

UNIVERSITE KASDI MERBAH – OUARGLA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES



Mémoire

MASTER Academique

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté par :

BENMADI Saadia

AIED Wassila

Thème :

***Etude de l'effet du lait et des urines camelins
sur la voie alterne du complément dans le
cancer du sein***

Soutenu publiquement

Le : 25/06/2018

Devant le jury :

| | | | |
|--------------|-------------------------|------------------------|-------------|
| Présidente | HAMMOUDI Roukia | M.C.A | UKM OUARGLA |
| Encadreur | KERBOUA Kheir Eddine | Médecin spécialiste | UKM OUARGLA |
| Co-encadreur | BOUDJENAH-HAROUN saliha | M.C.A | UKM OUARGLA |
| Examinatrice | ANNOU Ghania | M.C.B | UKM OUARGLA |

Année Universitaire : 2017 /2018



*C'est au titre de l'année universitaire 2017-2018 que le présent Mémoire de Master entre dans le cadre du projet CAMED Dz **ERANETMED** 2-72-367 intitulé :*

Roles of Camel Breeding in Modern Saharan Societies - Contributing to their Adaptive Capacities Face to Global Changes-



Remerciements

Avant toute chose nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir accordé la force, le courage et les moyens afin de pouvoir réaliser ce travail.

Au terme de ce travail nous tiens particulièrement à exprimer nos profondes gratitudee et à remercier :

***KERBOULA KHEIR EDDINE** Maître Assistante à la Faculté de Médecine de Ouargla, qu'il trouve ici l'expression de nos profondes reconnaissances et respects tant pour nous avoir accordé sa confiance que pour nous avoir dirigé ce travail et accepté de nos encadrer, pour ses conseils et ses orientations tout au long de la période d'encadrement et d'enseignement.*

*Je remercie particulièrement Madame **BOUDJNAH Salha** maître de conférences de l'Université K.M. Ouargla pour m'avoir proposé ce sujet.*

*Je remercie également Monsieur **SAID MASBAH** pour leur aide et encouragements et m'avoir guidé tout au long de la réalisation de ce travail et accepté de le co-diriger.*

*Mlle **HAMMOUDI Roukia** de nous avoir honoré de présider notre jury.*

***ANNOU GHANIA** Maître de conférences B au Département des Sciences Biologiques, pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous remercions également le personnel du laboratoire d'Immunologie de la faculté de Médecine de l'université de Kasdi Merbah de Ouargla, le personnel du laboratoire et du service de CAC de l'hôpital de **MOHAMMED BOUDIAF** de Ouargla.*

*Particulière nous présentons nos remerciements à Mr **BOUKHATEM, Mn MAMI, SAFIA, SAIDA, HANANE, FATIMA** pour ses encouragements et son aide. Et nous remercions toutes les personnes qui nous ont aidés d'une façon ou d'une autre.*



Dédicace

Je dédie ce travail, qui est le couronnement de toutes les années d'étude et qui ne s'est achevé sans votre amour et encouragement:

Je remercie Dieu de tout puissant de m'avoir donné le courage, la patience et la volonte pour réaliser ce travail.

• A ma mère pour son amour et son encouragement depuis toujours, je la dit merci ma mère, tu es la meilleure j'en suis sure.

• A mon père qui ma su encouragé et me soutenir sur tout les plans.

• A mes soeurs chaq'une par son nom FATIMA ZOÛRA, NOÛRA, KHAOUILA et SIRIENE et ma frères MOHAMED ALI.

• A mon fiancé qui m'a toujours encouragé pour réussir dans mes études

A mes amies WASSILA, FATIMA, NADJATE, et surtaux ALIA et KHIRA.

• A mon encadreur Dr KERBOUA KHEIREDDINE pour sa présence et ses conseils et de son travail avec nous.

· A tous les étudiants de biologie et 2^{EME} année de mestre
biochimie.

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à mon cher
Abdelkader qui m'a toujours soutenu et qui a été
toujours présent pour moi.*

*A la plus chère au monde, ma mère salmi
arbiaa qui m'a toujours offert ses aides morales
durant mes études. A mon père que bien bénisse
son âme.*

a mon frère et mes sœurs et ma chère femme

A mes chères amies

A toute la promotion de la 2^{ème} Master

Biochimie et

*A mon encadreur Mr KERBOUA KHEIREDDINE
pour sa présence et ses conseils qui sont travaillé
avec vous, ainsi que tous les étudiants de la
faculté des sciences de la nature et de la vie
(ITAS).*

Liste des tableaux

| N° | Titre | Page |
|-----------|---|-------------|
| 1 | Cinq stades de la maladie du cancer du sein. | 16 |
| 2 | Définition du grade hétopronostique du cancer du sein | 16 |
| 3 | Conditions et état des chameaux | 32 |
| 4 | Dilutions des échantillons | 32 |
| 5 | Nombre des patientes en fonction d'âge. | 42 |

Liste des figures

| N° | Titre | Page |
|-----------|--|-------------|
| 1 | Chameau d'Arabie (<i>Camelus dromedarius</i>). | 5 |
| 2 | Anatomie du sein montrant les ganglions et les vaisseaux lymphatiques. | 13 |
| 3 | Schéma récapitulatif des voies d'activation et de régulation du complément. | 19 |
| 4 | Schéma d'activation et d'amplification de la voie alterne du complément. | 21 |
| 5 | Point d'action de la FH dans le système du complément. | 24 |
| 6 | Effecteurs immuns limitant la croissance tumorale | 26 |
| 7 | Préparation des séries de dilutions du lait, urine et mélange. | 33 |
| 8 | Lavage des érythrocytes de mouton et/ou poulet. | 35 |
| 9 | Coulage des boîtes AP100 avec le mélange. | 36 |
| 10 | Modèle des boîtes comment creusé les puits. | 37 |
| 11 | schéma de la procédure expérimentale. | 38 |
| 12 | Schéma de la boîte AP100 et FH100 après la lyse. | 40 |
| 13 | Nombre de cas en fonction de la localisation tumorale du sein. | 42 |
| 14 | Activation de la voie alterne du complément en fonction du grade de cancer du sein. | 43 |
| 15 | Expression de facteur H en fonction du grade de cancer du sein. | 43 |
| 16 | Activation de la voie alterne du complément en fonction d'expression du HER. | 44 |
| 17 | Facteur H selon l'expression du HER. | 45 |
| 18 | Activation de la voie alterne du complément en fonction de la prise des produits camelins. | 46 |
| 19 | Facteur H en fonction de la prise des produits camelins. | 47 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 20 | Effet de lait, urine et mélange sur la voie alterne du complément <i>in vitro</i> à (10%, 20 %). | 48 |
| 21 | Effet de lait, urine et le mélange sur le FH <i>in vitro</i> à (10%, 20 %). | 48 |
| 22 | Activation de la voie alterne du complément en fonction de la fréquence de la prise. | 49 |
| 23 | Voie alterne du complément en fonction de la réponse estimée par les patientes prise des produits camelin et non prise. | 50 |
| 24 | Activation de voie alterne du complément selon leur type de traitement. | 51 |

Liste des abréviations

| | |
|----------------|---|
| ACD : | Dextrose de Citrate Acide |
| ADCC | Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps |
| AP/VAC: | Voie Alterne du Complément |
| CS : | Cancer de Sein |
| C : | Complément |
| Ca : | Calcium |
| CAC : | Centre Anti Cancer |
| CAM : | Complexe d'Attaque Membranaire |
| CCP : | Protéiques de Contrôle du Complément |
| CN : | Caséine |
| CP/VCC: | Voie Classique |
| E : | Erythrocytes |
| EGTA : | Acide Ethylène Glycol Tétracétique |
| FB : | Facteur B |
| FD : | Facteur D |
| FH : | Facteur H |
| FI : | Facteur I |
| HER: | Recepteur Epidermal Human Growth Facteur |
| Ig : | Immunoglobulines |
| L : | Lactose |
| LC : | Lait de Chamelle |
| Lf : | Lactoferrine |
| LP/VLC: | Voie Lectine du Complément |
| Mg : | Magnésium |
| MG : | Matière Grasse |

| | |
|---------------|--|
| Na : | Sodium |
| P: | Phosphate |
| PHN : | Plasma Humain Normal |
| PL : | Protéines de Lait |
| PLC : | Protéines de Lait de Chamelle |
| SC : | Système du Complément |
| SI : | Système Immunitaire |
| UC : | Urine de Chamelle |
| UICC : | Union Internationale Contre le Cancer |
| VEGF: | Vasculaire Endothélial Growth Facteur |

Table de matière

Remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste d'abréviation

Introduction

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : PHARMACOPEE TRADITIONNELLE A BASE DU LAIT ET URINES DE CAMELIN

| | |
|---|-----------|
| I- Chameau d'Arabie | 5 |
| I-1- lait de chamelle..... | 6 |
| I-1-1- Propriétés anticancéreuses..... | 6 |
| I-1-2- Facteurs anticancéreux | 6 |
| I-1-2-1- Lactoferrine..... | 6 |
| I-1-2-2- immunoglobulines..... | 7 |
| I-1-3- Caséine..... | 7 |
| I-1-4- Lactose..... | 8 |
| I-1-5- Minéraux..... | 8 |
| I-1-6- Matières grasses..... | 8 |
| I-1-7- Vitamines..... | 9 |
| I-1-7-1- Vitamine C..... | 9 |
| I-1-7-2- Vitamine E..... | 9 |
| I-1-7-3- Vitamine A..... | 10 |
| I-2- Urine de chamelle..... | 10 |
| I-2-1- Propriétés anticancéreuses..... | 11 |
| I-2-2- Sels inorganiques..... | 11 |

Chapitre II : CANCER DE SEIN

| | |
|---|-----------|
| II- Cancer | 13 |
| II-1- Cancer de sein..... | 13 |
| II-1-1- Définition et généralités..... | 13 |
| II-1-2- Epidémiologie..... | 14 |
| II-1-3- Facteurs de risque..... | 14 |

| | |
|--|----|
| II-1-3-1- Mastopathies bénignes..... | 15 |
| II-1-3-2- Etat hormonal..... | 15 |
| II-1-3-3- Alimentation, l'obésité..... | 15 |
| II-1-4- Stade et grade de cancer de sein..... | 15 |

Chapitre III : IMMUNOSURVEILLANCE ANTICANCEREUSE

| | |
|---|----|
| III- Système immunitaire..... | 18 |
| III-1- Système du complément..... | 18 |
| III-1-1- Activation..... | 19 |
| III-1-1-1- Voie classique du complément..... | 20 |
| III-1-1-2- Voie des lectines du complément..... | 20 |
| III-1-1-3- Voie alterne du complément..... | 21 |
| III-1-1-3-1- Génération d'initiation de la convertase | 21 |
| III-1-1-3-2- Génération d'amplification de la convertase | 22 |
| III-1-2- Régulation | 23 |
| III-2- Rôles du complément dans le cancer..... | 25 |
| III-2-1- Effet positif sur le cancer de sein..... | 25 |
| III-2-2- Effet pégoratif sur le cancer du sein..... | 27 |

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre I : MATERIELS ET METHODES

| | |
|--|----|
| I- Matériels..... | 30 |
| I-1- Appareillages et petits matériels..... | 30 |
| I-2- Produits chimiques, réactifs et matériels biologiques..... | 30 |
| I-3- Érythrocytes de mouton et poulet..... | 30 |
| II- Méthodes <i>in vivo</i> | 30 |
| II-1- Recrutement des patientes..... | 30 |
| II-2- Collectée des données | 31 |
| II-3- Prélèvement des échantillons (Plasma humain) | 31 |
| III- Méthode <i>in vitro</i> | 32 |
| III-1- Echantillons de lait et d'urine..... | 32 |
| III-2- Préparation des séries de délutions..... | 32 |
| IV- Analyse et dosage..... | 33 |
| IV-1- Techniques hémolytique..... | 33 |

| | |
|---|----|
| IV-1-1- Principe..... | 33 |
| IV-1-2- Dosage de la voie alterne du complément par l'AP100..... | 34 |
| A- Préparation des tampons | 34 |
| B- Mode opératoire | 35 |
| IV-1-3- Dosage fonctionnel du facteur H..... | 39 |
| IV-1-4- Interprétation..... | 39 |
| V- Analyse des données | 40 |
| | |
| Chapitre II : RESULTATS | |
| I- Résultats clinico-épidémiologiques..... | 42 |
| I-1- Répartition en fonction de l'âge..... | 42 |
| I-2- Nombre de cas en fonction de la localisation..... | 42 |
| II-Etude de la voie alterne du complément et le facteur H (FH)..... | 43 |
| II-1- Voie alterne et FH en fonction du grade..... | 43 |
| II-2- Voie alterne du complément et FH en fonction de l'expression du HER..... | 44 |
| II-3- Effet du lait et des urines sur la voie alterne du complément et le FH..... | 45 |
| II-3-1- <i>In vivo</i> | 45 |
| II-3-2- <i>In vitro</i> | 47 |
| II-4- Activation de voie alterne du complément et leur fréquence de prise des produits camelins..... | 49 |
| II-5- Réponse au traitement médicale et la réponse d'utilisation des produits camelins..... | 50 |
| II-6- Activité de voie alterne du complément et le mode de traitement..... | 51 |
| | |
| Chapitre III : DISCUSSION | 53 |
| Conclusion | 60 |
| Références bibliographiques | 62 |
| Annexe | 78 |

Introduction générale

Depuis que le prophète Mohammed صلى الله عليه و سلم a révélé les vertus thérapeutiques de l'urine de dromadaire "Si cela vous convient, allez boire du lait et de l'urine de chamelles" Hadith rapporté par AL-Boukhari, les religieux n'ont cessé de les recommander et les scientifiques musulmans de le prouver. Historiquement, le lait et l'urine de chamelle ont été utilisées traditionnellement pour le maintien d'une bonne santé et dans le traitement de diverses maladies (**REDWAN et TABLL, 2007; KONUSPAYEVA et al., 2007 ; CONESA et al., 2008; AGRAWAL et al., 2009 ; ALHAIDER et al., 2011**). Des études antérieures ont démontré son activité antimicrobienne contre les bactéries pathogènes (**BENKERROUM et al., 2004**) et son activité de la lactoferrine contre l'infection de virus de l'hépatite C et les cellules cancéreuses (**EL- FAKHARANY et al., 2008**).

La consommation de l'urine de chameaux est l'une des nombreuses options de traitement qui est disponible dans la péninsule arabique depuis des siècles. Ces dernières années, sa réclamation de médicament a été mise sous surveillance et avec des résultats prometteurs, La teneur élevée du lait de chamelle en facteurs anticancéreuses, selon lequel il est rapporté à une activité capable de tuer plusieurs lignées de cellules cancéreuses (**KHORSHID, 2012**).

Le cancer est la maladie qui afflige le monde du 21^{em} siècle. Des milliers de nouveaux cas sont signalés chaque année avec les taux de létalité élevés. Demeure une préoccupation de la santé publique dans le monde, avec environ 14,1 millions nouveaux cas et 8,2 millions de décès ayant eu lieu dans le monde entier en 2012. Les femmes ont une chance de 1 à 8 d'avoir un cancer du sein, le cancer le plus fréquent rapporté. L'augmentation rapide et importante du nombre de cancers du sein chez la femme est un phénomène nouveau particulièrement inquiétant et qui mérite un développement particulier. Dans le monde, selon l'OMS le cancer du sein est le premier cancer de la femme avec un nombre de nouveaux cas estimé à 1,67 millions soit 25% de l'ensemble des cancers de la femme en 2012. En Algérie, il représente plus de 40% de l'ensemble des cancers de la femme avec 11 000 nouveaux cas estimés par année, ce pourcentage traduisant probablement un biais de recrutement. C'est un cancer qui est en nette augmentation depuis plus de 20 ans (**ABDELMALEK, 2014**).

Cela reflète probablement l'amélioration des options de traitement (**ROOD et al., 2004; ROSSI et al., 2008**). Bien que la chimiothérapie est le traitement traditionnel pour supprimer l'apparition et la progression du cancer, leur effets secondaires graves et la possibilité de rechute et la douleur associée à chances de succès humidifiez le traitement (**ROMLI et al., 2016**).

La pharmacopée traditionnelle dans beaucoup de pays qui utilise l'urine et le lait de chameau comme ingrédient thérapeutique. Dans la Péninsule arabique, la consommation de l'urine de chameau, soit seule, soit mélangée avec le lait de chamelle, une telle cure est sensée résoudre ou aider au traitement d'un grand nombre de maladies (**REDWAN et TABLL, 2007**).

Le système du complément distingue le soi du non-soi et constitue une partie importante de la réponse immunitaire innée, joue un rôle plus important que l'immunité humorale en surveillance du système immunitaire contre les cellules cancéreuses, L'efficacité du complément dans la détection précoce et l'élimination des cellules cancéreuses est incertaine. Le système du complément est un composant important de la réponse inflammatoire. L'inflammation est impliquée dans diverses étapes de la progression de l'oncogenèse du cancer du sein (**VAHID, 2017**).

De ce fait, nous nous sommes proposé à réaliser ce travail qui vise essentiellement, L'étude de l'effet anticancéreux *in vivo* et *in vitro* de lait et d'urine de chamelle.

La présente étude s'articule autour de trois volets d'investigations complémentaires :

1. Détermination ou vérifies si les urines et le lait augment la voie Alterne du complément ;
2. Vérifier si l'augmentation de la voie alterne donne une bonne réponse de cancer du sein ;
3. Vérifier est ce que les urines et le lait donnent une réponse sur les tumeurs du cancer du sein.

Partie
Théorique

*Chapitre I : Pharmacopée
traditionnelle à base du lait
et des urines camelins*

I- Chameau d'Arabie

Le chameau d'Arabie (*Camelus dromedarius*) (figure 1) est l'animal le plus important du bétail dans les zones semi-arides des pays du Nord d'Afrique (KAPPELER, 1998). Sachant que le dromadaire est considéré autant qu'un animal laitier. Le dromadaire produit un lait qui diffère du lait de vache dans la composition et la structure de sa teneur en protéines (DEVENDRA *et al.*, 2016). Généralement le lait de chamelle (LC) est destiné à l'autoconsommation (LAKHDARI, 2016), comme celui beaucoup des autres mammifères, LC est un milieu de composition chimique et physique complexe (MINT MEILOUD *et al.*, 2011 ; AMEL *et al.*, 2009). Ces composants possédants des effets sur certains cancers. Il est généralement opaque et blanc, a un goût acceptable. Le lait normalement a une saveur douce et forte, mais parfois peut aussi avoir un goût salé (AL HADJ et AL KANHAL, 2010).

Les sociétés arabo-musulmanes et en particuliers les zones sahariennes ont développés durant des siècles des thérapies à base de plant, minéraux et produits des animaux. L'urinothérapie prend une place importante dans cette pharmacopée traditionnelle a été proposée comme option de traitement dans beaucoup de pays (kasakistan, Inde, Maroc, Arabie Saoudi, Unaited Arab Emirates etc) (MEHAIA, 1993 ; KONUSPAYEVA *et al.*, 2004; STAHL *et al.*, 2006 ; REDWAN *et al.*, 2007; MAL et PATHAK, 2010).



Figure 1. Le chameau d'Arabie (*Camelus dromedarius*) (LAKHDARI, 2016).

I-1- lait de chamelle

Lait de chamelle (LC) est apprécié traditionnellement pour différentes propriétés parmi les quelle des propriétés anti-infectieuses, anticancéreuses, antidiabétiques et plus généralement comme reconstituant chez les malades convalescents. Les potentiels des avantages de la santé du LC sont obtenus grâce à un certain nombre de composants bioactifs dans le LC (AGRAWAL *et al.*, 2007; ENGLEBERT, 2007).

Le LC est un milieu de composition chimique et physique complexe composé de caséine comme principale protéines de lait. Il contient une bonne quantité de protéines de protection, y compris lysozyme, lactoferrine, la lactoperoxydase, enzyme de peptidoglycane reconnaissance protéines, les lipides et le lactose, ainsi que des vitamines et des sels minéraux. Ces facteurs immunitaires sont présents à des concentrations plus élevées dans le LC, qui pourraient avoir un rôle essentiel pour renforcer les mécanismes de défense immunitaire (AMEL *et al.*, 2009 ; MINT MEILOUD *et al.*, 2011).

I-1-1- Propriétés anticancéreuses

On reconnaît au LC des propriétés immunostimulantes ayant un rôle dans le contrôle des processus tumoraux, il est traditionnellement utilisé comme adjuvant à la chimiothérapie de certains cancers, notamment ceux du tube digestif (KONUSPAYEVA *et al.*, 2004). Il semble également que des résultats probants soient obtenus dans certaines maladies auto-immunes, telles que lupus, pemphigus, maladie de Crohn et la sclérose en plaques (YAGIL et VANCREVELD, 2000).

L'effet thérapeutique de LC a été confirmé que la lactoferrine (Lf) a la capacité d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses *in vitro* et la réparation des lésions de l'ADN (ALI *et al.*, 2013). Les composants du lait, du moins les protéines et leurs dérivés, qui exercent une action anticancéreuse sur l'organisme (DAVOODI *et al.*, 2016; SOLENNE, 2017).

I-1-2- Facteurs anticancéreux

I-1-2-1- Lactoferrine

La lactoferrine (Lf) à la capacité d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses *in vitro* et la réparation des dommages à l'ADN (KULA et DECHASA, 2016). la Lf est

puissante pour la réduction de 56 % de la croissance du cancer (**HABIB *et al.*, 2013**). La Lf c'est un facteur anticancéreux, qui serait présente en grande quantité dans le LC. Il joue un rôle reconnu dans le traitement de certains cancers et ses effets anti-tumoraux ont été étudiés notamment chez le rat (**JOUAN, 2002**). Partant de ces résultats observés en laboratoire, (**CHISSOV *et al.*, 1995**) ont élaboré une préparation à base de Lf à utiliser dans les zones oropharyngiennes après une chimiothérapie (**KONUSPAYEVA *et al.*, 2004**). La Lf modulé la différenciation, la maturation, activation, migration, prolifération et fonction des cellules immunitaires. Il favorise également l'interaction cellule-cellule et activation de Neutrophiles ou leucocytes polymorphonuclear (PMN) et les cellules Natural Killer (NK), donc stimuler la réponse immunitaire (**JAGAT *et al.*, 2015**) (Annexe 1).

