

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل-

Université de Mohammed Seddik Ben Yahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la  
Vie  
Département : Biologie Moléculaire et  
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة  
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

*Mémoire de fin d'étude*

En vue de l'obtention du diplôme : **Master académique en Biologie.**

**Option : Sciences Pharmacologiques**

*Thème*

**Recherche sur l'effet anticancéreux et cytotoxique de la propolis sur le cancer du sein**

**Membres de Jury**

Présidente : Dr. Medjahed Zineb

Examinatrice : Dr. Lariche Nesrine

Encadrante : Dr. Rouibah Hassiba

**Présenté par :**

Krikeb Newfel

Agrane Nawal

Razzek Amel

*Année Universitaire 2020-2021*

Numéro d'ordre (bibliothèque) : .....

## **REMERCIEMENTS**

*Le plus grand remerciement à ALLAH le tout puissant pour le courage, l'espoir et la réussite.*

*Au terme de cette recherche, nous sommes heureux de pouvoir remercier tout ceux et celles qui nous ont accompagné et soutenu tout au long de cet travail, Nous voudrions tout d'abord remercier notre Encadrante madame Rouibah Hassiba pour ces conseils ces encouragements et surtout ces patiences dans le suivi merci madame.*

*Nous voudrions également remercier Dr. Lariche et Dr. Medjahed pour avoir accepté de faire partie de notre jury.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à tout le personnel du service d'oncologie et le laboratoire d'anatomopathologique de l'hôpital de Jijel pour leur gentillesse et leur soutien.*

*Un grand merci également à nos parents, à nos frères et à nos sœurs, pour leurs encouragements, leur soutien inébranlable.*

*Nous dédions ce travail à toutes les femmes atteintes de cancer du sein, nous avons partagé le bonheur des patientes guéries, et nous avons eu le cœur Brisé pour celles décédées. Que le bon Dieu ait vos âmes.*

***Newfel, Nawal et Amel***

## **Dédicace**

*C'est avec une très grande émotion, que je dédie ce modeste travail  
À mes chers parents Lyazid et Hayat*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel  
et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour  
mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le  
soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance  
Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorde santé, bonheur et longue vie.*

*A mes chères sœurs, Wassima et Wiam, à mon cher frère, Soheyb, à  
mon grand Père, Tahar (Dieu repose son âme), je t'aime pour  
toujours*

*Et tous Ma famille, J'ai de la chance de tous vous avoir, que dieu vous  
garde à mes côtés.*

*A mes amies d'enfance*

*Newfel Zarour, pour ton aide et ta générosité extrêmes ont été pour  
moi*

*Une source de courage, de confiance et de patience.*

*Amin, Oussama Z, Islam, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon  
amour.*

*A mes chères amies*

*Wassim, Yasser ,Housseem,Aemer , Saber ,Mouad ,Sallah ,Oussama  
,Rami , Omer , Zaki , Ismail*

*A mon promoteur universitaire professeur Lahouel Mesbah, merci  
monsieur, pour votre soutien exceptionnel, votre humilité et pour  
avoir un élément efficace dans ma réussite.*

*A tous mes collègues, et Un grand merci et une dédicace particulière à  
mon binôme Rezzak Amel et Agrane Nawal*

**MERCI**

**NEWFEL**

## Liste des abbreviations

**BRCA1:** Breast Cancer gene 1

**BRCA2:** Breast Cancer gene 2

**CA:** Caffeic Acid

**CAPE:** Caffeic Acid Phenethyl Ester

**Caspase:** Cysteine proteases with aspartate specificity

**CCI :** Carcinome Canalaire Infiltrant

**CCIS :** Carcinome Canalaire *In Situ*

**CI :** Carcinome Infiltrant « Invasif »

**CLI :** Carcinome Lobulaire Infiltrant

**CLIS :** Carcinome Lobulaire *In Situ*

**COX :** Cyclooxygenase

**CS :** Cancer du sein

**CT:** Chimiothérapie

**DNMTi :** DNA méthyltransférase Inhibitors

**DOX:** Doxorubicine

**EEP:** Éxtrait éthanolique de la propolis

**ERK1/2:** Extracellular signal-Regulated Kinases1/2

**FGF:** Fibroblast growth factor

**FGFb:** Basic fibroblast growth factor

**GSH:** Glutathione

**HER2:** Hormonal Epidermal Growth factor receptor 2 ou (ERBB2).

**HIF:** Hypoxia Inducible Factor

**HT:** Hormonothérapie

**HUVEC:** Human umbilical vein endothelial cells

**IHC:** Immunohistochimie

**iNOS :** Inducible Nitric Oxide Synthase

**IL :** Interleukin

**IT:** Immunothérapie

**LH-RH:** Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

**LPS:** Lipopolysaccharides

**MMP :** métalloprotéinase matricielle humaine

**NF-κB:** Nuclear Factor-kappa B

**NOS:** Nitric Oxide Synthase

**OMS:** Organisation mondiale de la santé

**PARP:** poly (ADP-ribose) polymérase

**PI3K/Akt:** Phosphatidylinositides 3-kinases/protein kinase B

**P38 MAPK:** Protein 38 Mitogen-Activated Protein Kinases

**RE:** Récepteur Ostrogénique

**RH :** Récepteurs Hormonaux

**ROS :** Reactive Oxygen Species

**RP :** Récepteur Progestatif

**RT :** Radiothérapie

**SBR :** Classification Scarff-Bloom-Richardson

**SOD:** Superoxyde dismutase

**TC :** Thérapie Ciblée

**TLR4:** Toll-Like Receptor 4

**TNM:** Classification (Tumor-Node-Metastasis)

**TRAIL:** TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand

**VEGF :** Vascular Endothelial Growth Factor (Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire)

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : Tendances du cancer du sein chez les femmes en Algérie entre 2008 – 2017	04
<b>Tableau 02</b> : Statistiques du cancer du sein dans la wilaya de Jijel	05
<b>Tableaux 03</b> : Classification TNM du cancer du sein	11
<b>Tableaux 04</b> : Stades du cancer du sein	12
<b>Tableaux 05</b> : Autres types de carcinomes	15
<b>Tableaux 06</b> : Classification histopronostique	16
<b>Tableau 07</b> : Classification moléculaire des cancers du sein	18
<b>Tableau 08</b> : Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein	22
<b>Tableau 09</b> : Types de propolis les plus répandus: origine des plantes et leurs constituants majeurs	25
<b>Tableau 10</b> : Composition chimique de la propolis brute	28
<b>Tableau 11</b> : Composition chimique de la propolis pure	29
<b>Tableau 12</b> : Principaux composés chimiques de la propolis d'Algérie	30

## Liste des figures

<b>Figure 01 :</b> Enregistrement des taux d'incidence normalisés selon l'âge pour 100 000 (Monde) : cancer du sein	03
<b>Figure 02 :</b> Facteurs de risque du cancer du sein	08
<b>Figure 03 :</b> Coupe verticale et antéropostérieure d'un sein masculin et d'un sein Féminin	09
<b>Figure 04 :</b> Représentation schématique d'un acinus ou alvéole mammaire	10
<b>Figure 05:</b> Représentation schématique d'un CCIS et d'un CLIS	14
<b>Figure 06 :</b> Coupes histologiques des carcinomes mammaires	15
<b>Figure 07 :</b> Apparence des cellules cancéreuses aux différents grades du cancer du sein	17
<b>Figure 08 :</b> Cascade de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine canonique	20
<b>Figure 09:</b> Cascade de signalisation EGFR	20
<b>Figure 10 :</b> Différentes stratégies de la thérapie adjuvante dans le cancer du sein	23
<b>Figure 11 :</b> Collecte et fabrication de la propolis par les ouvrières butineuses	24
<b>Figure 12 :</b> Quelques plantes sources de la propolis en Algérie	26
<b>Figure 13 :</b> Régulation de l'apoptose via la propolis et ses composés	42
<b>Figure 14 :</b> Influence de la propolis et ces composés sur le cycle cellulaire	46

# Sommaire

Remerciements	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
<b>Introduction</b>	<b>01</b>
<b>Chapitre 01 : Généralités sur le cancer du sein</b>	
1.1. Introduction	02
1.2. Epidémiologie de cancer du sein	03
1.3. Facteurs de risque	06
1.3.1. Facteurs intrinsèques	06
1.3.1.1. Sexe	06
1.3.1.2. Age	06
1.3.1.3. Densité mammaire	06
1.3.1.4. Hormones	06
1.3.1.5. Facteurs génétiques et familiaux	07
1.3.2. Facteurs extrinsèques	07
1.3.2.1. Liés au mode de vie	07
A) Obésité et absence d'activité physique	07
B) Tabac	07
C) Consommation d'alcool	08
1.3.2.2. Liés à l'exposition aux rayonnements ionisants	08
1.3.2.3. Traitements hormonaux exogènes	08
1.4. Clinique de cancer du sein	09
1.4.1. Structure et fonctionnement du sein	09
1.4.2. Glande mammaire	10
1.4.3. Classification des cancers du sein	11
1.4.3.1. Classification clinique TNM	11
1.4.3.2. Classification histologique	13
A) Cancer du sein <i>In Situ</i> (CIS)	13



A.1) Carcinome canalaire <i>in-situ</i> (CCIS)	13
A.2) Carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS)	13
B) Cancer du sein invasif (Infiltrant) (CI)	14
B.1) Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	14
B.2) Carcinomes lobulaires infiltrants (CLI)	14
B.3) Maladie de Paget du mamelon	15
B.4) Autres carcinomes infiltrants	15
1.4.3.3. Classification histopronostique (SBR)	16
1.4.3.4. Classification moléculaire	17
A) Type luminal A	19
B) Type luminal B	17
C) Type HER2 (non luminal)	17
D) Normal-like	17
E) Type basal-like (triple-négatif)	17
1.4.4. Gènes impliqués dans le cancer du sein	18
1.4.5. Voie de signalisation du cancer du sein	19
1.5. Stratégies thérapeutiques	20
1.5.1. Chirurgie	21
1.5.1.1. Mastectomie	21
1.5.1.2. Tumorectomie	21
1.5.2. Radiothérapie	21
1.5.3. Chimiothérapie	21
1.5.4. Hormonothérapie	22
1.5.5. Thérapies ciblées	22

## **Chapitre 02 : Généralités sur la propolis**

2.1. Introduction générale	24
2.2. Types de la propolis	25
2.3. Composition chimique de la propolis	26
2.3.1. Propolis Algérienne	29
2.4. Propriétés pharmacologiques	32
2.4.1. Activité antioxydante	33
2.4.2. Activité antiangiogénique	34
2.4.3. Activité Anticancéreuse	35

## **Chapitre 03: Mécanismes essentiels liés à l'effet de la propolis sur le cancer du sein**

<b>3.1. Etudes <i>In vitro</i></b>	37
3.1.1. Effet de la propolis sur l'apoptose	37
3.1.2. Influence de la propolis sur le cycle cellulaire	43
3.1.3. Effet de la propolis sur l'angiogenèse tumorale	47
3.1.4. Effet par mécanismes génétiques	49
3.1.5. Effet lié à la production des ROS dans les cellules cancéreuses	50
3.1.6. Effet de la propolis algérienne sur les médicaments anticancéreux et leurs dommages aux cellules normales	50
<b>3.2. Etude <i>In Vivo</i></b>	52
<b>Conclusion et perspectives</b>	53
<b>Références bibliographiques</b>	54

# Introduction

Le cancer du sein est la première cause de décès chez la femme dans le monde et c'est le cancer le plus fréquent dans les pays arabes, Il touche les femmes à un âge précoce par rapport aux femmes des pays occidentaux (Amelio et *al.*, 2020).

Les traitements du cancer du sein et la probabilité de guérison d'une patiente dépendent Beaucoup du stade du cancer du sein. Les moyens de traitements sont organisés en 4 grands axes : la chirurgie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Il arrive parfois qu'un seul type de traitement soit nécessaire. Dans d'autres cas, une association de traitements est utile pour mieux maîtriser la maladie (Bicard, 2018).

L'utilisation de ces traitements est insuffisante à cause de leurs effets indésirables. Au cours des dernières années, et malgré la découverte de nouveaux composés synthétiques, les sources naturelles restent une origine important de nouveaux médicaments et de nouvelles structures chimiques. Nous assistons donc à un regain de la phytothérapie. Actuellement, De nombreuses recherches visent à développer des traitement naturels alternatifs plus efficaces avec une meilleure tolérance (Vincent et *al.*,2013).

La propolis, un sous-produit de la ruche d'abeille, est l'une de ces substances utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle pour ses activités biologiques et pharmacologiques antioxydantes (Valente et *al.*, 2011) et cardioprotectrices (Hashemi, 2016) ou encore antitumorales (Utispan et *al.*, 2017). Il a été rapporté que la propolis et ses composés phénoliques exercent un effet antitumorale sur plusieurs types de cancer, notamment le cancer du sein (Rouibah et *al.*, 2021), du pancréas (Rouibah et *al.*, 2018) et du poumon (Kebasa et *al.*, 2018), entre autres.

Notre recherche est répartie en trois chapitres:

- Le premier chapitre concerne des généralités sur le cancer du sein.
- Le deuxième chapitre est consacré à la propolis, sa composition chimique et ses possibilités thérapeutiques.
- Le troisième chapitre englobe des études récentes qui montrent les mécanismes par lesquels la propolis agit comme anticancéreux.

L'objectif de ce contexte est de faire une recherche sur l'effet anticancéreux et cytotoxique de la propolis sur le cancer du sein.

# Chapitre 01

## Généralités sur le cancer du sein

## 1.1. Introduction

Le cancer est un terme générique pour un grand groupe de maladies qui peuvent affecter n'importe quelle partie du corps (Mita et *al.*, 2016).

Le CS fait référence à une tumeur maligne qui s'est formée dans les tissus mammaires. Il est dû à une croissance incontrôlée des cellules mammaires (Wainsten, 2009). Il prend naissance dans les cellules épithéliales des conduits et non dans les alvéoles (Elaine et *al.*, 2010).

Il est génétiquement hétérogène et exprime une variété de protéines aberrantes. En 2015, le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, avec 8,7 millions de décès. Pour les femmes, le CS était le plus fréquent, il représentait 29% de toutes les localisations du cancer. Par contre, ce type de cancer touche rarement les hommes (Alaoui Slimani et *al.*, 2016 ; NBCF, 2017 ; Mansour et *al.*, 2018 ; Qiu et *al.*, 2018).

Le CS est connu chez l'humanité depuis les époques antiques. On l'a mentionné dans presque chaque période de l'histoire. Jusqu' au 17<sup>ème</sup> siècle, les théories de Galen sur le cancer du sein ont été crues. En 1757, *Henri Le Dran*, un médecin Français a proposé que l'ablation chirurgicale de la tumeur puisse aider à traiter le cancer du sein, tant que des ganglions lymphatiques infectés des aisselles ont été retirés. *Claude-Nicolas* a déduit le fait que le traitement chirurgical était la seule méthode pour traiter ce cancer. A la moitié du 19<sup>ème</sup> siècle, la chirurgie était l'option disponible pour le cancer du sein. *William Halstead hospital* de l'état de New York a effectué la chirurgie radicale du sein pendant les 100 années à venir. Ceci a bien duré dans le 20<sup>ème</sup> siècle et a mené à la création de la mastectomie radicale ou au vaste démontage du sein (Lakhtakia, 2014 ; News medical, 2020).

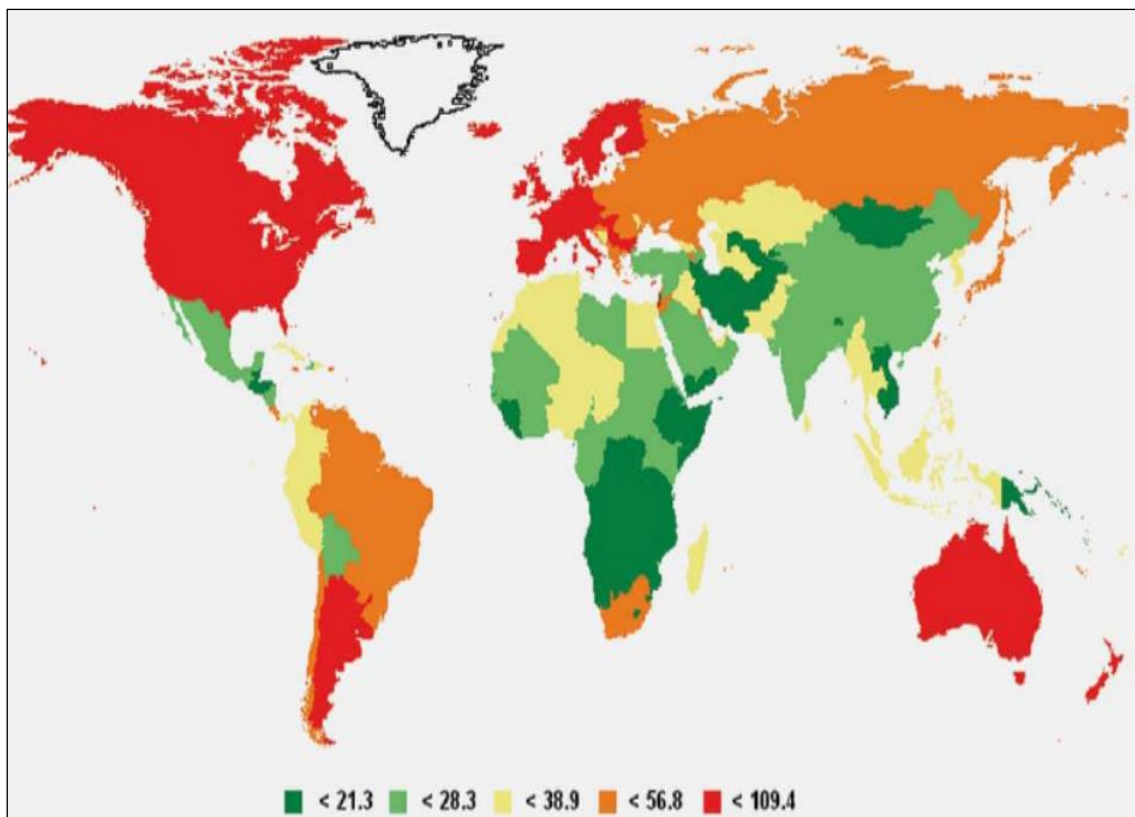
## 1.2. Epidémiologie du cancer du sein

Tous les registres du cancer dans le monde ont noté une augmentation de l'incidence du cancer du sein au cours de ces 20 dernières années (Hamdi *et al.*, 2015).

Dans le monde, 1,7 million de nouveaux cas sont enregistrés en 2012. Les taux d'incidence les plus élevés sont dans les pays les plus développés, une femme sur 8 développe un cancer du sein au cours de sa vie (Globcan, 2012).

- Aux Etats-Unis, en 2017, 222500 nouveaux cas ont été diagnostiqués (ACS, 2017).
- Au Canada, en 2015, 25000 nouveaux cas ont été diagnostiqués (Simard, FCSC, 2015).
- En France, en 2015, 54000 nouveaux cas ont été diagnostiqués (Buzyn, SCF, 2015).
- En Tunisie, 2200 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année (Mansouri, PNLCC, 2017).

L'incidence des cancers du sein dans les pays en voie de développement est très faible. Ainsi, comme nous pouvons le voir sur la figure ci-après (**Figure 01**) une américaine a plus de chance de développer un cancer du sein par rapport à une africaine au cours de sa vie (Mahnane et Hamdi cherif ,2012).



**Figure 01** : Enregistrement des taux d'incidence normalisés selon l'âge pour 100 000 (monde) : cancer du sein (Globcan ,2008).

Cette différence d'incidence est également observée chez des ethnies différentes à l'intérieur d'un même pays. Elle est présente aussi au niveau des populations noires et des populations blanches et est probablement due aux différences socio-économiques mais aussi aux différences de cultures entre ces ethnies. Ainsi, l'importance des facteurs individuels et aussi les modes de vie. Une récente étude montre que l'incidence du cancer du sein au sein d'une population ayant migré dans un pays développé, atteint l'incidence du pays quelques générations plus tard (International Agency for Research on Cancer, 2017).

En Algérie, L'incidence des cancers chez la femme en 2017 augmente de façon notable à partir de 35-39 ans et continue son ascension après 70 ans. Cette pathologie cancéreuse est très largement dominée par le cancer du sein et les cancers gynécologiques (col utérin, ovaire, endomètre) qui constituent à eux seuls près de 50 % des cancers féminins (INSP, Registre des tumeurs d'Alger Année 2017).

Les quatre dernières années du Registre national du cancer ont montré que le cancer du sein dominée l'épidémiologie du cancer, puisqu'il a enregistré 49,3 nouveaux cas pour 100000 femmes, dépassant les 60 cas pour 100000 dans les wilayas du nord (Algérie, Blida, Tizi Ouzou, Tipasa). Dans toutes les wilayas, plus de 40 % des cancers féminins sont des cancers du sein. Ce cancer impacte profondément la pathologie cancéreuse féminine. Son taux d'incidence a augmenté entre 1990 et 2017 de 3,7 % par an durant la décennie 90 et de plus 7% à partir de 2014 (**Tableau 01**) (Hammouda et *al.*,2020).

**Tableau 01** : Tendances du cancer du sein chez les femmes (Taux d'incidence annuelles brutes) en Algérie entre (2008 – 2017) (Hammouda et *al.*,2020).

Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Incidence cancer du Sein	62.4	84.3	65.3	70.7	70.2	69	75.7	79.7	79.7	88.4

À Jijel et d'après les données de service d'épidémiologie de l'hôpital Mohammed Seddik Ben Yahia, Le cancer du sein représente 40 à 42 % des tumeurs malignes féminines et la tranche d'âge la plus vulnérable se situe entre 40 et 49 ans (**Tableau 02**).



**Tableau 02** : Statistiques cancer du sein wilaya de Jijel

(Service d'épidémiologie de l'hôpital Mohammed Seddik Ben Yahia, 2019).

Age	Nombre de patients en 2014	Nombre de patients en 2015	Nombre de patients en 2016	Nombre de patients en 2017	Nombre de patients en 2018	Nombre de patients en 2019
20-24 ans	01	02	02	03	00	01
25-29 ans	03	03	05	06	04	11
30-34 ans	08	09	07	14	08	15
35-39 ans	10	18	16	29	21	22
40-44 ans	30	28	26	29	16	28
45-49 ans	29	23	32+ 1 homme	37 + 1 homme	30	40
50-54 ans	19	19	16	28	26	22 + 1 homme
55-59 ans	10	18	15	20	14	18
60-64 ans	10	18+ 1 homme	11 + 2 hommes	18	15	06 + 1 homme
65-69 ans	09	11	03	14 + 1 homme	04	08
70-74 ans	03	09	06 + 1 homme	10	07	05
75-79 ans	04	03	02	03	04 + 1 homme	01
80-84 ans	00	01	06	04	08	02
85 et +	01	02	02	02 + 1 homme	00	03
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>165</b>	<b>153</b>	<b>220</b>	<b>158</b>	<b>184</b>

Devant ces statistiques alarmantes, les autorités médicales ont alors lancé une étude endémique pour déterminer les causes de cette propagation (Service d'épidémiologie de l'hôpital Mohammed Seddik Ben Yahia, 2019).

### 1.3. Facteurs de risque

Si l'on ne connaît pas les causes du cancer du sein, il semble exister des situations favorisantes (qui constituent les facteurs de risque) et qui ont été démontrées, grâce aux études épidémiologiques (**Figure 02**).

#### 1.3.1. Facteurs intrinsèques

##### 1.3.1.1. Sexe

Les dernières statistiques révèlent que 99% des personnes atteintes par le cancer du sein sont des femmes mais cela ne laisse pas échapper les hommes, même si le risque est extrêmement faible (environ 1%). Ils sont atteints avec un ratio d'environ un homme pour 100 femmes (INC, 2013).

##### 1.3.1.2. Age

L'âge est un facteur important dans le développement de la plupart des cancers. Dans les populations arabes, l'âge moyen de diagnostic est autour de 48 ans et environ les deux tiers des femmes atteintes d'un cancer du sein sont plus jeunes que 50 ans (Chouchane et *al.*, 2013).

Ce motif d'âge diffère de ce qui est rapportés chez des patients des Etats-Unis et en Europe, où l'âge moyen de diagnostic est d'environ 63 ans et seulement 25-30% des patients sont plus jeunes que 50 ans (Anders et *al.*, 2009).

##### 1.3.1.3. Densité mammaire

La densité mammaire est fortement associée au risque de cancer du sein : les femmes avec des seins très denses à la mammographie ont un risque beaucoup plus élevé de cancer du sein que celles avec des seins moins denses (Tallot, 2011).

##### 1.3.1.4. Hormones

Les œstrogènes sont connus depuis longtemps pour favoriser la prolifération cellulaire. Par conséquent, une exposition prolongée du tissu mammaire aux œstrogènes au cours de la vie provoque une élévation du risque d'apparition d'un cancer du sein. Dans ce contexte : soit une puberté précoce (< 12 ans), soit une ménopause tardive (> 55 ans). Par ailleurs, la nulliparité ou une première grossesse tardive (> 30 ans), absence d'allaitement et obésité post ménopausique se traduisant par une prolifération sans différenciation des cellules mammaires sur une longue durée (Montazeri et *al.*, 2008), peuvent accroître légèrement le risque de

cancer du sein. En revanche, le nombre de grossesses et l'allaitement normale pourraient limiter le risque de développer ce type de cancer (Weiderpass et *al.*, 2011).

