suppresses ikkα, akt, and foxo1 activation, resulting in apoptosis of gbm 8401 cells. J. Biomed. Sci.2012, 19, 86. [CrossRef] [PubMed]

- Whaeter, P. R., Burkit, H.J., Daniels, V. G. (1979). Histologie fonctionelle. Manuel et Atlas 2éme edition. Medsi/Mc Graw-hill.

Y

- Yarden Y, Sliwkowski MX. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol 2001:2:127-37.

- Yeo W, Lee HM, Chan A, Chan EY, Chan MC, Chan KW, et al Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese womenWorld J Clin Oncol 2014 ; 5:1097-1106

- Yi-Zhong Cai, Mei Sun, Jie Xing, Qiong Luo, Harold Corke (2006). Structureradical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants. Life Sciences, 78(25), 2872-2888.