I-1-2-2- Immunoglobulines

Le Lait de chamelle a également la réputation d'être très riche en immunoglobulines (Ig) dont la structure très particulière intéresse la médecine humaine (**KONUSPAYEVA, 2007**). Les Ig du LC ont été isolées et caractérisées, dont les IgG présentent une prédominance et composent par plusieurs sous classes (**ELAGAMY, 2000**). Elles jouent le rôle dans les défenses immunitaires, et également un rôle non négligeable dans la protection notamment du jeune contre les maladies. La teneur répertoriée dans le LC est 4 à 6 fois supérieure à celle de la vache (**KONUSPAYEVA, 2007**). Cette protéine camelin Ig est plus thermorésistante (**ELAGAMY, 2000; HAMIDI, 2015**).

I-1-3- Caséine

La principale protéine de lactosérum est la caséine (CN). Il est le plus important et le plus élevé en proportion des protéines totaux (**SIBOUKEUR, 2011**). Le Lactosérum contient un taux de CN égale environ 52 à 87 % des protéines totales (**AL HADJ et AL KANHAL, 2010**).

La caséine a de puissants effets antimutagènes prouvés grâce à des modèles mutagènes. Plusieurs expériences sur des animaux ont également montrent un effet inhibiteur de la CN contre mutagènes. La littérature indique que la CN pourrait prévenir le cancer du côlon et du sein (**SUNG-WOO *et al.*, 2014**). **BONUCCELLI *et al.*, (2012)**, On montré que la α -CN pourrait significativement inhiber la croissance et les métastases d'une lignée de cellules de murine de tumeurs mammaires (cellules de Met-1) et les deux lignées cellulaires

du cancer du sein humain (MCF10A-H-Ras et cellules MDA-MB-231). En outre, α -CN véhiculée par ses effets de suppresseur de tumeur par l'intermédiaire de l'activation de la signalisation STAT1. C'est-à-dire que α -CN pourrait constituer une thérapie de « différenciation » pour le cancer du sein.

I-1-4- Lactose

Le lactose (L) est le glucide majeur dans le lait et une source d'énergie pour les nouveaux nés. La teneur en L du LC varie de 2,40 et 5.80% (**KONUSPAYEVA *et al.*, 2009 ; FARAH, 2011**). Le stade de lactation, l'état d'hydratation et le type de race, tous ces conditions possèdent un effet sur la teneur du lait camelin en L (**SIBOUKEUR, 2007 ; AL HADJ et AL KANHAL, 2010**).

L'amélioration de la digestion du L chez les personnes qui ont l'abaissement de niveau de cholestérol, (**OLSON et ARYANA, 2008**). En outre, de nombreuses études ont rapporté des effets thérapeutiques contre des maladies comme le cancer, les troubles intestinaux, stimule le système immunitaire par des propriétés immunomodulatrices et immunostimulantes (**GUGLIELMOTTI *et al.*, 2007 ; BOUCHEFRA, 2012**).

I-1-5- Minéraux

Le lait de dromadaire montant un total de minéraux situe entre 0,60 à 1,0 % (**KONUSPAYEVA *et al.*, 2009**). Il contient les principaux sels minéraux qui sont le Chlorure de sodium (Na), phosphate (P), calcium (Ca), magnésium (Mg), potassium (K), Fer (Fe), de zinc (Zn) et de cuivre (Cu), et le citrate (**KAPPELER, 1998; AL HADJ et AL KANHAL, 2010**). Les sels minéraux participent dans la synthèse des protéines, à l'immunité cellulaire et humorale, à la transcription génique et à la structure d'hormones (**SGUERA, 2008**).

I-1-6- Matières grasses

La teneur en matière grasse (MG) du LC est entre 1,2 et 6,4 % avec une moyenne de 3,5% (**KONUSPAYEVA *et al.*, 2009**). Une forte corrélation positive a été trouvée entre les graisses et les protéines contenus (**HADDADIN *et al.*, 2008**). Certains types des lipides utilisés comme des médiateurs impliquent dans le processus immunitaire et inflammatoire. Elle diminue la production de prostaglandines, donc l'efficacité du SI. Jouer un rôle fonctionnel bénéfique pour la santé (**SGUERA, 2008**).

I-1-7- Vitamines

Le lait dromadaire a été signalé à contenir diverses vitamines (Vit), tels que les vitamines liposolubles A, D, E, K et les vitamines hydrosolubles de groupe B et C (Annexe 2) (**HADDADIN *et al.*, 2008; STAHL *et al.*, 2006**). Le LC est connu pour être une source riche de Vit C (**STAHL *et al.*, 2006**). Ces teneurs élevées en Vit C améliorent la valeur nutritionnelle du produit surtout que les sources en cette Vit dans les régions arides demeurent insuffisantes (**HADDADIN *et al.*, 2008**). Les niveaux de Vit A, E et B1 ont été signalés à être faible dans le LC par rapport à du lait de vache (**STAHL *et al.*, 2006**).

I-1-7-1- Vitamine C

La Acide ascorbique (Vit C) est un antioxydant très puissant. La Vit C permet en tant qu'agent anticancéreux, en détruire les radicaux libres. Elle possède différents mécanismes impliqués dans les effets anticancéreux. Cela comprend la capacité d'éliminer sélectivement les cellules cancéreuses en induisant la cellule suicide (apoptose) sans endommager les cellules normales. La Vit C soutien les tissus normaux pouvant ainsi réduire les effets secondaires dévastateurs de la chimio et de la radiothérapie (**RATH, 2016**). La Vit C renforce les défenses immunitaires et la résistance à l'infection virale et bactérienne, par leur augmentation de la mobilité des polynucléaires neutrophiles avec 1,5 à 2 g/jour, augmenté la capacité de phagocytose, la production d'IgM, anticorps de la première ligne de défense, la production d'interféron, signal d'alerte des systèmes de défense activant les macrophages, ainsi que la Vit C améliore les fonctions des lymphocytes T et B. Elle possède une action angiostatique (bloque la vascularisation qui alimente la tumeur), et réduit les risques d'avoir une proctite induit par la radiothérapie lors d'un cancer (**ZIMMER, 2006**).

I-1-7-2- Vitamine E

La Vit E (Tocophérol) améliore l'action du sélénium serrant à combattre le cancer. La Vit E ou tocophérol a comme principale propriété de piéger et d'empêcher la propagation des radicaux libres pyroxyles, formes à partir des acides gras polyinsaturés par l'action de l'oxygène. C'est donc un protecteur des lipides membranaires et des lipoprotéines (**SGUERA, 2008**).

I-1-7-3- Vitamine A

Vit A (Rétinol), est un élément indispensable intervenant dans la vision, l'acide rétinoïque exerce une action marquée sur la prolifération et la différenciation des tissus tels que l'épithélium respiratoire, la muqueuse digestive, la peau, les différentes cellules notamment embryonnaires. Le bêta-carotène ou provitamine A, à une action antioxydant particulièrement efficace, fondamentale au niveau cellulaire, membranaire et surtout nucléaire (SGUERA, 2008).

I-2- Urine de chamelle

L'urine de chamelle (UC) à une couleur jaune foncée. Il présente un pH basique de 7,8 (ALBIE *et al.*, 2017) et une densité entre 1,045 à 1,06. L'UC se caractérise par l'absence de l'ammoniaque qui caractérise par une forte odeur et la présence de traces d'urée, contrairement aux urines de tous les autres animaux, y compris l'Homme (Annexe 3), sachant que ces deux molécules sont à l'origine de la mauvaise odeur et de la toxicité de l'urine. Elle contient de faibles quantités de certains éléments toxiques tels que : le cadmium, le plomb, le mercure et l'arsenic. L'urine des chameaux présente de fortes concentrations en K, Mg et protéines albumineux et de faibles concentrations d'acide urique, Na, créatine, acides aminés et les sels inorganiques. Tous ces composants sont solubles dans l'eau (AHAMAD *et al.*, 2010; GEHAN *et al.*, 2015).

Historiquement, l'usage thérapeutique de l'urine de chameau est ancien et est même mentionné dans l'islam, elle est rapportée par AL-BOUKHARI et MOUSLIM dans leur sahih, où des étrangers arrivent à Médine et tombent malades et Le prophète صلى الله عليه وسلم leur ordonna de boire le lait de chamelle pour se nourrir et de l'urine pour guérir. Ce qu'ils firent jusqu'au recouvrement de leur santé (SARA et SALMA, 2015). La tradition veut que l'UC soit utilisée notamment pour traiter des divers maladies. L'UC a aussi des propriétés antipelliculaires, et utilisée en shampoing, elle apporte un lustre brillant à la chevelure. Elle peut aussi prévenir de la soif et de la faim chez le caravanier perdu dans le désert (AL-ABDULLAH, 2010 ; SAMIA, 2013).

I-2-1- propriétés anticancéreuses

L'urine de chameaux traditionnellement a été utilisée pour traiter le cancer, en particulier son rôle dans l'angiogenèse tumorale, l'étape clé impliquée dans la croissance tumorale et les métastases. L'UC possède des effets sur les composants clés de l'angiogenèse inflammatoire dans le modèle d'angiogenèse d'implant spongieux canule murine. Une fonction régulatrice de l'UC sur de multiples paramètres des principaux composants de l'angiogenèse inflammatoire a été révélée donnant un aperçu du bénéfice thérapeutique potentiel sous-tendant les actions anticancéreuses de l'UC. (**SARITA *et al.*, 2014**).

Les propriétés immuno-stmodulatrices sur les cellules cancéreuses sont attribuées aux caractéristiques biochimiques des urines. La composition de l'UC est différente de celle de beaucoup d'autres mammifères. Ces constituants chimiques de l'urine de chameau, Il a signalé que contrairement à tous les autres animaux, y compris les humains, les chameaux excrètent pas d'ammoniac et seulement une très légère trace d'urée, et ces molécules sont responsables de la mauvaise odeur et de la toxicité de l'urine (**ABDELILAH *et al.*, 2012**).

I-2-2- Sels inorganiques

Le zinc (Zn) et du sélénium (Se) possédant un rôle dans le maintien et la promotion de la santé animale et humain a suscité un intérêt particulier. Le Se est bien connu pour ses propriétés antioxydants, anticancéreuses et puissantes (**GANTHER, 1999, SURAI, 2002, CHUNG *et al.*, 2007**). Le Zn est connu pour son rôle essentiel dans la croissance, l'immunité et la réplication de l'ADN. (**SEBASTIEN *et al.*, 2007**). (Voire Annexe 4)

Chapitre II : Cancer du sein

II- Cancer

Le cancer est une prolifération rapide et anarchique de cellules anormales qui ont la capacité d'envahir et de détruire les tissus sains et de se disséminer dans l'organisme formant des métastases qui sont la principale cause de décès par cancer. La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse est un processus long qui se déroule en plusieurs étapes, progressant le plus souvent d'une lésion précancéreuse à une tumeur maligne. Le cancer est un problème de santé publique mondial: 2.7 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2008. Dans 20 ans, la morbidité due au cancer augmentera de 50% en raison du vieillissement biologique de la population et de l'exposition croissante aux facteurs de risque (AGAG, 2012).

II-1- Cancer du sein

II-1-1 Définition et généralités

Il s'agit d'un cancer qui se développe dans le sein, généralement dans les canaux galactophores (conduits qui transportent le lait jusqu'au mamelon) et dans les lobules (glandes qui produisent le lait) (figure 2). C'est le première cancer féminin (Annexe 5), Il touche les femmes et les hommes, même si le cancer du sein masculin est rare (GAUTHIER, 2013).

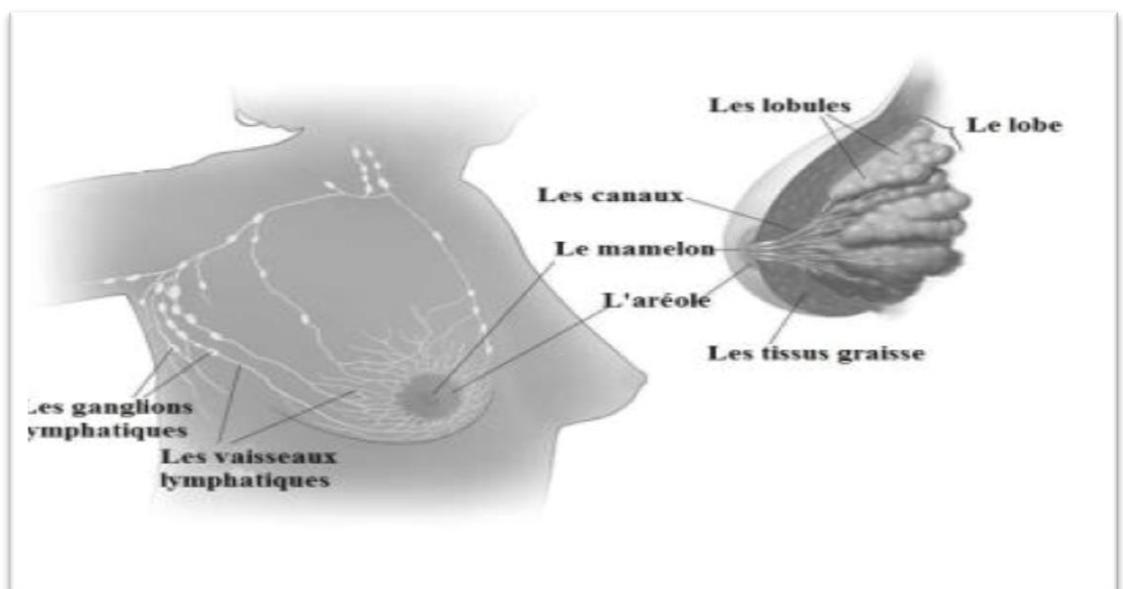


Figure 2. Anatomie du sein montrant les ganglions et les vaisseaux lymphatiques.

(GAUTHIER, 2013)

II-1-1-1- Type de cancer du sein

Il existe deux types de cancer du sein (**HBOUR, 2008**) ;

- ❖ **Cancer in situ** : la prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du canal galactophorique, il s'agit alors d'un carcinome intracanalair, soit des acini situés dans les lobules, il s'agit alors d'un carcinome intra lobulaire mais la membrane basale est toujours respectée. On parle alors d'absence d'infiltration.
- ❖ **Cancer infiltrant** : c'est un cancer envahissant le tissu mammaire, évoluant localement puis métastasant, le premier relais étant les ganglions sous les aisselles.

II-1-2- Epidémiologie

Dont la forte progression prend des proportions inquiétantes avec plus de 10744 nouveaux cas en 2015 en Algérie. Taux d'incidence du CS varient selon la région géographique (**CHERIF, 2017**). Selon l'Haute Autorité de Santé (HAS) 2015, 48 763 nouveaux cas estimés en 2012, le CS se situe au 2^{ème} rang des cancers incidents, devant le cancer du côlon-rectum. Soit 54 nouveaux cas pour 100 000 femmes ; actuellement ce chiffre est estimé à 11 000, soit une augmentation de 500 nouveaux cas par an. Il représente 33 % de l'ensemble de tous les cancers incidents chez la femme, et 60 % des nouveaux cas de CS surviennent chez les femmes âgées de 50 à 74 ans (**HAS, 2015**).

De plus, le CS, en Algérie touche autant la femme jeune que la femme ménopausée, ce qui complique son dépistage : l'âge médian est de 47 ans c'est-à-dire que 50% des CS ont déjà eu lieu avant cet âge (**ABDELMALEK, 2014**).

II-1-3- Facteurs de risque

Certains facteurs de risque pourraient être évités par la prévention, le plus souvent au niveau individuel, notamment ceux qui sont liés à l'alimentation ou à nos modes de vie, comme la consommation d'alcool ou le tabagisme. En effet, 85 % des CS ne sont pas héréditaires. Tous les facteurs de risque doivent être envisagés de façon globale lorsqu'on veut estimer le risque réel qu'a une femme d'être atteinte ou non » (**ROMAN, 2012**).

Les causes du CS ne sont pas connues, mais on a pu identifier quelques facteurs de risque qui peuvent agir conjointement pour favoriser le développement d'un cancer (**ZIMMERMANN, 2013**):

II-1-3-1- Mastopathies bénignes

Certaines mastopathies bénignes ont une propension plus grande que d'autres à se transformer en cancer. Ces lésions bénignes, dont la majorité le restera, sont bien connues des médecins qui proposent aux femmes atteintes une simple surveillance et éventuellement un traitement chirurgical.

II-1-3-2- Etat hormonal

Les femmes dont les cycles menstruels ont débuté avant l'âge de 12 ans et ont cessé après l'âge de 55 ans ont un risque plus élevé de développer un CS. Les femmes qui n'ont pas eu d'enfant ou qui ont eu leur premier enfant après l'âge de 30 ans ont un risque plus élevé de développer un CS (GAUTHIER, 2013).

II-1-3-3- Alimentation et l'obésité

L'effet le plus net est celui de la quantité de calories absorbées, plus elle est élevée, plus le risque augmente ; il peut ainsi être multiplié par 1.5 ou 2 pour les consommations les plus élevées. L'obésité, une consommation relativement importante d'alcool (équivalent de 1/2 l à 1 l de vin par jour), la faible consommation de fruits et de légumes sont également suspectées d'augmenter le risque, alors que l'exercice physique régulier serait protecteur. Mais toutes ces données ne sont valables que sur un plan statistique et non pas individuel (ZIMMERMANN, 2013).

II-1-4- Stades et grades du cancer du sein:

On appelle classification *TNM* la classification en stades des tumeurs malignes. *TNM* est l'abréviation de **T**umeur, **N**odes (ganglions lymphatiques en anglais) et **M**étastases. L'indice à côté de la lettre se réfère, pour le T, à l'extension et au comportement de la tumeur primitive, pour le N, à l'atteinte ganglionnaire régionale, et pour le M, à la présence de métastases à distance. **0** correspond à l'absence, et **X** signifie qu'on ne peut pas se prononcer.

La stadification du cancer consiste à définir la taille de tumeur et à vérifier si elle s'est développée au-delà du site où elle a pris naissance (tableau 1).

On distingue généralement cinq stades de la maladie, selon l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (RICHARD *et al.*, 2009).

Tableaux 1. Cinq stades de la maladie de cancer du sein.

| Stade | Classification | Remarque |
|------------------|-------------------|--|
| Stade 0 | Tis NO MO | Carcinome in situ; état précancéreux n'intéressant que les cellule touches en premier. |
| Stade I | T1, T2 NO MO | Plus le stade est avancé, plus le cancer est étendu. |
| Stade II | T3, T4 NO MO | Critères utilisés: taille de la tumeur et/ou présence de métastases dans les ganglions et/ou les organes voisins |
| Stade III | Tout T N1, N2 MO | |
| Stade IV | Tout T, tout N M1 | Métastases à distance |

La détermination du grade (tableau 2) est fondée sur l'hétérogénéité des cellules tumorales, sur leur architecture par rapport à l'architecture normale du sein et sur la fréquence à laquelle elles se divisent (nombre de cellules en cours de mitoses) (**GAUTHIER, 2013**). Le grade est réalisé en fonction de l'aspect des noyaux des cellules carcinomateuses. Si les noyaux sont de petites tailles, réguliers entre eux, comportant une chromatine fine, le grade est coté en I. si les noyaux sont de taille variable (pléomorphes), à la chromatine grumelée, le grade est soit de grade II ou de grade III.

Tableau 2. Définition du grade héstopronostique de cancer du sein (**HBOUR, 2008**).

| Grade | Description |
|------------|---|
| I | Bas grade_ croissance lente, risques de propagation moins élevés |
| II | Grade modéré |
| III | Haut grade _ croissance plutôt rapide, risques de propagation plus élevés |

Chapitre III :
Immunosurveillance
anticancéreuse

III- Système immunitaire

Le système immunitaire (SI) est le principal système de défense de l'organisme. Il assure, de façon souvent efficace, la protection vis-à-vis d'infections bactériennes ou virales. Cette protection découle de la discrimination entre le soi et le non soi exercée par des molécules de reconnaissance des lymphocytes. Une réaction immunitaire comprend trois étapes :

- La reconnaissance d'une structure (antigène) à l'aide de récepteurs lymphocytaires spécifiques.
- Le développement contrôlé de réactions vis-à-vis de cet antigène, soit production d'anticorps, soit génération de cellules cytotoxiques ou phagocytaires.
- La destruction de l'agent infectieux (**FRIDMAN, 1999**).

III-1- Système du complément

Le système du complément (SC) est un élément essentiel de l'immunité innée et adaptative fournit une défense de première ligne contre les agents pathogènes (**NORIS et al., 2013**). Le SC est une cascade protéolytique, comprenant plus de 30 protéines plasmatiques (pour la majorité) ou membranaires principalement synthétisées au foie, est très complexe autant dans sa régulation que dans ses applications (**WALPORT, 2001**), dont certaines sont douées d'activités enzymatiques, d'autres sont des récepteurs membranaires ou alors des protéines régulatrices des différentes voies d'activation, à l'interface de l'immunité innée et adaptative (**ALEXANDER et al., 2002 ; ALBERTO et al., 2017**). Découvert en 1894 par Jules Bordet en mélangeant un sérum normal et un sérum immun inactivé par la chaleur, le complément (C) a été nommé en 1901 par Paul Erlich comme activité sérique complétant l'activité bactéricide de l'anticorps (**NONAKA et al., 2004 ; KOLEV et al., 2017**).

Il forme un système en cascade, qui est activé par trois voies les quelles: classique, alterne et lectine (figure 3):

- ✎ intervient dans l'élimination des microbes étrangers ou des auto-cellules modifiées,
- ✎ forme des produits d'activation qui initient l'inflammation,
- ✎ améliore les réactions immunitaires adaptatives,

est responsable de la clairance des complexes immuns (PETER *et al.*, 2006; JEREMIE *et al.*, 2014 ; CHIA *et al.*, 2016).