### 1.3.1.5. Facteurs génétiques et familiaux

Des facteurs génétiques contribuent à l'incidence de CS, environ 40% des cas sont héréditaire et dus à des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 à transmission autosomique dominante (Momenimovahed et Salehiniya, 2019).

Des antécédents personnels de cancer du sein prédisposent à un cancer dans le sein opposé. Il en est de même pour une histoire personnelle ou familiale d'un cancer de l'utérus ou de l'ovaire. Le risque d'être atteint par un cancer mammaire est de 5% à 10% dans le cas d'un facteur héréditaire (Puddu et Tafforeau, 2005).

### 1.3.2. Facteurs extrinsèques

#### 1.3.2.1. Liés au mode de vie

##### A) Obésité et absence d'activité physique

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées (Picon-Ruiz et *al.*, 2017).

Étroitement liée à l'obésité, l'absence d'activité physique en plus d'une mauvaise alimentation, en particulier chez les femmes ménopausées, sont également considérés comme des facteurs de risque (Fournier et *al.*, 2008).

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35%, en particulier chez les femmes ménopausées (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2017).

##### B) Tabac

Le tabagisme ou l'exposition à la fumée secondaire est fortement un lien avec le développement d'un cancer du sein. En effet, il a déjà été prouvé que la fumée du tabac est cancérigène. Toutefois, son rôle précis dans la survenue d'un cancer du sein reste inconnu. Des études suggèrent que le tabagisme est associé à des taux plus élevés d'hormones sexuelles et donc d'œstrogène, ceci pourrait ainsi expliquer en partie son implication (Key et *al.*, 2011; International Agency for Research on Cancer, 2017).

### C) Consommation d'alcool

L'alimentation et le mode de vie semblent jouer un rôle non négligeable dans l'apparition du Cancer du sein. En effet, diverses études ont démontré une association entre la consommation d'alcool et le risque du cancer du sein chez la femme qui se traduit par une augmentation du risque de 7 à 10% pour une consommation quotidienne de trois verres d'alcool (Irigaray et *al.*, 2007).

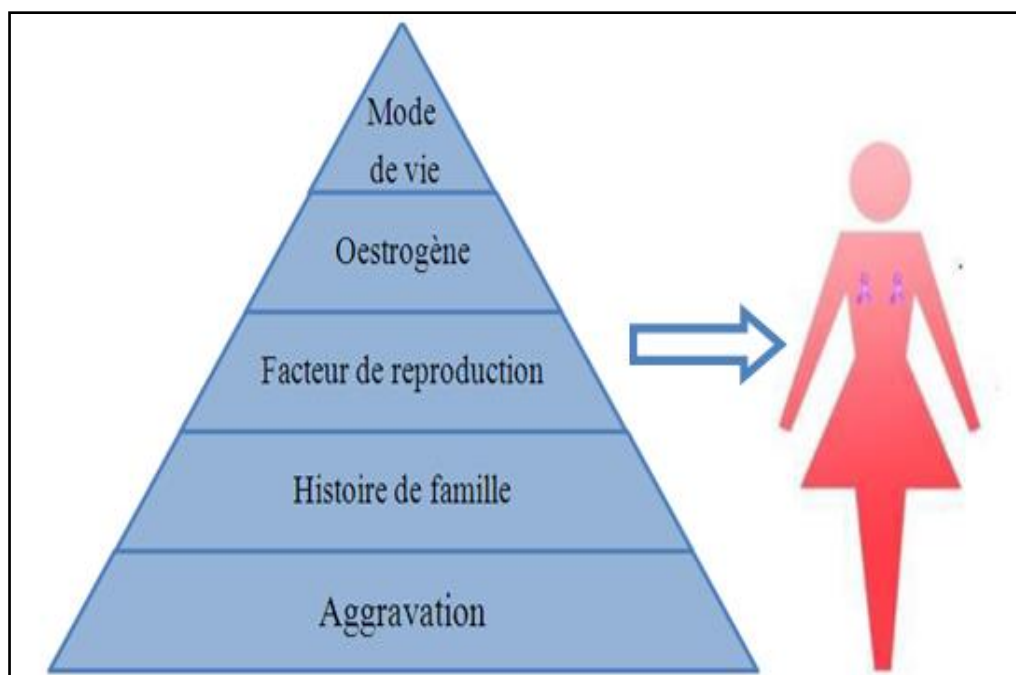
#### 1.3.2.2. Liés à l'exposition aux rayonnements ionisants

Cela concerne certains types de radiothérapies, notamment celle effectuée dans le cadre du Traitement de la maladie de Hodgkin. Le rôle néfaste des radiations semble important lorsque l'irradiation est effectuée dans l'enfance et l'adolescence (American Cancer Society, 2015).

D'autres études ont montré une relation entre la pollution de l'air et le taux d'incidence du CS et ont déclaré qu'il est plus répandu dans les zones urbaines et les zones fortement polluées ou l'exposition aux radiations (Momenimovahed et Salehiniya, 2019).

#### 1.3.2.3. Traitements hormonaux exogènes

Il s'agit essentiellement des traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause pendant plus de 10 ans apparaissent comme des facteurs de risque ainsi que la prise de contraceptifs oraux (oestro-progestative) (Irigaray et *al.*, 2007).



**Figure 02 :** Facteurs de risque du cancer du sein (Sun et *al.*, 2017).

## 1.4. Clinique du cancer du sein

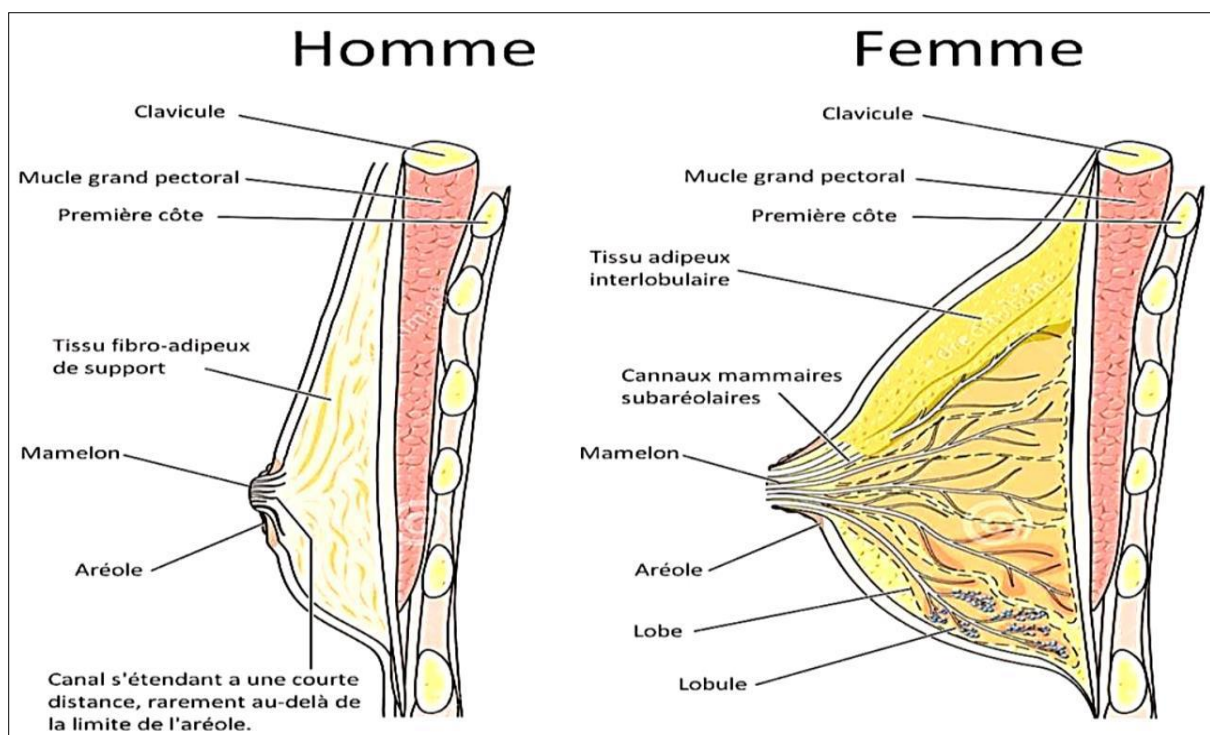
### 1.4.1. Structure et fonctionnement du sein

Le sein, est un organe globuleux et pair contenant la glande mammaire noyée dans du tissu graisseux. Les 2 seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, plus ou moins symétrique, en avant des muscles pectoraux, ils s'étendent de la 3ème à la 7ème côte (**Figure 03**) (Frank et Netter, 2007 ; Verbeke, 2010).

Il est présent chez les deux sexes, mais il est fonctionnelles seulement chez les femmes, son développement continue après la puberté. Cette structure est située au même endroit pour les deux sexes (Elaine et *al.*, 2010).

Le sein est composé aussi des fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissu adipeux), le tout est recouvert par la peau. La quantité de chacune de ses composantes peut varier d'une femme à l'autre. On trouve également dans le sein des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques. On peut également observer des chaînes de ganglions lymphatiques qui filtrent les microbes et protègent le corps contre l'infection et la maladie (Frank et Netter, 2007).

Les glandes mammaires sécrètent du lait qui permettent l'allaitement des nourrissons dès la naissance (Verbeke, 2010).



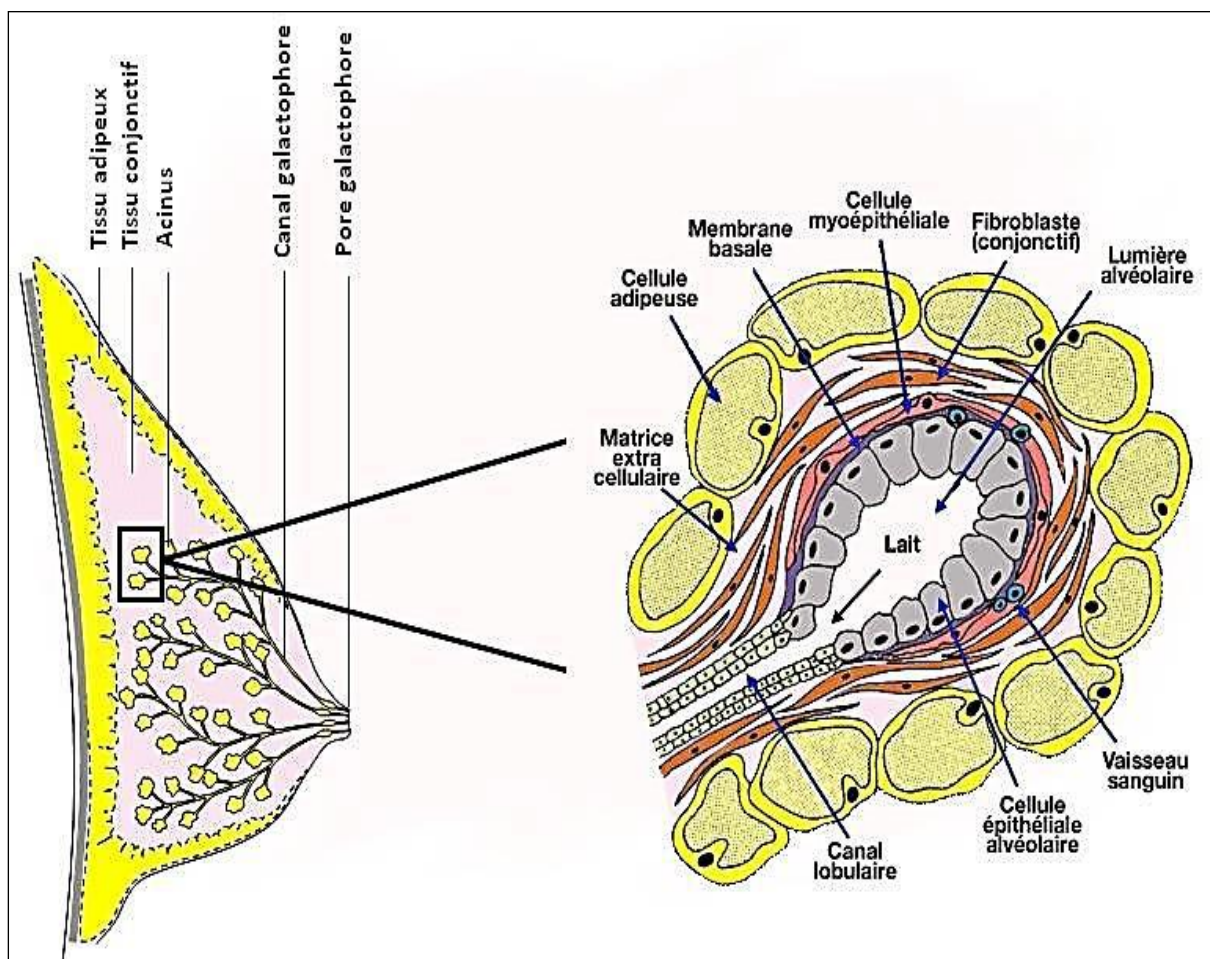
**Figure 03 :** Coupe verticale et antéro-postérieure d'un sein masculin et d'un sein féminin (Chenafa, 2011).

### 1.4.2. Glande mammaire

La glande mammaire incluse dans les seins est un organe accessoire de l'appareil reproducteur féminin (Moore et *al.*, 2011).

Il est une glande exocrine et lobulée, de morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale. Chez la femme, elle se développe dès le début de la puberté et constitue une masse de tissu glandulaire de forme grossièrement circulaire.

Elle est formée de 15 à 20 lobes produisant le lait en période d'allaitement, qui sont séparés entre eux par du tissu graisseux et des bandes de tissu conjonctif, appelés ligaments de Cooper, qui contribuent au soutien du sein, avec la peau. Les lobes, sont subdivisés en lobules, chaque lobule contient, à son tour, 10 à 100 alvéoles ou encore « acini sécrétoire » ayant pour rôle la sécrétion de lait. Les alvéoles sont groupés autour des canaux alvéolaires qui aboutissent à un canal lobulaire drainant un lobule. Plusieurs canaux lobulaires forment un canal galactophore (**Figure 04**) (Rouesse, 2011 ; Roux, 2013).



**Figure 04** : Représentation schématique d'un acinus ou alvéole mammaire (Delouis, 2017).

### 1.4.3. Classification des cancers du sein

De multiples classifications (cliniques, histopathologies ou moléculaires) existent, afin de permettre l'identification précise des tumeurs les plus agressives et l'adaptation thérapeutique (American Joint Committee on Cancer, 2017).

#### 1.4.3.1. Classification TNM (Tumor-Node-Metastasis)

Le système d'organisation TNM (Métastase, Noeud, Tumeur), produit par les comités américains sur le cancer AJCC et UICC, est une des classifications les plus courants. Il prend en compte la taille de la tumeur primaire (T), l'état des ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence ou l'absence de métastases (M).

D'une façon générale, on associe à ces trois lettres des chiffres (dont la valeur augmente quand la gravité augmente) qui varie de 0 à 4 pour le T, de 0 à 3 pour le N, et sont soit 0 soit 1 pour le M, pour classer la maladie dans l'une des cinq stades (0, I, II, III, IV) (**Tableaux 03**) (Gannon et al., 2013).

**Tableaux 03** : Classification TNM du cancer du sein (Adam et petit, 2016).

<b>T : Tumeurs primitive :</b>	
TX :	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.
T0 :	Tumeur cliniquement imperceptible.
Tis :	Carcinome in situ (CCIS, CLIS ou la maladie de Paget du mamelon sans tumeurs sous-jacente).
T1 :	Tumeur $\leq 2$ cm
T2 :	$2 \text{ cm} < \text{Tumeur} \leq 5 \text{ cm}$
T3 :	Tumeur $> 5$ cm
T4 :	Tumeur de n'importe quelle taille, avec propagation pariétale (au niveau de la paroi thoracique et de la peau du sein).
<b>N : ganglions lymphatiques régionaux :</b>	
NX :	Les ganglions lymphatiques régionaux ne pouvant être évalués.
N0 :	Absence d'atteinte ganglionnaire régionale détectée.
N1 :	- Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires.

	- Atteinte de la chaîne mammaire interne.
N1mi :	0.2 mm < Micro-Métastases ≤ 2 mm
N2 :	- Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires. - Atteinte de la chaîne mammaire interne. Avec absence des ganglions axillaires.
N3 :	- Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires. - Atteinte de la chaîne mammaire interne avec atteinte axillaire. - Atteinte du groupe sus claviculaire homolatéral.
<b>M : Métastases :</b>	
MX :	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
M0 :	Absence de métastase à distance.
M1 :	Présence de métastase(s) à distance.

Ces 3 critères combinés définissent les différents stades du cancer du sein allant du stade 0 au niveau du quel le cancer se limite uniquement aux canaux et lobules du sein, jusqu'au stade VI où le cancer s'est propagé à d'autres organes du corps (**Tableaux 04**).

**Tableaux 04** : Stades du cancer du sein (Adam et petit, 2016).

Stades	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
	T1	N2	M0



Stade IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1 ou N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1 ou N2	M0
Stade IIIC	T4	N3	M0
Stade VI	T4	N0, N1, N2 ou N3	M1

### 1.4.3.2. Classification histologique

La grande majorité des CS proviennent des tissus épithéliaux et sont donc des carcinomes. Ces derniers peuvent être divisés en fonction de leurs caractéristiques d'infiltration des tissus environnants en carcinomes non invasifs (*in Situ*) et en carcinomes invasifs (infiltrant) (Chiquette et Hogue, 2014).

#### A) Cancers du sein *In Situ* (CIS)

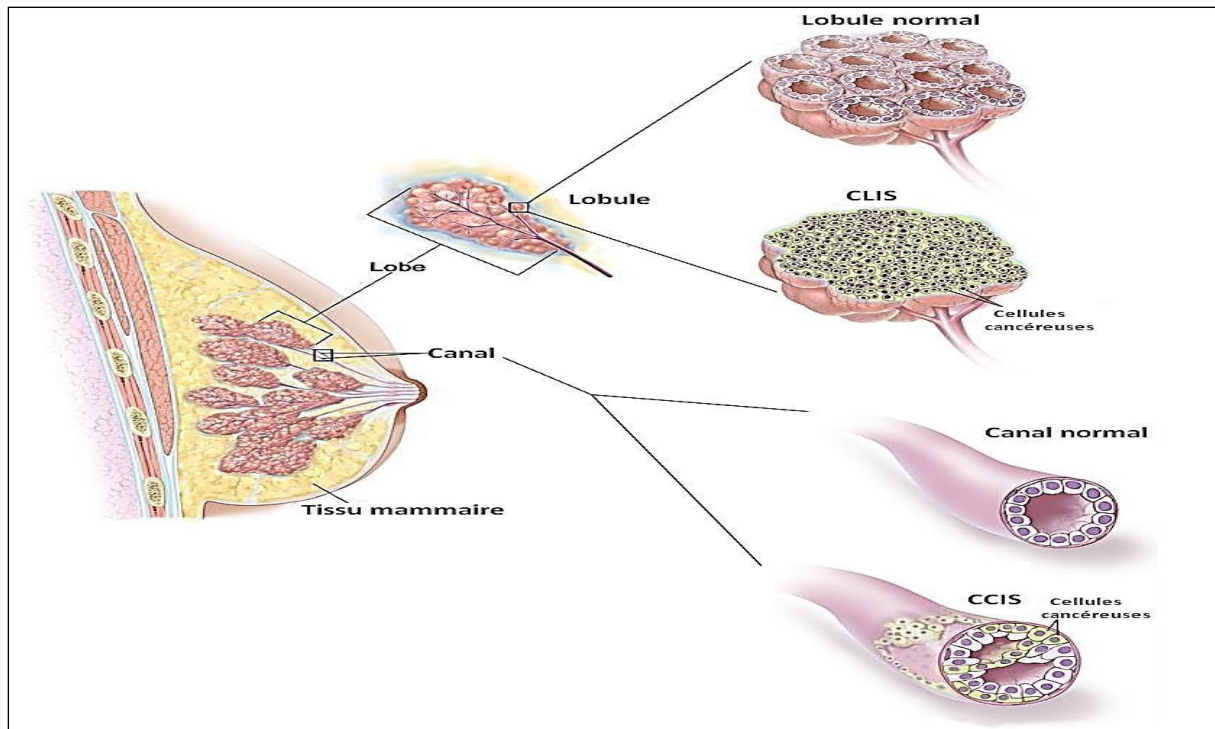
Les carcinomes in situ sont définis par une prolifération locale dans la lumière de la glande mammaire soit au niveau des canaux galactophoriques ou des acini. Dépourvus de capacité de métastase, ils ne franchissent pas la lame basale, n'infiltrent pas les tissus conjonctifs sous-jacents, et ne se propagent pas vers les ganglions lymphatiques ou vers d'autres organes. Il existe 02 types (**Figure 05**) (Adam et Petit, 2016)

##### A.1) Carcinome canalaire *in-Situ* (CCIS)

Le CCIS est la forme la plus courante de CS non invasif (90%). En effet, un CCIS signifie que le cancer est localisé uniquement dans les parois des canaux galactophores (peuvent prendre leur départ à n'importe quel niveau de l'arbre galactophorique) et des terminaisons ductolobulaires du sein sans infiltration par le tissu conjonctif (**Figure 05**) (**Figure 06**) (Namer *et al.*, 2006 ; Ganesh *et al.*, 2015).

##### A.2) Carcinome lobulaire *in Situ* (CLIS)

Le CLIS apparaît lorsque des cellules anormales se développent dans les glandes qui sécrètent le lait (lobules), mais il ne se propage pas à l'extérieur des parois des lobules, ni aux autres parties du corps. Bien qu'il ne constitue pas un vrai cancer et qu'il ne soit pas mortel (**Figure 05**) (**Figure 06**) (Société Canadienne du cancer, 2017).



**Figure 05:** Représentation schématique d'un CCIS et d'un CLIS (Winslow, 2012).

## B) Cancer du sein Infiltrant (CI)

Ce type est également appelé carcinome invasif, il est la conséquence des cellules cancéreuses qui franchissent la lame basale et envahissent ainsi les tissus mammaires environnant. La plupart des cancers du sein sont invasifs. Il existe plusieurs types de cancers infiltrants du sein, chacun avec des caractéristiques qui lui sont propres et certains types plus communs que d'autres (Chiquette et Hogue, 2014 ; Barroso-Sousa et Metzger-Filho, 2016).

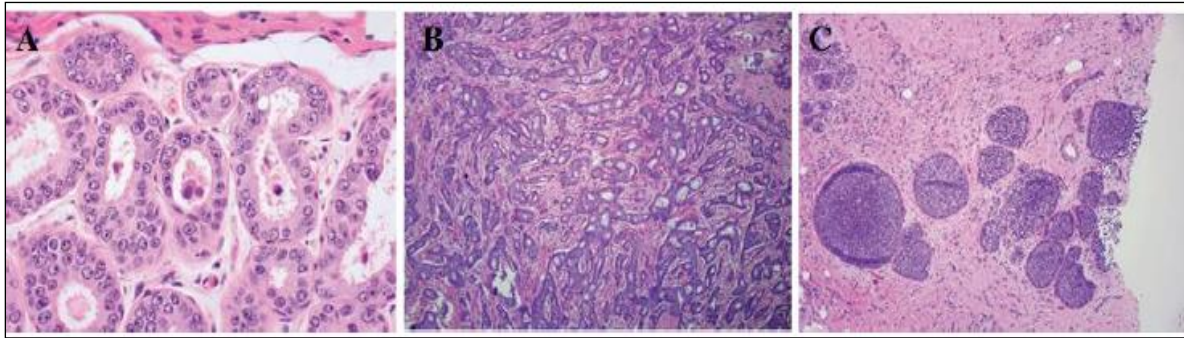
### B.1) Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Le CCI débute dans les canaux galactophores du sein et pénètre dans la paroi du canal galactophore, envahissant le tissu graisseux du sein et éventuellement d'autres régions du corps. Le CCI est le type le plus commun de CS, représentant 80% des diagnostics de CS (**Figure 06**) (Ganesh et *al.*, 2015).

### B.2) Carcinomes lobulaires infiltrants (CLI)

Ils représentent 5 à 15% des carcinomes infiltrants. Macroscopiquement, ces tumeurs mal limitées, difficilement mesurables ne sont reconnues qu'à par palpation (Tavassoli et Devilee, 2003). Il faut noter de plus, une association très fréquente avec des lésions de carcinome lobulaire *in situ* et également des formes multifocales et bilatérales. Enfin, l'évolution du

carcinome lobulaire conduit souvent à des localisations métastatiques particulières (ovaire, péritoine, méninges) (**Figure 06**) (Saglier et *al.*, 2009).



**Figure 06 :** Coupes histologiques des carcinomes mammaires de type carcinome canalaire *in situ* (CCIS) (A), Carcinome canalaire infiltrant (CCI) (B), Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) associé au carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (C) (Palazzo, 2011).

### B.3) Maladie de Paget du mamelon

La maladie de Paget correspond à l’envahissement de l’épiderme mamelonnaire par un carcinome canalaire *in situ* (CIS). Il se manifeste par une petite plaie au mamelon qui ne guérit pas (Saoussane Kharmoum et *al.*, 2017) .