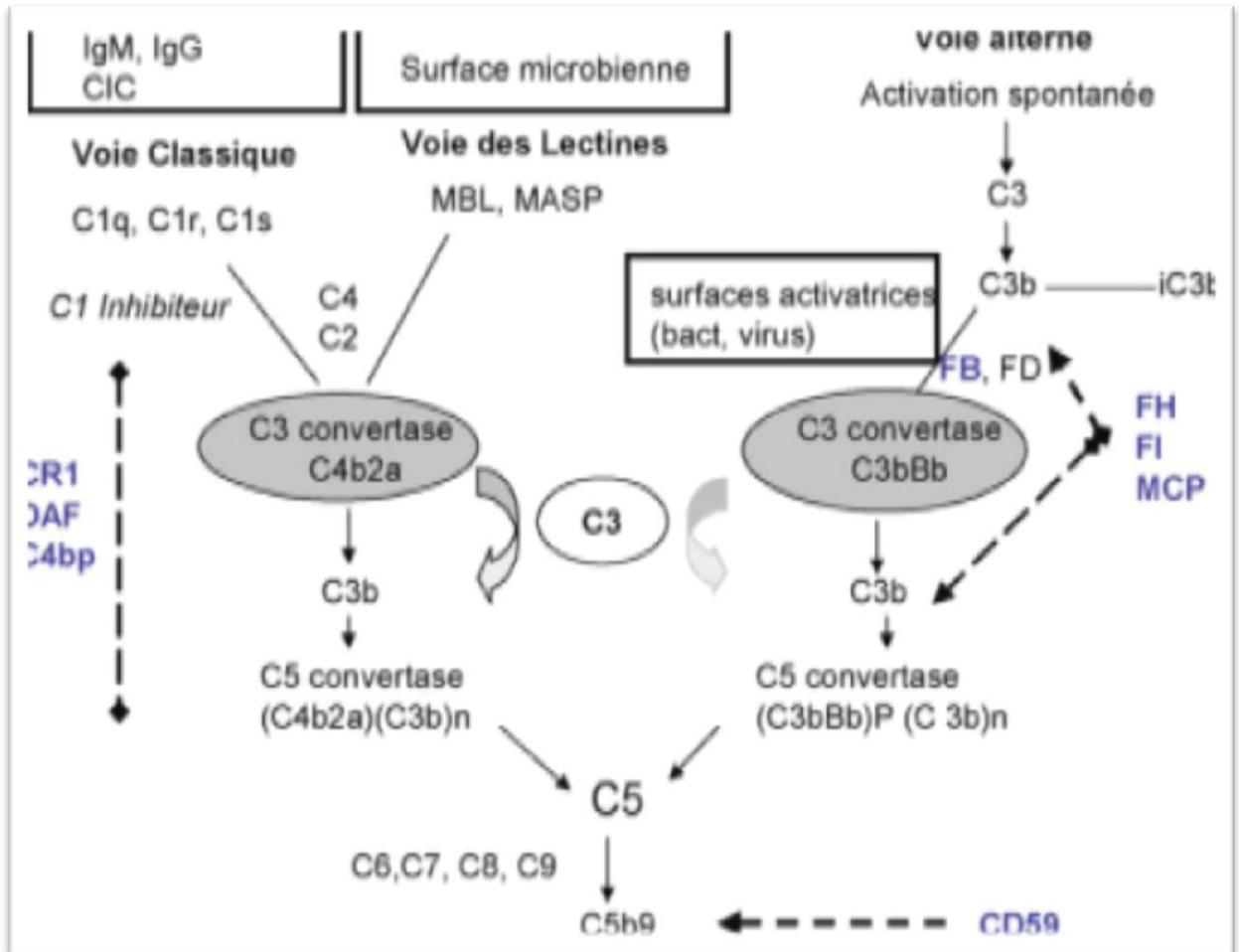


Figure 3. Schéma récapitulatif des voies d’activation et de régulation du complément (FREMEAUX-BACCHI *et al.*, 2011).

III-1-1- Activation

On distingue 3 voies distinctes qui appartiennent au SC, mais convergent vers un point commun: le clivage du C3. Il s'agit des voies classiques, lectine et les voies alternatives (WALPORT, 2001 ; ANDREA *et al.*, 2016). Les 03 voies aboutissent à la voie commune pour la formation du complexe d'attaque membranaire (ANDREA *et al.*, 2016). Activation du C entraîne opsonisation des agents pathogènes par phagocytose, induit une réaction inflammatoire et finit par lyse les agents pathogènes par l’intermédiaire du complexe d’attaque membranaire. Activation est induite par trois cheminements distincts, la voie classique (VC), la voie de la lectine (VL) et la voie alternative (VA). Liaison des anticorps aux antigènes peut activer la C1 complexe (composé de C1q, C1r et C1s), qui conduira à

l'activation de C4 et C2, ce qui entraîne la génération d'une C3-convertase de C4b2a pour activer la voie terminale. Dans le LP, la liaison de la lectine liant mannose (MBL) ou l'une de l'autre ficolins (FCN), à leurs ligands spécifiques s'active les protéases à sérine MBL-associés (MASPs), par les présentes générant une C3-convertase par un mécanisme semblable au VC. Activation du point d'accès peut se produire par l'intermédiaire de l'activation spontanée de C3 à C3(H₂O), qui, si ne pas inhibée, génère une C3-convertase [C3 Bb (H₂O)], par activation des cellules apoptotiques, ou par amplification du rapport initial (**MISCHA *et al.*, 2016**).

III-1-1-1- Voie classique de complément

La voie classique (VC) est activée par la fixation de la protéine C1q soit directement sur l'agent infectieux, soit sur la protéine (C-Reactive Protein), ou soit sur une paire d'anticorps déjà fixé à la surface de l'antigène (**ALEXANDER *et al.*, 2002 ; JEREMIE *et al.*, 2014**).

III-1-1-2- Voie des lectines du complément

La voie des lectines (VL) (ou voie MBL, ou encore voie du mannose) est activée par la fixation de la protéine MBP au niveau de résidus mannose présent à la surface de l'agent infectieux (**ALEXANDER *et al.*, 2002 ; JEREMIE *et al.*, 2014**). Elle est quant mise en place lorsque des microorganismes sont reconnus par des protéines « homologues » aux protéines du complexe C1 (C1q, C1r et C1s). En effet, la protéine MBL (Mannose-Binding Lectin) est capable de reconnaître les 6 protéoglycanes contenant du mannose à la surface des microorganismes, permettant ainsi l'auto-activation de 2 protéines associées à MBL et présentant une forte homologie avec C1r et C1s, respectivement MASP 1 et MASP 2 (MBL-Associated Serine Proteases). Une fois activée, MASP2 a la capacité de cliver le composant C4 en C4a et C4b (de la même manière que C1s dans la voie classique). Ensuite, C4b va pouvoir cliver C2 en C2a et C2b. La C3 convertase (C4b2a) est alors formée (**GUEGUINON, 2012**).

III-1-1-3- Voie alterne de complément

La voie alterne (VA) agit comme un système de surveillance (MARI *et al.*, 2017), Elle est activée par la fixation de la protéine C3b à la surface de l'agent pathogène (Figure 4) (ALEXANDER *et al.*, 2002; JEREMIE *et al.*, 2014 ; CHIAWT *et al.*, 2016). Elle représente un véritable système de sauvegarde de l'hôte humain, qui est déclenché spontanément et partout dans un organisme. Le système est initié dans la phase fluide par la génération spontanée d'une enzyme qui clive C3, c'est-à-dire par la première C3 convertase. C3 est le composant central du SC, est présent dans le plasma à une concentration élevée de 1,4 mg / ml et est distribué avec du sang et des fluides corporels. Par conséquent, le SC et spécifiquement la AP peut agir presque partout (PETER *et al.*, 2006).

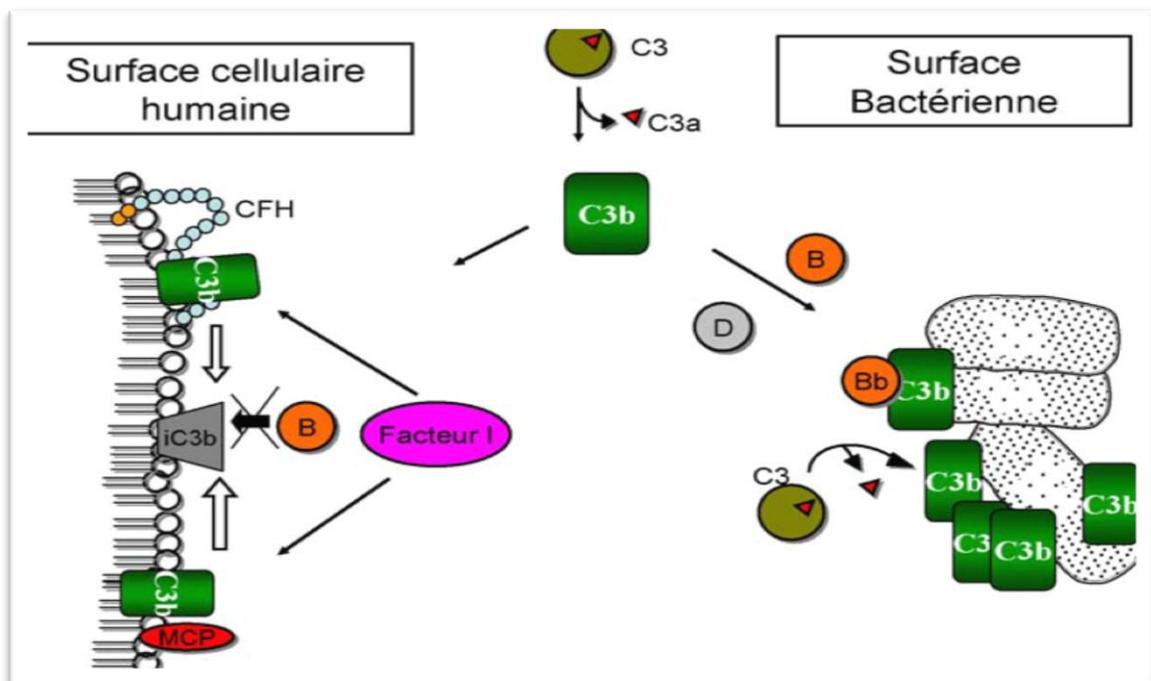


Figure 4. Schéma d'activation et d'amplification de la voie alterne du complément (FREMEAUX-BACCHI *et al.*, 2011).

III-1-1-3-1- Génération d'initiation de la convertase

La VA de C est déclenchée par une hydrolyse spontanée de la liaison thioester en C3, dans un processus connu sous le nom de "Tick-over", qui est entraînant un changement de conformation de la protéine. Cette forme intermédiaire de C3 peut lier le facteur B (FB) et le clivage du FB par le facteur D (FD) donne le C3 convertase C3 (H₂O) bb. Cette réaction initiale est plutôt lente et la C3 initialement activée, également appelée C3 (H₂O), est produite à un

faible niveau avec un taux estimatif de 0,005% par minute (**PELLETIER, 1998**). Ce premier C3 convertase définit la VA en mouvement par clivage autres molécules C3 à C3a et C3b. C3a agit comme anaphylatoxine et a une activité antimicrobienne (**NORDAHL *et al.*, 2004**), et C3b dans sa forme transitoire éphémère, expose un thioester hautement réactif groupe, qui peut se lier à n'importe quelle molécule ou surface dans son voisinage. Le FB se lie à la molécule C3b nouvellement formée et le complexe C3bBb activé forme des convertases C3 supplémentaires, qui fixent une cascade d'amplification en mouvement.

III-1-1-3-2- Génération d'amplification de la convertase:

Lors de la formation de la première convertase C3, une réaction d'amplification est amorcée, qui se développe semblable à une réaction en chaîne. Par conséquent, plus de molécules C3b sont formées et sont déposées à la surface de la cellule. Les molécules C3b nouvellement déposées peuvent lier le FB et, au moment du clivage par le FD, former des convertases C3 actifs supplémentaires. Ainsi, la réaction est amplifiée: plus de molécules C3 sont activées et déposées sur le site, où l'enzyme initiale a été formée. Cette puissante boucle d'amplification progresse explosivement et théoriquement dans les 1 min ce système peut produire environ 10¹⁵ molécules C3b, qui ont le potentiel de se déposer sur le site d'activation (**PELLETIER, 1998**). La première phase, la réaction d'initiation est spontanée, et plutôt lente. La deuxième phase, la réaction d'amplification est plus rapide et se développe explosivement ou exponentiellement. Lorsque le produit de l'activation et la cascade progressent davantage, les enzymes convertase C5 sont générées, ce qui divise spécifiquement C5 en C5a et C5b. Le C5b nouvellement formé amorce l'assemblage du complexe d'attaque membranaire du C terminal C5b – C9 (également appelé complexe terminal du complément; TCC) (**WALPORT, 2001**). Le C activé déclenche l'inflammation, forme un environnement toxique local et cause des dommages locaux. Les produits fendus de C3 et C5, les peptides solubles C3a et C5a agissent comme anaphylatoxines forts.

La formation du complexe d'attaque membranaire : Voie effectrice commune : (CAM= C5b-9): Activation de C5, C6, C7 : la C5 convertase clive le composant C5 libérant l'anaphylatoxine C5a et, le C5b. Le fragment C5b interagit avec le composant C6 pour former un dimère stable C5b-C6 qui va interagir avec le C7 pour former un trimère C5b-C6-C7. La formation de ce complexe induit le passage d'un état hydrophile de ces protéines à un état hydrophobe lui permettant de se fixer aux lipides membranaires.

L'Activation du C7, C8, C9 : le complexe C5b-C6-C7 fixé aux lipides membranaires, capte le C8 et forme un complexe tétramérique : C5b-C6-C7-C8 qui sert de récepteur au C9. Plusieurs molécules du C9 (6 à 12) viennent se fixer au complexe tétramérique permettant la formation du CAM, qui perturbe les membranes cellulaires et tue les cellules en formant des pores lytiques.

Les plus petits produits de clivage de C3 et C5, C3a et C5a, sont puissants anaphylatoxins. Ils servent à la médiation de l'inflammation locale, favorisent le chimiotactisme et activent les cellules par les récepteurs couplés protéine G, C3aR et C5aR. Opsonisation se produit en raison de l'étiquetage C3b des cellules cibles en tant qu'étrangers (bactéries) ou non viables (cellules apoptotique). Les interactions avec l'immunité acquise et les systèmes entraîne l'élimination de la cellule opsonisée (**SKERKA et al., 2013**).

III-1-2- Régulation

Le Facteur H (FH) est l'un de principe régulateur soluble du complément (Figure 5). Cette glycoprotéine 155 kDa à une concentration plasmatique moyenne d'environ 260 µg/ml. Il est composé de 20 domaines protéiques de contrôle du complément (CCP), FH inhibe l'activation du complément non seulement dans les fluides corporels, mais sur des surfaces de l'hôte, FH régleme le C au niveau de convertase C3 de VA en empêchant la formation de la convertase C3bBb, en facilitant sa dissociation si déjà formé et par aider la protéase facteur I dans l'inactivation enzymatique de C3b. Ces activités rendent FH un puissant bas-régulateur de l'activation du C (**MESZAROS et al., 2016**). Il est Comme facteur de risque majeur pour la progression de la maladie (**GREGOR et al., 2005 ; DANIEL et al., 2017**).

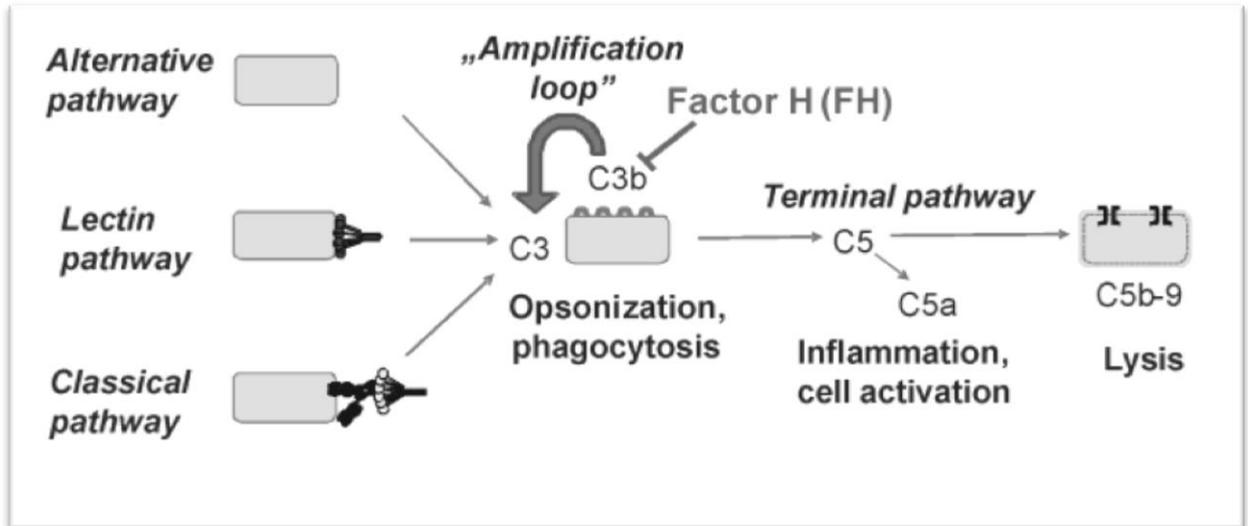


Figure 5. Point d'action de la FH dans le système du complément (MESZAROS *et al.*, 2016).

III-1-2-1- Régulation de la voie alterne

Le FI de C est une sérine protéase qui agit principalement comme régulateur vers le bas de la V A C3 convertase, par l'inactivation protéolytique de C3b à iC3b (inactive C3b) et la production subséquente de produits de dégradation C3 C3D et C3g.

On croit que ces fragments sont biologiquement inertes. L'action protéolytique de la FI nécessite plusieurs cofacteurs: le FH de C, c'est l'inhibiteur principal de la AP de C (GREGOR *et al.*, 2005). La protéine cofactorielle membranaire (MCP, CD46) et le facteur d'accélération de la désintégration (DAF, CD55). DAF et MCP sont des régulateurs liés à la membrane qui accélèrent la désintégration du convertase C3 en facilitant la dissociation de BB de C3bBb (PETER *et al.*, 2006).

FH est le régulateur le plus important de la VA C3 convertase, à la fois dans la phase fluide et sur les surfaces cellulaires. Il agit en collaboration avec MCP dans la promotion de l'activité de FI et donc la protéolyse de C3b. Il est également en concurrence avec FB pour la liaison à C3b et stimule la désintégration du complexe C3bBb. De plus, compliquer la régulation des convertases C3 et C5 sont les protéines apparentées au FH du C (CFHR). Ces 5 protéines (CFHR1 – 5) reflètent une duplication ancestrale de la région génomique de la FH et, par conséquent, sont structurellement très similaires à FH. Leur fonction n'est pas bien comprise. CFHR1 rivalise avec FH pour la liaison à C3b, mais ne peut pas empêcher l'activité convertase subséquente (SKERKA *et al.*, 2013).

III-2- Rôles du complément dans le cancer

Le Système du Complément, qui est considéré comme la première ligne de défense contre les agents pathogènes (**JIAN *et al.*, 2017**). L'élimination, ou l'immunosurveillance, est la phase initiale pendant laquelle l'immunité innée et l'immunité adaptative travaillent ensemble afin de détecter et détruire les cellules transformées naissantes, bien avant que ces dernières soient apparentes cliniquement (**HEITZMANN-DAVERTON, 2013**).

Bien que le rôle des facteurs du C a été décrit dans l'immunosurveillance hôte contre le cancer, On sait maintenant que le C joue un rôle important dans les processus inflammatoires et sert même de système de surveillance immunologique afin de discriminer les cellules saines des débris cellulaires (**VALERIE, 2013**). En ce qui a trait au cancer, le SC montre alors une réelle dichotomie de fonction :

III-2-1- Effet positif sur le cancer de sein

Le développement d'une tumeur au sein d'un organisme est étroitement lié à son SI. Il est clairement établi qu'il existe un processus d'immunosurveillance qui protège l'hôte de la mise en place d'un foyer tumoral (**CALMELS, 2004**).

En 1909, le scientifique Paul Enich, prouvait que le système immunitaire contrôle la cellule tumorale avant qu'elle se manifeste cliniquement (**KIM *et al.*, 2007**); puis au milieu de 20^{ème} siècle, cette théorie a été reprise par **BURNET et THOMAS** ; ces deux chercheurs ont montré que le SI inhibe la croissance tumorale, ils ont aussi prouvé qu'il y a un antigène associé à la tumeur ainsi que l'existence de cellules présentatrice d'antigènes et donc tout ça représente le point de départ d'immuno-surveillance. Cependant, le SI peut aussi favoriser la progression de la tumeur via un processus appelé « Immunoediting » ou théorie des 3 étapes qui comporte 3 phases : élimination, échappement et équilibre (**DUNN *et al.*, 2004**).

Par conséquent, les effecteurs de C générés par le biais de ce processus pourraient contribuer à la surveillance des tumeurs malignes du SI. Par exemple, les protéines du C, y compris le C5b-9 complexe terminal du complément (Figure 6), sont déposés sur la surface des cellules de CS et papillaire de la thyroïde. Ces effecteurs lors de l'activation contribuent à divers mécanismes qui limitent la croissance tumorale. Le C3b clivage produit iC3b se lie aux cellules de la tumeur et par le biais de l'interaction avec le récepteur 3 de complément (CD11b/CD18) sur les phagocytes mononucléés et de cellules naturelles Killers améliore la

cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le C5a inhibe la croissance des tumeurs dans un modèle de sarcomes mammaires chez la souris. Le complexe terminal du complément est pensé pour contribuer à la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), qui est l'un des mécanismes d'élimination des cellules tumorales par des anticorps thérapeutiques. Le C3a, qui contribue à la mobilisation des cellules pro-génitricées hématopoïétiques, contribue probablement à la surveillance immunitaire des tumeurs. (MARKIEWSKI et LAMBRIS, 2009).

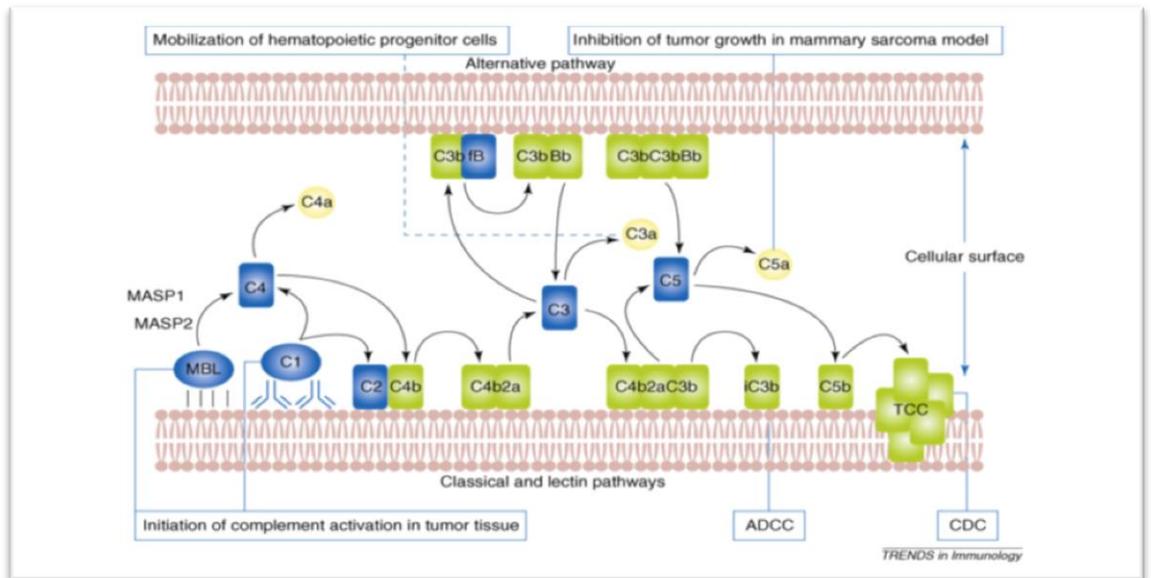


Figure 6. Les effecteurs immuns limitant la croissance tumorale (MARKIEWSKI et LAMBRIS, 2009).

L'activation du C avec le dépôt ultérieur de complexes C5b-9 dans le CS, sur les membranes des cellules tumorales et dans les zones nécrosées. Cette activation du C est persistante, apparaissant dans les deux types histologiques du carcinome et dans toutes les étapes TNM à étudié. la Chimio - radiothérapie étend et intensifie la déposition de C5b-9. Sur les tumeurs. Les complexes associées aux membranes de C5b-9 représentent complexes actifs cytolytiques, formant des pores.

Les mécanismes d'activation du C sur les cellules tumorales sont mal compris. La présence d'anticorps dirigés contre les antigènes de surface des cellules tumorales pourrait activer le SC par le biais de la VC grâce à une transformation néoplasique intrinsèque des cellules, telles que l'absence d'inhibiteurs comme C de la membrane qui accélérer la décomposition des facteurs bloquant l'activation du C. Même le renouvellement rapide des

cellules tumorales avec une accélération de la mort cellulaire induite par les effecteurs de l'immunité cellulaire ou des agents thérapeutiques, pouvait induire l'activation du C à la surface des cellules mourantes (NICULESCU *et al.*, 1992).

III-2-2- Effet pégoratif sur le cancer du sein :

L'expression anormale de protéines du C a été révélée dans de nombreux types de tumeurs, notamment dans des tumeurs du sein (IMAMURA *et al.*, 2015), poumon ,pancréas , rein et urothéliales (vessie et haut appareil urinaire) . Parmi ces protéines, le C1q, le C1s, le C3, le C4, les anaphylatoxines C3a et C5a, et Leurs récepteurs, ainsi que les protéines régulatrices comme le FB, FH, FI, CD46, CD55 et CD59, sont le plus souvent surexprimées. La possibilité d'une activation locale du C au sein de ces tumeurs a été suggérée, ce qui soulève la question de son rôle possible dans la progression tumorale (MARIE *et al.*, 2017).

Les cellules tumorales sont capables de s'adapter à leur environnement. Elles peuvent profiter des effets pro-inflammatoires induits par le C, tout en s'affranchissant de ses activités cytotoxiques qui reposent sur le complexe d'attaque membranaire (CAM). Cette adaptation implique la surexpression des protéines régulatrices du système comme le FH, le FI, le CD46, le CD55 et le CD59 (RIIHIL *et al.*, 2014).

Une certaine contradiction sur le rôle du C dans le cancer subsiste donc selon les données de la littérature. En fonction du type de cancer considéré, l'impact du SC peut en effet varier en ce qui concerne les protéines impliquées, mais également en termes de valeur pronostique. Des étude récentes montrent que dans la majorité des cancers, comme, du sein, les protéines du C favorisent la croissance tumorale (IMAMURA *et al.*, 2015).

Partie
Expérimentale

Chapitre I : Matériels et méthodes

I- Matériels

I-1. Appareillages et petits matériels

Un certain nombre Appareillages et petits matériels spécifiques est utilisé au laboratoire dans le cadre de cette étude sont :

- Centrifugeuse réfrigérée,
- Étuve réglé à 37°C et autre à 56°C,
- Bain marie,
- Balance électronique,
- pH mètre/Température.

Micropipettes, pipettes graduées, poire d'aspiration, béchers, erlenmayers, fioles jaugées, tubes d'epindoff, boites pétries, éprouvettes, entonnoirs, spatule, une glacière... etc.

I-2. Produits chimiques, réactifs et matériel biologique

✍ **Sels et tampons**

- Tampon VBS (tampon salin tamponné) Tampon VBS concentré 5 foie (5*).
- Acide éthylène glycol tétraacétique (EGTA), 0,1 M
- Tampon VBS / EGTA/Mg⁺⁺ (gélatine / solution saline tamponnée avec MgCl₂ et EGTA)

✍ **matériel biologique:** Échantillons de sérum à tester, Sérums de contrôle: sérum standard étalonné et / ou Plasma Humain Normal (PHN) ou sérum d'un donneur individuel avec AH ou AP 100 normal.

I-3. Erythrocytes de mouton et de poulet

Le sang a été prélevé chez le mouton et le poulet dans des tubes contenant du dextrose de citrate acide 20 % (v/v) (ACD) (Travenol Laboratories). Les globules sont ensuite stockés à la température 4°C.

II- Méthode *in vivo*

II-1- Recrutement des patientes

Nous avons recruté des volontaires des patientes atteintes de cancers du sein admises en consultation ou en traitement au service de CAC à l'hôpital Mohamad Boudiaf de Ouargla.

Aux services d'oncologie médicale, de radiothérapie, ont fait l'objet d'une étude sur les effets d'urine ou de lait sur la voie alterne de complément (VAC) et leur réponse anticancéreuse.

II-2- Collecte des données

Les dossiers de ces patientes ont servi à répondre au questionnaire médical que nous avons établi dans les fiches de renseignements qui utilisé, que nous avons dument remplies à partir de donner de malade et interrogation des patientes elle-même, certain des informations ont été donné directement chez les médecins traiteurs. Afin de réaliser une étude d'utilisation des urines et de LC et leurs effets anticancéreux et d'établir des corrélations entre les différents paramètres incriminés dans la survenue du CS chez les femmes présentes dans le service de CAC de Ouargla.

Les paramètres sont (voir annexe 6):

- ✍ Nom et Prénom de patient
- ✍ L'âge de la patiente
- ✍ La date de diagnostique
- ✍ Le stade tumoral
- ✍ Le grade tumoral
- ✍ Le traitement
- ✍ La durée de traitement
- ✍ L'utilisation des urines et de lait
- ✍ La duré de la prise de lait et d'urine
- ✍ L'effet des urines et du lait sur la réponse au traitement estimé par la patiente.

II-3- Prélèvement des échantillons (Plasma humain)

Plasma humain de sang veineux a été prélevé sur EDTA (EDTA-Na 2, 5 mM, Titriplex, Merck) (EDTA : Le dextrose de citrate acide a été utilisé comme un anticoagulant) des volontaires sains qui avaient donné un consentement éclairé. Ces échantillons centrifugés à 4000 tour pendant 3 min pour séparer le plasma et les globules rouges de sang. Le plasma est récupéré à laide d'une micropipette dans des tubes secs. Les échantillons de plasma ont été conservé à - 20 ° C.

III- Méthode *in vitro*

III-1- Echantillons de lait et d'urine

L'objectif étant de disposer d'échantillons de lait provient de chameaux conduites selon l'état de lait et les UC (*Camelus dromedarius*) de la population sahraouie en élevage intensif dans des parcours naturels des régions d'Ouargla. Au stade d'une année de lactation. Juste après la réception du lait cru et l'urine dans le centre de collecte, nous avons prélevons des échantillons dans des flacons stériles pour éviter la contamination. Les échantillons acheminés dans une glacière au laboratoire de recherche d'immunologie de faculté médecine d'université d'Ouargla. Pour permettre la comparaison entre ces deux échantillons du lait et d'urine dans des conditions hygiéniques, en termes de comparaison d'effet anticancéreuse de la voie alterne du complément. Les échantillons sont collectés à partir de chameaux élevés dans la même région et même conditions consternant les nutriments et le types d'élevage.

Tableau 3. Conditions et état des chameaux.

| l'échantillon | Nombre des chameaux | Mode d'élevage | Région |
|----------------------|----------------------------|-----------------------|---------------|
| Lait | 1-3 | intensif | Ouargla |
| Urine | 1-3 | intensif | Ouargla |

III-2- Préparation des séries de dilutions

La méthode *in vitro* sont divisées en trois catégories: Nous avons préparé des série de dilutions des essais pour le lait, urine et pour le mélange entre les deux.

Tableau 4. Dilutions des échantillons

| | | | |
|---|-----|----|----|
| Lait ou Urines ou Mélange Lait-Urines (μ l) | 0 | 10 | 20 |
| Plasma Humain Normal (PHN) (μ l) | 100 | 90 | 80 |

Avec une pipette, prélevez 100 μ l de la solution PHN dans le tube à essai marqué « pure » et déminé cette quantité dans les tubes à essai marqué 1et 2 qui contient déjà 90 μ l et 80 μ l respectivement de Plasma Humain Normal (PHN), puis ajouté 10 μ l et 20 μ l de lait,

urine ou mélange respectivement, pour faire une dilution à (0%, 10% et 20%). Mélangez pour obtenir une solution homogène.

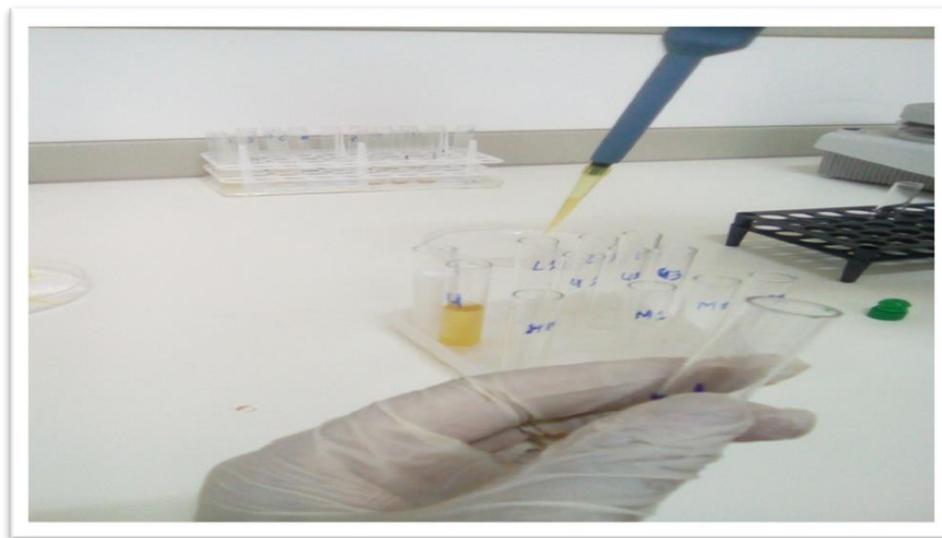


Figure 7. Préparation des séries de dilutions de lait, urine et du mélange.

IV- Analyse et dosage

IV-1- Techniques hémolytique

IV-1-1- Principe

L'état fonctionnel de la voie alternative (AP) a été déterminée par un test moins utilisé par (**PLATTS MILLS et ISHIZAKA, 1974**). L'activité hémolytique fonctionnelle de C peut être déterminée par dosage d'une seule dose de sérum et sans nécessité d'analyses répétées en cas de très forte ou très faible activité hémolytique, qui est souvent nécessaire lorsque l'activité hémolytique de C est mesurée par les méthodes de **MAYER (1961)** ou **PLATTS-MILLS et ISHIZAKA (1974)**. Les analyses fonctionnelles sont basées sur la capacité du C à induire la lyse des érythrocytes (**JONES, 1979**).

Le dosage de l'AP100 est une technique hémolytique sur gel utilisant les globules rouges de poulet, qui explore la fonction de l'AP en mesurant la lyse d'érythrocytes de poulet en présence de sérum humain normal (PHN).

Les dosages Hémolytiques pour de nombreux éléments de la voie alterne du complément est possible idéalement en plaques d'agarose incorporant des érythrocytes les réactifs pertinents à fournir les autres composants. La taille des zones d'hémolyse après

diffusion radiale donne une estimation de la concentration et peut être comparée aux normes (LACHINANN *et al.*, 1973). Alors que certains de ces tests dépendent de l'activation du complément sur la membrane des érythrocytes, d'autres (par exemple pour les composants de l'intermédiaire fin C7, 8 et 9) sont basés sur l'activation du complément dans la phase fluide qui donne lieu à la lyse de cellules à proximité immédiate (JONES, 1979).

La VAC est activée par polysaccharides tels que l'agarose, particulièrement en présence d'une concentration élevée d'ions Mg. C'est, en outre, particulièrement efficace pour promouvoir la lyse. HINZ *et al.*, (1954) a montré que le système en properdine lysée les cellules de tige de patients atteints de hémoglobinurie nocturne paroxystique (MARTIN *et al.*, 1976).

L'AP100 mesure l'intégrité de la AP et terminale, donc les deux tests sont toujours exécutés ensemble afin d'identifier la présence et la localisation de tout déficit. Puisqu'il s'agit d'un test fonctionnel (MARI, 2017).

L'AP100 par diffusion radiale dans un milieu de gel d'agarose qui contenait des globules rouges de poulet et immobilisé. Un autre AP100 par la méthode quantiplate (kallestad laboratories Inc) qui standardise et immobilise les hématies de lapin dans un tampon de EDTA de contenant de gel d'agarose (VINUESA *et al.*, 1982).

IV-1-2- Dosage de la voie alterne du complément par l'AP100 (PLATTS MILLS et ISHIZAKA, 1974)

A/- Préparation des tampons

- **Solvant MgCl₂ (1M) :** mesuré 5g de MgCl₂ dans un bécher, Remplie avec H₂O jusqu'à 25 ml et conservé à 4°C.
- **Tampon VBS / EGTA/Mg⁺⁺ (solution saline tamponnée avec MgCl₂ et EGTA)**

Ajouter 400 mM d'EGTA 0,1 M (Annexe 7) et 3 ml de MgCl₂ 1M à 100 ml tampon concentré VBS (Annexe 7). Ajouter 100 ml de H₂O. Conserver dans des aliquotes ≤ 1 an à 4 ° C. Composer MgCl₂ en poids de solution, car le composé est très hygroscopique (HARBECK et GICLAS, 1991).

EGTA a été décrite par SCHMID et REILLY (1957) comme un agent chélateur ayant des constantes d'association de **m** différences suffisante pour le titrage sélective d'ions Mg et

Ca, et en 1968, **BRYANT et JENKINS** a signalé l'utilisation de l'EGTA à distinguer le complément exigeant les réactions des ions de Mg seules. Tel que décrit par eux, L'ajout de $MgCl_2$ à une solution EGTA diminuera le pH et, par conséquent. Cela pourrait expliquer les divers résultats rapportés en ce qui concerne la présence et la concentration de Mg nécessaire pour permettre l'activation de la voie alternative sans activation de la voie classique. Le pH des solutions EGTA était donc soigneusement contrôlé (**MARTIN *et al.*, 1976**)

B/- Mode opératoire

1/ Préparation du tampon EGTA/ Mg^{++} : Dans un tube stérile mettre 9,8 ml de tampon (EGTA) à 56°C.

2/ Préparation des érythrocytes du poulet

Centrifuger le sang du poulet à 2500 tours/min pendant 10 min. Avec une micropipette prendre 200 μ l de globules rouge au fonde de tube. Puis lavez cette quantité (le culot) 2 fois avec le tampon de lavage. Après lavage ajoutez 2,1 ml de tampon interne (tampon de lavage) et mettez la suspension cellulaire au bain marie à température de 45 °C.



Figure 8. Lavage des érythrocytes du mouton et/ou poulet.

3/ Préparation du gel d'agarose

Avec la balance mesurer 0,24 g de poudre de gel d'agarose. Ajouté 12,25 ml de tampon de lavage (85 °C). Ramener la température du gel à 45°C (sonde de température).

4/ Préparation des boîtes d'AP100

Mélangé le tampon **EGTA/Mg⁺⁺** (9,8 ml) et le gel puis laissés refroidir à 45 °C. Puis Ajouté la suspension de globules rouge du poulet préparée précédemment à 45 °C, et mélanger doucement. Couler le gel dans les boîtes de pétrie, laisser refroidir à 4 °C pendant 10 min en laver le point en utilisant la pipette pasteur pour creuser des puits espacés de 1.5 cm.

Décongeler les sérums à analyser. En mettant 30 µl de plasma à taster de chaque des patients au centre des puits (voir le schéma), avec 30 µl de pool de plasma des femmes normales (PHN) au niveaux de puits centrale comme un référence. Le déplacement d'échantillon dans les chaque puits individuels avec micropipette réglable.



Figure 9. Coulage des boîtes AP100 avec le mélange.

Note : Avant les utilisations des échantillons vortexer bien les tubes.

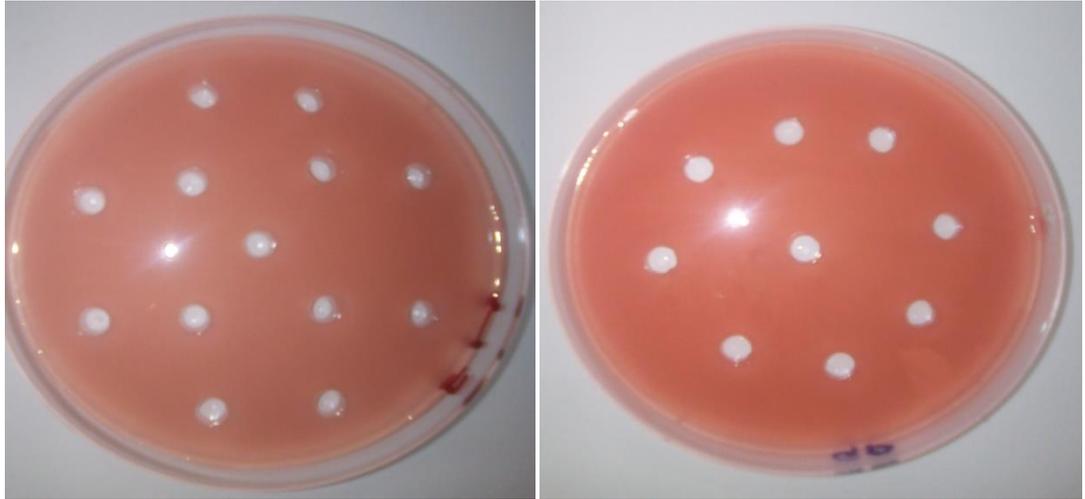


Figure 10. Modèle des boîtes comment creusé les déférentes boîtes.

Les boîtes d'agarose -poulet érythrocytaire ont été ensuite stockées à 4 °C pendant 18 heures afin de permettre une diffusion radiale des composants du sérum, suivie d'une incubation à 37 ° C pendant 24 heures pour développer les zones de lyse.

Méthodes Hémolytiques sur gel AP100/FH100

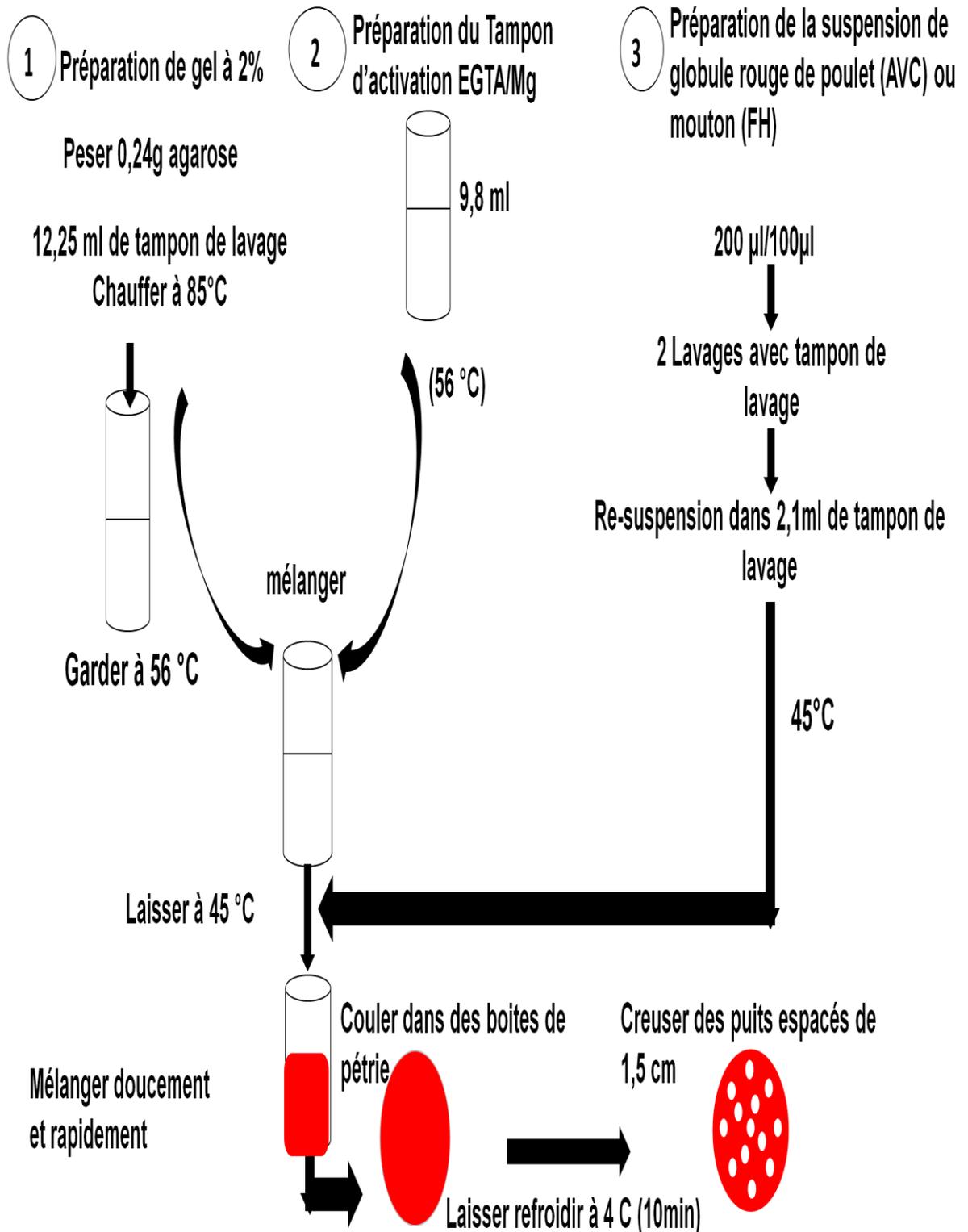


Figure 11. Schéma de la procédure expérimentale.