### B.4) Autres carcinomes infiltrants Plus rare et dits de pronostiques plus favorable (**Tableau 05**)

**Tableau 05:** Autres types de Carcinome (Chiquette et Hogue, 2014).

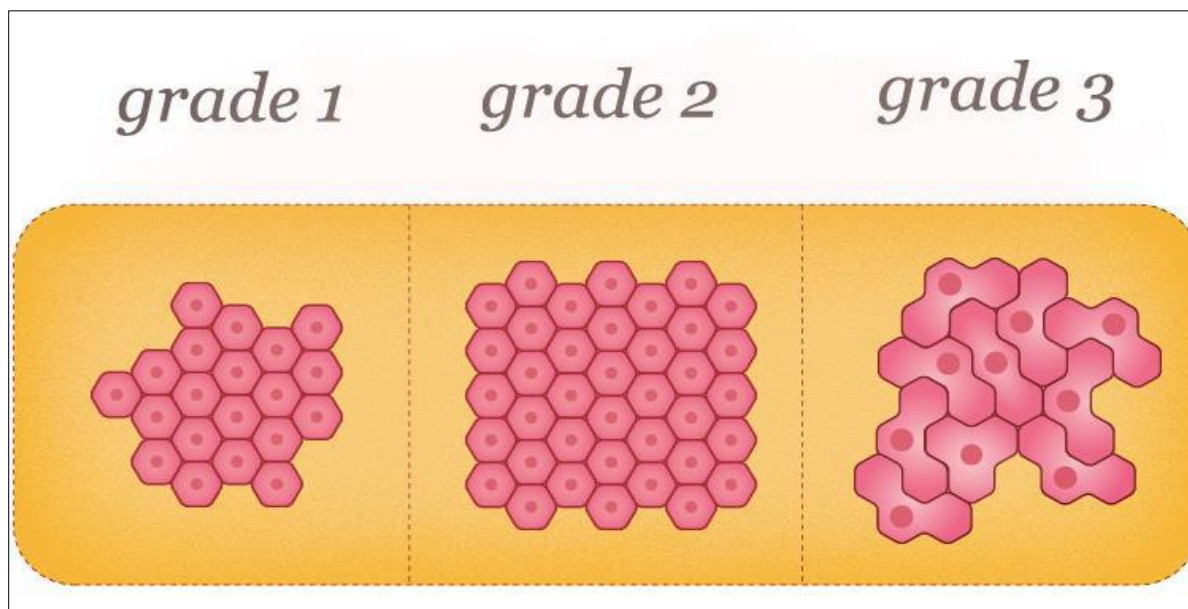
Carcinome	Particularité	Fréquence
Carcinome mucineux	Cellules cancéreuses sécrétant du mucus.	2.4%
Carcinome tubuleux	Forme des tubules et de petites structures glandulaire.	1.5%
Carcinome médullaire	Limité. constitué de cellules peu différenciées dans un stroma peu abondant.	1.2%
Carcinome papillaire	Représente un groupe hétérogène de tumeurs.	1.0%

### 1.4.3.3. Classification Scarff-Bloom-Richardson (Le grade histopronostique SBR)

Différents systèmes de grading existent, le plus ancien et le plus utilisé étant ceux de SBR repris par l'*European Community Working group for Breast Pathology* et préconisé par l'OMS. La méthode du grading SBR consiste à évaluer trois paramètres morphologiques: le pléomorphisme nucléaire, la formation de tubules et le compte de mitoses (Gannon et *al.*, 2013). Chaque élément est évalué individuellement et un score de 1 à 3 lui est attribué. Le grade histologique résulte de l'addition de ces 3 scores (**Tableaux 06**) (**Figure 07**).

**Tableaux 06 : Classification histopronostique** (Saglier et *al.*, 2009).

Grade	Description
<b>Grade I</b>	Grade bas - score 3-5 - croissance lente- risque de propagation moins élevé
<b>Grade II</b>	Grade modéré - score 6-7
<b>Grade III</b>	Haute grade - score 8-9 - croissance plutôt rapide- risque de propagation plus élevé



**Figure 07 :** Apparence des cellules cancéreuses aux différents grades du cancer du sein (NBCF, 2017).

#### 1.4.3.4. Classification moléculaire

La classification moléculaire des CS définit des sous-groupes de cancer de pronostics et modalités thérapeutiques différents. Chaque type moléculaire correspond à un profil histologique intégrant les récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP), le statut HER2 et Ki-67 (Alili et *al.*, 2014).

##### A) Type luminal A

les cellules tumorales expriment fortement les récepteurs hormonaux d'œstrogène et progestérone (ER et PR) et HER2 négatif (Yang et *al.*, 2012), et de grade I ou II, avec un index de prolifération faible. Le carcinome de type tubuleux est un exemple type de cette classe moléculaire (**Tableaux 07**) (Vincent-Salomon et Sigal-Zafrani, 2009).

##### B) Type luminal B

Ce type se distingue du type luminal A par un niveau d'expression plus faible des gènes caractérisant le type luminal A (RE+ et PR+), HER2 négatif (Nounou et *al.*, 2015) et de grade II ou III avec fort index de prolifération, mesuré par le compte mitotique sur dix champs microscopiques ou par le niveau d'expression du KI67 (**Tableaux 07**) (Vincent-Salomon et Sigal-Zafrani, 2009).

##### C) Type HER2 (non luminal)

Ce type des tumeurs agressives des cancers du sein est caractérisé par une forte expression du HER2 et la négativité des récepteurs hormonaux (ER et PR) (**Tableaux 07**) (Shah et Osipo, 2016).

##### D) Normal-like

Les tumeurs normal-like, caractérisées par un profil triplets négatif et l'expression de marqueurs spécifiques du tissu mammaire normal et du tissu adipeux (Bodai et Tusó, 2015 ; Ahmadaye et *al.*, 2016).

##### E) Type basal-like (triple-négatif)

Les cancers TN représentent 7 à 16 % de tous les cancers et 70 % des tumeurs survenant chez des femmes mutées Brest Cancer (BRCA1). Ils sont définis comme l'absence d'expression à la fois du récepteur des œstrogènes (RE), de la progestérone (RP) et du récepteur de facteur de croissance épidermique humain 2 (HER-2) « triple négativité » ,

associée à une expression forte des gènes des cytokératines de haut poids moléculaires de type 5/6 ou 14 et de l'EGFR epithelial growth factor receptor (**Tableaux 07**) (Hennessy et *al.*, 2009; Caramelo et *al.*, 2019).

**Tableaux 07** : Classification moléculaire des cancers du sein (Camilo et Thomas, 2016).

Critères	Luminal A	Luminal B	HER 2	Basal Triple négatif
Immunohistochimie	RO+/ RP+ HER2- Ki67<14%	RO+/ RP+ HER2+ OU RO+/ RP+ HER2- Ki67>14%	RO-/ RP- HER2+	RO-/ RP- HER2-

#### 1.4.4. Gènes impliqués dans le cancer du sein

Les principaux gènes impliqués dans le cancer du sein sont :

- BRCA1 et BRCA2 : situés respectivement au niveau des loci 17q21 et 13q12: sont des gènes de prédisposition héréditaire au cancer du sein , jouent un rôle fondamental dans la carcinogenèse mammaire (Wang et *al.*, 2017).
- Oncogène MYC : code pour une protéine membranaire c-MYC, qui régule l'expression de nombreux autre gènes, dans le cancer du sein, l'expression de MYC est dérégulée par une amplification génique ou une augmentation de transcription, traduction (Risom et *al.*, 2020).
- Anti-oncogène p53 : c'est un gène suppresseur de tumeur qui présente des mutation dans de nombreux types de cancer tels que le cancer du sein (Kratz et *al.*, 2017). Des mutations somatiques de p53 surviennent dans environ 40 % de tous les cas de cancer du sein (Huszno et Grzybowska, 2018).

- Anti-oncogène RB : code pour une protéine qui intervient dans la réplication de l'ADN, dans 15 à 30% des cancers du sein, ce gène présente des délétions et des mutations (Wang et *al.*, 2017).
- Oncogène ErbB2 : code pour un récepteur de facteur de croissance, il est amplifié et surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein (Bertucci et *al.*, 2003).

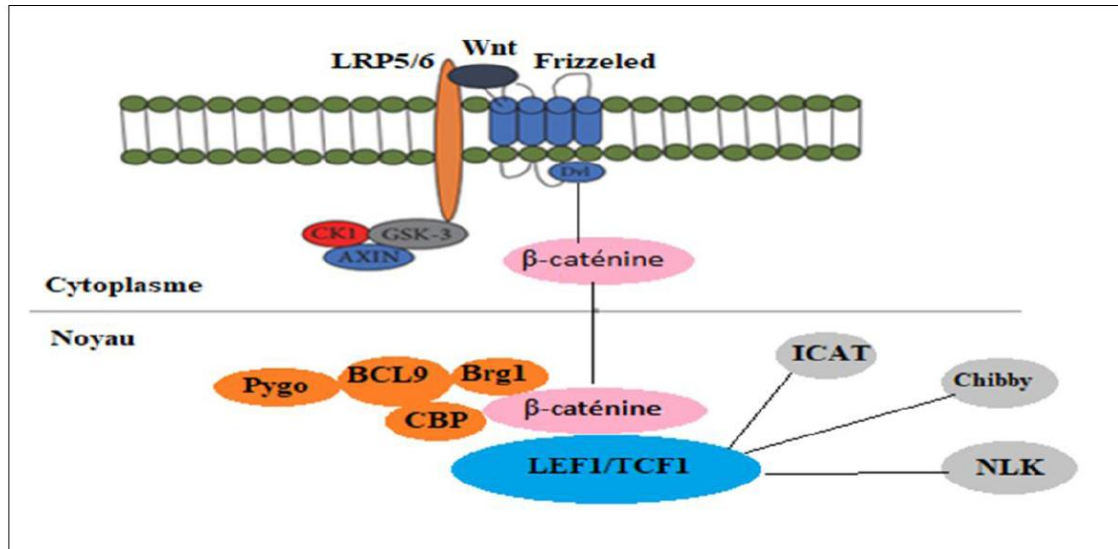
#### 1.4.5. Voies de signalisation du cancer du sein

Premièrement, la voie de signalisation MAPK impliqués dans la croissance cellulaire, de la survie et différenciation. Les êtres humains possèdent trois gènes RAS, H-, N- et K-RAS, Les mutations RAS oncogènes font partie des altérations génétiques les plus fréquentes dans les tumeurs humaines. Les cellules basales de CS sur-expriment N-RAS tandis que les cellules luminales sur-expriment H-RAS. La surexpression de N-RAS active JAK2 qui induit à son tour l'expression d'un sous-ensemble des cytokines et des chimio kinés pour stimuler l'activité de la tumorigenèse (Zheng et *al.*, 2015 ; Masliah-Planchon et *al.*, 2016).

La voie JAK/STAT joue un rôle important dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose des cellules épithéliales du sein. Les récepteurs de cytokines et le récepteur de la prolactine ainsi que Src active la protéine JAK. Cette dernière, phosphoryle les STAT en formant des homo-dimères ainsi que des hétéro-dimères qui se transloquent vers le noyau et activent leurs cibles. STAT5 et STAT3 sont impliqué dans le développement des glandes mammaires et la tumorigenèse (Shi et *al.*, 2015).

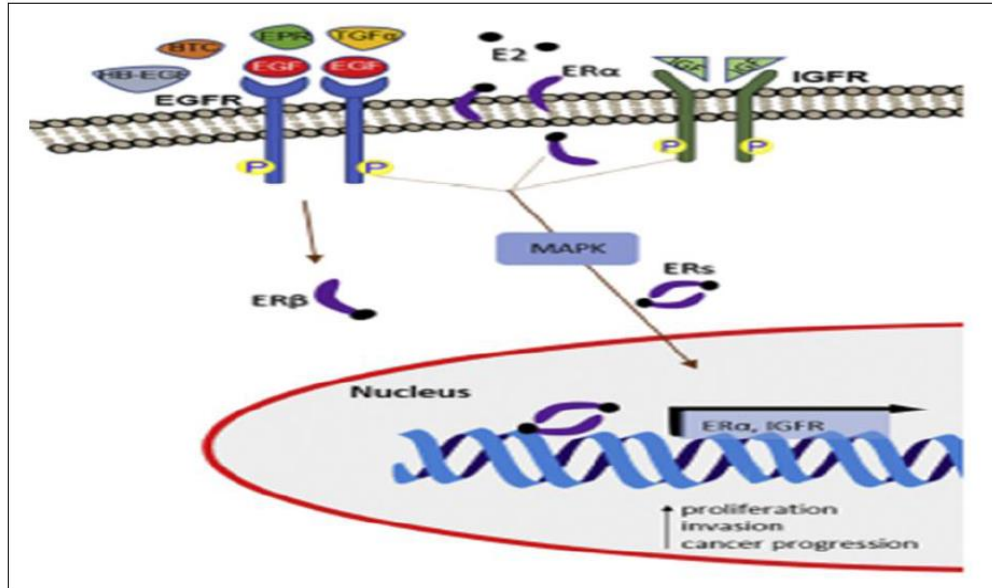
La voie de signalisation Wnt comprenant deux voies de signalisation intracellulaires différentes: la voie dépendante de la  $\beta$ -caténine et la voie indépendante de la  $\beta$ -caténine. Elle régule le développement embryonnaire et l'homéostasie de l'adulte, et sa dysrégulation a été impliquée dans certain nombre de cancers humains tels que le CS (Shen et *al.*, 2019; Shang et *al.*, 2019).

La voie dépendante de  $\beta$ -caténine induite par la liaison du ligand Wnt au récepteur Frizzled et à d'autres corécepteurs. Cette interaction entraîne la déstabilisation du complexe de destruction qui aboutit à la stabilisation de  $\beta$ -caténine pour être transloquée vers le noyau (**Figure 08**) (Shah et Osipo, 2016).



**Figure 08 :** Cascade de signalisation Wnt/β-caténine canonique (ZulaikaRoslan et *al.*, 2019).

L'activation des récepteurs EGFR induit la phosphorylation des RE. La liaison de l'oestrogène naturel (E2) favorise la dissociation de RE des protéines chaperons et celui devient actif (**Figure 09**). Cette activation provoque la dimérisation et la translocation du dimère RE vers le noyau (Kyriakopoulou et *al.*, 2018).



**Figure 09 :** Cascade de signalisation EGFR (Kyriakopoulou et *al.*, 2018).

### 1.5. Stratégies thérapeutiques

Traiter un CS consiste le plus souvent à faire appel à de multiples méthodes complémentaires, Afin de garantir une guérison ou permettre le contrôle de la tumeur. Le



choix du traitement dépend du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases et de l'état général du patient (Clere, 2016).

### 1.5.1. Chirurgie

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic de CS. Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique (Clere, 2016). Deux techniques chirurgicales sont envisageables pour le traitement du cancer du sein :

#### 1.5.1.1. Mastectomie

Consiste à enlever la glande mammaire et les plans cutanés avec ou sans les muscles pectoraux. Les deux s'accompagnent d'un curage axillaire. Ce dernier consiste en l'évidement du tissu lympho-ganglionnaire du creux axillaire (Bruno, 2008).

#### 1.5.1.2. Tumorectomie

La Tumorectomie est indiquée dans le traitement de tumeurs de petites tailles (2 cm) ou un peu plus grosses si les seins sont suffisamment volumineux. L'exérèse de la lésion palpable doit se faire au large et garantir un résultat esthétique correct (Clere, 2016).

### 1.5.2. Radiothérapie (RT)

La radiothérapie utilise des radiations pour détruire les cellules cancéreuses. Elle peut être Néo-adjuvante en cas d'inflammation ou de cancer évolué (Poortmans, 2013).

### 1.5.3. Chimiothérapie (CT)

Au cours du cancer du sein, la CT anticancéreuse peut faire appel à différentes classes médicamenteuses. À côté des cytotoxiques classiques injectés en perfusion intraveineuse ou per os et de l'hormonothérapie (HT), nous disposons désormais d'un certain nombre de CT par voie orale, comme le **lapatinib**, ou injectables, telles que le **trastuzumab**, un anticorps monoclonal (**Tableau 08**) (Zemmouri et *al.*, 2016).

**Tableau 08:** Principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein (Zemmouri et *al.*, 2016 ).

Dénomination Commune Internationale	Spécialité pharmacologique	Classe
cyclophosphamide	Endoxan®	Moutarde à l'azote, alkylant
Docétaxel	Taxotère®	Taxane, poison du fuseau
Doxorubicine	Adriamycine®	Anthracycline
Épirubicine	Farmorubicine®	Anthracycline
Paclitaxe	Taxol®	Taxane, poison du fuseau
5 fluoro-uracile (5-FU)	Fluoro-Uracile®	Antipyrimidique

#### 1.5.4. Hormonothérapie (HT)

L'hormonothérapie est un traitement basé sur l'administration d'inhibiteurs qui permettent soit de bloquer l'action de ces hormones (RE, PR), soit d'empêcher leur production, empêchant ainsi les cellules cancéreuses de proliférer (PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2002).

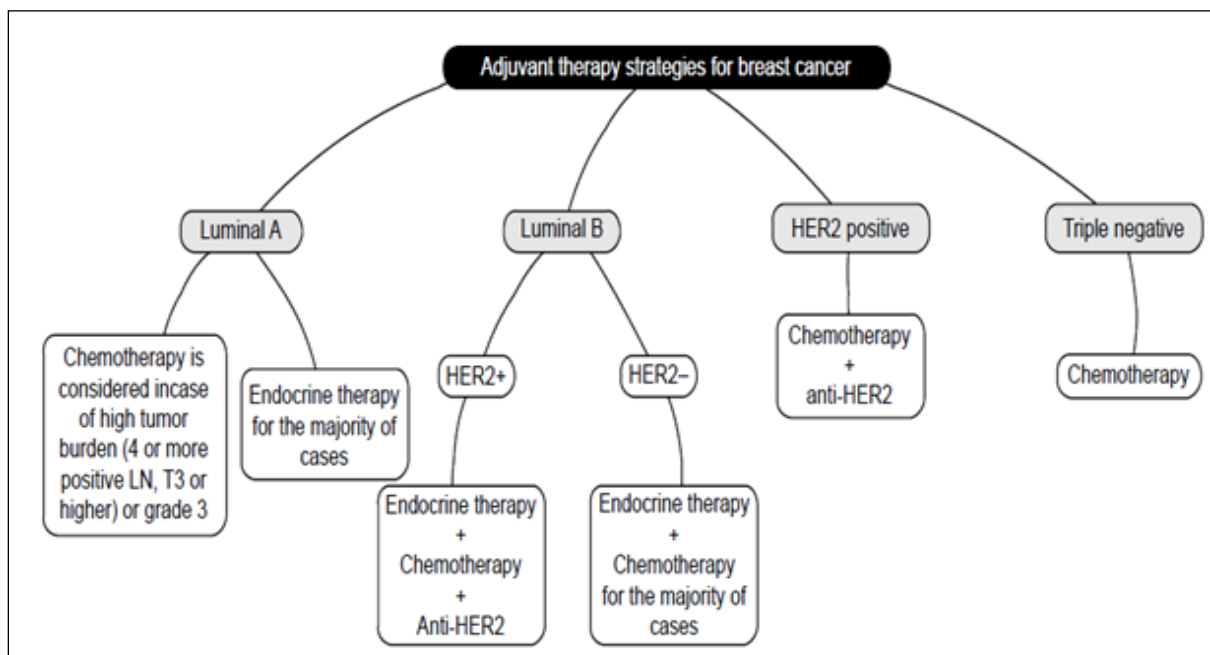
Différentes classes de médicaments peuvent être proposées : les anti-estrogènes comme le tamoxifène (**Nolvadex®**), les inhibiteurs de l'aromatase (**Fémara®**) et les analogues de la LH-RH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) Deux molécules sont actuellement commercialisées: la goséréline 3,6 mg (**Zoladex®**) et la leuproréline 3,75 mg (**Enantone®**) (Abdulkareem et Zurmi, 2012 ; Bodai et Tusso, 2015 ; Clere, 2016).

#### 1.5.5. Thérapies ciblées (TC)

Le terme « thérapie ciblée » désigne l'ensemble des thérapies capables de cibler et d'inhiber les voies moléculaires pro oncogéniques. Les molécules de la thérapie ciblée

agissent plus spécifiquement sur des anomalies moléculaires constatées au niveau de la cellule tumorale. Les principales thérapies :

- **Anti-VEGF**: le bévacizumab (Avastin®) (Singh et al., 2014) et inhibiteur de la protéine kinase mTOR l'évérolimus (Afinitor®) (Cynthia, 2015).
- **Anti-HER2**: ce récepteur est ciblé par un anticorps monoclonal humain. Le trastuzumab (Herceptin®) est administré par voie intraveineuse, toutes les trois semaines (Nahta et Esteva, 2006 ; Singh et al., 2014) (**Figure 10**).



**Figure 10** : Différentes stratégies de la thérapie adjuvante dans le cancer du sein (Nounou et al., 2015).

# Chapitre 02

## Généralités sur la propolis

## 2.1. Introduction générale

Le terme apithérapie vient du latin « apis » qui signifie abeille, et du grec « therapeia » qui veut dire cure. L'apithérapie est donc l'art de soigner par les abeilles. L'apithérapie propose d'utiliser les propriétés supposées du miel, de la propolis, de la cire, du venin d'abeilles ; de la gelée royale, du pain d'abeilles et du pollen (Choi et *al.*, 2006).

La propolis est une substance résineuse composée d'un mélange de différentes parties de plantes et de molécules sécrétées par les abeilles. Il est largement utilisé dans les formulations cosmétiques et les produits pharmaceutiques (**Figure 11**) (Santos et *al.*, 2019). Leur couleur est variable selon la source florale et l'âge de la colonie (Marcucci, 1995). Elle est généralement de couleur brune à rougeâtre, voire noire (Sforcin, 2007 ; Cousin, 2010).

Depuis l'antiquité, l'homme a utilisé la propolis dans différents domaines, principalement la médecine traditionnelle. De nos jours, le développement des recherches sur la propolis est principalement lié au développement de méthodes chimiques et analytiques permettant d'analyser sa composition chimique (Zabaiou et *al.*, 2017).

Les Romains l'ont donné à tous les soldats pour soigner leurs blessures pendant les différentes invasions. Les anciens textes grecs rapportent que les médecins l'utilisaient pour la fabrication de baumes (Viel et *al.*, 2003; Golder, 2004).

A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, la propolis était en plein essor grâce à ses vertus médicinales, employée sous forme d'onguent, d'emplâtre, de lotion ou de fumigation. De nos jours, elle est utilisée surtout en Europe de l'est, au Brésil, en Asie et notamment au Japon (Blanc, 2010).



**Figure 11** : Collecte et fabrication de la propolis par les ouvrières butineuses (Simone-Finstrom et Spivak, 2010).

## 2.2. Types de propolis

Il existe plusieurs types de propolis en fonction de la zone géographique de la ruche, des végétaux présents sur cette zone géographique, de la disponibilité des végétaux pendant la saison et de l'espèce de l'abeille. Tout cela explique que l'on va trouver des propolis de couleur jaune ambre jusqu'au brun foncé en passant par des variétés qualifiées de vertes ou de rouges. L'abeille va aller chercher sa résine dans son écosystème et c'est bien de cet écosystème que va dépendre la composition de la propolis (Burdock, 1998).

Les propolis les plus fréquemment étudiées (**Tableau 09**), sont :

- la propolis européenne issue majoritairement de *peupliers*.
- la propolis verte du Brésil issue de *Baccharis dracunculifolia*.
- la propolis rouge dont la source est *Dalbergia ecastophyllum*.

À cela s'ajoutent toutes sortes de propolis provenant d'un assemblage complexe de végétaux plus ou moins bien identifiés présents dans la zone géographique au moment de la récolte. La fraction poly phénolique est très différente d'une propolis à une autre et constitue ainsi une sorte d'empreinte spécifique qui permet d'identifier l'origine botanique de cette propolis (Bankova et al., 2000 ; Sawaya et al., 2010).