IV-1-3- Dosage fonctionnel du facteur H

Pour le dosage fonctionnel du facteur H passe avec les mêmes étapes de manipulation, avec des petites modifications du protocole. Qui concerne la préparation et le type des érythrocytes utilisé (érythrocytes du mouton).

A- Préparation de globules rouge de mouton

Centrifuger le sang de mouton a 2500 tour pendant 10 min. Avec une micropipette prendre 100 µl de globules rouge au fonde de tub. Puis lavez cette quantité 2 foies avec le tampon interne (tampon de lavage). Après lavage on ajoute 2,1 ml de tampon de lavage et mettes le tube au bain marie a température à 45 °C.

IV-1-4- Interprétation

Les informations aux fiche de renseignement (Annexe 6) des différents groupes des patientes les -quelles : prise le lait camelin, prise l'urine camelin, prend les deux mélangés et prend les deux séparée. Remplissez les données dans Excel.

Après l'incubation, les zones ou les domaines des hémolyses obtenues avec la lyse des érythrocytes de poulet pour la voie alterne du complément (Annexe 8) et le non lyse d'érythrocytes de mouton pour le factor H (Annexe 9), ont été mesurées le rayon de la zone de la lyse ou non lyse à l'aide du pied à coulisse électronique.

Mesurer des surfaces des halots d'hémolyse :

$$S = \pi * r^2, \text{ avec } r = d/2.$$

r: rayon,

d: diameter,

s: surface

Le diamètre (d) traduit les valeurs de surface de l'AP100 et FH100.

$$S_{\text{PHN pur}} \longrightarrow \text{AP100}_{\text{PHN}}.$$

$$S_{\text{patient}} \longrightarrow \text{AP100}_{\text{patient}}.$$

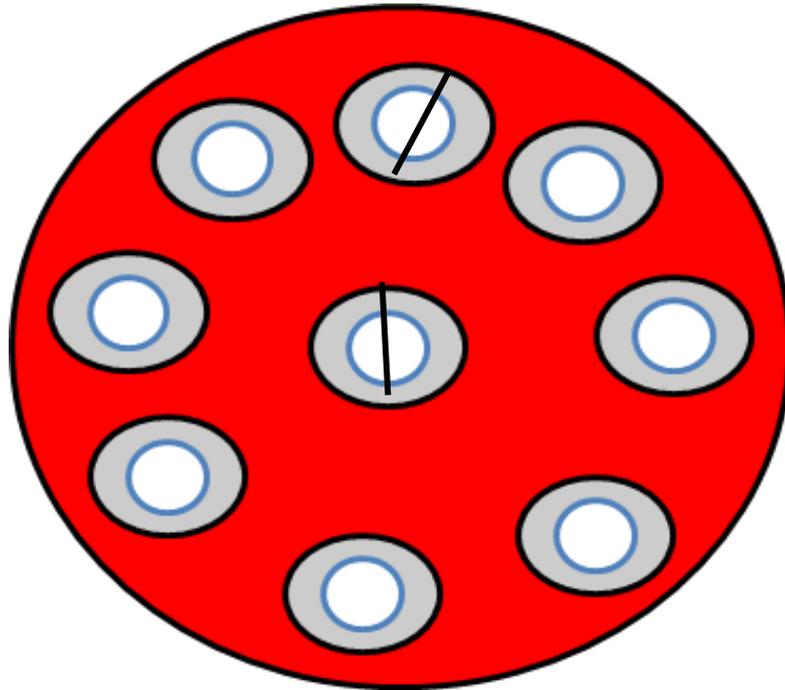


Figure 12. Schéma des boîtes AP100 et FH100 après la lyse.

V-Analyse des données

Analyse des données a été réalisée à l'aide de logiciel de statistiques pour la Sciences sociales SPSS version 23 (SPSS Ver. 23, SPSS Inc., Chicago, Illinois). Les groupes des patients (n=61) ont été comparé statistiquement entre eux, les résultats des échantillons appariés a été utilisé pour comparer les données des deux groupes en temps expérimentales correspondants. La réponse au traitement estimée par les 3 groupes des patients comparés grâce au test de comparaison de moyenne. Les variables qualitatives (prise ou non du lait et urine) ont été comparées avec le test Khi-Deux X^2 , les variables quantitatives et de fréquence grâce au test de corrélation, le calcul de R^2 et du α ont été fait garce à Excel, Microsoft, Windows 2007. Les données ont été exprimées comme « médiane (min-max) » et le pourcentage (%) le cas échéant. Un P value de moins de 0,05 a été considéré comme une différence statistiquement significative.

Chapitre II : Résultats

Les résultats portent sur 61 patientes suivies au service d'oncologie médical du CAC de Ouargla et les prélèvements analysés au laboratoire d'Immunologie (Annexe 10) au niveau de faculté médecine de Ouargla.

I- Résultats clinico-épidémiologiques

I-1- Répartition en fonction de l'âge

Dans notre étude 41,0% des patientes sont âgées entre 41-50 ans, ce qui représente le premier pic d'âge. Le deuxième pic représente les patientes âgées entre 51 et 60 ans, avec un pourcentage de 21,4% (Tableau 5).

Tableau 5. Nombre des patientes en fonction d'âge.

| Age | <20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | > 60 ans | totale |
|-------------|------|-------|-------|-------|-------|----------|--------|
| Nombre | 2 | 3 | 8 | 23 | 12 | 8 | 56 |
| Pourcentage | 3,5% | 5,3% | 14,2% | 41,0% | 21,4% | 14,2% | 100% |

I-2- Nombre de cas en fonction de localisation

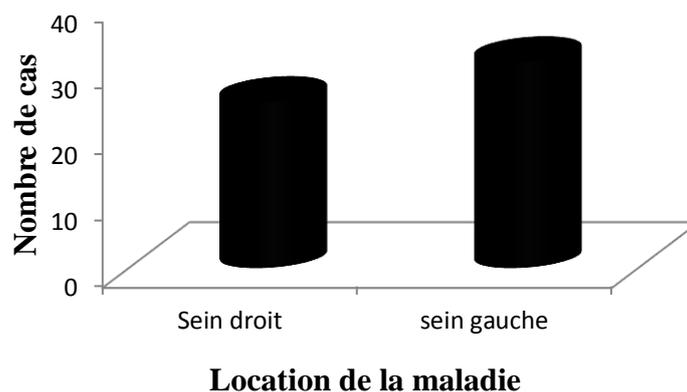


Figure 13. Nombre de cas en fonction de la localisation tumorale du sein.

Les femmes atteintes au sein gauche représentent un nombre plus élevée avec 31 cas représente 55%, par rapport les femmes atteintes au sein droit avec 25 cas représente 45%.

II- Etude de la voie alterne du complément et le facteur H (FH)

II-1- Voie alterne et FH en fonction du grade

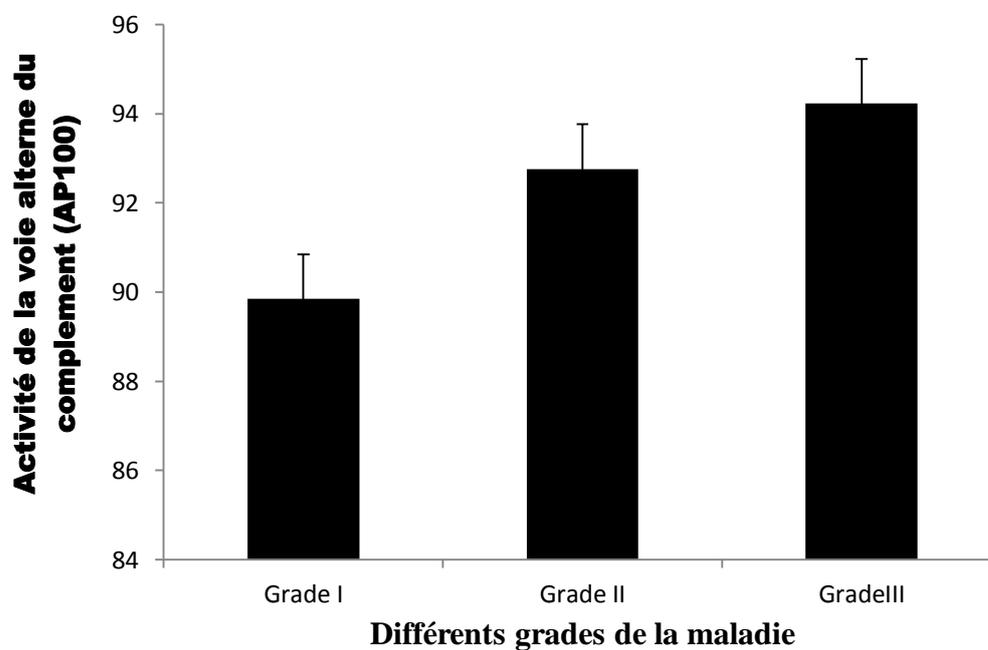


Figure 14. Activation de voie alterne du complément en fonction du grade du cancer du sein.

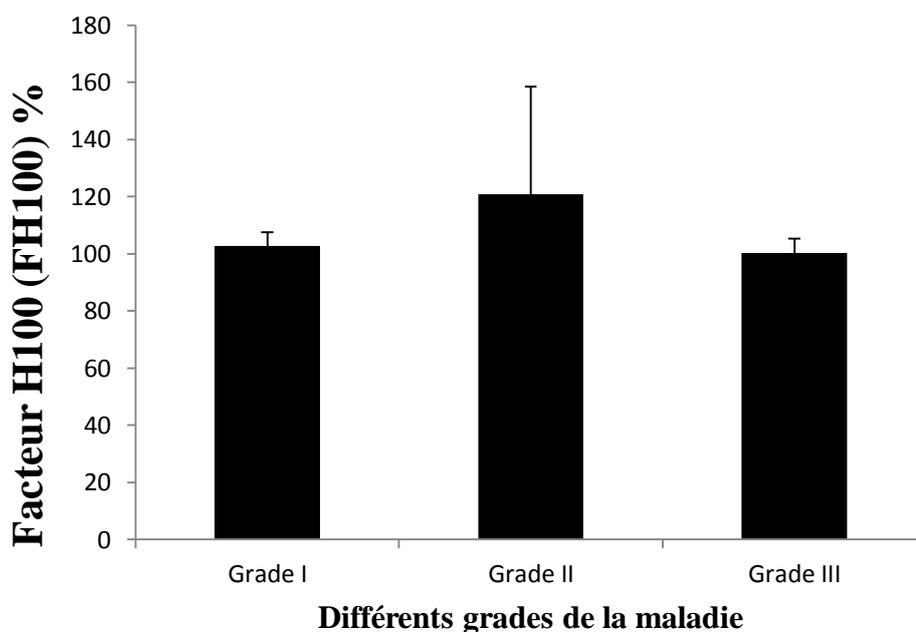


Figure 15. Expression de facteur H en fonction du grade de cancer du sein.

Le groupe du grade III ($94 \pm 8,69$) présente l'activation de la voie alterne du complément la plus élevée comparé aux groupes du grade II et I ($89 \pm 1,67\%$, $92 \pm 12,17$) (figure 14). Nous avons trouvé que le facteur H ne corrélé pas avec les grades du cancer de sein ($102 \pm 4,78\%$, $120 \pm 37,53\%$ et $100 \pm 4,93\%$) (Figure 15).

II-2- Voie alterne du complément et FH en fonction de l'expression du HER

Les patientes représentent que le type d'HER+ d'œstrogène et progestérone positive, l'activation de voie alterne du complément est plus élevée par rapport aux patientes d'HER- négative ($94 \pm 10,96\%$, $91 \pm 11\%$) (Figure 16). Contrairement aux valeurs des résultats de FH qui sont plus faible chez les patientes HER+ (positif) ($101 \pm 4,69\%$, $117 \pm 34,44\%$) (Figure 17).

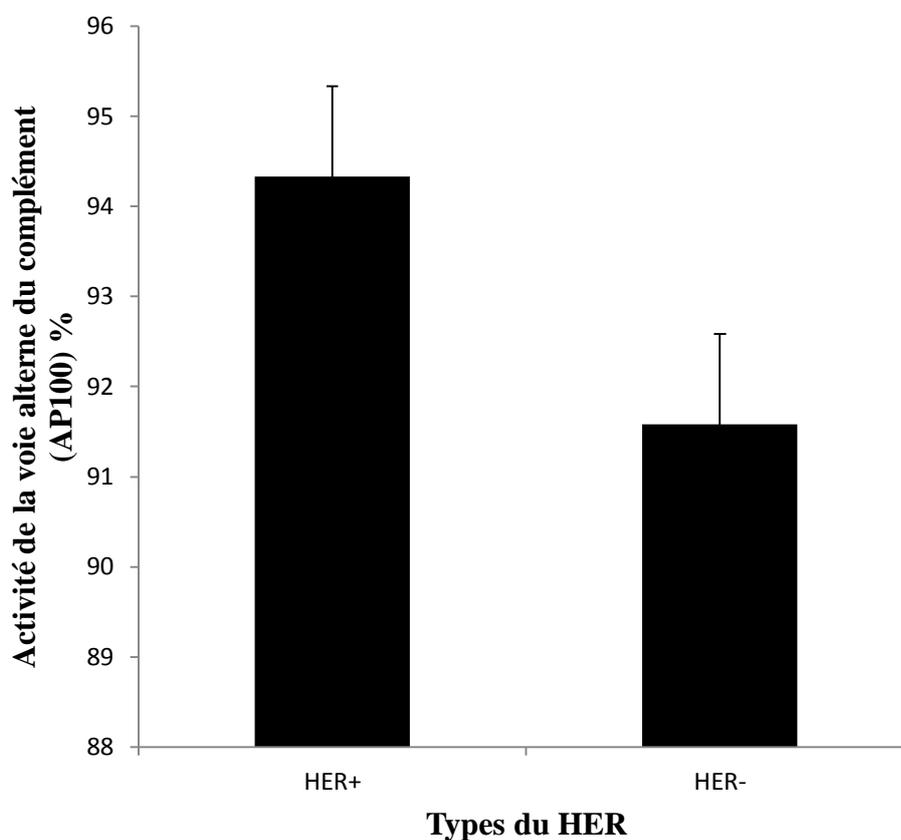


Figure 16. Activation de la voie alterne du complément en fonction de type du HER de cancer du sein.

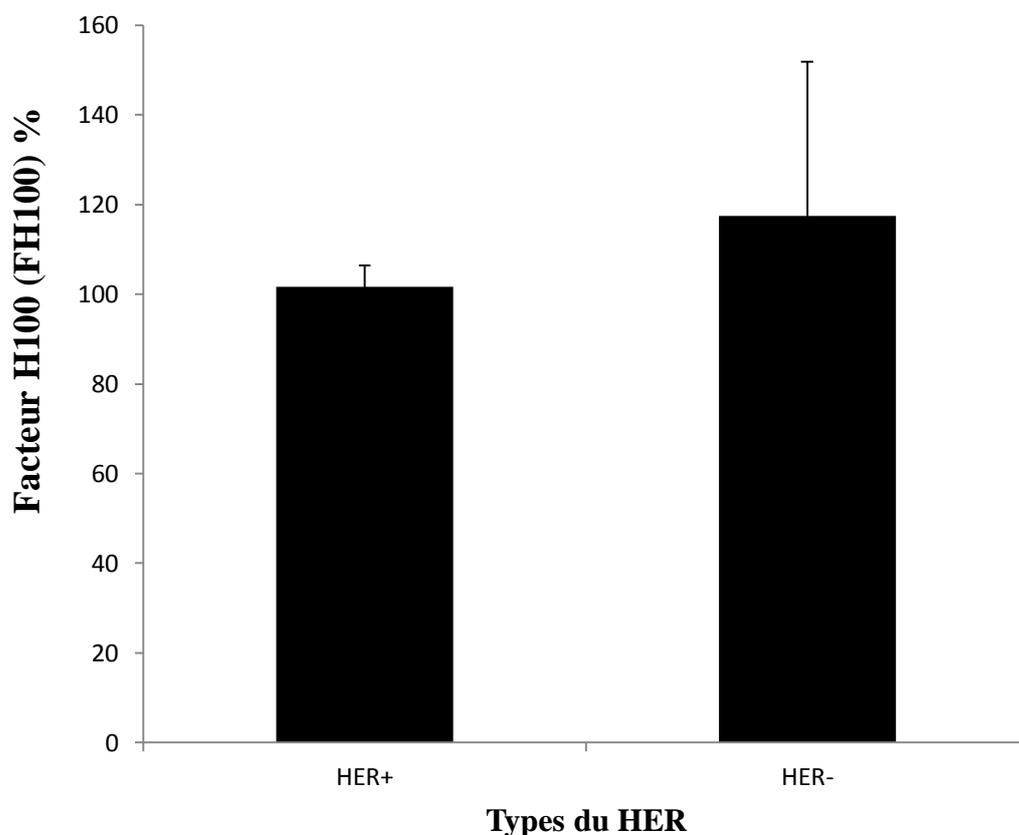


Figure 17. Facteur H selon l'expression du HER.

II-3- Effet du lait et des urines sur la voie alterne du complément et le FH

II-3-1- *In vivo*

La figure 18 montre que les patientes qui prennent le lait et les urines séparés ou mélangés ont des taux d'AP100 de $95,02 \pm 11,00\%$, $96,84 \pm 3,35\%$ et $94,38 \pm 3,85\%$ respectivement, influence positivement la voie alterne du complément, par rapport les patientes qui no prise pas le lait ou l'urine camelins avec un moyenne ($93,42 \pm 8,66\%$) (Figure 18).

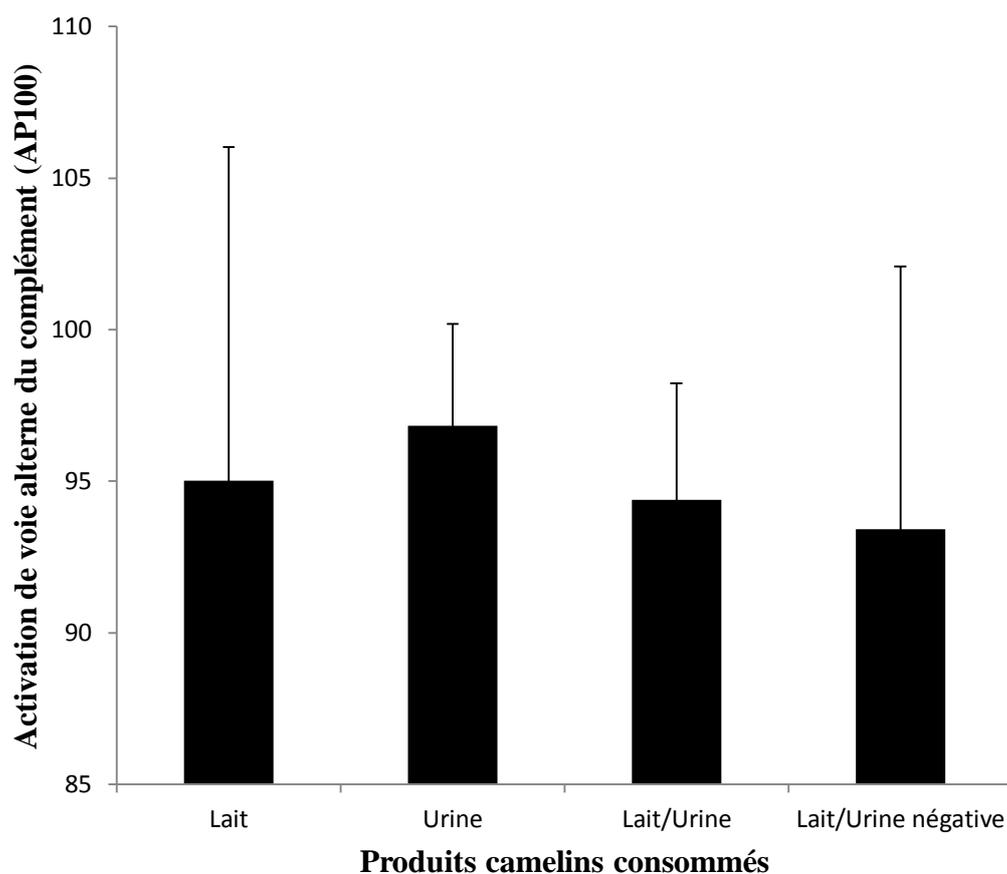


Figure 18. Activation de la voie alterne du complément en fonction de la prise des produits camelins.

Les résultats du FH sont inversés à ceux de la voie alterne du complément. Le groupe des patientes qui ne prend pas le lait et l'urine a le FH plus élevée que les groupes des patientes qui prennent l'urine camelins ($140 \pm 4,07\%$). La prise du lait et d'urine ($97 \pm 4,73\%$) au même temps diminue le facteur H par rapport la prise du lait seule ($100 \pm 4,37\%$), ou l'absence de prise du lait et d'urine ($112 \pm 21,95\%$) (Figure 19). Le FH est la protéine responsable du blocage de la voie alterne du complément qui élimine les cellules cancéreuses.

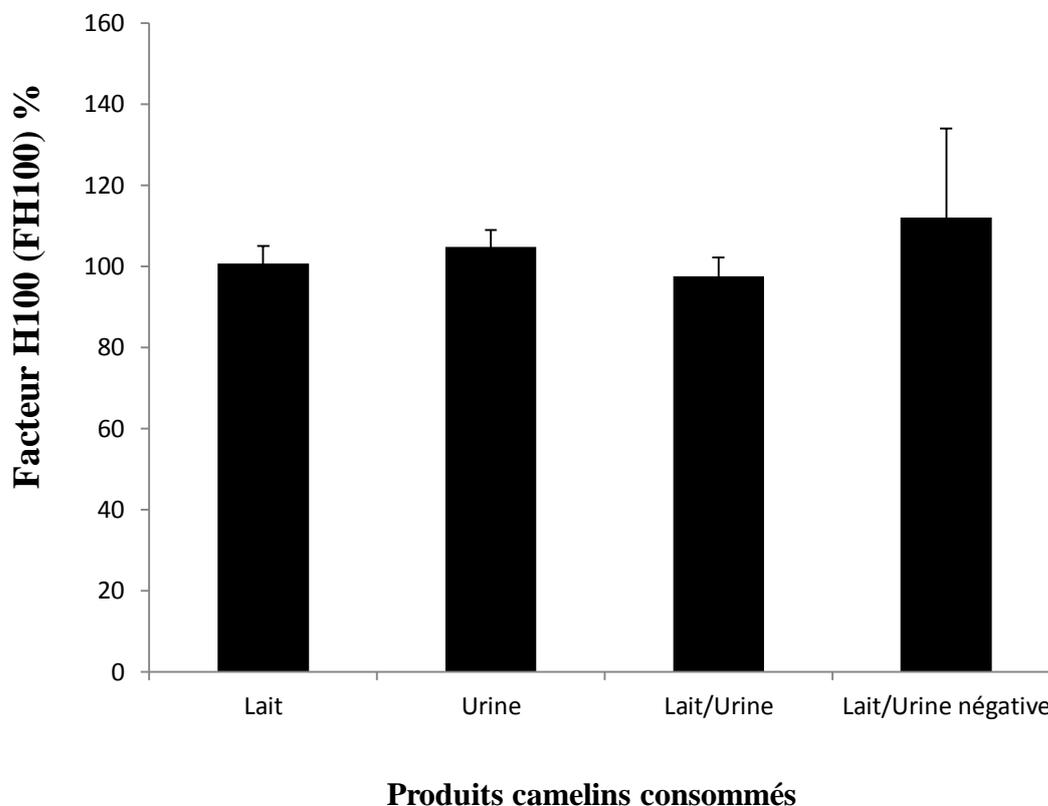


Figure 19. Facteur H en fonction de la prise des produits camelins.

II-3-2- *In vitro*

La valeur de l'activation de la voie alterne du complément avec la prise du mélange lait-urine camelins à différentes concentration est plus élevée que celle avec l'urine de chamelle (87,19%) ou lait seul (80,06%) (Figure 20). Le lait, l'urine et leur mélange stimulent la voie alterne du complément *in vitro* avec des concentrations déférentes (0%, 10%, 20 %), avec un effet supérieure dans le cas de mélange de lait et urine (91,48%) à 20% (Figure 20).

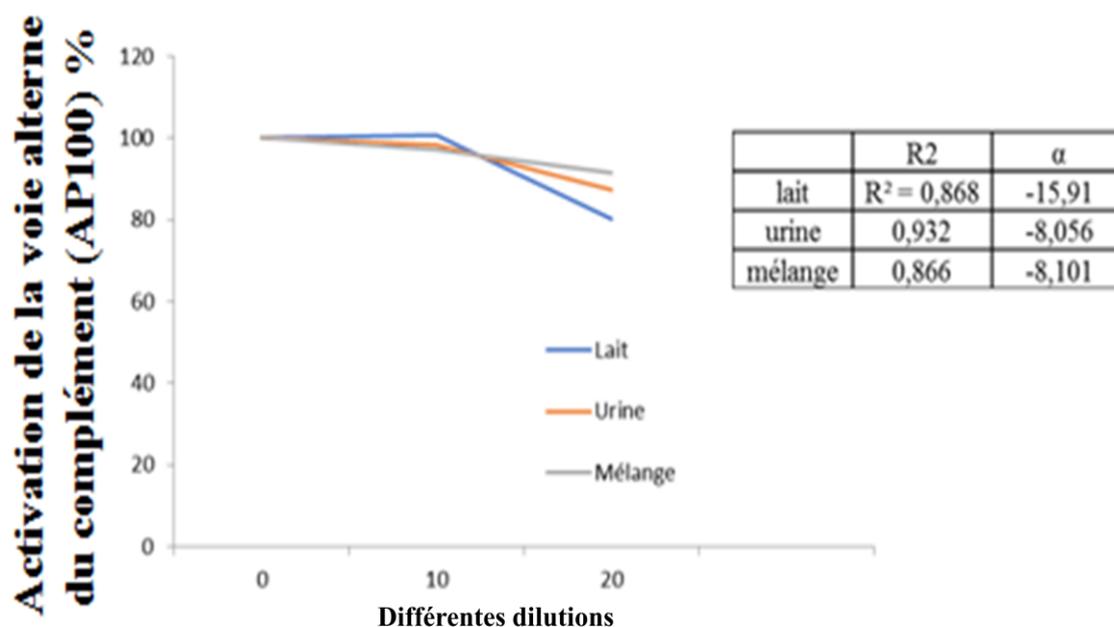


Figure 20. Effet de lait, urine et mélange sur la voie alterne du complément *in vitro* à (0%, 10% et 20 %).

Nous avons trouvé que le lait (93,83) et les urines (86,98) chamelle déminer l'expression de FH par contre le mélange (104,23) (Figure 21), ces résultats sont les contraire au les résultats *in vivo*.

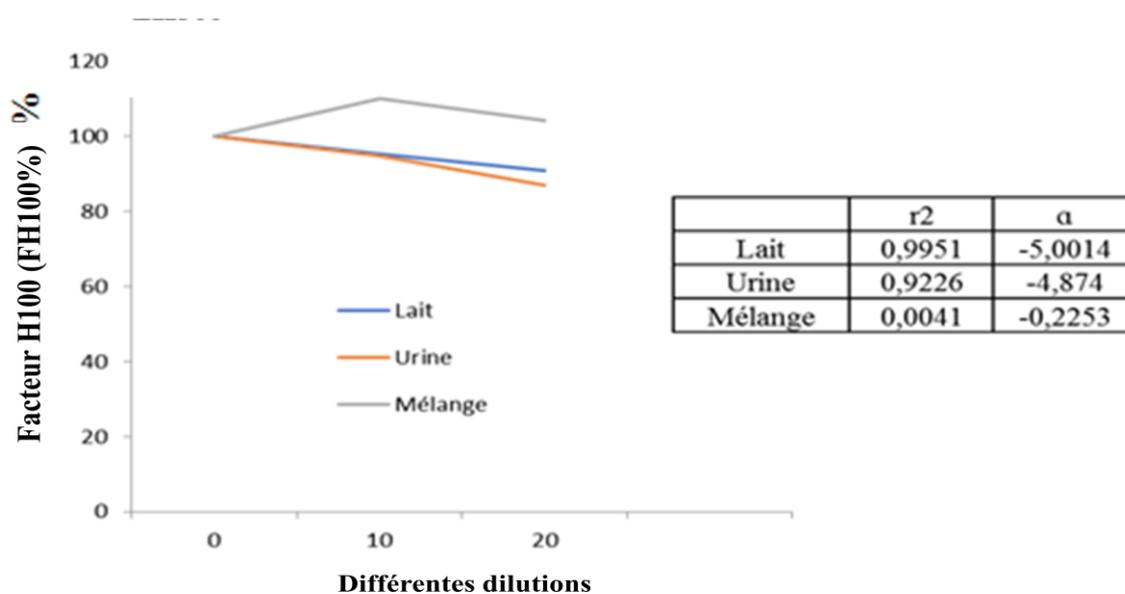


Figure 21. Effet de lait, urine et le mélange sur le FH *in vitro* à (0%,10% et 20 %).

II-4- Activation de voie alterne du complément et leur fréquence de prise des produits camelins

Le dosage montré que l'AP100 en cas de prise du lait et urine camelins deux fois par jour le matin ($92,62 \pm 10,96\%$) et le soir est diminuée par rapport à la prise un seul foie par jour ($96,5 \pm 10,57\%$).

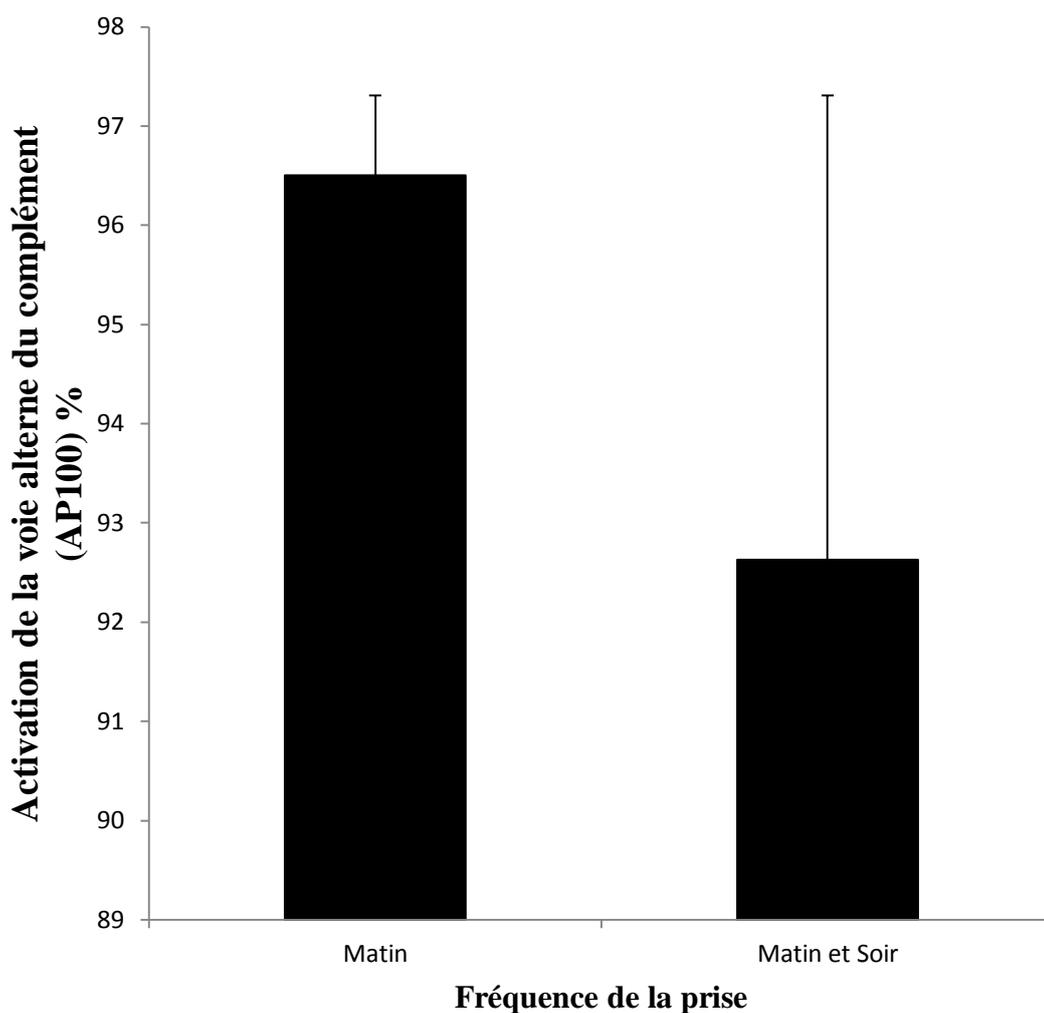


Figure 22. L'activation de la voie alterne du complément en fonction de la fréquence de prise.

II-5- Réponse au traitement médicale et la réponse d'utilisation des produits camelins

On trouve chez le groupe des patientes qui prennent les produits camelins que l'activation de la voie alterne du complément est plus élevée ($95,08 \pm 10,44\%$) par rapport le groupe des patient qui ne prennent pas les produits camelins ($92,98 \pm 8,94\%$).

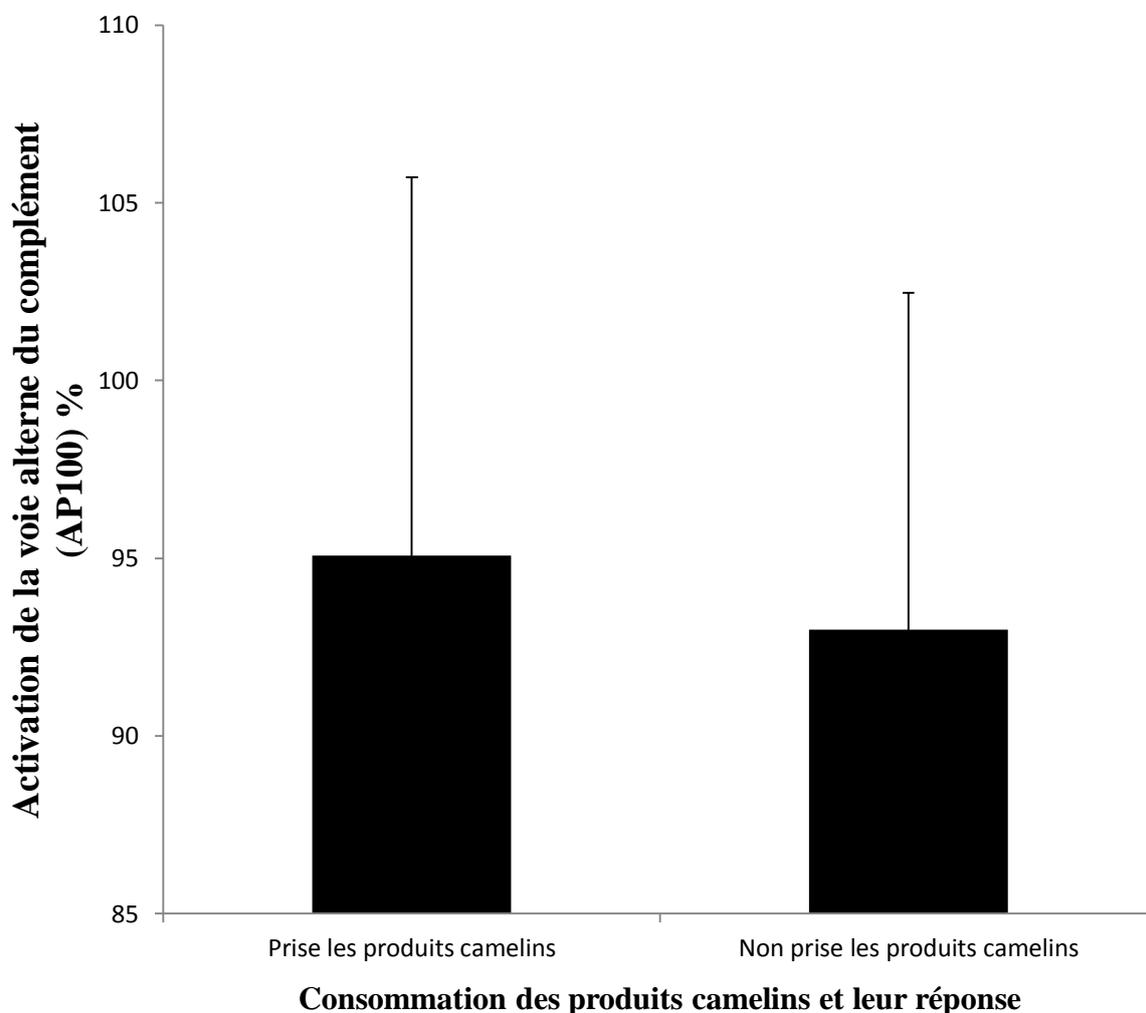


Figure 23. Voie alterne du complément en fonction de la réponse estimée par les patientes qui prennent les produits camelins et ne prennent pas.

II-6- Activité de voie alterne du complément selon le mode de traitement

On remarque que les patientes déjà ont pris des différents traitements, (opéré, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) l'activation de voie alterne supérieure à d'autre traitement opéré, chimiothérapie et opéré, chimiothérapie, Hormonothérapie....etc.

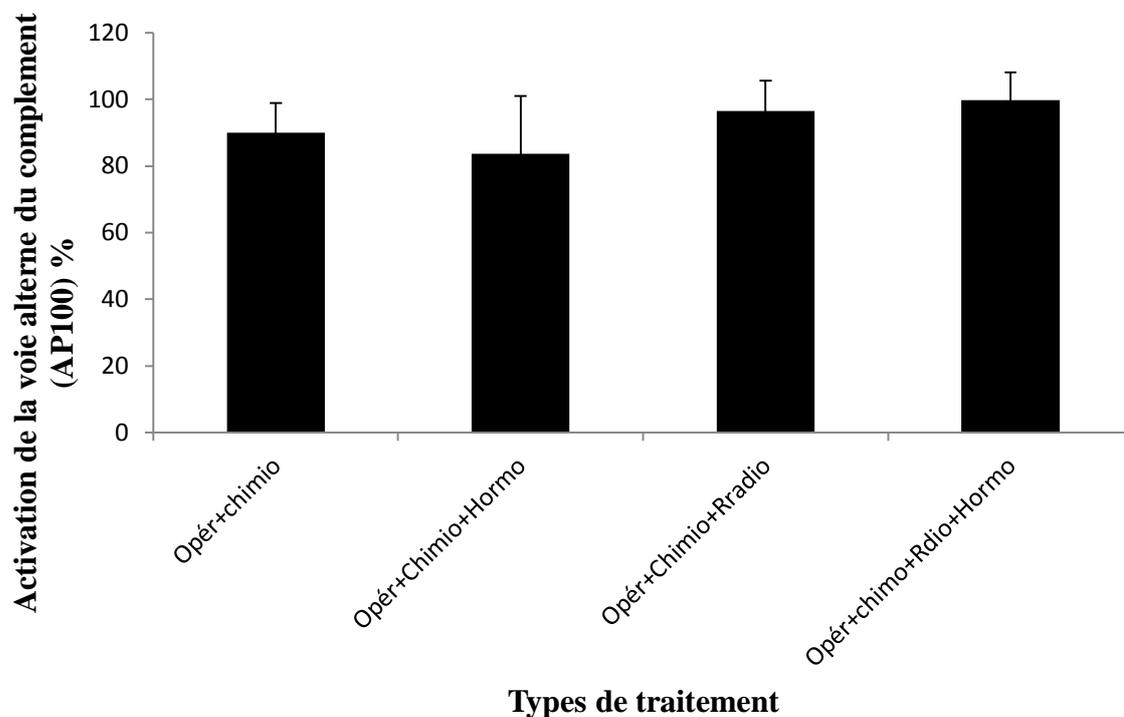


Figure 24. Activation de voie alterne du complément selon leur type de traitement.

Chapitre III : Discussion

Le traitement du cancer chez l'homme reste encore un défi majeur dans la médecine contemporaine. Des produits naturels ont été identifiés comme l'une des sources de nombreux agents thérapeutiques. Le lait et l'urine de chameau sont parmi ces produits naturels enrichis avec des molécules qui sont sans danger pour les humains et munis de profondes propriétés anticancéreuses (**ALEBIE *et al.*, 2017**). L'activité anti-tumorale du système du complément médiée par sa capacité à distinguer soi et non-soi et enlevant neo-antigène cellules ou tuant les cellules par le complexe d'attaque membranaire. Pour une évaluation plus poussée de la double fonction de complément et l'identification de nouveaux bio-marqueurs dans le développement de tumeurs et la progression, une amélioration des outils de diagnostic complément était nécessaire pour couvrir les multiples fonctions du système du complément (**JULIANE *et al.*, 2018**). L'étude de l'activation anticancéreuse de la voie alterne fonctionnelle du complément par l'usage des produits camelins implique la capacité éliminée les cellules cancéreuses de cancer de sein.

L'âge est un facteur de risque majeur du cancer du sein. Très rare avant 25 ans, Peu fréquent avant 30 ans. Son incidence augmente de façon exceptionnelle jusqu'à l'âge de 45-50 ans ou elle ralentit pour continuer d'augmenter de manière sensible surtout dans les pays à risque élevé (**REMONTET *et al.*, 2003**). En Algérie le cancer du sein touche autant de femme jeune que de femmes ménopausées, ce qui complique son dépistage. Le tableau 5 montre que 41% des patientes sont âgées entre l'âge 41et 50 ans, Ce qui représente le plus grand pourcentage ce qui concorde avec les données d Registre National du Cancer du sein ou l'âge médian est de 47 ans (**ABDELMALEK, 2014**). Alors que **ZIMMERMANN. (2013)**, montré que l'âge médian au diagnostic est de 61 ans, le risque d'en être atteint augmente avec l'âge moins de 10 % des CS surviennent avant 40 ans (**ZIMMERMANN, 2013**). Par contre **HILL *et al.*, (2004)** plus de 50% des cancers sont observés après 65 ans et près de 10% avant 35 ans. Nos résultats indiquent que les patientes atteintes au sein gauche à 55% des cas, et pour les patientes atteintes au sein droit avec 45% (Figure 13). Par contre une étude montre que les patientes atteintes au sein gauche représentent 46% et pour le sein droit avec 48% des cas (**HABOUR, 2008**).

Le grade I est associé à une consommation important de la voie alterne du complément. Ceci montre que l'activation du complément est associée à un bon pronostic chez nos patientes qui sont au grade I (Figure 14) par ailleurs, les pluparts des patientes sont diagnostiquées au grade III.

Nous avons trouvé que le facteur H ne corréle pas avec les grades I, II et III du cancer de sein (figure 15). des évidences démontrent que le C limiterait la croissance tumorale par cytotoxicité dépendante du C ou par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (GELDERMAN *et al.*, 2004; OSTRAND-ROSENBERG, 2008). Plusieurs études ont d'ailleurs démontré l'intérêt de bloquer certaines molécules inhibitrices du C avec des anticorps monoclonaux afin d'augmenter la lyse des cellules tumorales (GELDERMAN *et al.*, 2002; SIER *et al.*, 2004 ; ALLENDORF *et al.*, 2005). Cependant, plusieurs types de tumeur peuvent contrecarrer les attaques par le C en exprimant les protéines régulatrices CD46, CD55 ou CD59, comme ces entre autres le cas du mélanome murin Bl6 (DONIN *et al.*, 2003; FISHELSON *et al.*, 2003; ELVINGTON *et al.*, 2012; VALERIE, 2013). Les inhibiteurs associées aux membranes, tels que DAF, MCP, CR1 et CD59, sont fortement exprimés sur certaines tumeurs, qui probablement aident les cellules cancéreuses à s'échapper d'activation du complément (RAFFAELLA *et al.*, 2017).