**Tableau 09** : Types de propolis les plus répandus: origine botanique et constituants majeurs (Sforcin et al., 2011).

Type de propolis	Origine géographique	Origine botanique	Principaux constituants
<b>Peuplier</b>	Europe, Amérique du Nord, régions non tropicales de l'Asie, Nouvelle Zélande, Algérie	<i>Populus spp.</i> section Aigeiros, le plus souvent <i>P. nigra</i> L.	Flavones, flavonones, acides cinnamiques et ses esters
<b>Verte du Brésil</b>	Brésil	<i>Baccharis</i> spp. principalement <i>B. dracunculifolia</i> DC.	Dérivés prénylés de l'acide coumarique, acides diterpéniques
<b>Bouleau</b>	Russie	<i>Betula verrucosa</i> Ehrh.	Flavones, flavonols, flavonones, sesquiterpènes

<b>Propolis rouge</b>	Cuba, Brésil, Mexique	<i>Dalbergia</i> spp.	Isoflavonoïdes (isoflavanes, pterocarpanes)
<b>Méditerranéenne</b>	Sicile, Grèce, Crète, Malte	Famille: <i>Cupressaceae</i>	Acides diterpéniques et principalement de type labdane
<b>Clusia</b>	Cuba, Venezuela	<i>Clusia</i> spp.	Benzophénones polyisoprénylées
<b>Pacifique</b>	Région du Pacifique (Okinawa, Taïwan, Indonésie)	<i>Macaranga tanarius</i>	Prényl-flavanones

Selon la flore botanique disponible en Algérie, la propolis est d'origine soit du pin (*Pinus sp*) (**Figure.12.a**) qui occupe les zones semi arides, le chêne (chêne liège et chêne zeen) (**Figure.12.b**) qu'on trouve au nord-est du pays. Le châtaignier (**Figure.12.c**), le casuarina, le cyprès (*Cupressus sp*) (**Figure.12.d**), ou le peuplier (*Populus sp*) (Ferhoum, 2010).



a

b

c

d

a : Pin (*pinus sp*), b : Chêne liège, c : Châtaignier, d : Cyprès (*Cupressus sp*)

**Figure 12** : Quelques plantes source de la propolis en Algérie (Ferhoum, 2010).

### 2.3. Composition chimique de la propolis

La propolis est un produit naturel dont la composition varie en fonction de son origine botanique, mais elle présente tout de même qualitativement de nombreuses substances qui s'y retrouvent de façon constante et relativement stable (Sawaya, 2002 ; Kosalec et *al.*, 2003).

Les types de propolis les plus populaires sont la propolis brésilienne, taïwanaise, chinoise, d'Okinawa, indienne, turque, polonaise, grecque, cubaine et africaine. Ils diffèrent également les uns des autres par la couleur (rouge, marron, jaune et verte), la texture, en fonction de l'origine géographique ainsi que du climat (Pobiega et *al.*, 2017).

La propolis méditerranéenne de Croatie, d'Algérie, de Grèce et de Chypre présente un profil chimique de type peuplier, tandis que les échantillons de Crète sont riches en diterpènes (Righi et al., 2013). En effet, des différences remarquables ont été observées entre la propolis des régions tropicales et tempérées. La dernière possède une composition chimique similaire, les principaux constituants étant des composés polyphénoliques (flavonoïdes, acides cinnamiques et leurs esters), et la principale plante mère en exsudait de *Populus spp* (Bankova et al., 2000 ; Gomez-Caravaca et al., 2006).

La propolis chinoise spécialement provenant des montagnes de Changbai (CBMP) dans le nord-est de la Chine est riche en flavonoïdes et acides phénoliques spécifiques (Xia-sen Jiang et al., 2020). Elle avait une activité antioxydante plus élevée que la propolis d'autres sources, ce qui était attribué principalement au CAPE (Izuta, et al., 2009).

La propolis rouge est un type caractéristique du Cuba et du Mexique (Ristivojević et al., 2015). Elle se caractérise par la présence de nombreux flavonoïdes qui se trouvent dans les exsudats résineux de la surface de *Dalbergia ecastaphyllum* (Daugusch et al., 2008; Salatino et Salatino, 2018). La propolis cubaine est classée en rouge, jaune et brune selon sa composition. La propolis brune est la plus étudiée et ses propriétés biologiques ont été attribuées à la némorosone, une benzophénone polyisoprénylée (Frión-Herrera et al., 2019).

Le Brésil est l'un des principaux producteurs de propolis dans le monde, principalement de propolis verte et rouge. La propolis rouge des régions du Nord-est du Brésil présente des concentrations élevées d'acides phénoliques, des flavonoïdes formononétine, isoliquiritigénine, liquiritigénine, medicarpine et biochanine A. Elle est très appréciée sur le marché international en raison de ses effets bénéfiques sur la santé et il gagne de plus en plus importance commerciale (Silva et al., 2008; da Silva et al., 2013 ; Santos et al., 2019).

La propolis du Pacifique provient principalement de l'arbre tropical *Macaranga tanarius* et trouvée sur les îles tropicales de l'océan Pacifique (Taiwan, Okinawa au Japon et Indonésie), dont les composants chimiques sont les c-prénylflavanones (Ristivojević et al., 2015).

En 2012, le nombre des constituants de la propolis est passé à plus de 500, avec la découverte de nouveaux composés dans la propolis provenant de différentes régions et sources végétales, ce nombre augmente chaque année (Huang et al., 2014). Il a augmenté d'au moins 305 jusqu'en 2018 (Šturm et Ulrih, 2019). Cependant, chaque échantillon de propolis contient environ 80 à 100 constituants différents (Kuropatnicki et al., 2013).



À ce jour, les principaux composés chimiques présents dans la propolis sont les acides gras, les acides aliphatiques et aromatiques, les flavonoïdes, les alcools, les terpènes, les sucres et divers types d'esters (**Tableau 10**), notamment la chryisine, l'apigénine, l'acacétine, la galangine, le kaempférol, la quercétine, l'acide cinnanique, l'acide o-coumarique, l'acide m-coumarique,

l'acide p-coumarique et l'acide phénylique de l'acide caïque (CAPE) (Noureddine et *al.*, 2017), la  $\beta$  – amylase (Kaczmarek et Debowski, 1983), de nombreux composés poly phénoliques, des flavones, des flavonones, de l'acide phénolique qui ont été identifiés comme propolistodés. Elle contient aussi des minéraux tels que Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn et Fe, ainsi que des vitamines telles que B1, B2, B6, C et E, des enzymes telles que la déshydrogénase succinique, la glucose-6-phosphatase, l'adénosine triphosphate et la phosphatase acide (Lotfy, 2006).

**Tableau 10** : Composition chimique de la propolis brute (Pietta et *al.*,2002).

Composition en ordre	Composition par groupes	Quantité
Résines et baumes	Flavonoïdes, acides phénoliques + esters	45-55%
Cire et acides gras	La cire d'abeille et des plantes	25-35%
Huiles essentielles volatiles	Anéthol et eugénol +++	10%
Pollen	Protéines (6 acides aminés libres >1%) Arginine et proline jusqu' 45% du totale	5%
Autre composés organiques et substances minérales diverses	Cétones, lactones, quinones, stéroïdes, acide benzoïque, vitamines A/B, sucres 14 traces de minéraux, silice et zinc sont les plus connus.	5%

La composition chimique de la propolis pure diffère complètement de celle de la propolis brute, c'est ce que nous montre le **Tableau 11** :

**Tableau 11** : Composition chimique de la propolis pure (Velikova et al., 2000).

<b>Composition</b>	
Flavonoïdes	Naringernin
Acides aliphatiques	9-Octadecanoic acide Hexadecanoic
Acides aromatiques	Ferulic acide 3,4-Dimethoxycinnamic acide 3-Hydroxy-4-methoxycinnamic acide 4-Pentenoic acide
Esters	Benzyl cinnamate Benzyl benzoate
Alcool, terpènes, quinone	Chrysophanol 4.5-Dimethoxy-2-phenol $\infty$ -Cardinol B-Eudesmol $\infty$ -Bisabolol 4-Vinylphenol 2-Methoxy-4-vinylphenol
Autres	2-Nonadecanone 2-Propen-1-one 4H-1-Benzopyran-4-one 1- Methyl-4-azailuorenone Nonadecane, Heneicosane Eicosane Docosane 2,5-Diethyl-3,6-dimelpyrazine Vanilin

### 2.3.1. Propolis Algérienne

La propolis Algérienne semble avoir comme source principale le peuplier (*Populus nigra*). Les travaux de Moudir, (2004) réalisés sur quatre propolis récoltées de Tlemcen, Guelma, Msila et Tizi-Ouzou suggèrent que cette espèce est une source principale et démontrent la présence de ses flavonoïdes (Moudir, 2004) :

- 5,7-dihydroxyflavanone (Pinocembrine).
- 3, 5,7-trihydroxyflavanone (Pinobankcine).
- 5,7-dihydroxyflavone (Chrysine).
- 3, 5,7-trihydroxyflavone (Galangine).
- Pentenyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl) acrylate (Pentenyl cafféate).
- Benzyl-3-(3, 4-dihydroxyphenyl) acrylate (Benzyl cafféate).

Une autre étude récente réalisée par Anna et ses collaborateurs, (2013) et portant sur la composition chimique de plusieurs propolis du nord d'Algérie a permis de déceler la présence de deux types principaux de propolis. Un premier type riche en flavonoïdes et en esters d'acide cafféique et un second type qui a comme constituants principaux des diterpènes de type labdane et clérodane, avec la présence d'un flavonol polyméthoxylé (Anna et *al.*, 2013).

Lahouel et son équipe, (2010) ont montré dans le **Tableau 12** les principaux composés chimiques de la propolis d'Algérie :

**Tableau 12:** Principaux composés chimiques de la propolis d'Algérie (Lahouel et *al.*,2010).

Composés	%
<b>Acides aliphatiques</b>	
Acide 9,2- octadécadiénoïque	1.89
Acide 2-propénoïque, 3-(4-hydroxyphényl)	0.77
Acide 4-(méthylamino) butyrique	0.92
<b>Acides aromatiques</b>	
Acide benzène acétique, alpha- (hydroxyméthyl)-, (+/-)	2.39
Acide p-hydroxycinnamique	5.02
Diméthylamide de l'acide 5-O-méthyl-d-gluconique	0.03
<b>Esters</b>	
Acide p-hydroxycinnamique, ester éthylique	0.91
Acide hexanoïque, ester 2-phénylique	0.62
Acide hexadécanoïque, 15-méthyl -, ester méthylique	0.90
Acide 6-octadécanoïque, ester méthylique	0.70
1,2- Acide benzenedicarboxylique, ester disoctylique	0.41
Acide 4-fluoro-1-méthyl-5-carboxylique, ester éthylique	0.07
2-chlorododécanoate de chlorométhyle	0.15

<b>Flavonoïdes</b>	
Chalcone de pinostrobin	0.67
Pinocembrine	0.33
Tectochrysin	1.00
<b>Sesquiterpènes</b>	
1,4-Methanoazulen-7(1H)-one, octahydro-4, 8, 8,9-tétraméthyle	1.00
<b>Alcools</b>	
6-phényl-n-hexanol	0.94
1,4- Benzènediol, 2,5-bis (1, 1,-diméthyléthyle)	0.83
1-octadécanol	2.52
Cyclohexanol, 2, 3, diméthyle	0.14
<b>Autres</b>	
cyclopropane, 1, 1,2-triméthyl-3-(2-méthyl-1-propényle)	2.05
Benzène, 3-cyclohexan-1-yle	1.28
3(2H)-Furanone, dihydro-2,2-diméthyl-5-phényle	1.20
Benzène, 1,1'-(1,2-cyclobutanediyl) bis-, cis	1.07
1H-1, 2,3-Triazole-1,5-diamine, 3-nitro	0.35
3-(4-Cyano-1, 2, 3,4-tétrahydronaphtyl) propanenitrile	2.68
Chathine	0.29
2-chloropropionamide	0.16
Cyclopentadécanone, 2-hydroxy	2.20
5-Iodohistidine	0.13
Acétamide, 2-cyano	0.13

Des recherches sont réalisées sur la propolis Algérienne ont montré que l'analyse chimique de la propolis de Jijel (Nord-est d'Algérie) a permis d'identifier et de quantifier les composés phénoliques, notamment la pinostrobin (38,91 %), la galangine (18,95 %), la Naringerin (14,27 %), la tectochrysin (25,09 %), la méthoxychrysin (1,14 %) et un composé de coumarine prénylé, la suberosine (1,65 %) (Lahouel et *al.*, 2010).

Les molécules bioactives de la propolis Algérienne sont les responsables de ses activités biologiques diverses. Selon Lahouel et *al.*,(2010), L'extrait de propolis collecté dans le nord-est de l'Algérie (Jijel) réduit les effets toxiques *in vivo* de la doxorubicine induits par les stress oxydatifs. Il restaure les fonctions rénales et réduit nettement l'effet toxique du médicament.

De plus, une étude de Segueni et ses collaborateurs, (2011) a montré que la propolis Algérienne modulerait l'expression, l'activation de la métalloprotéinase-3 matricielle (MMP-3), ce qui en fait un candidat attractif comme agent de contrôle de la cascade protéolytique impliquée dans plusieurs troubles pathologiques (polyarthrite rhumatoïde, et athérosclérose). L'acide chicorique a été identifié comme le principal composant bioactif de la propolis algérienne pour l'inhibition de la MMP-3 (Segueni et *al.*, 2011).

Benguedouar et *al.*, (2016) ont étudié la capacité d'un extrait éthanolique de propolis Algérienne (EEP) à contrôler la croissance tumorale du mélanome lorsqu'il est administré à des souris porteuses d'une tumeur mélanome B16F1. L'EEP administrée après l'apparition d'une tumeur a augmenté la survie des souris (+30 %) et réduit la croissance tumorale (-75%). Ils ont montré que l'EEP peut aider les patients atteints de mélanome lorsqu'elle est utilisée comme thérapie complémentaire au traitement classique pour lequel l'autophagie n'est pas contre-indiquée (Benguedouar et *al.*, 2016).

Brihoum et *al.*, (2018) ont montré que la propolis Algérienne diminuait la viabilité cellulaire en exerçant un effet cytotoxique sur la lignée cellulaire d'adénocarcinome pulmonaire humain A549. Les effets antiprolifératifs et cytotoxiques de l'EEP se sont produits de manière dose-dépendante (Brihoum et *al.*, 2018).

Rouibah et *al.*, (2018) ont montré que la propolis Algérienne sensibilise les cellules cancéreuses du pancréas à la Doxorubicine (DOX) en améliorant la rétention intracellulaire de la DOX en bloquant l'activité d'efflux de la pompe P-gp, en induisant l'arrêt du cycle cellulaire et en augmentant l'apoptose, constatant qu'elle améliore la synergie de l'effet anti tumoral de la propolis Algérienne et de la DOX dans la lignée cellulaire de cancer du pancréas. Par conséquent, la propolis Algérienne peut être un agent efficace dans un traitement combiné avec la doxorubicine pour une efficacité thérapeutique accrue contre le cancer du pancréas (Rouibah et *al.*, 2018).

#### **2.4. Propriétés pharmacologiques**

La propolis a été utilisée par l'homme sur le plan médical depuis des millénaires. Depuis une cinquantaine d'années, la littérature scientifique a rapporté et confirmé un bon nombre d'activités biologiques de la propolis. Malgré des différences de composition entre les propolis, un certain nombre de propriétés pharmacologiques sont consensus (Cardinault et *al.*, 2012).

### 2.4.1. Activité antioxydante

Il est bien établi que le métabolisme cellulaire génère des réactions espèces oxygénées (ROS), telles que le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), l'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), et le très réactif l'ion hydroxyle (HO<sup>-</sup>), ainsi que les espèces azotées réactives (RNS), en particulier l'oxyde nitrique (NO) (Metodiewa and Koska, 2000 ; Powers.,2011). Les ROS sont généralement détoxifiés par enzymes intracellulaires, telles que le glutathion, la superoxyde dismutase, et la catalase (Van Raamsdonk and Hekimi, 2010). Cependant, une production déséquilibrée et la dégradation des ROS et RNS peut entraîner une accumulation de ces espèces réactives, communément appelées oxydantes stress (Cooke et *al.*, 2003 ; Fialkow et *al.*,2007).

La capacité antioxydante de la propolis peut être liée à certains de ses effets biologiques, y compris la chimio prévention. Les flavonoïdes de la propolis sont de puissants antioxydants, capables de piéger les radicaux libres et ainsi protéger la membrane cellulaire contre la peroxydation lipidique (Kolankaya et *al.*,2002). De plus, ROS et RNS, ainsi que d'autres facteurs, sont impliqués dans le vieillissement et la mort dans des conditions telles que les maladies cardiovasculaires, arthrite, cancer, diabète, maladie de Parkinson et Maladie d'Alzheimer (Di Matteo et Esposito, 2003 ; Kishida et Klann ,2007 ; Lipton et *al.*, 2007 ; Butterfield et Dalle-Donne,2012 ; Keeney et *al.*,2013).

Divers composés de la propolis ont été décrits comme puissants inhibiteurs du stress oxydatif. Il est bien connu que la composition de la propolis est variable ; cependant, l'un de ses principaux composants, ester phénéthylque d'acide caféique (CAPE), bloque la production du ROS dans plusieurs systèmes (Hosnuter et *al.*, 2004). De plus, dans les cellules endothéliales aortiques bovines, la propolis a été signalée pour augmenter l'expression de NOS et inhiber la NADPH oxydase (NOX) (Silva et *al.*,2011). *In vivo*, la propolis peut augmenter la capacité antioxydante chez les animaux (Zhao et *al.*,2009) et les humains (Jasprica et *al.*,2007), conduisant à une diminution de la peroxydation lipidique, qui est fortement associée au risque de maladie cardiovasculaire ( Kart et *al.*, 2009 ; Tekin et *al.*, 2009).

Isla et *al.*, (2001) ont décrit l'effet protecteur de la propolis de l'argentine de différentes sources contre la modification de cuivre oxydative des lipides dans le sérum. Il ya Cinq types de la propolis de l'argentine inhibe l'oxydation des lipides lors de l'initiation et les phases de propagation. Les cinq types de propolis ont diminué le taux maximal et l'étendue de la production de diène, indiquant que les flavonoïdes peuvent piéger les radicaux libres, tels que

le superoxyde (Scheller et al., 1990 ; Heo et al., 2001), protégeant les lipides sériques de l'oxydation.

L'activité antioxydante des composants phénoliques de la propolis turque peut réduire les dommages à l'ADN induits par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, qui peuvent être liés à son activité chimio préventive. En plus, De plus, Propolis rouge de Cuba a montré des effets protecteurs sur des modèles de lésions hépatiques (Remirez et al., 1997).

L'étude de l'activité antioxydante des extraits éthanoliques de la propolis de différentes localités de l'Ouest algérien ont montré que la quantité des composés phénoliques, et par conséquent, l'activité anti-radicalaire évaluée par le test de DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) dépendent de la localisation géographique et la flore locale de chaque région d'étude (Debab et al., 2016).

#### 2.4.2. Activité antiangiogénique

La régulation de l'angiogenèse est absente ou aberrante dans de nombreuses maladies caractérisées par un développement continu des vaisseaux sanguins. Une angiogenèse inappropriée se produit dans plus de 80 maladies, en particulier dans de nombreux cancers et maladies inflammatoires telles que l'athérosclérose (Carmeliet, 2005; Ucuzian et al., 2010).

Selon Keshavarz et al., (2009), des extraits de propolis verte contenant de la C-Artépilline et du CAPE ont réduit significativement le nombre de nouveaux vaisseaux formés, l'expression des métalloprotéases matricielles (MMP) et la production de facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) par les cellules endothéliales (Ahn et al., 2010). Les différentes étapes de l'angiogenèse peuvent être affectées par la propolis et ses composants. La propolis brésilienne et son composant principal, l'Artépilline C, peuvent inhiber la prolifération des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC), ainsi que la formation des cellules endothéliales migratrices et du tube capillaire, de manière dose-dépendante. De plus, l'Artépilline C peut inhiber l'angiogenèse dans des modèles *in vivo* et *in vitro*, tandis que CAPE inhibe l'activité de MMP-2, MMP-9 et VEGF (Liao et al., 2003 ; Jin et al., 2005 ; Hwang et al., 2006 ; Ahn et al., 2010 ).

Daléprane et al., (2012) montré que la propolis rouge du Brésil inhibe l'hypoxie induite par la diméthylglycine ou l'expression de l'ARNm, des protéines favorisant l'angiogenèse et du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), de manière dépendante du temps. L'hypoxie est impliquée dans de nombreuses maladies inflammatoires. L'hypothèse selon laquelle l'hypoxie peut provoquer une

inflammation a été acceptée dans les études de la voie de signalisation de l'hypoxie (Eltzschig and Eckle, 2011). La propolis rouge du Brésil réduit l'accumulation de facteur alpha inductible par l'hypoxie (HIF1 $\alpha$ ) dans des conditions hypoxiques, ce qui à son tour atténue l'expression du gène VEGF.

### 2.4.3. Activité Anticancéreuse

Les propriétés Anticancéreuse de la propolis proviennent des mécanismes très variés, tels que la suppression de la prolifération des cellules cancéreuses, la diminution de la population de cellules cancéreuses, le blocage des voies des signalisations spécifiques aux oncogènes. La bonne biodisponibilité de la voie orale et le profil sûr de la propolis en font un adjuvant idéal pour les régimes anticancéreux (Chan et *al.*, 2013). Ils ont montré que la majeure partie de l'action antiproliférative de la propolis résulte d'une restauration du signal d'apoptose par l'induction des protéines proapoptotique p21 et p53 ou par l'inhibition des protéines antiapoptotiques Bcl-2 (*B-cell lymphoma-2*) et Bcl-x1 (*B-cell lymphoma-extra large*) (Popolo et *al.*, 2011).

D'autres études, comme celle de Szliszka et *al.*, (2012), mettent en évidence la sensibilisation de cellules TRAIL-résistantes par un traitement à l'extrait éthanolique de propolis verte brésilienne via une augmentation de l'expression de TRAIL-R2 et de l'activité du NF- $\kappa$ B. Le pourcentage de cellules ayant subi l'apoptose a augmenté de 65,8+/- 1,2%. Il semblerait que l'Artépilline C joue un rôle majeur dans la promotion de cette voie des TRAIL, ce qui en fait une substance susceptible de jouer un rôle dans l'amélioration de la chimiothérapie en administration conjointe, l'Artépilline C permettant en effet d'augmenter l'efficacité du traitement sans induire d'effets secondaires, car la voie des TRAIL est très spécifique.

Li et *al.*, (2007) lèvent un pan supplémentaire de l'action antiprolifératif de la propolis en étudiant son impact sur les cyclines. La propolis régule en effet les protéines d'expression des cyclines D1, B1 et de la cycline dépendante des kinases, la CDK. Elle régule également la protéine p21, un inhibiteur de la caséine kinase, ou CKI, dont la transcription est dépendante du gène p 52. Cette action sur la protéine p21 est d'une grande importance, car la p21 inhibe les complexes Cdk2-Cycline E, Cdk2-Cycline A et Cdk1-Cycline B en s'associant avec la cycline, ce qui bloque l'accès à l'ATP, ou en diminuant le taux de CAK.

L'un des composés les plus actifs de la propolis dans le traitement du cancer est le CAPE. Park et *al.*, (2013) mettent en lumière l'activité remarquable du CAPE sur un type de



phospholipase. Leurs travaux prouvent que ce composé supprime l'expression de la phospholipase D 1 au niveau de la transcription via l'inhibition des promoteurs liés au NFκB. L'augmentation de l'expression de la phospholipase D (PLD) est liée fonctionnellement avec les signaux oncogènes et la genèse des tumeurs. Le CAPE a aussi pour activité de se lier à un résidu Cys837 de la PLD 1 et d'inhiber l'activité enzymatique de cette phospholipase. Ils ont noté que cette activité ne se manifeste pas chez les analogues du CAPE. Finalement, Ils ont conclu que l'activité du CAPE sur la phospholipase D1 peut contribuer à un effet antinéoplasique.

Il a été rapporté que la propolis présente une puissante activité anticancéreuse/chimioprotectrice dans des nombreux modèles (lignées cellulaires, animaux) du cancer de la tête et du cou, du poumon, du foie, du cerveau, du pancréas, du rein, de la prostate, de la peau, du sein, de l'oesophage, de l'estomac, du côlon et de la vessie par la modulation de diverses molécules de signalisation. Celles-ci incluent les COX, LOX, iNOS, PI3K, Akt, NF-κB, p53, p21, MAPK, MMP (*Matrix Metalloproteinases*), caspases, Bax, Bcl-2, TRAIL (*TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) et le Nrf2 (Oršolić, 2010; Sawicka et al., 2012; Chiu et al., 2017; Zabaïou et al., 2017).

La propolis algérienne collectée dans la wilaya de Jijel (Nord-Est d'Algérie) inhibe la prolifération des cellules LNCaP du cancer de la prostate en induisant l'apoptose et en bloquant le cycle cellulaire en phase G0/G1 et surtout grâce à son effet anti-androgène en agissant comme antagoniste potentiel du récepteur AR (Zabaïou et al., 2019).

# Chapitre 03

Mécanismes essentiels liés à l'effet  
de la propolis sur le cancer du sein

### 3.1. Étude *in vitro*

#### 3.1.1. Effet de la propolis sur l'apoptose

L'induction de l'apoptose est l'un des mécanismes proposés pour expliquer les effets thérapeutiques de la propolis (Rouibah et *al.*, 2018). Pour étudier le mécanisme possible de la mort cellulaire due au traitement par la propolis, plusieurs études ont été menées. Les recherches *in vitro* ont précédemment démontré les effets cytotoxiques des extraits de la propolis ainsi que ses composés spécifiques sur des lignées cellulaires du cancer du sein (Jung et *al.*, 2010).

L'apoptose est l'une des défenses les plus puissantes contre le cancer car son processus d'éliminer les cellules mutées potentiellement délétères. L'apoptose joue notamment un rôle déterminant dans l'embryogenèse, dans certains changements morphologiques, dans l'homéostasie cellulaire, dans le fonctionnement et l'homéostasie du système immunitaire (par exemple, la reconnaissance du soi par les lymphocytes), dans la réparation des tissus et dans la régression des tumeurs (Martin, 2006).

L'apoptose est principalement exécuté par une famille de protéases connues sous le nom de caspases (Li et *al.*, 2008). Les caspases sont au cœur du mécanisme de l'apoptose du début à la fin. Premièrement les initiateurs (caspase-2, -8, -9 et -10, principalement responsable du début de la voie d'apoptose) et enfin les exécuteurs (caspase-3, -6 et -7, responsable du clivage définitif des composants cellulaires) de la mort cellulaire (Thomberry et *al.*, 1998).

La voie intrinsèque est associée à des changements de perméabilité des membranes mitochondriales internes et externes. Ainsi, l'activation des Caspases se produit comme conséquence de la perméabilisation mitochondriale (Green, 2000 ; Martinou et Green, 2001). Cette perméabilisation est contrôlée par des protéines de la famille Bcl-2 qui peuvent être proapoptotiques comme Bax (Bcl-2 associated X protein) ou Bak (Bcl-2 homologous antagonist/killer) ou antiapoptotiques comme Bcl-2 ou Bcl-xl (longer alternatively spliced form of Bcl-x) (Adams et Cory, 1998).

Dans une étude récente, Misir et *al.*, (2019) ont examiné les effets de la propolis turque sur les niveaux de miARN des cellules cancéreuses du sein (MCF-7), sa relation avec la prolifération cellulaire et l'apoptose. Ils ont trouvé que l'extrait éthanoïque de la propolis (EEP) réduisait la viabilité cellulaire de manière dose-dépendante (25-100 mg/ml) en utilisant le test de MTT. Le résultat obtenu était

similaire à ceux obtenus avec la propolis d'autres régions, l'IC50 était de 61 mg/ml. L'EEP présentait une toxicité sélective contre les cellules MCF-7 par rapport aux cellules fibroblastiques normales. Il augmentait la mort cellulaire apoptotique en augmentant les niveaux des protéines proapoptotiques (Bax, P21, p53-Ser46 et p53-Ser15). Ces données soutiennent l'idée que la propolis pourrait être considérée comme un agent naturel potentiel pour des nouveaux médicaments anticancéreux dans le futur.

De plus Chang et *al.*, (2017) ont étudié l'effet des différentes concentrations de l'extrait éthanolique de la propolis de chine (EECP) et du CAPE sur la lignée cellulaire MDA-MB-231 stimulée par le LPS. Ils ont trouvé que le traitement par différentes concentrations d'EECP (25, 50 et 100 µg/mL) et du CAPE (25 µg/mL) a inhibé significativement la prolifération des cellules MDA-MB-231. De plus, l'EECP et CAPE ont activé la caspase 3 et la PARP pour induire l'apoptose cellulaire. Les molécules de la voie de signalisation TLR telles que TLR4, MyD88, IRAK4, TRIF et NF-κB, p65 étaient tous en baisse après traitement des cellules MDA-MB-231 stimulées par le LPS avec l'EECP et le CAPE. Ils ont déduit que l'EECP et son principal constituant CAPE inhibent la prolifération des cellules dans un microenvironnement inflammatoire en activant l'apoptose, et en inhibant la voie de signalisation TLR4. L'EECP et le CAPE pourraient offrir des perspectives prometteuses dans le traitement des tumeurs induites par l'inflammation.

Aussi, Vatansever et *al.*, (2010) ont étudié l'effet proapoptotique des extraits de propolis (PE) sur la voie des caspases dans les cellules MCF-7 *in vitro*. Sept différents extraits de la propolis, numérotés PE1–7, ont été collectés et testés. Des extraits individuels à 0.5, 0.25, 0.125 et 0,063 mg/ml ont été incubés avec des cellules MCF-7 en culture pendant 2 jours. La cytotoxicité a été mesurée colorimétriquement par le test MTT et l'apoptose a été déterminée par la méthode TUNEL (terminal deoxynucleotidyltransferase-biotin nickend-labelling). L'activité de la caspase a été étudiée par immunocytochimie à l'aide des anticorps dirigés contre la caspase6, la caspase 8 et la caspase 9. Les résultats ont montré que les extraits PE5 et 6 à 0,125 mg/ml de dilution induisaient l'apoptose en association avec un nombre accru de cellules positives TUNEL. Ils ont marqué également une activation de tous les caspases après traitement avec toutes les concentrations notamment pour la caspase 6. Le marquage à la caspase 6 était particulièrement fort dans les PE5 et PE6. En conclusion, L'apoptose induite par la propolis peut être via l'activation de la caspase-8,-9, et la caspase-6, conduisant à la fragmentation de l'ADN, et enfin l'induction de la mort cellulaire programmée. Les extraits de

propolis ont présenté une inhibition dose-dépendante de la croissance cellulaire et une induction de l'apoptose de manière dose-dépendante. De plus, Ces derniers extraits induisent plus des effets cytotoxiques que les autres types d'extraits aux mêmes concentrations.

Soltaninejad et son équipe., (2020) ont étudié l'effet de l'extrait éthanolique de la propolis de Sirch (EESP) sur trois lignées cellulaires de cancer du sein : MDA-MB-231, MCF-7, SKBR-3. Ils ont trouvé que la cytotoxicité la plus élevée a été observée sur les cellules MDA-MB-231 après 48 h de traitement. Le test BrdU a montré qu'un traitement avec 200  $\mu\text{g/mL}$  d'EESP pendant 48 h, réduisait la prolifération des cellules MDA-MB-231 à 75% et celle des cellules MCF-7 et SKBR-3 à 70% et 60% respectivement. Les effets cytotoxiques de l'EESP se sont avérés principalement dus à l'induction de l'apoptose à un stade précoce sur les cellules SKBR-3 et à l'apoptose à un stade précoce et tardif sur les cellules MCF-7 et MDA-MB-231. Ils ont conclu que l'EESP est un mélange anticancéreux naturel capable de réduire la prolifération et d'induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein.

Frión-Herrera et ses collègues., (2019) ont montré que le traitement des cellules cancéreuses du sein, MDA-MB-231, par la propolis et ses composés actifs (cardanol) a déclenché l'apoptose (cytotoxicité) par modulation de la voie de signalisation de PI3K/Akt, p38 MAPK et ERK1/2. Ils ont indiqué que la nécrose était le principal mécanisme induit par l'extrait de la propolis dans les cellules MDA-MB-231. Bien que l'activité cytotoxique de l'EEP soit inférieure à celle de l'agent chimio thérapeutique conventionnel, la doxorubicine, la valeur IC<sub>50</sub> d'EEP est assez prometteuse à le développer comme agent de chimioprévention hautement efficace. Les cellules MCF-7 ont une faible sensibilité à la doxorubicine avec une IC<sub>50</sub> de 148 nM. La résistance des cellules MCF-7 à la doxorubicine est due à l'augmentation de l'expression de la Pgp qui pompe la doxorubicine hors les cellules (Patel et Tannock, 2009).

En outre, Rzepecka-Stojko et *al.*, (2015) ont évalué l'activité cytotoxique de l'EEP *in vitro* et son dérivé ester phénéthylique d'acide caféique (CAPE) sur deux lignées cellulaires du cancer du sein triple négatif (TNBC) : MDA-MB-231 et Hs578T, par la mise en œuvre des dosages MTT et lactate déshydrogénase (LDH). Les modifications des cellules du carcinome du sein ont été observées après l'exposition à l'EEP et au CAPE. L'IC<sub>50</sub> de l'EEP était de 48,35  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  pour les cellules MDA-MB-23 et de 33,68  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  pour les cellules Hs578T alors que pour le CAPE l'IC<sub>50</sub> était de 14,08  $\mu\text{M}$  et de 8,01  $\mu\text{M}$  pour le MDA-MB-231 et

Hs578T respectivement. Ils ont rapporté que la propolis et le CAPE ont inhibé la croissance des lignées MDA-MB-231 et Hs578T de manière dose et temps dépendante.

Dans une étude récente, Yilmaz et *al.*, (2020) ont testé les activités anticancéreuses potentielles des extraits de propolis, de curcumine et du cisplatine sur la lignée cellulaire du cancer du sein (MCF-7). Des traitements individuels et combinatoires de la propolis et de curcumine ont été réalisés. Le test de viabilité cellulaire MTT a été utilisé pour déterminer les activités antiprolifératives des extraits, et la méthode de la cytométrie en flux à double coloration Annexine V/PI a été utilisée pour déterminer l'induction de l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein. L'étude a indiqué que la réduction la plus significative de la viabilité des cellules MCF-7 s'est avérée être de 100 g/ml pour le cisplatine, 5 g/ml pour la curcumine et 160 g/ml pour la propolis. Les rapports des cellules apoptotiques se sont également avérés cohérents avec les résultats du MTT. La viabilité cellulaire la plus élevée a été trouvée à 1,56g/ml de cisplatine, 0,16 g/ml de curcumine et 40g/ml de propolis. La proportion la plus élevée des cellules apoptotiques dans l'étude combinatoire s'est avérée être en présence de cisplatine-propolis. En conclusion, Ils ont montré que les traitements combinatoires cisplatine-propolis ont des activités anticancéreuses significatives sur les cellules cancéreuses du sein MCF-7 *in vitro*. Les études impliquant des produits naturels pourraient être un nouvel espoir pour la médecine complémentaire et alternative en ouvrant la voie à des études cliniques.

Diva et *al.*, (2019) ont exploré l'effet de la propolis de l'abeille indonésienne *Tetragonulabiroi* sur les lignées cellulaires cancéreuses humaines HeLa et MCF-7. L'extrait éthanolique de la propolis a été obtenu à partir de la propolis brute. Le pourcentage d'inhibition des flavonoïdes et polyphénols le plus élevé était de 92,42 % pour le MCF-7 et de 86,81 % pour les cellules HeLa, tandis que la propolis lisse inhibe la croissance du MCF-7 de 87,60 % et inhibe la croissance des cellules HeLa de 77,27 %.

Encore, Uçar et *al.*, (2019) ont étudié l'effet de l'extrait de milieu d'aigle modifié de Dulbecco (DMEM) de la propolis sur la prolifération, la cytotoxicité et la motilité latérale dans les cellules MDA-MB-231. Ils ont trouvé que le nombre de cellules MDA-MB-231 a été diminué par les extraits à toutes les concentrations pendant 72h. L'activité antiproliférative la plus élevée de l'extrait a été démontrée à 10 mg/ml pendant 24 à 72 h. De plus, 5 et 0,31 mg/ml de l'extrait de la propolis ont montré une activité antiproliférative significative à 72 h d'incubation. L'extrait a montré un effet cytotoxique sur les cellules MDA-MB-231 à 10

mg/ml. Ils ont conclu que l'extrait DMEM de la propolis exerce un effet antiprolifératif et des effets cytotoxiques sur les cellules MDA-MB-231 à différentes concentrations. Ainsi, L'extrait DMEM de la propolis peut être un extrait d'apithérapie alternative pour la recherche dans le cancer.

La propolis est un produit naturopathique des abeilles et le CAPE est un composant médicinal majeur de la propolis. Le CAPE, d'une manière dose dépendante, inhibe le MCF-7 (récepteur hormonal positif, HR+) et le MDA-MB-231 (TNBC), à la fois *in vitro* et *in vivo* sans grand effet sur les cellules mammaires normales et fortement influencé sur l'expression des gènes et des protéines d'apoptose et réduit l'expression des facteurs de croissance et de transcription, y compris NF- $\kappa$ B. Notamment, le CAPE même à la baisse le gène *mdr-1*, considéré comme un responsable de la résistance des cellules cancéreuses aux agents chimiothérapeutiques. Ils ont conclu que le CAPE inhibe la croissance des cellules cancéreuses MDA-MB-231 et MCF-7 de sein humain via ses effets apoptotiques et la modulation de NF $\kappa$ B (Wu et al., 2011).

Dans une autre étude récente, Kamiya et al., (2012) ont étudié l'effet de l'EEP de la propolis rouge du Brésil (BRP) et le CAPE sur l'apoptose via la voie du réticulum endoplasmique des cellules MCF-7 et les cellules fibroblastiques. La propolis rouge du Brésil a considérablement réduit la viabilité des cellules MCF-7 grâce à l'induction d'un dysfonctionnement mitochondrial, l'activité de la caspase-3 et la fragmentation de l'ADN, mais n'a pas affecté celles des fibroblastes. De plus, le traitement avec BRP a induit de manière significative l'expression de CHOP (*enhancer-binding protein homologous Protein*) dans les cellules MCF-7 par rapport aux fibroblastes. Dans l'ensemble, Ils ont révélé que l'extrait éthanolique de BRP induit l'apoptose des cellules MCF-7 par la signalisation liée au stress du RE.

En outre, Kabała-Dzik et al., (2018) ont étudié les effets des flavonoïdes de la propolis : apigénine (API), génistéine (GEN), hespéridine (HES), naringine (NAR) et quercétine (QUE) sur la prolifération, l'apoptose de deux lignées cancéreuses humaines différentes : MDA-MB-231, œstrogène-négatif, et les cellules MCF-7, carcinome mammaire à récepteur œstrogène-positif. Ils ont mesuré la viabilité cellulaire par le test de MTT, tandis que le pourcentage de cellules apoptotiques a été déterminé par la cytométrie en flux.

Les résultats ont montré un effet dose-dépendant élevé dans les tests de viabilité cellulaire. Les valeurs de l'IC50 étaient les suivantes (MCF-7/MDA-MB-231, pendant 48 h,

en  $\mu\text{M}$ ) : 9,39/50,83 pour le HES, 25,19/88,17 pour l'API, 40,26/333,51 pour la NAR, 49,49/47,50 pour le GEN et 95,12/ 130.10 pour le QUÉ. L'apoptose induite par les flavonoïdes était dépendante de la dose et du temps, pour les deux lignées cellulaires cancéreuses, bien que les flavonoïdes ont été plus actifs sur les cellules MCF-7. En conclusion, leur étude comparative *in vitro* a évalué les effets de flavonoïdes de la propolis sur MDA-MB-231 et MCF-7. En particulier, une corrélation a été démontrée entre les flavonoïdes et leurs propriétés anticancéreuses. En effet, les flavonoïdes induisent une cytotoxicité dose-dépendante ainsi qu'une apoptose dans les cellules cancéreuses.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet proapoptotique de la propolis sur les cellules cancéreuses. En effet, Czyzewska et al., (2016), dans une étude sur la propolis de la Pologne, ont rapporté que l'EEP induit l'apoptose des cellules squameuses de la langue par activation des Caspases 3, 8, et 9, acteurs de la voie intrinsèque et extrinsèque de l'apoptose. Ils ont aussi suggéré que cet effet antitumorale est essentiellement lié à une activité synergique entre ses composés bioactifs (Czyzewska et al., 2016).

La régulation de l'apoptose via la propolis et ses composés sont démontrée dans la **figure 13**.

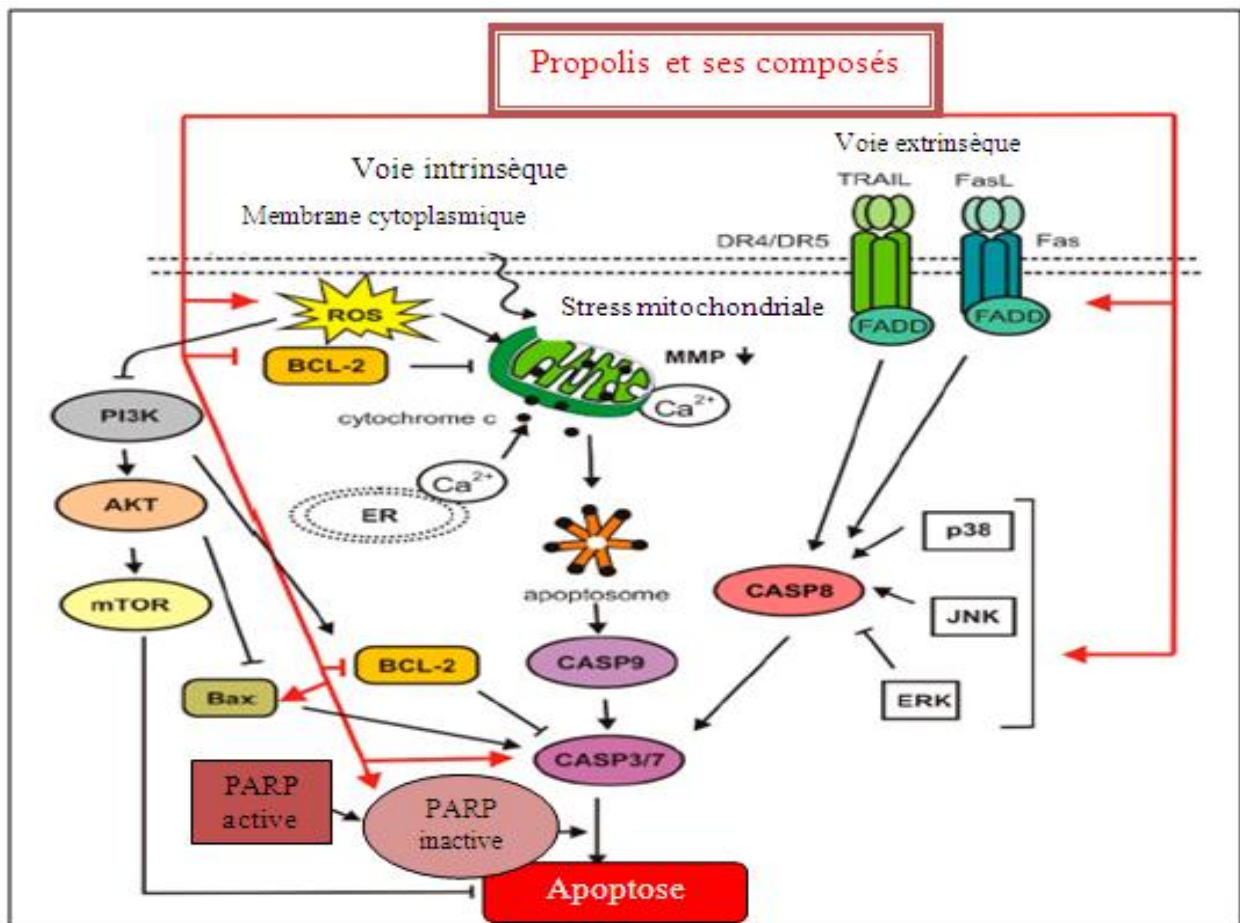


Figure 13: Régulation de l'apoptose via la propolis et ses composés (Forma et al., 2021).



### 3.1.2. Influence de la propolis sur le cycle cellulaire

La division cellulaire est un processus fondamental par lequel une cellule mère donne deux cellules-filles identiques entre elles et à la cellule dont elles dérivent. Le cycle cellulaire est essentiellement constitué de deux phases, l'interphase, au cours de laquelle les chromosomes sont répliqués, et la mitose, au cours de laquelle les chromosomes se répartissent entre les deux cellules filles. En réalité, à côté de ce cycle de division chromosomique, existent un cycle cytoplasmique, un cycle centrosomique, un cycle de l'appareil de Golgi. Tous ces événements sont interdépendants et parfaitement couplés (Meijer, 2000 ; Malumbres, 2001 ; Meijer, 2003).

Lorsqu'elles ne se divisent pas les cellules sont dites en quiescence ou aussi en phase G0. Sous l'effet de signaux mitogènes, elles entament un cycle de division. Le cycle cellulaire est classiquement divisé en quatre phases, G1, S, G2, M. Au cours de la phase G1, les cellules passent par le point de restriction, une sorte de point de non-retour à partir duquel le cycle est irréversiblement engagé et l'entrée en division ne dépend plus de la présence des facteurs mitogènes (Pommier, 2003 ; Stewart, 2003). L'une des découvertes majeures dans le domaine du cycle cellulaire a été l'identification d'une famille de protéines kinases, les cyclines kinases -dépendantes « Cyclin dependent kinases CDKs ». Ces protéines kinases jouent en effet un rôle essentiel dans le déclenchement, le contrôle et la succession harmonieuse des différentes phases du cycle (Wanzel, 2003).

L'acide caféique (CA) et son ester (CAPE), composés phénoliques organiques, sont connus pour être les composants les plus hautement bioactifs des extraits de la propolis (Murtaza *et al.*, 2015 ; Xuan *et al.*, 2016). Dans l'étude de Wu et ses collègues., (2011), ils ont étudié l'effet du CAPE sur le cycle cellulaire des cellules du cancer du sein. Ils ont traité les cellules MDA-231 et MCF-7 avec différentes concentrations du CAPE pendant 48 h et la progression du cycle cellulaire a été déterminée par la cytométrie en flux.

L'analyse montre que le CAPE induit un arrêt du cycle cellulaire en phase S mise en évidence par l'accumulation des cellules MCF-7 et MDA-MB-231 en cette phase. Le nombre de cellules passent de 34.5 % et 18.7 % dans les cellules contrôles à 53.7 % et 68.6 % dans les cellules MCF-7 et MDA-MB-321 traitées par 20  $\mu$ M de CAPE respectivement, avec une diminution du nombre des cellules dans la phase G0/G1 du cycle cellulaire et élimination complète de la phase G2/ M. Ces résultats sont confirmés par l'augmentation de l'expression

des protéines p21 et p27 et la régulation négative des gènes de Rb, TP53, cyclines G1, D1, E1 et CDK2, où l'effet combiné de ces facteurs régulateurs produit un arrêt du cycle cellulaire.

Dans une étude menée par Esteva et *al.*, (2001), le CAPE a prouvé son effet anticancéreux en induisant une inhibition de la prolifération des cellules MDA-MB-231 par accumulation des cellules dans la phase S suite à une induction de l'expression des protéines p21 et p27, inhibition de l'expression des cyclines, et induction de l'apoptose par inhibition de l'expression des protéines antiapoptotiques.

Dans le même sens, Kabała-Dzik et *al.*, (2017) ont montré par des études sur l'acide caféique (CA) et le CAPE le mécanisme d'action sur le cycle cellulaire. Ces composés possèdent une puissante activité chimiopréventive. Cette étude montre une comparaison du CA et du CAPE sur les cellules MDA-MB-231. Les cellules MDA-MB-231 ont été traitées par le CA et le CAPE avec des doses allant de 10 à 100  $\mu\text{M}$ , pour des périodes de traitement de 24 h et 48 h. Les résultats ont montré que le CAPE à 100  $\mu\text{M}$  induit un arrêt du cycle cellulaire en phase S et G2/M de manière dose dépendante pendant 48 h, alors que le CA à 50 et 100  $\mu\text{M}$  induit une diminution dose-dépendante des cellules dans la phase G0/G1 pour la même durée du traitement. L'étude montre que le CAPE est clairement plus efficace sur la progression du cycle cellulaire par rapport au CA.

En plus, Kabała-Dzik et *al.*, (2018) ont étudié les effets des flavonoïdes de la propolis : Apigénine (API), Génistéine (Gen), Hesperitin (HES), Naringine (Nar) et Quercétine (Que) sur le cycle cellulaire de deux types de lignées cellulaires, MDA-MB-231, et MCF-7. Dans les cellules MDA-MB-231, après 24 h d'incubation, un arrêt du cycle cellulaire induit par l'API à 50  $\mu\text{M}$  dans la phase G2 / M a été constaté, atteignant des valeurs de 28,00 % pour la phase S et 14,57 % pour la phase G2 / M alors qu' à 100  $\mu\text{M}$  d'API, le nombre des cellules dans la phase S a diminué à 17,30%, tandis que celui dans la phase G2 / M a augmenté à 22,50 %. Cependant, le nombre des cellules dans la phase G0 / G1 a montré un léger changement pour 50  $\mu\text{M}$  de Que. Elle a diminué le nombre de cellules dans la phase S à 24,17%, tandis que celui dans la phase G2 / M a augmenté à 17,43%. A 100  $\mu\text{M}$  de quercétine, le cycle cellulaire a été légèrement affecté.

Pour 100  $\mu\text{M}$  de HES seule, la répartition des cellules dans le cycle cellulaire à été changée de manière significative. Le pourcentage des cellules dans la phase G0/G1 a diminué de 34,40 % tout en augmentant celui dans la phase S et la phase G2 / M de 39,67% et 25,77%

respectivement. Le traitement avec 50  $\mu$ M de NAR et 50  $\mu$ M de Gen ont résulté toutefois en légères modifications du cycle cellulaire.

Soltaninejad et ses collègues., (2020) ont étudié l'effet sur le cycle cellulaire de l'extrait éthanolique de la propolis de Sirch (EESP) sur trois lignées cellulaires du cancer du sein : MDA-MB-231, MCF-7, SKBR-3. L'analyse du cycle cellulaire par la cytométrie en flux a montré que le traitement par l'EESP à 200  $\mu$ g/mL pendant 48h, induisait un arrêt du cycle cellulaire dans la phase G0/G1 pour les cellules MCF-7 et SKBR-3 et un arrêt dans la phase G2/M et S chez les cellules MDA-MB-231.

Après traitement, les pourcentages des cellules MCF-7, SKBR-3 et MDA-MB-231 dans la phase G0/G1 étaient de 90,48%, 63,960 % et 79,085 % respectivement par rapport à 74,05 %, 63,40 % et 79,53 % chez les cellules contrôles. Parallèlement, le nombre des cellules MCF-7 et MDA-MB-231 dans la phase S a été significativement réduit (18,9 % et 18,19 % par rapport à 21,9 % et 23,6 % dans les cellules contrôles. Dans l'autre côté, un arrêt du cycle cellulaire dans la phase G2/M a été constaté dans les cellules MDA-MB-231 et SKBR-3, le nombre des cellules augmente de 7,3 % et 3,5 % dans les cellules témoins à 12,18 %, 11,5% dans les cellules traitées.