Notre étude montre que l'activation de la voie alterne du complément dans le cas du HER+ est plus élevée par rapport au HER- (Figure16). Ceci est expliqué par la consommation des protéines du complément. L'expression du FH dans le cas d'HER+ est faible par rapport le type d'HER- est plus élevée (Figure17). La relation entre l'activation de la voie alterne du complément et FH est une relation inverse. Les anticorps anti-tumoraux pourraient cibler sélectivement les cellules cancéreuses et pourraient être utilisés pour fournir des agents thérapeutiques. (CORTEZ-RETAMOZO *et al.*, 2002). La recherche clinique dans le domaine du traitement de tumeur ciblée axée sur les anticorps monoclonaux anti-HER (herceptin/trastuzumab) pour permettre l'accumulation sélective et spécifique des anticorps dans le tissu tumoral. FUENMAYOR *et al.*, (2010) a démontré que l'utilisation d'un mAb contre le récepteur de facteur de croissance epidermal humain 2 (HER2/neu) active le complément à travers le C5 et diminue la survie de cellules de cancer du sein par un effet tumoricide direct. Ces conclusions ont été reproduites dans coculture avec les leucocytes de sang périphériques humains. L'herceptin implique aussi les PMN humains granulocytes, qui sont responsables de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps l'ADCC (SAYEGH *et al.*, 2014). Le problème plus important dans la cytotoxicité dépendante du complément induite par des anticorps thérapeutiques anti HER est la surexpression de la membrane du facteur H par les cellules cancéreuses qui permettent les cellules cancéreuses de bloquer la cytolysse induite par le MAC.

Les figures 16 et 17 expliquent pourquoi le cancer du sein Inflammatoire est le type le plus agressif de cancer du sein avancé et est caractérisé par développement rapide, résistance

à la chimiothérapie, métastases précoces et un pronostic faible. Les cellules de cancer du sein Inflammatoires affichent un phénotype triple-négatif de cancer du sein qui manque des récepteurs requis pour introduire la croissance tumorale. Par Conséquent, les traitements classiques tels que le traitement endocrinien et la désignation d'objectifs moléculaire du récepteur HER-2 ne sont pas pertinents pour ce sous-type de cancer du sein. Aucun traitement visé n'a été approuvé pour des tumeurs triple-négatives no inflammatoire et inflammatoires de cancer du sein, et le niveau du traitement pour ces tumeurs est une combinaison des agents chimio-thérapeutiques cytotoxiques conventionnels. Notre étude montre qu'en cas d'expression HER- le FH est plus élevée par contre en cas d'HER- il est faible.

Nous avons démontré qu'à la fois l'urine de chameau et le lait, chacun à lui seul, inhibaient l'expression de FH qui bloque la voie alterne du complément. par un grande effet anticancéreuse en cas de la mélange de lait et urine. Ces valeurs ont été mesurées par l'AP100 ou FH100 (Figure 18 et 19). Le lait de chamelle est également utilisé au Kazakhstan comme adjuvant à la chimiothérapie pour certains traitements contre le cancer, en particulier ceux du tube digestif (**YAGIL et VAN CREVELD, 2000**). Dans notre étude le lait de chamelle a un effet anticancéreux. L'étude des cas représente la capacité d'urine de chamelle d'améliorer l'activation de la voie alterne du complément *in vivo* par rapport le lait et le mélange de lait et d'urine. Cependant, la protéine du lait des autres animaux augmente la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate (**PARK et al., 2014**). Par ailleurs, les connaissances héritées de l'utilisation traditionnelle de l'urine de chameau pour le traitement de diverses maladies grâce à ses activités biologiques importantes. (**KABBASHI et OMER, 2016**). Les urines de chameau peuvent inhiber la croissance des cellules cancéreuses selon la race de chameaux, âge et sexe (**ALGHAMDI et KHORSHID, 2012**). En plus, **KHORSHID, (2012)** a réussi à démontrer que l'urine de chameau lyophilisée stoppe la croissance de cellules tumorales. Elle a suggéré que cette action anti-cancéreuse pourrait être à la fois une cytotoxicité cellulaire directe et une réduction de l'apport sanguin aux cellules tumorales, c'est-à-dire une action anti-angiogénique (**KHORSHID, 2012**). Les cellules cancéreuses peuvent détourner le facteur H pour échappé à la réponse immunitaire. De ce fait, le FH a été proposé comme un nouveau marqueur du cancer. La fonction de FH comme un inhibiteur de complément fondamental et se concentrer sur son rôle dans les maladies médiées par le complément et les stratégies d'évasion immunitaire adoptées par les cellules cancéreuses (**RAFFAELLA et al., 2017**).

La valeur de l'activation de la voie alterne du complément avec la prise du mélange lait-urine camelin à différentes concentration est plus élevée que celle avec l'urine de chamelle ou lait seul (figure 20). Récemment, il a été montré qu'elle avait aussi une action positive sur la réponse immunitaire des organismes agressés par diverses maladies (**KONUSPAYEVA, 2007**), et protéines protectrices comme la lactoferrine, la lactoperoxydase, Immunoglobulines, lysozyme (**KUMAR et al., 2015**). L'UC est un des ingrédients de la pharmacopée traditionnelle dans beaucoup de pays. Dans la Péninsule arabique, les patients consomment de l'UC à raison de 100ml/j, soit seule, soit mélangée à du lait de chamelle. Une telle cure est sensée résoudre ou aider au traitement d'un grand nombre de maladies (**REDWAN et TABLL, 2007**).

Le lait, l'urine et leur mélange stimulent la voie alterne du complément *in vitro* avec des concentrations différentes (10%, 20 %), avec un effet supérieure dans le cas de mélange de lait et urine à 10% (Figure 20). **KORASHY et al., (2012)**, montrent que les cellules HepG2 sont été traitées pendant 24 h avec des concentrations croissantes de lait de chamelle (0, 2.5, 5, 10, 20, 40 et 80mg/ml), qui inhiber la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. Les cellules HepG2 a été significativement réduite après incubation avec du lait de chamelle de manière concentration dépendent, ce qui suggère que le lait de chameau a la sélectivité des cellules tumorales. Cette étude a montré que le lait de chamelle, d'une manière similaire à ce qui a été observé avec les cellules HepG2, induit significativement Caspase-3 et les niveaux d'expression de HLA-DR4 ARNm dans les cellules MCF7 de manière dose-dépendante (**KORASHY et al., 2012**). Plusieurs études ont été menées afin d'évaluer la valeur de l'urine de chameau dans diverses conditions cliniques. Il a été démontré que l'urine de chameau a une puissante activité anti-plaquettaire. En outre, il a été montré qu'ils sont aussi spécifiques et efficaces contre le cancer et puissantes des propriétés immuno-modulatrices *In vitro*. Notre étude a évalué son activité sur le complément et leur efficacité de lait et d'urine de chamelle sur l'activation de la voie alterne du complément contre les cellules cancéreuse de sein. **AL-YOUSEF et al., (2012)**, Ils ont été montrent plus précisément que 216 mg/ml d'urine de chameau lyophilisée inhibaient la prolifération cellulaire et le déclenchement de plus de 80% des apoptoses dans différentes cellules cancéreuses.

HASSON et al., (2015) a examiné l'efficacité du lait de chameau pour inhiber la matrice extracellulaire (**HASSON et al., 2015**). La Lactoferrin, une reliure du fer glycoprotéine, possède l'activité d'antitumeur (**ROSEANU et al., 2010**). Cependant, aucune étude n'a été conduite jusqu'à présent pour démontrer son activité de Lf sur la voie alterne du

complément. Par ailleurs, les urines contiennent une grande quantité de Zn (**AI-ABDALALL, 2010**). L'étude in vitro de FH montre que l'usage du lait et urine diminue l'expression de FH, qui est sécrété par les cellules cancéreuses. Les produits Chameaux pourraient exercer une activité cytotoxique contre les cellules cancéreuses par le biais de différents mécanismes tandis que l'effet sur le complément n'est pas encore étudié (**ALEBIE et al., 2017**). Notre étude montre l'effet positif du complément sur les cellules cancéreuses mammaires.

La Fondation internationale de l'immunologie (IFI) est consacrée à l'étude des relations entre le système immunitaire du patient et de son cancer. Leur but est d'améliorer et de débloquent une fonction immunitaire afin d'aider ce système à traiter avec succès le cancer (**AHMED et al., 2015**). L'immunodépression qui est générée par les cellules cancéreuses en sécrétant le facteur H pour se protéger du système immunitaire en bloquant la voie alterne du complément. Lorsque le système immunitaire du patient est débloquent, il peut identifier et détruire les cellules cancéreuses. Nous démontrons l'importance de l'expression du facteur H pour la protection des cellules cancéreuses dans un modèle in vivo. Elles espèrent que ces résultats permettront d'élucider les mécanismes utilisés par les cellules tumorales du sein pour éviter toute activité de complément.

THORSTEINSSON et al., (1998) montrent que dans le cancer du sein, aucune corrélation entre le grade de la tumeur et l'expression du CD46 et CD59 dans un carcinome canalaire du sein ou adénocarcinome colorectal; par conséquent, leur présence est peu susceptible d'être un épiphénomène reflétant simplement la différenciation des cellules tumorales. CD46 et CD59 n'étaient pas évidentes dans l'épithélium glandulaire colorectal non malignes, mais une ou les deux étaient fortement exprimés dans les cellules cancéreuses correspondantes, ainsi étayant leur rôle dans la progression de la tumeur maligne (**THORSTEINSSON et al., 1998**). Néanmoins, il a été signalé que les tumeurs du sein expriment des niveaux élevés de CD46 qui sont en corrélation avec le grade tumoral et la récurrence. Des niveaux plus élevés de CD46 dans le cancer du sein étaient associés à des échantillons positifs pour le récepteur d'oestrogène et des niveaux inférieurs avec une perte de différenciation et de récepteur positive de facteur de croissance épidermique (**PIO, 2006**). Nous avons trouvé que la voie alterne du complément est fortement sollicitée chez les patientes qui prennent le lait, urine ou le mélange de lait et urine par rapport à l'autre groupe qui ne prend pas les produits camelin. **NICULESCU et al., (1992)** qui a démontré que les dépôts C5b-9 peuvent être vus sur les membranes cellulaires des cancers mammaires primaires.

Le traitement du cancer peut inclure la chimiothérapie, la radiation, et/ou la chirurgie. En plus des cellules cancéreuses, la chimiothérapie vise aussi les cellules normales et provoque des effets secondaires sévères tels que la fatigue, les plaies dans la bouche, la diarrhée, la nausée, le vomissement, la constipation, les désordres de sang, l'alopecie et immunosuppression. Les approches de traitement existantes ne sont pas suffisantes pour guérir des patients cancéreux et, donc, continuent là des efforts d'explorer des stratégies d'anticancer originales (MASWADEH *et al.*, 2015).

Notre étude montre que la consommation des protéines de la voie alterne du complément est plus élevée dans le cas des patientes qui déjà traité ou suivie avec le traitement opéré, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie, par rapport d'autre mode de traitement. Il est probable que l'activation du complément est un événement précoce au cours de la tumorigenèse parce que le phénomène inverse a été observé le cancer colorectal qui a développé métastases après la chirurgie. La diminution du C3adesArg et de C3adesArg dans les sérums de patients atteints de cancer du sein avec métastases à distance (résultats non publiés), contrairement aux sérums patients avec cancer du sein envahissant indiqué. (JINONG *et al.*, 2005).

Conclusion générale

La capacité du lait et des urines de chameau à inhiber ou renforcer la voie alterne du complément dans le cancer du sein a été étudiée dans la présente étude chez des patientes atteintes du cancer du sein. Nos résultats confirment notre hypothèse de départ; les produits camelins ont un effet sur l'activation de la voie alterne du complément et sa régulation par le FH dans le cancer du sein.

Notre étude prospective réalisée au Centre Anti-Cancer de Ouargla et au Laboratoire d'Immunologie de la Faculté de Médecine de Ouargla a montré que la prise du lait, d'urine et du mélange lait-urine affecte spécifiquement de la voie alterne et le FH chez des patientes sous différents schémas thérapeutiques oncologiques.

L'évaluation de l'AP00 et FH100 a montré que la VAC *in vivo* chez les 61 cas étudiés des patientes qui prennent le lait et les urines, seuls ou mélangé, est influencée positivement par rapport les patientes qui ne les prennent pas. L'évaluation fonctionnelle du FH montre des résultats inversés de voie alterne du complément. Alors que l'étude *in vitro* montre que le mélange de lait et l'urine ont un moindre effet négatif sur la VAC. De plus, la prise des deux produits de dromadaire seuls ou mélangés diminue le facteur H.

En conséquence, l'élimination des cellules cancéreuses du sein avec les produits camelins en conjonction avec l'utilisation de certains schémas thérapeutiques pourraient constituer une stratégie complémentaire potentielle à base du lait et des urines de chamelle dans le cancer du sein. Sur la base des résultats de notre étude, nous concluons que les urines et le lait de chameau peuvent avoir un ou plusieurs composants actifs qui pourrait jouer un rôle important en tant qu'agent stimulant la voie alterne du complément et la diminution de la fonction du facteur H afin de favoriser l'élimination des cellules cancéreuses.

*Références
bibliographiques*

- ABDELMALEK BOUDIAF., 2014.** Une nouvelle vision stratégique de lutte contre le cancer centrée sur le malade, Plan National Cancer. 1-171.
- AGAG F., 2012.** Epidémiologie des Cancers. Etablissement Hospitalier Universitaire D'Oran.
- AGRAWAL, RAJENDRA P, SANJAY SARAN, POORNIMA SHARMA, RAJENDRA P. GUPTA, DHANPAT K. KOCHAR, ET MOHAN S. SAHANI., 2007.** Effect of Camel Milk on Residual β -Cell Function in Recent Onset Type 1 Diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice* 77 (3): 494-95.
- AGRAWAL RP, DOGRA R, MOHTA N, TIWARI R, SINGHAL, S, SULTANIA, S., 2009.** Beneficialeffect of camel milk in diabetic nephropathy. *Acta Bio-medica: Atenei Parmensis*.
- AHAMAD SYED RIZWAN , ALHAIDER ABDUL QADER , RAISH MOHAMMAD , AL-ABDULLAH A., 2010.**The Inhibitor Effect of Camel's Urine on Mycotoxins and Fungal Growth. *African J. Agric. Res.*, 5(11), 1331-1337.
- AL HAJ, OMAR A., ET HAMAD A. AL KANHAL., 2010.** Compositional, Technological and Nutritional Aspects of Dromedary Camel Milk, *International Dairy Journal* 20 (12): 811-21.
- AL-ABDALALL AMIRA HASSAN ABDULLAH., 2010.** The inhibitory effect of camels urine on mycotoxins and fungal growth, *African Journal of Agricultural Research* 5 (11): 1331–1337.
- ALBERTO LÓPEZ-LERAA, FERNANDO CORVILLO, PILAR NOZAL, JOSÉ R. REGUEIRO,PILAR SÁNCHEZ-CORRAL, MARGARITA LÓPEZ-TRASCASA., 2017** Complement as a diagnostic tool in immunopathology , *Semin Cell Dev Biol*2496 , p 12 .
- ALEBIE, GETACHEW, SEILE YOHANNES, ET AMHA WORKU., 2017.** Therapeutic Applications of Camel's Milk and Urine against Cancer: Current Development Efforts and Future Perspectives, *Journal of Cancer Science & Therapy*; 09 (05).
- ALGHAMDI, ZAHRAA, FATEN KHORSHID., 2012.** Cytotoxicity of the urine of different camel breeds on the proliferation of lung cancer cells, A549. *J Nat Sci Res* 2 (5): 9–16.

ALHAIDAR, ABDULQADER, ABDEL GALIL M. ABDEL GADER, ET SHAKER A. MOUSA., 2011. The Antiplatelet Activity of Camel Urine, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 17 (9): 803-808.

ALHAIDER ABDULQADER A, ABDEL GALIL M. ABDEL GADERA, NAWAF ALMESHALB,SARITA SARASWATIC., 2013. articleCamel urine inhibits inflammatory angiogenesis in murine spongeimplant angiogenesis model *Biomedicine & Aging Pathology* xxx (2013) xxx–xxx.

ALEXANDER J. WALPEN, PAUL MOHACSI, CAROLINE FREY, ANJA ROOS, MOHAMED R. DAHA, ROBERT RIEBEN., 2002. Activation of complement pathways in xenotransplantation: an in vitro study, *Transplant Immunology* (9): 271–280.

ALLENDORF DJ, YAN J, ROSS GD, HANSEN RD, BARAN JT, SUBBARAO K, WANG L, et HARIBAHU B., 2005. C5a-mediated leukotriene B4-amplified neutrophil chemotaxis is essential in tumor immunotherapy facilitated by anti-tumor monoclonal antibody and 3- Glucan, *The Journal of Immunology* 174, 7050-7056.

AL-YOUSEF NUJOUR, AMEERA GAAFAR, BASEM AL-OTAIBI, IBRAHIM AL-JAMMAZ, KHALED AL-HUSSEIN, ET ABDELILAH ABOUSSEKHRA., 2012. Camel Urine Components Display Anti-Cancer Properties in Vitro, *Journal of Ethnopharmacology* 143 (3): 819-825.

AMEL SBOUI, TOUHAMI KHORCHANI, MONGI DJEGHAM, ET OMRANE BELHADJ., 2009. Comparaison de la composition physicochimique du lait camelin et bovin du Sud tunisien; variation du pH et de l'acidité à différentes températures, *Afrique SCIENCE* 05(2) 293 - 304.

ANDREA ANGIOI, FERNANDO C. FERVENZA, SANJEEV SETHI, YUZHOU ZHANG, RICHARD J. SMITH, DAVID MURRAY, JENS VAN PRAET, ANTONELLO PANI, ET ANSDE VRIESE., 2016, Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney International* 89, 278–288.

BENKERROUM N, MEKKAOUI M, BENNANI N, ET HIDANE K., 2004. Antimicrobial activity of camel's milk against pathogenic strains of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*. *International Journal of Dairy Technology*, 57, 39–43.

BONUCCELLI GLORIA, REMEDIOS CASTELLO-CROS, FRANCO CAPOZZA, UBALDO E. MARTINEZ-OUTSCHOORN, ZHAO LIN, ARISTOTELIS TSIRIGOS, JIAO XUANMAO, et al., 2012. The Milk Protein α -Casein Functions as a Tumor Suppressor via Activation of STAT1 Signaling, Effectively Preventing Breast Cancer Tumor Growth and Metastasis, *Cell Cycle* 11 (21): 3972-82.

CALMELS B., 2004. Immunologie et cancer. 1re partie: réponse immunitaire antitumorale. *ONCOLOGIE* 6 (7): 467-478.

CHIA WEI TEOH, MAGDALENA RIEDL, CHRISTOPH LICHT., 2016. The alternative pathway of complement and the thrombotic Microangiopathies, *Transfusion and Apheresis Science*, 1473-0502.

CHISSOV V.I. ET YAKUBOVSKAYA R.I., 1995. Brevet° RU 2088238. Cite par KANUSPAYEVA et al 2004.

CHUNG J. Y., KIM J. H., KO Y. H. AND JANG I. S., 2007. Effects of Dietary Supplemented Inorganic and Organic Selenium on Antioxidant Defense Systems in the Intestine, Serum, Liver and Muscle of Korean Native Goats* *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 20(1):52-59.

CONESA CELIA , LOURDES SÁNCHEZ, CARMEN ROTA , MARÍA-DOLORES PÉREZ , MIGUEL CALVO., 2008. Cyp1a1, Nqo1, and Gsta1, in murine hepatoma Hepa 1c1c7 cells. *J Biomed Biotechnol* 782642.

CORTEZ-RETAMOZO VIRNA, MARC LAUWEREYS, GHOLAMREZA HASSANZADEH GH., MARTINE GOBERT, KATJA CONRATH, SERGE MUYLDERMANS, PATRICK DE BAETSELIER, ET HILDE REVETS., 2002. Efficient Tumor Targeting by Single-Domain Antibody Fragments of Camels, *International Journal of Cancer* 98 (3): 456-62.

DANIEL RICKLINA, ANDREAS BARRATT-DUE, TOM EIRIK MOLLNES., 2017. Complement in clinical medicine: Clinical trials, case reports and therapy monitoring, *Molecular Immunology* 0161-5890.

DAUGAN, MARIE, REMI NOE, WOLF HERMAN FRIDMAN, CATHERINE SAUTES-FRIDMAN, ET LUBKA T ROUMENINA., 2017. Le système du complément:

Une épée à double tranchant dans la progression tumorale, médecine/sciences 33 (10): 871-77.

DAVOODI SEYED HOSSEIN, ROGHIYEH SHAHBAZI, SAEIDEH ESMAEILI, SARA SOHRABVANDI, AMIRMOHAMAMD MORTAZAVIAN, SAHAR JAZAYERI ET AGHDAS TASLIMI., 2016. Health-Related Aspects of Milk Proteins, Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 15 (3): 573-591.

DEVENDRA, KUMAR, MANISH KUMAR CHATLI, RAGHVENDAR SINGH, NITIN MEHTA, ET PAVAN KUMAR., 2016. Enzymatic Hydrolysis of Camel Milk Casein and Its Antioxidant Properties, Dairy Science & Technology 96 (3): 391-404.

DONIN N, JURIANZ K, ZIPOREN L, SCHULTZ S, KIRSCHFINK M ET FISHELSON Z., 2003. Complement resistance of human carcinoma cells depends on membrane regulatory proteins, protein kinases and sialic acid. Clin Exp Immunol 131:254–263.

DUNCAN J. JODRELL, DM MS FRCP ROBERT K. SEMPLE, MB PHD, TIMOTHY J. WILSON, YORGO MODIS, JAMES E. D. THAVENTHIRAN, FRCPATHA., 2018. A type III complement factor D deficiency: Structural insights for inhibition of the alternative pathway. Letter to the Editor. 01.048.

DUNN, GAVIN P, LLOYD J. OLD, ROBERT D. SCHREIBER., 2004. The Three Es of Cancer Immunoediting. Annual Review of Immunology 22 (1): 329-60.