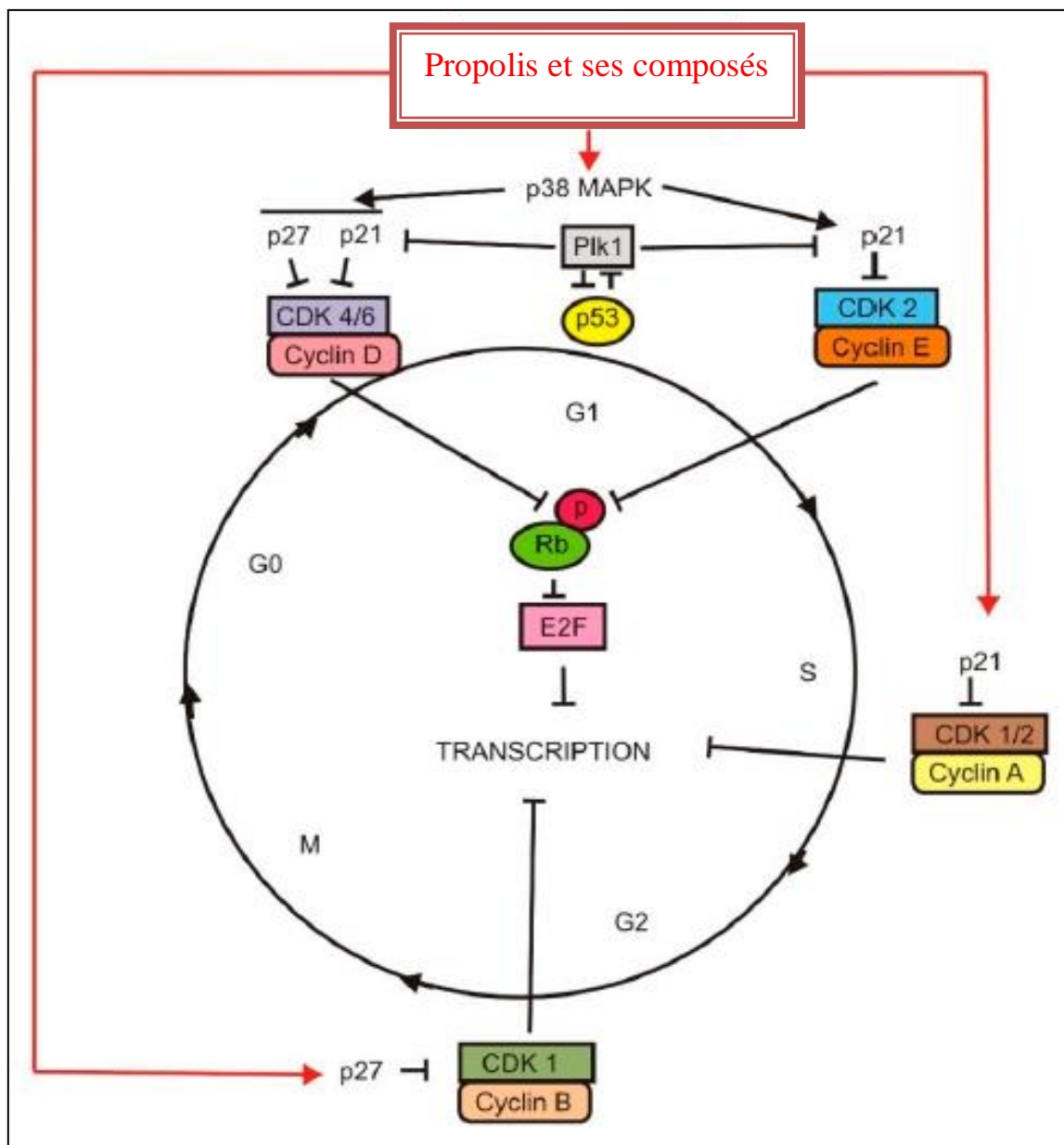
Dans l'étude réalisée par Misir et *al.*, (2019), ils ont étudié les effets de la propolis turque sur les niveaux de microRNAs (miRNAs) des cellules cancéreuses du sein (MCF-7) et sa relation avec le cycle cellulaire. Ils ont trouvé que le traitement par l'extrait éthanolique de la propolis turque induit un arrêt du cycle cellulaire des cellules MCF-7 en phase G0/G1 de manière dose-dépendante et réduit le nombre de cellules entrant dans la phase de synthèse. L'EEP induit également l'apoptose via l'augmentation des taux des protéines proapoptotiques (p21, p53). Ils ont aussi constaté une altération de l'expression des taux des miRNA des suppresseurs de la tumeur.

De même, Frión-Herrera et ses collègues., (2019) ont montré que le traitement des cellules cancéreuses du sein, MDA-MB-231, par la propolis et ses ingrédients actifs induit l'arrêt du cycle cellulaire dans les phases G0/G1 et G2/M en régulant positivement l'expression de p21 et p27.

En effet, les études dans ce sens sont nombreuses. Popolo et *al.*, (2009) ont montré que la propolis de Cuba présente une activité antiproliférative et bloque le cycle cellulaire dans la phase G1 dans les cellules MCF-7 de manière dose dépendante. Aussi Noureddine et *al.*,

(2017) ont constaté que la propolis Libanaise possède un fort pouvoir anticancéreux par arrêt du cycle cellulaire dans la phase subG0 après traitement de 24h des cellules MDA-MB-231. Encore, la propolis rouge de Brésil a été montré comme possédant un effet sur l'apoptose des cellules MCF-7 et MDA-MB-231 et un effet sur le cycle cellulaires de cellules MCF-7 en accumulant les cellules dans la phase subG0 (Kamiya *et al.*, 2012).

L'influence de la propolis et ces composés sur le cycle cellulaire sont démontrés dans la **figure 14**.



**Figure 14** : Influence de la propolis et ces composés sur le cycle cellulaire (Forma *et al.*, 2021).

### 3.1.3. Effet de la propolis sur l'angiogénèse

L'angiogénèse est le processus physiologique impliqué dans la formation des vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants ou de pro géniteurs endothéliaux dérivés de la moelle osseuse (Salinas-Vera et *al.*, 2018). Bien qu'elle survienne principalement dans le développement embryonnaire et fœtal, elle peut également survenir chez l'adulte, dans le cadre d'adaptations physiologiques, tels que la cicatrisation des plaies, la croissance musculaire, la régénération des muqueuses des organes, le cycle menstruel à travers la croissance de l'endomètre et la croissance du placenta (Mirabelli et *al.*, 2019).

L'angiogénèse tumorale fait référence à la capacité d'une tumeur à stimuler la formation des nouveaux vaisseaux sanguins pour soutenir l'expansion tumorale, l'invasion locale et la dissémination (Feng et *al.*, 2010). Elle est aujourd'hui un axe majeur de recherche (Clark et Vignjevic, 2015). Un certain nombre de mécanismes de base de l'angiogénèse et plusieurs cibles d'intervention thérapeutique ont été identifiés. Les principaux acteurs de la formation des vaisseaux sanguins, tels que le FGF, le VEGF ont été caractérisés (Bikfalvi et Bicknell, 2002).

La littérature récente a démontré que la propolis a une activité antiangiogénique à la fois *in vivo* et *in vitro*. De nombreux articles ont déjà signalé ses mécanismes possibles dans la suppression de l'angiogénèse et de l'angiogénèse tumorale. L'une des voies consiste à induire l'apoptose des cellules vasculaires et à réguler le niveau de certains marqueurs liés à l'apoptose tels que p53, ROS et caspase-3 (Xuan et *al.*, 2011 ; Kunimasa et *al.*, 2011). Un mécanisme supplémentaire proposé est la suppression de l'expression du gène VEGF, qui est l'un des principaux régulateurs de l'angiogénèse, comme rapporté par Daleprane et Abdallah (2013), et Izuta et *al.*, (2009).

La propolis et plus spécialement l'artepelline C (propolis verte) et le CAPE (propolis de peupliers) réduisent l'angiogénèse *in vitro* et *in vivo* via une limitation de la néovascularisation, une inhibition de la prolifération et de la migration cellulaires, et ce, de manière dose-dépendante (Iqbal et *al.*, 2019). Il semble que ces effets passent par une modulation de l'expression de certains facteurs tels que VEGF, TNF ou TGF (Frión-Herrera et *al.*, 2020).

D'autres études ont récemment montré que la propolis inhibe l'adhésion cellulaire, la migration (Panche et *al.*, 2016 ; Yarana et *al.*, 2017) et module l'angiogénèse en agissant sur

le VEGF, le FGFb ou la voie de signalisation du facteur HIF-1 $\alpha$  (Cerezo *et al.*, 2015 ; Park *et al.*, 2015 ; Shanmugam *et al.*, 2017), et sur l'activité des MMP (Sarkar *et al.*, 2016).

Dans une étude de Wu *et al.*, (2011), Ils ont étudié l'effet antiangiogénique du CAPE sur des modèles précliniques du cancer du sein. Ils ont testé le CAPE sur un modèle différent utilisant des cellules BCE (endothéliales capillaires bovines) traitées avec une faible dose de CAPE (1,5- $\mu$ M) a augmenté la formation de tubes, qui est une mesure de la capacité de développer des vaisseaux sanguins. En revanche, 1,5 M du CAPE a inhibé leur formation sous normoxie et, dans une plus large mesure, sous conditions hypoxiques. De tels résultats indiquent que le CAPE peut prévenir efficacement la formation de vaisseaux sanguins, même les cellules MDA-231 sont connues pour sécréter un facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) nécessaire à la croissance des cellules endothéliales et important dans la formation des vaisseaux sanguins tumoraux (les cellules MCF-7 sécrètent très peu de VEGF). Le CAPE, de 0 à 40 M, inhibe la sécrétion de VEGF par les cellules MDA-231 de manière dose-dépendante de 0 à 40 M du CAPE, avec un pourcentage supérieur à 90 % de suppression à la dose la plus élevée. En conclusion, ces résultats suggèrent fortement que le CAPE inhibe la croissance des cellules MDA-MB-231 et généralement cancer du sein humain MCF-7 via ses effets angiogéniques.

Dans une étude récente, Yang *et al.*, (2013) ont utilisé des lignées cellulaires métastatiques de cancer du sein triple négatif (TNBC pour évaluer l'activité anti métastatique de la chryisine. Les résultats ont montré que la chryisine (5, 10 et 20 M) supprimait significativement la migration et l'invasion des cellules TNBC de manière dose-dépendante.

La matrice d'anticorps de métalloprotéinase matricielle humaine (MMP) a démontré que la MMP-10 induisait une baisse par la chryisine. De plus, Ils ont montré que la chryisine induisait une expression accrue de l'E-cadhérine et une diminution de l'expression de la vimentine de l'escargot et de la limace dans les cellules TNBC, suggérant que la chryisine avait un effet d'inversion sur la transition de l'épithélium mésenchymateuse. De Plus, Il a été démontré que l'inhibition de la voie du signal Akt pourrait jouer un rôle central dans l'activité anti métastatique induite par la chryisine en régulant la MMP-10 et la transition épithéliale-mésenchymateuse. En conclusion, cette étude indique que la chryisine exerce des activités anti métastatiques dans les cellules TNBC, ce qui suggère que la chryisine pourrait être un potentiel thérapeutique pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique (Yang *et al.*, 2013).

### 3.1.4. Effet par mécanismes génétiques

Le cancer du sein est une maladie agressive fréquemment associée à une résistance à la chimiothérapie. Les preuves soutiennent que les petites molécules montrant l'ADN méthyltransférase l'activité inhibitrice (DNMTi) sont importantes pour sensibiliser les cellules cancéreuses aux agents cytotoxiques, en partie, en inverser les changements épi-génétiques acquis associés à la résistance à la thérapie (Assumpção et al., 2020).

Assumpção et al., (2020) ont évalué si les composés chimiques dérivés de la propolis pourraient agir comme des médicaments épi génétiques (épi-drogues). Ils ont sélectionné trois acides phénoliques (caféique, dihydrocinnamique et p-coumarique) couramment détecté dans la propolis et l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) du thé vert, qui est un agent de déméthylation de l'ADN, pour une analyse plus approfondie. Le traitement par l'acide p-coumarique et l'EGCG a considérablement réduit la viabilité cellulaire de quatre lignées cellulaires du cancer du sein triple négatif (BT-20, BT-549, MDA-MB-231 et MDA-MB-436).

Les prédictions informatiques par amarrage moléculaire ont indiqué que les deux produits chimiques pourraient interagir avec le domaine MTase du DNMTi humaine et concurrencer directement son inhibiteur intrinsèque, la S-Adénosyl-L-homocystéine (SAH). Bien que l'extrait éthanolique de la propolis (EEP) n'a pas modifié la teneur globale en méthylation de l'ADN, en utilisant MS-PCR, ils ont démontré que l'EEP et l'EGCG sont capables de diméthyle en partie la région promotrice de RASSF1A dans les cellules BT-549. Aussi, *in vitro* le traitement avec l'EEP a modifié les niveaux d'expression de la protéine RASSF1. Les données indiquent que certains composés chimiques présents dans l'EEP ont une activité DNMTi et peuvent inverser le silence épi-génétique du suppresseur de tumeur RASSF1A. Ces résultats suggèrent que la propolis est une source prometteuse pour découverte d'épi-drogues.

Le CAPE est un ingrédient actif de la propolis avec une structure similaire à l'acide phénolique. Les effets oestrogéniques de la propolis ont été précédemment démontrés par l'activation d'un récepteur d'oestrogène. Pour identifier les propriétés ostrogéniques de la propolis, Jung et al., (2010) ont évalué l'influence du CAPE sur des lignées cellulaires du cancer du sein. Le CAPE a montré une affinité de liaison sélective avec le récepteur humain des œstrogènes b (hERb) plutôt qu'avec hERa. Le CAPE a également réduit l'expression d'ERa dans les cellules MCF-7 et MDA-MB-231. Dans la transcription du récepteur des œstrogènes avec le test de levure, le CAPE a réduit l'activité transcriptionnelle de l'élément

sensible aux œstrogènes avec des valeurs IC<sub>50</sub> de  $3,72 \times 10^{-6}$  M. Le CAPE a régulé en baisse l'expression de l'ER $\alpha$  à des concentrations élevées qui avait une affinité contraignante pour ER $\alpha$  et ER $\beta$ . En conséquence, le CAPE ne montre aucun effet ostrogéniques sur les cellules cancéreuses du sein à récepteurs positifs et immatures. Sur la base de ces résultats, Ils ont suggéré que le CAPE pourrait jouer un rôle majeur dans le traitement et la prévention des affections liées aux œstrogènes.

### 3.1.5. Effet lié à la production des ROS dans les cellules cancéreuses

Dans l'étude de Xuan et *al.*, (2014), Ils ont évalué le taux des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et le potentiel membranaire mitochondrial dans les lignes cellulaires du cancer du sein. L'exposition à l'EECP à une concentration de 25 à 200  $\mu$  g/mL significativement augmenté le niveau de ROS de manière significative dans les cellules MCF-7, alors que, dans les cellules MDA-MB-231, l'EECP à une concentration de 50 à 200  $\mu$  g/mL manifestement augmenté le niveau de ROS (\*p < 0,05, \*\*p < 0,01). Par contre le potentiel de membrane mitochondrial a été considérablement diminué par l'EECP. Les effets de l'EECP sur le niveau de p53 ont été différent dans les cellules MCF-7 et MDA-MB-231, ce qui indique que l'EECP a exercé ses effets antitumoraux dans les cellules MCF-7 et MDA-MB-231 en régulant positivement les ROS intracellulaires et en diminuant le potentiel de la membrane mitochondriale. Il est intéressant de noter que l'EECP avait une cytotoxicité faible sur les cellules (HUVEC). Ces résultats suggèrent que l'EECP est un agent alternatif potentiel pour le traitement du cancer du sein.

Frión-Herrera et ses collègues., (2019) ont testé l'effet de l'extrait de CP sur les cellules cancéreuses du sein, MDA-MB-231. Ils ont trouvé que le co-traitement d'un piègeur de ROS (NAC) avec l'extrait de CP a augmenté la viabilité cellulaire de 48,3 à 69,8 % et alors l'extrait induit un dysfonctionnement mitochondrial et libération de LDH, ce qui indiquait une nécrose cellulaire associée à la production d'espèces réactives de l'oxygène. Ces résultats suggèrent que les effets cytotoxiques du CP sur les cellules MDA MB-231 pourraient être associés à la production intracellulaire de ROS.

### 3.1.6. Effet de la propolis algérienne sur les médicaments anticancéreux et leurs dommages aux cellules normales

Plusieurs études ont montré que le cancer du sein est une tumeur hétérogène avec une réponse variable aux traitements. L'utilisation clinique de la doxorubicine (DOX) dans le



traitement du cancer est limitée par sa cardiotoxicité qui entraîne une insuffisance cardiaque souvent mortelle et le développement d'une multi résistance aux médicaments. Par conséquent, de nouvelles stratégies et cibles thérapeutiques sont soulignées.

Rouibah *et al.*, (2021) Dans une étude récente, ont étudié le rôle de la propolis sur les effets antitumoraux de la DOX sur les cellules cancéreuses du sein (MDA-MB-231) et sa capacité à fournir une protection contre les dommages médiés par la DOX sur les cellules normales (MRC-5). Les modifications de la viabilité cellulaire, de l'apoptose, de la progression du cycle cellulaire et de l'activité de la glycoprotéine de perméabilité (P-gp) des cellules cancéreuses du sein *in vitro* ont été évaluées.

Ils ont constaté que la propolis combinée avec la DOX inhibe la croissance cellulaire de manière dose-dépendante en induisant un arrêt du cycle cellulaire en phase S et une apoptose caspase-dépendante. En présence de propolis, l'IC50 de DOX contre les cellules MDA-MB-231 a diminué de 10 fois. La sensibilité accrue des cellules cancéreuses au traitement combiné s'expliquait par la capacité de la propolis à provoquer une augmentation significative de la teneur en DOX dans le MDA-MB-231.

De manière très intéressante, la propolis algérienne a montré sa capacité à inhiber efficacement la fonction P-gp en comparaison avec le vérapamil, modulateur de référence de la P-gp, ce qui prouve l'efficacité de la propolis pour inverser le problème de la multi résistance des cellules cancéreuses du sein aux médicaments.

Leurs résultats ont également montré que la propolis pouvait protéger les cellules normales des effets délétères du DOX en améliorant la viabilité cellulaire. En conclusion, les résultats obtenus indiquent que la propolis algérienne a potentialisé les effets antitumoraux du DOX sur les cellules cancéreuses du sein et pourrait réduire le problème de la multi résistance aux médicaments. Par conséquent, la propolis algérienne peut être un agent efficace dans un traitement combiné avec DOX pour une efficacité thérapeutique accrue contre le cancer du sein. Cliniquement, Leurs résultats sont pertinents car avec cette thérapie combinée, Il peut être possible de contrer le problème de résistance des cellules cancéreuses tout en réduisant le problème de toxicité sur les cellules normales.

### 3.2. Étude *in vivo*

Wu et *al.*, (2011) ont étudié l'effet anticancéreux du CAPE sur des modèles précliniques du cancer du sein *in vivo*. Ils ont injecté les cellules MDA-MB-231 et MCF-7 sous cutané dans des souris nude femelles et nourris avec un régime contenant du CAPE ou régime de contrôle. Le CAPE a diminué le volume tumorale des souris xénogreffes d'environ 60 % pour les xénogreffes de MCF-7 (CAPE 50 nmol/souris/jour) et d'environ 40 % pour les xénogreffes de MDA-MB- 231 (CAPE 10 nmol/souris/jour). Les effets les plus constants étaient évidents en utilisant un régime alimentaire de 50 nmol CAPE/souris/jour, ce qui a causé une diminution de la croissance des grosses tumeurs chez les souris inoculées au MCF-7 dans 19, 26, 32 et 53 jours après implantation cellulaire, avec respectivement 30%, 38%, 42% et 61% de diminution du volume tumorale, avec  $p < 0,005$ . Dans les cellules MDA-231, le régime à base de CAPE a provoqué une diminution du volume tumorale à toutes les doses testées mais, notamment, il y avait des diminutions plus significatives (~40 % ;  $p = 0,009$ ) à la dose la plus faible du CAPE (10 nmol /souris/jour) par rapport au régime à base du à CAPE à 50 nmol quia entraîné une diminution d'environ 27 % du volume tumoral ( $p = 0,02$ ). Ils ont conclu que le CAPE inhibe la croissance les cellules du cancer du sein humain *in vivo* via ses effets antiprolifératif.

# Conclusion et perspectives

Notre recherche consiste à étudier l'effet anticancéreux de la propolis et de ses composés bioactifs les plus importants sur le cancer du sein ainsi que l'étude des mécanismes de leurs actions aussi bien apoptotique, sur le cycle cellulaire et les mécanismes antiangiogénique.

Notre recherche a montré que la propolis à exercer des effets antiprolifératif, proapoptotique, anti angiogénique vers les cellules cancéreuses du sein via :

- Le déclenchement de l'apoptose dans le cancer du sein par divers mécanismes d'action et à différents niveaux à travers : l'augmentation des niveaux de protéines proapoptotiques (Bax, P21, p53-Ser46 et p53-Ser15), l'activation des caspases (3, 6, 8,9) et PARP pour induire l'apoptose cellulaire et par modulation de la signalisation des ces voies : PI3K/Akt, p38 MAPK et ERK1/2, aussi via la modulation de NF- $\kappa$ B.
- La propolis et ses principaux composés bioactifs peuvent inhiber l'angiogenèse et l'invasion tumorale via une limitation de la néovascularisation, une inhibition de la prolifération et de la migration cellulaires, et ce, de manière dose-dépendante. Il semble que ces effets passent par une modulation de l'expression de certains facteurs tels que VEGF, TNF ou TGF.
- Elle inhiber le cycle cellulaire à différents stades à travers : le blocage de différentes phases de cycle cellulaire tels que la phase S, la phase G0/G1, G2/ M. La validité de ces résultats est étayée par l'augmentation des protéines expression de p21 et p27 et régulation négative des gènes de Rb, TP53, cyclines G1, D1, E1 & C, et CDK2, où l'effet combiné de ces facteurs régulateurs produit un net résultat de l'arrêt du cycle cellulaire.

L'ensemble des études réalisées sur la propolis et ces molécules bioactives conduisent à la conclusion que la propolis possède un pouvoir anticancéreux contre le cancer du sein. Pour cela nous envisageons réaliser dans l'avenir une étude pratique par des expériences *in vivo* chez les rats et les souris en étudiant les effets anticancéreux de la propolis algérienne, plus précisément celle de la wilaya de Jijel, contre le cancer du sein.

# Références Bibliographiques

**A**

**Abdulkareem IH and Zurmi IB, (2012).** Hormonal treatment of breast cancer. *Nigerian Journal of Clinical Practice.* **15:** 9-14.

**Adam, C., Petit, T, (2016).** Difficult Diagnoses in Breast Pathology. *The American Journal of oncology.* **11:** 27-24.

**Adams, J.M.; Cory, S, (1998),** The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. *Science,* 281: 1322-1326.

**Ahmadaye IK, Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R et Benider A, (2016).** Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs. *The Pan African Medical Journal.* **25 :** 74.

**Ahn, K. Kunimasa, T. Ohta et al., (2007)** “Suppression of tumorinduced angiogenesis by Brazilian propolis: major component artepillin C inhibits in vitro tube formation and endothelial cell proliferation,” *Cancer Letters,* vol. 252, no. 2, pp. 235–243.

**Alaoui Slimani K , Debbagh A , Sbitti Y , Errihani H et Ichou M ,(2016).** Cancer du sein chez l’homme au Maroc : épidémiologie et facteurs pronostiques. A` propos de 140 cas. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité.* **44 :** 636-640.

**Alili C, Pages E, Curros Doyon F et al., (2014).** Corrélation IRM - facteurs pronostiques classification moléculaire des cancers du sein. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle.;* **95:** 237-244.

**Amelio I, Bernassola F, Candi E, (2020).** Emerging roles of long non-coding RNAs in breast cancer biology and management, *Seminars in Cancer Biology.*

**American cancer society: Cancer FACS and Figures 2017.**

**American Joint Committee on cancer (AJCC) (2017).** What is Cancer Staging?  
URL:<https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>

**Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M and Bleyer A, (2009).** Breast Cancer Before Age 40 Years. *Seminars in Oncology.* **36:** 237-249.

**Anna Lisa Piccinelli, Teresa Mencherini, Rita Celano, Zina Mouhoubi, Azeddine Tamendjari,Rita Patrizia Aquino,and Luca Rastrelli, (2013).** Chemical Composition and Antioxidant Activity of Algerian Propolis. Page 5081 , 5082 , 5083.

**Association d'aide aux malades du cancer WAHA, 2015.**

**Assumpção , Agnes Alessandra Sekijima Takeda , José Maurício Sforcin and Cláudia Aparecida Rainho (2020).** Effects of Propolis and Phenolic Acids on Triple-Negative Breast Cancer Cell Lines: Potential Involvement of Epigenetic Mechanisms. *Molecules*, 25, 1289; doi:10.3390/molecules25061289.

**B**

**Bankova VS, De castro SL et Marcucci MC,(2000).** Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*: 31:3-15.

**Banskota, A., H., Tezuka, Y., Adnyana, I., K., Ishii, E., Midorikawa, K., Matsushige, K., Kadota, S., (2001b).** Hepatoprotective and anti-Helicobacter pylori activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine*, 8 (1), 16-23.

**Banskota, T. Nagaoka, L. Y. Sumioka et al.,(2002)** “Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 80, no. 1, pp. 67–73.

**Barroso-Sousa, R., Metzger-Filho, O. (2016).** Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. *Ther. Adv. Med. Oncol.* Vol 8: 261–266.

**Benguedouar Lamia, Bousenane, Hanane Nadia, Kebsa Wided ,Alyane Mohamed ,Rouibah Hassiba ,Lahouel Mesbah.(2008).** Efficiency of propolis extract against mitochondrial stress induced by antineoplastic agents (doxorubicin and vinblastin) in rats. *IJEB* Vol.46(02) . <http://hdl.handle.net/123456789/4441>.

**Benguedouar, L., Lahouel, M., C Gangloff, S., Durlach, A., Grange, F., Bernard, P., & Antonicelli, F. (2016).** Ethanolic extract of Algerian propolis and galangin decreased murine melanoma T. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry .*Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 16(9), 1172-1183.

**BICAR, (2018).** Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en Charge. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie. Faculté de Pharmacie université de Limoges.

**Bikfalvi, A., & Bicknell, R. (2002).** Recent advances in angiogenesis, anti-angiogenesis and vascular targeting. *Trends in pharmacological sciences*, 23(12), 576–582.

**Blanc M. (2010).** Propriétés et usage médical de produits de la ruche. Thèse : Doctorat Pharmacie, Université de Limoges.

**Bodai BI et Tuso P. (2015).** Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *The Permanente Journal*. 19 : 48-79.

**Brihoum, H., Maiza, M., Sahali, H., Boulmeltout, M., Barratt, G., Benguedouar, L., & Lahouel, M. (2018).** Dual effect of Algerian propolis on lung cancer: antitumor and chimiopréventive effects involving antioxidant activity. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(1).

**Bruno P. (2008).** Identification de nouvelles cibles du Tamoxifène impliquées dans son activité pharmacologique.

**Buahorm , Songchan Puthong , Tanapat Palaga , Kriengsak Lirdprapamongkol , Preecha Phuwapraisirisan, Jisnuson Svasti and Chanpen Chanchao.(2015).** Cardanol isolated from Thai *Apis mellifera* propolis induces cell cycle arrest and apoptosis of BT-474 breast cancer cells via p21 upregulation. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* : 23:55 DOI 10.1186/s40199-015-0138-1.

**Burdock GA (1998).** Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol* 36: 347–63.

**Bertucci, F., Loriod, B., Nasser, V., Granjeaud, S., Tagett, R., Braud, A. C., ... & Nguyen, C. (2003).** Gene expression profiling of breast carcinomas using Nylon DNA arrays. *Comptes rendus biologies*, 326(10-11), 1031-1039.

**Butterfield and I. Dalle-Donne, (2012).** “Redox proteomics,” *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 17, no. 11, pp. 1487–1489.

**Buzyn A. (2015).** La situation du cancer en France, <https://www.liguecancer.net/localisation/sein>.

## C

**Camilo, A et Thomas , (2016) .** Ménonto de pathologie, 4ème édition. ed. *Vernazobres Grego*.



**Cardinault, M.-O. Cayeux, P. (2012).** Percie du Sert. La propolis : origine, composition et propriétés. *Phytothérapie* .10:298–304. DOI 10.1007/s10298-012-0733-y.

**Carmeliet, (2005).** “Angiogenesis in life, disease and medicine, *Nature*, vol. 438, no. 7070, pp. 932–936.

**Caramelo O, Silva C, Caramelo F, Frutuoso C et Almeida-Santos T. (2019).** The effect of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in BRCA mutated triple negative breast cancers-systematic review and meta-analysis. *Hereditary cancer in clinical practice*. 17 : 11.

**Cerezo, A. B., Winterbone, M. S., Moyle, C. W., Needs, P. W., & Kroon, P. A. (2015).** Molecular structure-function relationship of dietary polyphenols for inhibiting VEGF-induced VEGFR-2 activity. *Molecular nutrition & food research*, 59(11), 2119-2131.

**Chan, G. C. F., Cheung, K. W., & Sze, D. M. Y. (2013).** The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 44(3), 262-273.

**Chang, Yuehua Wang, Xusheng Yin, Xinying Liu and Hongzhuan Xuan. (2017).** Ethanol extract of propolis and its constituent caffeic acid phenethyl ester inhibit breast cancer cells proliferation in inflammatory microenvironment by inhibiting TLR4 signal pathway and inducing apoptosis and autophagy. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 17:471. DOI 10.1186/s12906-017-1984-9.

**Chenafa. (2011).** Anatomie du sein. Service d’anatomie normale du CHU ORAN.

**Chiquette, J., Hogue, J C. (2014).** La sénologie au quotidien les défis mammaires en pratique courante. CHU Qué. Cent. Mal. Sein Deschênes-Fabia - Hôp. St-Sacrement.

**Chiu, H. F., Yang, C. S., Chi, H. I., Han, Y. C., Shen, Y. C., Venkatakrishnan, K., & Wang, C. K. (2017).** Cyclooxygenase-2 expression in oral precancerous and cancerous conditions and its inhibition by caffeic acid phenyl ester-enriched propolis in human oral epidermal carcinoma KB cells. *Archives of Biological Sciences*, 69(1), 83-91.

**Choi YM, Noh DO, Cho SY, et al. (2006).** Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea. *LWT* 39(7):756-761.

**Chouchane L, Boussen H, Konduru SR Sastry KSR. (2013).** Breast cancer in Arab populations: molecular characteristics and disease management implications. *Lancet Oncology*.14: 417 424.

**Clark, A. G., & Vignjevic, D. M. (2015).** Modes of cancer cell invasion and the role of the microenvironment. *Current opinion in cell biology*, 36, 13-22.

**Clere N. (2016).** Les traitements du cancer du sein. Dossier le cancer du sein. *Actualités pharmaceutiques*. 558: 20-25.

**Cooke, M. D. Evans, M. Dizdaroglu, and J. Lunec, (2003).** “Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease,” *FASEB Journal*, vol. 17, no. 10, pp. 1195–1214.

**Cousin, N.,(2010).** Les trésors de la ruche, Miel, gellée royal, pollen..., Paris, Editions du club France loisirs avec l’autorisation des Editions Rustica, 143 p.

**Cynthia X. (2015).** The PI3K Pathway as a therapeutic target in breast cancer. *The american journal of hematology/oncology*. 11: 23-29.

**Czyżewska U, Siemionow K, Zaręba I, Milyk W. (2016).** Proapoptotic activity of propolis and their components on human tongue squamous cell carcinoma cell line (CAL-27). *PLoS One*;11:e0157091.

## D

**Da Silva Frozza, C. O., Garcia, C. S. C., Gambato, G., de Souza, M. D. O., Salvador, M., Moura, S., ... & Dellagostin, O. A. (2013).** Chemical characterization, antioxidant and cytotoxic activities of Brazilian red propolis. *Food and chemical toxicology*, 52, 137-142.

**Daleprane, T. Schmid, N. Dehne et al.,(2012).** “Suppression of hypoxia-inducible factor-1 contributes to the antiangiogenic activity of red propolis polyphénols in human endothelial cells,” *Journal of Nutrition*, vol. 142, no. 3, pp. 441–447.

**Daleprane, J.B., Abdalla, D.S., (2013).** Emerging roles of propolis: antioxidant, cardioprotective, and antiangiogenic actions. *Evid Based Complement Alternat. Med*, 175135.

**Daugusch, A., Moraes, C. S., Fort, P., & Park, Y. K. (2008).** Brazilian red propolis chemical composition and botanical origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

**Debab, M., Toumi-Benali, F., & Dif, M. M. (2017).** Antioxidant activity of propolis of West Algeria. *Phytothérapie*, 15(4), 230-234.

**Delouis.(2017).**Glande mammaire histologie. *Jornal of Advanced Pharmaceutical Technology&Research*.1(2) : 109-126.

**Di Matteo and E. Esposito,(2003).** “Biochemical and therapeutic effects of antioxidants in the treatment of Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, and amyotrophic lateral sclerosis,” *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, vol. 2, no. 2, pp. 95–107.

**Dias, Ana Paula Pereira, Leticia M. Estevinho.(2012).** Comparative study of different Portuguese samples of propolis: Pollinic, sensorial, physicochemical, microbiological characterization and antibacterial activity. Volume, Pages 4246-4253.

**Diva, Diah Kartika Pratami, Anondho Wijanarko, Heri Hermansyah, and Muhamad Sahlan.(2019).** Effect of ethanolic propolis extract from *Tetragonula biroi* bees on the growth of human cancer cell lines HeLa and MCF-7. 030002 .<https://doi.org/10.1063/1.5096706>.

**E**

**Elaine N, Marieb-Katja Hoehn, Lynda Moussakova, René Lachaine, (2010).** Anatomie et physiologie humaine, Adaptation de la 8<sup>ème</sup> édition américaine, *Nouveaux horizons*, Paris, pp. 1215-1217, ISBN : 978-2-35745-080-6.

**Eltzschig and T. Eckle, (2011).** “Ischemia and reperfusion from mechanism to translation,” *Nature Medicine*, vol. 17, no. 11, pp. 1391–1401.

**Estevez, M.D., Wolf, A., Shramm, U. (2001).** Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. *Oncologist*, 6: 133-46.

**F**

**Feng, X., Ofstad, W., & Hawkins, D. (2010).** Antiangiogenesis therapy: a new strategy for cancer treatment. *US Pharm*, 35(7), 4-9.

**Fournier, A., Touillaud, M., Clavel-Chapelon, F. (2008).** Facteurs de risque de cancer du sein. 30<sup>o</sup> Journ. Société Fr. *Sénologie Pathol Mammaire Journ.* Baule FRA 2008-11-05 Prév. Cancer Sein Mythe Ou Réalité Breast Cancer Prev. Myth Real.

**Ferhoum Fatiha.(2010).** Analyses physico chimiques de la propolis locale selon les étages bioclimatiques et les deux races d’abeille locales (*Apis mellifica intermissa* et *Apis mellifica sahariensis*). Thèse de magister en technologie alimentaire. Université Mouhammed Bougara, Boumerdès.

**Fialkow, Y. Wang, and G. P. Downey, (2007).** “Reactive oxygen and nitrogen species as

signaling molecules regulating neutrophil function,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 42, no. 2, pp. 153–164.

**Frank H, Netter, M.D. (2007).** Atlas d’anatomie humaine, Deuxième édition, p : 167169.

**Frion-Herrera · Alexis Diaz-Garcia · Jenny Ruiz-Fuentes · Hermis Rodriguez-Sanchez José M. Sforcin. (2018).** The cytotoxic effects of propolis on breast cancer cells involve PI3K/Akt and ERK1/2 pathways, mitochondrial membrane potential, and reactive oxygen species generation.

**Frión-Herrera Y, Gabbia D, Scaffidi M, Zagni L, Cuesta-Rubio O, De Martin S, et al.(2020).**The Cuban propolis component némososone inhibits proliferation and metastatic properties of human colorectal cancer cells. *Int J Mol Sci* 21:1827.

## G

**Ganesh N, Rahul D, Jyotsana S et al. (2015).** Divers types et gestion du cancer du sein: un aperçu. *Jornal of Advanced Pharmaceutical Technology&Research*. 1(2) : 109-126.

**Gannon LM, Cotter MB and Quinn CM. (2013).** The classification of invasive carcinoma of the breast. *Anticancer Therapy*. **13**: 941-954.

**Ghisalberti ,(1979).** Propolis: a review. *Bee World* .60: 59–84.

**Globocan. (2012).** Fact Sheets by Cancer.

**Globocan (2008).** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008.

**Golder W.(2004).** Propolis. The bee glue as presented by the graeco – roman literature. *Wurzbg Medizinhist Mitt* 23:133-145.

**Gomez-Caravaca, A.M., Gomez-Romero, M., Arraez-Roman, D., Segura-Carretero, A., Fernandez-Gutierrez, A. (2006).** Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *J Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 41: 1220-1234.

**Gorinstein, H. Leontowicz, M. Leontowicz et al.,(2011)**“Influence of two cultivars of persimmon on atherosclerosis indices in rats fed cholesterol-containing diets: Investigation in vitro and in vivo,” *Nutrition*, vol. 27, no. 7-8, pp. 838–846.

**Green, D.R., (2000).** Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors *Cell*,102:1-4.

**H**

**Hamdi cherif M, zaidi Z, Bouzbid S et al.(2015).** Registre du cancer réseau régional Est et Sud-Est Algérie. In: premier atlas cancer.

**Hammouda .,L. Boutekdjiret.(2020).** Epidemiological surveillance of cancers: National preliminary results. *ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES*.VOL. 21 S31-S40.

**Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K et al.(2009).** Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelialto- mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res*; 69:4116-24.

**Heo, S. J. Sohn, and W. W. Au,(2001).** “Anti-genotoxicity of galangin as a cancer chemopreventive agent candidate,” *Mutation Research*, vol. 488, no. 2, pp. 135–150.

**Hosnuter, A. G`urel, O. Babucc,u, F. Armutcu, E. Kargi, and A. Is,ikdemir, (2004).** “The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury,”*Burns*, vol. 30, no. 2, pp. 121–125.

**Huang, S., Zhang, C. P., Wang, K., Li, G. Q., & Hu, F. L. (2014).** Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*, 19(12), 19610-19632.

**Huszno, J., & Grzybowska, E. (2018).** TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer. *Oncology letters*, 16(1), 34-40.

**Hwang, H. J. Park, H. J. Chung et al., (2006).** “Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on cancer cell metastasis mediated by the down-regulation of matrix metalloproteinase expression in human HT1080 fibrosarcoma cells,” *Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 17, no. 5, pp. 356–362.

**I**

**Institut nationale contre le cancer. (2013)** .comprendre le cancer du sein. Mise à jour ISBN :978-2- 913 495-30-2.

**International Agency for Research on Cancer, (2017).** Descriptive Epidemiology Group, Cancer Mondial.

**Institut Notionnel de Santé Publique Registre des tumeurs d’Alger Année 2017.**

**Iqbal, M, Som, D.S., Yasumasa, O., Masayoshi,F., Shigero, O.(2003).** Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase 2 metabolizing enzymes in ddy male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacology and toxicology*, 92: 33-38.

**Irigaray P, Newby JA, Clapp R, Hardell L, Howard V, Montagnier V, Epstein S and Belpomme S. (2007).** Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: An overview. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. **61**: 640-658.

**Isla, M. I. N.Moreno,A.R. Sampietro, andM. A. Vattuone,(2001)** “Antioxidant activity of Argentine propolis extracts,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 76, no. 2, pp. 165–170.

**Izuta H, Shimazawa M, Tsuruma K, et al. (2009).** Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *BMC Complement Altern Med* 9: 45.

## **J**

**Jasprica, A. Mornar, ˇZ. Debeljak et al.,(2007)** “In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 110, no. 3, pp. 548–554.

**Jin, T. W. Chung, S. K. Kang et al.,(2005)** “Caffeic acid phenyl ester in propolis is a strong inhibitor of matrix metalloproteinase-9 and invasion inhibitor: isolation and identification,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 362, no. 1-2, pp. 57–64.

**Jung, Min-su Kim,Hyun-Ae Kim,Dasom Kim, Jiwon Yang, Song Her and Yun Seon Song.(2010).** Caffeic Acid Phenethyl Ester, a Component of Beehive Propolis, is a Novel Selective Estrogen Receptor Modulator. *PHYTOTHERAPY RESEARCH Phytother. Res.* 24: 295–300 .DOI: 10.1002/ptr.2966.

## **K**

**Kabala-Dzik, Anna Rzepecka-Stojko, Robert Kubina, Marcello Iriti, Robert D. Wojtyczka, Ewa Buszman, Jerzy Stojko.(2018).** Flavonoids, bioactive components of propolis, exhibit cytotoxic activity and induce cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells MDA-MB-231 and MCF-7 a comparative study.

**Kaczmarek, F. and Debowski, W.J. (1983).** Content of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Amylase in Propolis. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 40, 121.

**Kamiya, Hiroko Nishihara, Hirokazu Hara, and Tetsuo Adachi.(2012).** Ethanol Extract of Brazilian Red Propolis Induces Apoptosis in Human Breast Cancer MCF-7 Cells through Endoplasmic Reticulum Stress. *Laboratory of Clinical Pharmaceutics*, Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan.

**Kart, Y. Cigremis, H. Ozen, and O. Dogan(2009).** “Caffeic acid phenethyl ester prevents ovary ischemia/reperfusion injury in rabbits,” *Food and Chemical Toxicology*, vol. 47, no. 8, pp. 1980–1984.

**Keeney, A, M. Swomley, S. Forster, J. L. Harris, R. Sultana, and D. A. Butterfield, (2013)** “Apolipoprotein A-I: insights from redox proteomics for its role in neuro degeneration,” *Proteomics Clinical Applications*, vol. 7, no. 1-2, pp. 109–122.

**Keshavarz, A. Mostafaie, K. Mansouri, Y. Shakiba, and H. R. M. Motlagh,(2009)** “Inhibition of corneal neovascularization with propolis extract,” *Archives of Medical Research*”, vol. 40, no. 1, pp. 59–61.

**Key, T., Reeves, G., Roddam, A., Helzlsouer, K., Alberg, A., Rollison, D., Dorgan, J., Brinton, L.(2011).** Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br. J. Cancer* 105–709.

**Kishida and E. Klann,(2007)** “Sources and targets of reactive oxygen species in synaptic plasticity and memory, *Antioxidants and Redox Signaling*, vol. 9, no. 2, pp. 233–244.

**Kocot, J., Kielczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa, J., & Musik, I. (2018).** Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: Possible medical application. *Oxidative medicine and cellular longevity*.

**Kolankaya, G. Selmanoğlu, K. Sorkun, and B. Salih, (2002)** “Protective effects of Turkish propolis on alcohol-induced serum lipid changes and liver injury in male rats,” *Food Chemistry*, vol. 78, no. 2, pp. 213–217.

**Kosalec. I., Bakmaz. M., Pepeljnjak. S., (2003).** Analysis of propolis from the continental and Adriatic region of Croatia. *Acta Pharma*. 53:275-285.

**Kratz, C. P., Achatz, M. I., Brugieres, L., Frebourg, T., Garber, J. E., Greer, M. L. C., ... & Malkin, D. (2017).** Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Clinical Cancer Research*, 23(11), e38-e45.

**Kumazawa S, Hamasaka T et Nakayama T.(2003).** Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chemistry* ;84:329-339

**Kunimasa, K., Ahn, M.R., Kobayashi, T., Eguchi, R., Kumazawa, S., Fujimori, Y., Nakano, T., Nakayama, T., Kaji, K., Ohta, T., (2011).** Brazilian propolis suppresses angiogenesis by inducing apoptosis in tube-forming endothelial cells through inactivation of survival signal ERK1/2. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 870753.

**Kuropatnicki, A. K., Szliszka, E., & Krol, W. (2013).** Historical aspects of propolis research in modern times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.*

**Kyriakopoulou K, Kefali E, Piperigkou Z, Bassiony H et Karamanos NK.(2018).** Advances in targeting epidermal growth factor receptor signaling pathway in mammary cancer. *Cellular signalling.* 51: 99-109.

## L

**Lahouel, M.; Boutabet, K.; Kessa, W.; Alyane, M. (2010).** Polyphenolic fractions of Algerian propolis reverses doxorubicin induced acute renal oxidative stress. *Afr. J. Pharm.Pharmacol* , 4, 712-720.

**Lakhtakia, R.(2014)** . A Brief History of Breast Cancer. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* Vol 14: 166–169.

**Li J, Yuan J. (2008).** Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene.* 2008; 27:6194-6206.

**Liao, Y. Y. Chen, J. J. Liu et al.,(2003)** “Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion, and metastasis,” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 51, no. 27, pp. 7907–7912.

**Lipton, Z.Gu, and T.Nakamura,(2007)** “Inflammatory mediators leading to protein misfolding and uncompetitive/fast off-rate drug therapy for neurodegenerative disorders, *International Review of Neurobiology*, vol. 82, pp. 1–27.

**Lotfy M .(2006).** Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev* 7: 22–31.



**M**

**Mahane A., Hamdi Cherif M. (2012).** Registre du cancer de Sétif, Laboratoire Santé Environnement des Hauts Plateaux Sétifiens, « *Actualités dans la prise en charge multidisciplinaire des cancers du sein en 2012* ».

**Malumbres M, Barbacid M. (2001).** To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nature Rev Cancer* 1: 222-31.

**Mansour F, Mekhancha DE, Kadi H, Yagoubi-Benatallah L, Karoune R, Colette-Dahel-Mekhancha C et Nezzal L.(2018).** Malnutrition in patients with breast cancer during treatments. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 32 : 129-137.

**Mansouri. (2007).** Programme national de lutte contre le cancer.

**Marcucci, M.C., (1995).** Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 26, 83-99.

**Mirabelli, P. (2019).** Inhibitors of corneal inflammation and angiogenesis: Prospectives and challenges (Vol. 1685). Linköping University Electronic Press.

**Martin Adriano, G Rossi, Deborah A Sawatzky, Annemieke Walker, Carol Ward, Tara A Sheldrake, Nicola A Riley, Alison Caldicott, Magdalena Martinez-Losa, Trevor Walker,(2006).** Cyclin-dependent kinase inhibitors enhance the resolution of inflammation by promoting inflammatory cell apoptosis. *NATURE MEDICINE*. Doi:10.1038/nm1468.

**Martinou, J.C, Green, D.R.(2001).** Breaking the mitochondrial barrier. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2:63-67.

**Masliah-Planchon J, Garinet S et Pasmant, (2016).** E. RAS-MAPK pathway epigenetic activation in cancer: miRNAs in action. *Oncotarget*. 7: 38892-38907.

**Mecellem et Ait soura, Ghania.(2017).** Étude comparative des paramètres physicochimiques et propriétés antioxydantes des produits de la ruche : gelée royale, miel, pollen, propolis et cire d'abeille.123456789/3927.

**Meijer L, Jezequel A, Roberge M (éditeurs) (2003)** “Cell Cycle Regulators as Therapeutic Targets”. Progress in Cell Cycle Research, vol. 5, Editions “*Life in Progress*”, Roscoff, (54 chapitres), 549 pp.

**Meijer L, Jezequel A, (2000).** Progress in Cell Cycle Research, vol. 4, *Plenum Press*, New York, (21 chapitres), p. 248.

**Metodiewa and C. Koska,(2000)** “Reactive oxygen species and reactive nitrogen species: relevance to cyto(neuro)toxic events and neurologic disorders. An overview,” *Neurotoxicity Research*, vol. 1, no. 3, pp. 197–233.

**Misir, Yüksel Aliyazicioglu, Selim Demir, Ibrahim Turan & Ceylan Hepokur.(2019).** Effect of Turkish Propolis on miRNA Expression, Cell Cycle, and Apoptosis in Human Breast Cancer (MCF-7) Cells. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1616100>.

**Mitra A.K, Agrahariv V, mandalaA, Cholkar K,Nalarajan C, Shah S, Joseph M, Trinh H, Varshya R, Yang X , Hao Y, Khurana V, (2015).** Novel delivery approaches for cancer therapeutics. *HHS public Access*, 10(219): 248-268.

**Momenimovahed Z et Salehiniya H. (2019).** Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer. Targets and Therapy*. 11: 151–164.

**Montazeri A, Sadighi J, Farzadi F, Maftoon F, Vahdaninia M, Ansari M, Sajadian A, Ebrahimi M, Haghghat S and Harirchi I. (2008).** Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *Biology Medical Central Cancer*. 8: 1-11.

**Moore KL, Dalley AF, Agur A.(2011).** Chapitre: Anatomie médicale aspects fondamentaux et applications cliniques. *De Boeck*. 3eme édition. Italie. (7), 1177-1178.

**Moudir Naima, (2004).** Les polyphénols de la propolis algérienne. Thèse de magister en chimie. Université Mohamed Boudiaf, Msila.

**Murtaza,G.,sajjad,A.,Mehmood,Z.,Shah,S h.,Siddiqi,(2015).** Possible molecular targets for therapeutic application of caffeic acid phenethyl ester in inflammation and cancer. *Journal of food and drugs Analysis*, .23(1),11-18.

**N**

**Nahta R, Akiyama Y, Mohanam S, Trangas T.(2012).** Molecular mechanism of Trastuzumab based treatment in HER2 overexpressing breast cancer.

**Namer, Michel Héry, Daniel Serin, Marc Spielmann, (2006).** Cancer du sein, Comptendu du cours supérieur francophone de cancérologie, *Springer-Verlag*, Paris, 475 pages, ISBN-10 : 2- 287-25174-X.

**NBCF. (2017).** Breast Cancer Facts: The National Breast Cancer Foundation.

**Noureddine. Rouba Hage-Sleiman Batoul Wehbi Hussein Fayyad-Kazan Salem Hayara Mohammad Traboulsie Osama A .Alyamani Yolla ElMakhou.(2017).** Chemical characterization and cytotoxic activity evaluation of Lebanese propolis. Volume 95. Pages 298-307.

**O**

**Orñolić, N. (2010).** A review of propolis antitumor action in vivo and in vitro. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 2(1), 1-20.

**Orsatti CL, Missima F, Pagliarone AC, et al.(2010).** Th1/Th2 cytokines' expression and production by propolis-treated mice. *J Ethnopharmacol* 129: 314–8.

**Orsi ROF, Soares SRC, Calvi A, et al. (2000).** Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *J Venom Anim Toxins* 6: 205–19.

**Orsolic, N., Bendelja, K., Brbot-Saranoivic, A., Basic, I., (2004).** Effects of caffeic acid and caffeic acid phenethyl ester, an antioxidants from propolis, on inducing apoptosis in HeLa human cervical carcinoma and Chinese hamster lung V79 fibroblast cells. *Periodicum Biologorum*, 106 (4), 367-372.

**P**

**Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016).** Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5:13-19.

**Park, J. J., Hwang, S. J., Park, J. H., & Lee, H. J. (2015).** Chlorogenic acid inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of the HIF-1 $\alpha$ /AKT pathway. *Cellular Oncology*, 38(2), 111-118.

**Palazzo JP. (2011).** Difficult Diagnoses in Breast Pathology. *Demos Medical*. **10**: 213-237.

**PDQ Adult Treatment Editorial Board.(2002)** . Breast Cancer Treatment: Patient Version, in: PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US), Bethesda (MD).

**Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin G et al.(2017).** Obésité et risque de cancer du sein et résultat: perspectives et stratégies d'intervention. *CA cancer j clin.* **67(5):** 378-397.

**Pietta PG, Gardana C et Pietta AM.(2002).** Analytical methods for quality control of propolis. *Fitoterapia.* 73(Suppl 1) : S7-S20.

**Pobiega, K., Gniewosz, M., & Kraśniewska, K. (2017).** Antimicrobial and antiviral properties of different types of propolis. *Zesz. Probl. Postępów Nauk Rol,* 589, 69-79.

**Pommier Y, Kohn KW (2003).** Cycle cellulaire et points de contrôle en oncologie: nouvelles cibles thérapeutiques. *Médecine/ Sciences* 19: 173-86.

**Poortmans P. (2013).** Optimal approach in early breast cancer: Radiation therapy. *European Journal of Cancer Supplements.* **11:** 27-36.

**Popolo, A., Piccinelli, A. L., Morello, S., Sorrentino, R., Osmany, C. R., Rastrelli, L., & Aldo, P. (2011).** Cytotoxic activity of nemorosone in human MCF-7 breast cancer cells. *Canadian journal of physiology and pharmacology,* 89(1), 50-57.

**Powers, E. E. Talbert, and P. J.Adhietty,(2011)** “Reactive oxygen and nitrogen species as intracellular signals in skeletal muscle,” *Journal of Physiology,* vol. 589, no. 9, pp. 2129–2138.

**Premratanachai, P., & Chanchao, C. (2014).** Review of the anticancer activities of bee products. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine,* 4(5), 337-344.

**PUDDU ET TAFFOREAU. (2005).** Anatomie et physiologie humaine. Adaptation de la 8ème Edition américaine. *Nouveaux horizons.* Paris. pp.1215-1217. ISBN : 978-2-35745-080.

## Q

**Qiu J, Keyser B, Lin ZT et Wu T. (2018).** Autoantibodies as potential biomarkers in breast cancer. *Biosensors.* 8. 67.

## R

**Registre du cancer de Constantine. (2014)** ,Rapport : Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine Année 2014. Service d'épidémiologie médecine préventive CHU Benbadis Constantine Algérie.

**Remirez, R. Gonz'alez, S. Rodriguez et al.,(1997)** "Protective effects of propolis extract on allyl alcohol-induced liver injury in mice," *Phytomedicine*, vol. 4, no. 4, pp. 309–314.

**Righi, A. A., Alves, T. R., Negri, G., Marques, L. M., Breyer, H., & Salatino, A. (2013).** Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(13), 2363-2370.

**Risom, T., Wang, X., Liang, J., Zhang, X., Pelz, C., Campbell, L. G., ... & Sears, R. C. (2020).** Deregulating MYC in a model of HER2+ breast cancer mimics human intertumoral heterogeneity. *The Journal of clinical investigation*, 130(1), 231-246.

**Ristivojević, P., Trifković, J., Andrić, F., & Milojković-Opsenica, D. (2015).** Poplar-type propolis: chemical composition, botanical origin and biological activity. *Natural Product Communications*, 10(11), 1934578X1501001117.

**Rouibah Hassiba, Wided Kebsa , Mesbah Lahouel, Malek Zihlif , Mamoun Ahram , Bachaer Aburmeleih , Ebtihal Mustafa , Hamzeh J Al-Ameer .(2018).** Algerian Propolis Potentiates Doxorubicin Mediated Anticancer Effect Against Human Pancreatic PANC-1 Cancer Cell Line through Cell Cycle Arrest, Apoptosis Induction and P-Glycoprotein Inhibition. *Anticancer Agents Med Chem.* 18(3):375-387. Doi: 10.2174/1871520618666180110143239.

**Rouibah, W Kebsa , M Lahouel , M Zihlif , M Ahram , B Aburmaileh , M A Mansour Al Shhab , H J Al-Ameer (2021), E Mustafa.** Algerian propolis: between protection of normal cells and potentialisation of the anticancer effects of doxorubicin against breast cancer cells via P-glycoprotein inhibition and cell cycle arrest in the S phase. *J Physiol Pharmacol.* Doi: 10.26402/jpp.2021.2.09.

**Rouesse J. (2011).** Une histoire du cancer du sein en Occident: Enseignements et réflexions. Springer.

**Roux M. (2013).** Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas. Thèse de Doctorat en ligne.

**Rzepecka-Stojko, Agata Kabala-Dzik , Aleksandra Moździerz , Robert Kubina , Robert D. Wojtyczka , Rafał Stojko , Arkadiusz Dziedzic , Żaneta Jastrzębska-Stojko, Magdalena Jurzak , Ewa Buszman and Jerzy Stojko.(2015).** Caffeic Acid Phenethyl Ester and Ethanol Extract of Propolis Induce the Complementary Cytotoxic Effect on Triple-

Negative Breast Cancer Cell Lines. *Molecules*, 20, 9242-9262; Doi:10.3390/molecules20059242.

**S**

**Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A et Toledano A. (2009).** Cancer du sein questions et réponses au quotidien. *Elsevier Masson SAS*. 5-162.

**Salatino, A., & Salatino, M. L. F. (2018).** Brazilian red propolis: legitimate name of the plant resin source. *MOJ Food Process Technol*, 6(1), 21-2.

**Salinas Vera, Y. M., Marchat, L. A., Gallardo Rincón, D., Ruiz García, E., Echavarría Zepeda, R., & López Camarillo, C. (2019).** AngiomiRs: MicroRNAs driving angiogenesis in cancer. *International journal of molecular medicine*, 43(2), 657-670.

**Santos, Maísa S Fonseca, Ana R Sokolonski, Kathleen R Deegan, Roberto PC Araújo, Marcelo A Umsza-Guez, Josiane DV Barbosa, Ricardo D Portelaa and Bruna AS Machado.(2019).** Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. *Society of Chemical Industry*. DOI 10.1002/jsfa.10024.

**Saoussane Kharmoum, Rabie Rahhali. (2017).** Maladie du Paget du mamelon. *Pan African Medical Journal*.26:65.

**Sarkar, J., Nandy, S. K., Chowdhury, A., Chakraborti, T., Chakraborti, S. (2016).** Inhibition of MMP-9 by green tea catechins and prediction of their interaction by molecular docking analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 340-347.

**Sawaya AC, Abdelnour PV, Eberlin MN et Coll. (2010).** Fingerprinting of propolis by easy ambient sonic-spray ionization mass spectrometry. *Talanta*;81(1/2):100-108.

**Sawicka, D., Car, H., Borawska, M. H., & Nikliński, J. (2012).** The anticancer activity of propolis. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 50(1), 25-37.

**Scheller, T. Wilczok, S. Imielski, W. Krol, J. Gabrys, and J. Shani,(1990)**“Free radical scavenging by ethanol extract of propolis,” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 57,no. 3, pp. 461– 465.

**Schnitzler P, Neuner A, Nolkemper S, et al. (2010).** Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. *Phytother Res* 24(Suppl 1): S20–S8.

**Service d'épidémiologie de l'hôpital Seddik Ben Yahia, 2019.**

**Seydi, E., Hosseini, S. A., Salimi, A., & Pourahmad, J. (2016).** Propolis induce cytotoxicity on cancerous hepatocytes isolated from rat model of hepatocellular carcinoma: Involvement of ROS-mediated mitochondrial targeting. *PharmaNutrition*, 4(4), 143-150.

**Segueni, N. (2011).** Composition à l'étude de la composition chimique et des propriétés biologiques de la propolis. Thèse de doctorat. Université Mentouri de Constantine, Constantine.

**Sforcin J.M.,(2007).** Propolis and the immune system. *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 113, Issue 1, Page 1-14.

**Sforcin, J.M., (2016).** Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytother. Res.* PTR 30, 894–905.

**Shah D and Osipo C. (2016).** Cancer stem cells and HER2 positive breast cancer: The story so far. *Genes and Diseases*. 3: 114-123.

**Shang Z, Zhao J, Zhang Q, Cao C, Tian S, Zhang K et Yang S.(2019).** USP9X-mediated deubiquitination of B-cell CLL/lymphoma 9 potentiates Wnt signaling and promotes breast carcinogenesis. *Journal of Biological Chemistry*.294 : 9844-9857.

**Shanmugam, M. K., Warriar, S., Kumar, A. P., Sethi, G., & Arfuso, F. (2017).** Potential role of natural compounds as anti-angiogenic agents in cancer. *Current vascular pharmacology*,15(6), 503-519.

**Shen H, Yan W, Yuan J, Wang Z et Wang C. (2019).** Nek 2B activates the wnt pathway and promotes triple-negative breast cancer chemotherapy-resistance by stabilizing  $\beta$ -catenin. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 38 : 243.

**Shi A, Dong J, Hilsenbeck S, Bi L, Zhang H et Li Y. (2015).** The status of STAT3 and STAT5 in human breast atypical ductal hyperplasia. *PloS one*.10.

**Silva-Carvalho, R., Miranda-Gonçalves, V., Ferreira, A. M., Cardoso, S. M., Sobral, A. J., Almeida-Aguiar, C., & Baltazar, F. (2014).** Antitumoural and antiangiogenic activity of Portuguese propolis in in vitro and in vivo models. *journal of functional foods*, 11, 160-171.

**Simard J.(2015).** Fondation cancer du sein au canada, <https://rubanrose.org/cancer-dusein/comprendre/statistiques>.

- Simone-Finstrom M., & Spivak M. (2010).** Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees. *Apidologie.*; 41(3): 295-311.
- Singh JC, Jhaveri K and Esteva FJ. (2014).** HER2-positive advanced breast cancer: optimizing patient outcomes and opportunities for drug development. *British journal of cancer.* 111: 1888- 1898.
- Silva, B. B., Rosalen, P. L., Cury, J. A., Ikegaki, M., Souza, V. C., Esteves, A., & Alencar, S. M. (2008).** Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 5(3), 313-316.
- Silva, G. Genta, M. N. Moller et al.,(2011).** “Antioxidant activity of Uruguayan propolis. In vitro and cellular assays,” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 59, no. 12, pp. 6430–6437.
- Silva, L. M. D., Souza, P. D., Jaouni, S. K. A., Harakeh, S., Golbabapour, S., & de Andrade, S. F. (2018).** Propolis and its potential to treat gastrointestinal disorders. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Société canadienne de cancer du sein, 2017.**
- Stan, L. A. Marghitas, and D. Dezmirean,(2011)**“Quality criteria for propolis standardization,” *Animal Science and Biotechnologies*, vol. 44, no. 2, pp. 137–140.
- Soltaninejad, Nasrin Kazemipour, Mohammad Mehdi Yaghoobi, Abbas Pardakhty,(2020).** Ethanolic Extract of Propolis from Kerman Area Triggers Apoptosis and Arrests Cell Cycle in Three Human Breast Cancer Cell Lines MDA-MB-231, SKBR and MCF-7. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*, 27 (2): 120-133.
- Stewart ZA, Westfall MD, Pietenpol JA.(2003).** Cell-cycle dysregulation and anticancer therapy. *Trends Pharmacol Biol* 24: 139-45.
- Šturm, L., & Ulrih, N. P. (2019).** Advances in the Propolis Chemical Composition between 2013 and 2018: *A Review of Food*, 1(1), 24-37.
- Sun yi S, Zhao Z, Zhang- Y et al. (2017).** Facteurs de risque et prévention du cancer du sein. *International journal of biological sciences*; 13 (11): 1387-1397.



**Szliszka, E., Czuba, Z. P., Domino, M., Mazur, B., Zydowicz, G., & Krol, W. (2009).** Ethanolic extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in cancer cells. *Molecules*, 14(2), 738-754.

**T**

**Tallot.(2011).** Le pharmacien orthoprothésiste conseil et la femme opérée du cancer du sein. Sciences pharmaceutiques. hal-01734409.

**Tavassoli FA and Devilee P. (2003).** Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. *International Agency for Research on Cancer Press*. 1: 13-110.

**Tekin, E. Y. Sipahi, M. Comert, S. Acikgoz, and G. Yurdakan, (2009)** “Low-density lipoproteins oxidized after intestinal ischemia/reperfusion in rats,” *Journal of Surgical Research*, vol. 157, no. 1, pp. e47–e54.

**Thomberry NA, Laxechnik Y. (1998).** Caspases: enemies within. *Science*; 281:1312.1316.

**Tugba Ozdal, Gulce Sari-Kaplan, Ergul Mutlu-Altundag, Dilek Boyacioglu & Esra Capanoglu.(2018).** Evaluation of Turkish propolis for its chemical composition, antioxidant capacity, anti-proliferative effect on several human breast cancer cell lines and proliferative effect on fibroblasts and mouse mesenchymal stem cell line, *Journal of Apicultural Research*, 57:5,627-638, DOI:10.1080/00218839.2018.1494888.

**U**

**Uçar, Orhan Değer.(2019).** Evaluation of cytotoxic and wound healing effect of DMEM extracts of Turkish propolis in MDA-MB-231 cell lines. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* .18 (2): 321-325.

**Ucuzian, A. A. Gassman, A. East, and H. P. Greisler, (2010).** Molecular mediators of angiogenesis , *Journal of BurnCare and Research*, vol. 31, no. 1, pp. 158–175.

**V**

**Van Raamsdonk and S. Hekimi,(2010)**“Reactive oxygen species and aging in *Caenorhabditis elegans*: causal or casual relationship?” *Antioxidants and Redox Signaling*, vol. 13, no. 12, pp. 1911– 1953.

**Vatansever, KadriyeSorkun, S. Ismet Deliloglu Gurhan, Feyzan Ozdal-Kurt, ElginTurkoz, OmurGencay, BekirSalih. (2010).** Propolis from Turkey induces apoptosis through activating caspases in human breast carcinoma cell lines. *Acta histochemica* 112 - 546-556.

**Velikova M, Bankova V, Sorkun K et coll. (2000).** Propolis from the Mediterranean region: chemical composition and antimicrobial activity. *Z Naturforsch C*;55(9/10):790-793.

**Verbeke S.(2010).** Etude des voies de signalisation du récepteur p75NTR impliquées dans la croissance des cellules de cancer du sein.

**Viel C et Dore JC.(2003).** History and uses of honey, mead and hive products. *Rev Hist Pharm* (Paris); 51(337):7-20.

**Vincent,D.T ,Ibrahim, Y F, Espey, M G , Suzuki, Y J.(2013).** The role of antioxidants in the era of cardio-oncology. *Cancer Chemother* .72(6) : 1157-68.

**Vincent-Salomon A et Sigal-Zafrani B. (2009).** Vers une nouvelle classification des cancers du sein: apport de la biologie moléculaire. *Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire*. 41-45.

## W

**Wainsten Jean-Pierre,(2009).** Le Larousse Médical, 5eme édition, *Larousse*, Paris, pp. 865-867, ISBN 978-2-03-582292-5.

**Wanzel M, Herold S, Eilers M (2003).** Transcriptional repression by Myc. *Trends Cell Biol* 13: 146-50.

**Weiderpass E, Meo M and Vainio H. (2011).** Risk Factors for Breast Cancer, Including Occupational Exposures. *Safety and Health at Work*. **2**: 1-8.

**Winslow, T.(2012).** Ductal and Lobular Carcinoma In Situ Natl. Cancer Inst.

**Wang, W., Xu, Z. Z., Costanzo, M., Boone, C., Lange, C. A., & Myers, C. L. (2017).** Pathway-based discovery of genetic interactions in breast cancer. *PLoS genetics*, 13(9), e1006973.

**World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.** Expert report. Food,nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, American.

**Wu, Coral Omene, Jerzy Karkoszka, Maarten Bosland, Jonathan Eckard, Catherine B. Klein, and Krystyna Frenkel.(2011).** Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) Derived from a HoneybeeProduct Propolis, Exhibits a Diversity of Anti-tumor Effects in Preclinical Models of Human Breast Cancer. *Cancer Lett.* 308(1): 43–53. Doi: 10.1016.

**X**

**Xia-sen Jiang et al., (2020).** Chinese Propolis Inhibits the Proliferation of Human Gastric Cancer Cells by Inducing Apoptosis and Cell Cycle Arrest.

**Xuan, Zhen Li, Haiyue Yan, Qing Sang, Kai Wang, Qingtao He, Yuanjun Wang , and Fuliang Hu.,(2014).** Antitumor Activity of Chinese Propolis in Human Breast Cancer MCF-7 and MDA-MB-231 Cells. ID 280120.

**Xuan ,X., Wang, Y., Li.A.,Peng.(2016).** Bioactive components of Chinese propolis Water extract on antitumor activity and quality control. *Evidence-Based Complementary and alternative Medicine*, 1-9.

**Xuan, H., Zhao, J., Miao, J., Li, Y., Chu, Y., Hu, F., (2011).** Effect of Brazilian propolis on human umbilical vein endothelial cell apoptosis. *Food Chem. Toxicol.* 49 (1), 78–85.

**Y**

**Yang, B., Huang, J., Xiang, T., Yin, X., Luo, X., Huang, J., ... & Ren, G. (2014).** Chrysin inhibits metastatic potential of human triple negative breast cancer cells by modulating matrix metalloproteinase 10, epithelial to mesenchymal transition, and PI3K/Akt signaling pathway. *Journal of Applied Toxicology*, 34(1), 105-112.

**Yang XR, Figueroa JD, Falk RT, Zhang H, Pfeiffer RM, Hewitt SM, Lissowska J, Peplonska B, Brinton L, Garcia-Closas Mand Sherman ME. (2012).** Analysis of terminal duct lobular unit involution in luminal A and basal breast cancers. *Breast Cancer Research.* 14: 1-8.

**Yarana, C., & St Clair, D. K. (2017).** Chemotherapy-induced tissue injury: an insight into the role of extracellular vesicles-mediated oxidative stress responses. *Antioxidants*, 6(4), 75.

**Yilmaz, Berna Erdal.(2020).** Anti-cancer activities of curcumin and propolis extracts on MCF-7 breast cancer cell line model. *Medicine Science.* 9(4):877-84.

**Z**

**Zabaiou N., Fouache A., Trousson A., Baron S., Zellagui A., Lahouel M., & Lobaccaro J. M.A. (2017).** Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and physics of lipids.*; 207 (4): 214-222.

**Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Buñay-Noboa, J., Marceau, G., Sapin, V., ... & Lobaccaro, J. M. A. (2019).** Ethanolic extract of Algerian propolis decreases androgen receptor transcriptional activity in cultured LNCaP cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 189, 108-115.

**Zhao, Y. F. Wen, M. Bhadauria et al.,(2009)** “Protective effects of propolis on inorganic mercury induced oxidative stress in mice,” *Indian Journal of Experimental Biology*, vol. 47, no. 4, pp. 264–269.

**Zheng ZY, Tian L, Bu W, Fan C, Gao X, Wang H et Zwaka TP.(2015).** Wild-type N-Ras, overexpressed in basal-like breast cancer, promotes tumor formation by inducing IL-8 secretion via JAK2 activation. *Cell reports*.12 : 511-524.

**Zemmouri Y, De Croze D, Vincent Salomon et al. (2016).** Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique cancer in practice. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2912- 2918.

## L'étude de l'effet anticancéreux et cytotoxique de la propolis sur le cancer du sein

### Résumé :

Le cancer du sein résulte d'un dérèglement de certaines cellules qui se multiplient et forment le plus souvent une masse appelée tumeur. Il est donc indispensable de chercher de nouvelles molécules naturelles efficaces plus bénéfiques et moins toxique pour le traitement du CS. Le but de ce travail est de faire une recherche de l'effet anticancéreux de la propolis sur le cancer du sein. Nous avons constaté que la propolis et ses poly phénols ont un pouvoir anticancéreux sur le cancer du sein en influençant sur les différentes voies de signalisation, l'apoptose, le cycle cellulaire, l'angiogenèse. Ils déclenchent l'apoptose par l'augmentation des niveaux de protéines proapoptotiques (tels que Bad et Bax) et les caspases (3, 6, 8,9), aussi via la modulation de NF- $\kappa$ B. La propolis et ses principaux composés bioactifs (polyphénols) peuvent inhiber le cycle cellulaire par divers mécanismes d'action et à différents niveaux à travers le blocage des différentes phases de cycle cellulaire tels que la phase S, G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>/ M par inhibition des Cyclines kinases. Ils inhibent l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale par des mécanismes différents en agissant sur diverses cibles moléculaires comme le VEGF, la MMP, la kinase ERK 1/2 et la voie de signalisation Akt. Cette recherche a montré que la propolis pourrait être la source idéale pour la recherche de nouvelles molécules naturelles à effet anticancéreux sur le cancer du sein.

**Mots clés :** Cancer du sein, substance bioactive, Propolis, polyphénols, l'apoptose, le cycle cellulaire, l'angiogenèse, voies de signalisation.

### Abstract :

Breast cancer results from a disruption of certain cells that multiply and most often form a mass called a tumor. It is therefore essential to look for new effective natural molecules that are more beneficial and less risky for the treatment of CS. The aim of this work is to investigate the anticancer effect of some bioactive substance on breast cancer. We have found that propolis and its polyphénols have an anticancer power on breast cancer by influencing the various signaling pathways, apoptosis, the cell cycle, and angiogenesis. They trigger apoptosis by increasing the levels of proapoptotique proteins (such as Bad and Bax) and caspases (3, 6, 8, 9), also via modulation of NF- $\kappa$ B. Propolis and its main bioactive compounds (polyphénols) can inhibit the cell cycle by various mechanisms of action and at different levels through the blocking of deferent cell cycle phases such as S phase, G<sub>0</sub> / G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> / M by inhibition Cyclin Kinases. They inhibit angiogenesis, migration and tumor invasion by different mechanisms by acting on various molecular targets such as VEGF, MMP, ERK 1/2 kinase and the Akt signaling pathway. This research has shown that propolis could be the ideal source for the research of new natural molecules with an anticancer effect on breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer, bioactive substance, Propolis, polyphénols, apoptosis, cell cycle, angiogenesis, signaling pathways.

### المخلص:

ينتج سرطان الثدي عن اضطراب بعض الخلايا التي تتكاثر وتشكل في الغالب كتلة تسمى الورم. لذلك من الضروري البحث عن جزيئات طبيعية فعالة جديدة تكون أكثر فائدة وأقل خطورة في العلاج. الهدف من هذا العمل هو معرفة التأثير المضاد للسرطان لبعض المواد النشطة بيولوجيا على سرطان الثدي. لقد وجدنا أن البر وبوليس وبوليفينولاته لها قوة مضادة للسرطانات من بينها سرطان الثدي من خلال تأثيرها على مسارات الإشارات المختلفة، والاستماتة، ودورة الخلية، وتكوين الأوعية. إنها تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج عن طريق زيادة مستويات البروتينات التي تساعد على حدوث عملية الموت المبرمج مثل Bad و Bax و caspases (3.6.8.9)، و أيضا عن طريق تعديل NF- $\kappa$ B. يمكن أن يمنع البر وبوليس ومركباته النشطة بيولوجيا الرئيسية (البوليفينول) دورة الخلية بآليات عمل مختلفة وعلى مستويات مختلفة عن طريق منع مراحل دورة الخلية المختلفة مثل المرحلة S، G<sub>0</sub> / G<sub>1</sub>، G<sub>2</sub> / M و عن طريق تثبيط إنزيمات Cyclin. إنها تمنع تولد الأوعية، والهجرة، وغزو الورم بآليات مختلفة من خلال العمل على أهداف جزيئية مختلفة مثل VEGF و MMP و ERK 1/2 kinase ومسار إشارات Akt. أظهر هذا البحث أن البر وبوليس يمكن أن يكون المصدر المثالي للبحث عن جزيئات طبيعية جديدة لها تأثير مضاد على سرطان الثدي.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الثدي، مادة نشطة بيولوجيا، صمغ النحل، بوليفينول، موت الخلايا المبرمج، دورة الخلية، تكوّن الأوعية الدموية، مسارات التأشير.