ELAGAMY EI., 2000. Effect of heat treatment on camel milk proteins with respect to antimicrobial factors: A comparison with cows' and buffalo milk proteins. Food Chem. 68:227–232.

EL-FAKHARANY EM, TABLL A, ABDEL-WAHAHB A, HAROUN BM, ET REDWAN EM., 2008. Potential activity of camel milk-amylase and lactoferrin against hepatitis c virus infectivity in hepG2 and lymphocytes. *Hepatitis Monthly*, 8, 101–109.

ELVINGTON M, Y HUANG, BP MORGAN, F QIAO, N VAN ROOIJEN, C ATKINSON, ET S TOMLINSON., 2012. A Targeted Complement-Dependent Strategy to Improve the Outcome of MAb Therapy, and Characterization in a Murine Model of Metastatic Cancer. Blood 119 (25): 6043-51.

FISHELSON Z, N DONIN, S ZELL , S SCHULTZ, M KIRSCHFINK., 2003. Obstacles to Cancer Immunotherapy: Expression of Membrane Complement Regulatory Proteins (MCRPs) in Tumors. *Molecular Immunology* 40 (2- 4): 109-123.

FUENMAYOR J, K PEREZ-VAZQUEZ, D PEREZ-WITZKE, ML PENICHER, ET RF MONTANO., 2010. Decreased survival of human breast cancer cells expressing HER2/neu on in vitro incubation with an anti-HER2/neu antibody fused to C5a or C5a desArg. *Mol. Cancer Ther.* 9:2175–2185. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1054.

FREMEAUX-BACCHI V, F FAKHOURI, L ROUMENINA, MA DRAGON–DUREY, ET C LOIRAT., 2011. Syndrome hémolytique et urémique lié à des anomalies du complément Atypical hemolytic-uremic syndrome related to abnormalities within the complement system. *La Revue de Médecine Interne* 32 (4): 232-40.

FRIDMAN W. H., 1999. Les défenses naturelles contre le cancer. ed. Estem, paris.

GALLENKAMP JULIANE, GERRIT SPANIER, ELISABETH WÖRLE, MARKUS ENGLBRECHT, MICHAEL KIRSCHFINK, ROMAN GRESLECHNER, REGINE BRAUN, NICOLE SCHÄFER, RICHARD J BAUER, ET DIANA PAULY., 2018. A novel multiplex detection array revealed systemic complement activation in oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 9 (3): 3001.

GAUTHIER BOUCHE., 2013. Qu'est-ce que le cancer du sein ? un guide pour les patientes – Basé sur les recommandations de l'ESMO - v.2013.1 p 03.

GEHAN AR AHMED, FATEN A. KHORSHID, ALAA KHEDR, SALEM M. EL-HAMIDY, ET NUMAN A. SALAH., 2015. The effect of PMF Camel Urine Nanoparticles on A549 Cells: The Mechanism of Action and Drug Delivery, *Life Science Journal* 12 (7).

GAUCHIER B., 2013. Cancer de sein. Fonds Anticancer avec la permission de l'ESMO.1-44.

GELDERMAN KA, KUPPEN PJK, BRUIN W, FLEUREN GJ, ET GORTER A., 2002. Enhancement of the complement activating capacity of 17-1A mAb to overcome the effect of membrane-bound complement regulatory proteins on colorectal carcinoma. *Eur. J. immunol.* 32, 128-135.

GELDERMAN KYRA A, STEPHEN TOMLINSON, GORDON D ROSS, ET ARKO GORTER., 2004. Complement Function in MAb-Mediated Cancer Immunotherapy. Trends in Immunology 25 (3): 158-164.

GUEGUINON NATHAN., 2012. Modifications de l'immunité humoral induites par des changements de la gravité. Thèse en cotutelle en biologie.

GUGLIELMOTTIA DM, GOLOWCZYCB M, JORGE A, ET REINHEIMERA L., 2007. Probiotic potential of Lactobacillus delbrueckii strains and their phage resistant mutants, International Dairy Journal, 17 pp : 916–925.

GUIALDSEINMD., 2010. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer du sein. Haute autorité de Santé. 3-48.

GREGORY S. HAGEMAN, DON H. ANDERSON, LINCOLN V. JOHNSON, LISA S. HANCOX, ANDREW J. TAIBER, LISA I. HARDISTY, JILL L. HAGEMAN, HEATHER A. STOCKMAN, JAMES D. BORCHARDT, KAREN M. GEHRSA, RICHARD . H. SMITHE, GIULIANA SILVESTR, STEPHEN R. RUSSELL, CAROLINE C. W. KLAVER, IRENE BARBAZETTO, STANLEY CHANG, LAWRENCE A. YANNUZZI, GAETANO R. BARILE, JOHN C. MERRIAM, R. THEODORE SMITH, ADAM K. OLSH, JULIE BERGERON, JANA ZERNANT, JOANNA E. MERRIAM, BERT GOLD, MICHAEL DEAN, ET RANDO ALLIKMETSHXK., 2016. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. The National Academy of Sciences of the USA.v.102; n. 20 ;7227-7232.

GOICOECHEA DE JORGE E, CAESAR JJ, MALIK TH, et al., 2013. Dimerization of complement factor H-related proteins modulates complement activation in vivo. Proc Natl Acad U S A;110:4685–4690.

HABIB HOSAM M, WISSAM H. IBRAHIM, REGINE SCHNEIDER-STOCK, ET HASSAN M. HASSAN., 2013. Camel Milk Lactoferrin Reduces the Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Exerts Antioxidant and DNA Damage Inhibitory Activities. Food Chemistry 141 (1): 148-152.

HABOUR, NOUAR NARIMANE., 2008. Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans l'ouest algérien et recherche de quelques facteurs de risques. Thèse du diplôme de magister en biologie animale.

HADDADIN MALIK SY, SANA I GAMMOH, ET RICHARD K ROBINSON., 2008. Seasonal Variations in the Chemical Composition of Camel Milk in Jordan. *Journal of Dairy Research* 75 (01).

HAMIDI MOHAMED., 2015. Etudes des propriétés fonctionnelles et des aptitudes à la coagulation du lait de dromadaire par la couche de kaolin du gésier des poules. Thèse De Doctorat en Sciences Agronomiques.

HAS., 2015. Dépistage et prévention du cancer du sein. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. 2-89.

HASSON SIDGI SAA, JUMA ZAID AL-BUSAIDI, ZAHRA AM AL-QARNI, S RAJAPAKSE, SHADIA AL-BAHLANI, MOHAMED AHMED IDRIS, TALAL A. SALLAM., 2015. In Vitro Apoptosis Triggering in the BT-474 Human Breast Cancer Cell Line by Lyophilised Camel's Milk. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16.15.6651.

HEITZMANN-DAVERTON A., 2013. Utilisation d'un anticorps monoclonal anti-Tn en immunothérapie des cancers. thèse de doctorat de l'université paris 5 - rené descartes.

HINZ CF, JORDAN WS, et PILLEMER L., 1954. *J. Lab. clin. Med.* 44, 811.

HILL C, DOYON et al., 2006. Frequency of cancer in France UPDATE. *Bull cancer* 90: 9-14.

IMAMURA TAKAHISA, MUTSUKO YAMAMOTO-IBUSUKI, AIKO SUETA, TATSUKO KUBO, ATSUSHI IRIE, KEN KIKUCHI, TORU KARIU, HIROTAKA IWASE., 2015. Influence of the C5a-C5a receptor system on breast cancer progression and patient prognosis. *The Japanese Breast Cancer Society*; 23: 876-85.

JAGAT R. KANWAR, KISLAY ROY, YOGESH PATEL, SHU-FENG ZHOU, MANJU RAWAT SINGH, DEEPENDRA SINGH, MUHAMMAD NASIR, RAKESH SEHGAL, ALKA SEHGAL, RAM SARUP SINGH, SANJAY GARG ET RUPINDER K. KANWAR., 2015. Multifunctional Iron Bound Lactoferrin and Nanomedicinal Approaches to Enhance Its Bioactive Functions. *Molecules*, 20, 9703-9731.

JEREMIE ROSAIN, STEPHANIE NGO, PAULINE BORDEREAU, NELLY POULAIN, STEPHANE RONCELIN, PAULA VIEIRA MARTINS, MARIE-AGNES DRAGON-DUREY, VERONIQUE FREMEAUX-BACCHI., 2014 ,Déficits en protéines du complément et pathologies humaines. *Ann Biol Clin; 72 (3) : 271-80.*

JIAN CHEN, GUI-QING LI, LI ZHANG, MING TANG, XU CAO, GUI-LIAN XU, YU-ZHANG WU., 2017. Complement C5a/C5aR pathway potentiates the pathogenesis of gastric cancer by down-regulating p21 expression. *Cancer Letters.* 1-7.

JINONG LI, ROSARIA ORLANDI, C. NICOLE WHITE, JASON ROSENZWEIG, JING ZHAO, ETTORE SEREGNI, DANIELE MORELLI, YINHUA YU, XIAO-YING MENG, ZHEN ZHANG, NANCY E. DAVIDSON, ERIC T. FUNG, ET DANIEL W. CHAN., 2005. Independent Validation of Candidate Breast Cancer Serum Biomarkers Identified by Mass Spectrometry. *Clinical Chemistry* 51:12 2229–2235.

JONES BRIAN M., 1979. The Quantitation Of Alternative Pathway Complement Function By Timed Lysis Assay. *Journal of Immunological Methods*, 29 (1979) 287--292.

JOUAN P., 2002. Lactoprotéines et lactopeptides. Propriétés biologiques. INRA publ; Versailles, 127 p.

JULIANE GALLENKAMP, GERRIT SPANIER, ELISABETH WÖRLE, MARKUS ENGLBRECHT, MICHAEL KIRSCHFINK, ROMAN GRESLECHNER, REGINE BRAUN, NICOLE SCHÄFER, RICHARD J. BAUER ET DIANA PAULY., 2018. A novel multiplex detection array revealed systemic complement activation in oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 3), pp: 3001-3013.

KABBASHI MUJEEB A, ET A. OMER AL FADHIL., 2016. In vitro Antifungal Activity of Camel's Urine against Dermatophytes. *American Journal of Research Communication* 4(4).183-191.

KAPPELER, S., FARAH, Z., & PUHAN, Z., 1998. Sequence analysis of *Camelus dromedarius* milk casein. *Journal of Dairy Research*, 65, 209-222.

KHORSHID, FATEN, ABDUL-HAMID EMWAS, ET FAIZA MAHBOUB., 2015. The Cytotoxic Effect of Small and Large Molecules of PMF Fraction Extracted from Camel Urine on Cancer Cells. *British Journal of Medicine and Medical Research* 6 (4): 384 -96.

KIM SOOWON, SUSAN EGERTER, CATHERINE CUBBIN, EUGENE R. TAKAHASHI, PAULA BRAVEMAN, MD., 2007. Potential Implications Of Missing Income Data In Population-Based Surveys: An Example From A Postpartum Survey In California. San Francisco, CA 94143-0900.

KOLEV M., KEMPER C., 2017. Keeping it all going-complement meets metabolism, *Front. Immunol.* 1–18, Review. PMID: 28149297.

KONUSPAYEVA G, LOISEAU G, FAYE B., 2004. La plus-value "santé" du lait de chamelle cru et fermenté : l'expérience du Kazakhstan. *Renc. Rech. Ruminants*, 11.

KONUSPAYEVA G, FAYE B, LOISEAU G, ET LEVIEUX D., 2007. Lactoferrin and Immunoglobulin Contents in Camel's Milk (*Camelus bactrianus*, *Camelus dromedarius*, and Hybrids) from Kazakhstan. *J. Dairy Sci.* 90:38–46.

KONUSPAYEVA G, FAYE B, ET G. LOISEAU., 2009. The Composition of Camel Milk: A Meta-Analysis of the Literature Data. *Journal of Food Composition and Analysis* 22 (2): 95-101.

KORASHY HESHAM M, ZAID H. MAAYAH, ADEL R. ABD-ALLAH, AYMAN O. S. EL-KADI, ET ABDULQADER A. ALHAIDER., 2012. Camel Milk Triggers Apoptotic Signaling Pathways in Human Hepatoma HepG2 and Breast Cancer MCF7 Cell Lines through Transcriptional Mechanism. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012: 1-9.

KULA JILO1, DECHASA TEGEGNE., 2016. Chemical Composition and Medicinal Values of Camel Milk. *International Journal of Research Studies in Biosciences (IJRSB) Volume 4, Issue 4, April 2016, PP 13-25.*

LALEYE L.C, B. JOBE, ET A.A.H. WASESA., 2008. Comparative Study on Heat Stability and Functionality of Camel and Bovine Milk Whey Proteins. *Journal of Dairy Science* 91 (12): 4527-34.

LACHMANN P.J, M.J. HOBART et W.P. ASTON, 1973, in: *Handbook of Experimental Immunology*, ed. D.M. Weir (Blackwell Scientific Publications, Oxford) p. 5.1.

LAKHDARI KAOUTHAR., 2016. Etude écologique sur le dromadaire : pâturage, choix instinctif des aliments et qualité de fourrage sélectionné (Cas de la région d'EL Hadjira, wilaya de Ouargla). 2015/ 2016.

- MACIEJ M. MARKIEWSKI, JOHN D. LAMBRIS., 2009.** Is complement good or bad for cancer patients? A new perspective on an old dilemma. *Trends in Immunology* Vol.04 No; 692-697.
- MARIE DAUGAN, REMI NOE, WOLF HERMAN FRIDMAN, CATHERINE SAUTES-FRIDMAN, LUBKA T, ROUMENINA., 2017.** Le système du complément: Une épée à double tranchant dans la progression tumorale. *médecine/sciences* ; 33 : 871-7.
- MARTIN ANGELA, P. J. LACHMANN. LISE HALBWACHS ET M. J. HOBART., 1976.** haemolytic diffusion plate assays for factors b and d of the alternative pathway of complement activation. *Immunochemistry*. Vol. 13, pp. 317-324.
- MATI, ABDERRAHMANE, CHAHRA SENOUSSE-GHEZALI, SALIHA SI AHMED ZENNIA, DALILA ALMI-SEBBANE, HALIMA EL-HATMI, ET JEAN-MICHEL GIRARDET., 2017.** Dromedary Camel Milk Proteins, a Source of Peptides Having Biological Activities – A Review. *International Dairy Journal* 73 (octobre): 25-37.
- MASWADEH, HAMZAH, AHMAD ALJARBOU, MOHAMMED ALORAINY, ARSHAD RAHMANI, ET MASOOD KHAN., 2015.** Coadministration of Doxorubicin and Etoposide Loaded in Camel Milk Phospholipids Liposomes Showed Increased Antitumor Activity in a Murine Model. *International Journal of Nanomedicine*, avril, 2847.
- MAYER, M.M., 1961,** in: *Experimental Immunochemistry*, eds. E.A. Kabat .
- MEHAIA MOHAMED A., 1993.** Fresh Soft White Cheese (Domlatl-Type) from Camel Milk: Composition, Yield, and Sensory Evaluation. *Journal of Dairy Science* Vol. 76, No. 10,
- MÉSZÁROS TAMÁS, ÁDÁM I. CSINCSI, BARBARA UZONYI, MARIO HEBECKER, TAMÁS G. FÜLÖP, ANNA ERDEI, JÁNOS SZEBENI, ET MIHÁLY JÓZSI., 2016.** Factor H Inhibits Complement Activation Induced by Liposomal and Micellar Drugs and the Therapeutic Antibody Rituximab in Vitro. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 12 (4): 1023-31.
- MINT MEILOU G., OULD BOURAYA I.N., SAMB A. et A. HOUMEIDA1., 2011.** Composition of Mauritanian Camel Milk: Results of First Study. *INTERNATIONAL JOURNAL OF AGRICULTURE & BIOLOGY* ISSN Print: 1560–8530.

MISCHA P. KEIZER, ANGELA M. KAMP, CATHELIJN AARTS, JUDY GEISLER, HUIB N. CARON, MARIANNE D. VAN DE WETERING, DIANA WOUTERS ET TACO W. KUIJPERS., 2016. The high Prevalence of Functional complement Defects induced by chemotherapy». *Frontiers in Immunology*: 7.420.

MOIRA THOMAS., 2017. Immunology Laboratory User Handbook. NHS Greater Glasgow et Clyde.1.1: 1_37.

MOLNAR-STANCIU D, GUIMAS V, BENSALÉM A, THIERY-VUILLEMIN A., 2012, Targeted therapy and breast cancer: State of the art , *Pathologie Biologie* 60 (2012) 254–263.

MOSTAFA, MARWA, ET REHAM DWEDAR., 2016. Antimicrobial Activity of Camel's Urine and Its Effect on Multidrug Resistant Clinical Bacterial and Fungal Isolates. *British Journal of Pharmaceutical Research* 13 (4): 1-6.

NICULESCU FLORIN, HOREA G. RUS, MARIA RETEGAN, AND ROMAN VLAICU., 1992. Persistent Complement Activation on Tumor Cells in Breast Cancer. *American Journal of Pathology*, Vol. 140, No. 5.

NILSSON U.R., NILSSON B., 1984. Simplified Assays of Hemolytic Activity of the Classical and Alternative Complement Pathways. *Journal of Immunological Methods*, 72 (1984) 49-59.

NONAKA M., YOSHIZAKI F., 2004, Evolution of the complement system, *Mol. Immunol.*,40 897–902.

NORIS M, REMUZZI G., 2013. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol.*;33:479–492.

OLSON D.W., ARYANA K.J., 2008. An excessively high *Lactobacillus acidophilus* inoculation level in yogurt lowers product quality during storage. *LWT* 41: 911–918.

OSTRAND-ROSENBERG S., 2008. Cancer and complement. *Nat Biotechnol* 26, 1348–1349.

PARK, SUNG-WOO, JOO-YOUNG KIM, YOU-SUN KIM, SANG JIN LEE, SANG DON LEE, ET MOON KEE CHUNG., 2014. A Milk Protein, Casein, as a Proliferation Promoting Factor in Prostate Cancer Cells. *The World Journal of Men's Health* 32 (2): 76.

PETER F. ZIPFEL , STEFAN HEINEN , MIHÁLY JÓZSI , CHRISTINE SKERKA., 2006. Complement and diseases: Defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases *Molecular Immunology* 43 :97–106.

PIO, R., 2006. Control of complement activation by cancer cells and its implications in antibody-mediated cancer immunotherapy . *Immunologia* 25: 173–87.

PLATTS-MILLS TA, ISHIZAKA K., 1974. Activation of the alternate pathway of human complements by rabbit cells, *journal immunol* 113, 348-358.

RATI D., 2016. preoccupation scientifique sur les effets anti cancer de la vitamine c. La sante est une question de confiance- edition 59 | 05-2016.

RAFFAELLA PARENTE, SIMON J. CLARK, ANTONIO INFORZATO, ANTHONY J. DAY., 2017. Complement factor H in host defense and immune evasion. *Cell. Mol. Life Sci.* (2017) 74:1605–1624.

RICHARD HERRMANN MED., 2009. Thérapie anticancéreuse dans le cadre d'une étude clinique. Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer.

RICKLIN, DANIEL, ANDREAS BARRATT-DUE, ET TOM EIRIK MOLLNES., 2017. Complement in Clinical Medicine: Clinical Trials, Case Reports and Therapy Monitoring. *Molecular Immunology* 89 (septembre): 10-21.

RIIHILA PILVI M, LIISA M. NISSINEN, RISTO ALA-AHO, MARKKU KALLAJOKI, REIDAR GRE'NMAN, SEPPO MERI, SIRKKU PELTONEN, JUHA PELTONEN ET VELI-MATTI KAHAR., 2014. Complement Factor H: A Biomarker for Progression of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology* (2014) 134, 498–506.

REDWAN, ELKHRASHDY M., ET ASHRAF TABLL., 2007. Camel Lactoferrin Markedly Inhibits Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection of Human Peripheral Blood Leukocytes. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry* 28 (3): 267-77.

REMONTET L, ESTEVE J et al., 2003. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000, *Rev epidemiol sante publique*. 51: 3-30.

ROMLI, FIRDAUS, NADIAH ABU, FATEN A. KHORSHID, SYED UMAR FARUQ SYED NAJMUDDIN, YEAP SWEE KEONG, NURUL ELYANI MOHAMAD, MUHAJIR HAMID, NOORJAHAN BANU ALITHEEN, ET NIK MOHD AFIZAN NIK ABD RAHMAN., 2017. The Growth Inhibitory Potential and Antimetastatic Effect of Camel Urine on Breast Cancer Cells In Vitro and In Vivo . *Integrative cancer therapies* 16 (4): 540–555.

ROMAN ROUZIER., 2012. cancer du sein : une révolution en marche les cellules. N° spécial 27 bis, avenue Victor Cresson 92130 Issy-les-Moulineaux.

ROOD BR, MACDONALD TJ, PACKER RJ., 2004. Current treatment of medulloblastoma: recent advances and future challenges. *Seminars in Oncology* 31, 666–675.

ROSSI A, CARACCILO V, RUSSO G, REISS K, GIORDANO A., 2008. Medulloblastoma: from molecular pathology to therapy. *Clinical Cancer Research* 14, 971–976.

SAMIA MOHAMMED ALI EL BADWI., 2013. Protective Effect of Camel Urine and Milk against Alcohol Induced Liver Damage in Rats.

SARA HASNI ET SALMA HABITA., 2015. activites biologiques des urines de dromadaire. master academique . 2014/2015.

SAYEGH, ELI T, ORIN BLOCH, ET ANDREW T. PARSA., 2014. Complement Anaphylatoxins as Immune Regulators in Cancer. *Cancer Medicine* 3 (4): 747-58.

SEBASTIEN SGUERA., 2008. these .de docteur en pharmacie-01, 08. sebastien farnaud , robert w. evans., 2008 Isolation of lactoferrin from milk of different species: Calorimetric and antimicrobial studies *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B* 150:131–139.

SEBOUKEUR OMELKHIERE., 2007. Etude du lait camelin collecté localement, caractéristiques physico-chimiques et microbiologique: aptitude à la coagulation. 2006/2007.

SIBOUKEUR OUMELKHEIR., 2011. Potentiel nutritif du lait collecté localement à partir de chamelle « Population Sahraoui » : un atout pour la sécurité alimentaire de la population locale. 66-78.

SIER C.F.M, GEIDERMAN K.A, PRNS F.A, ET GORTER A., 2004. Beta-glucan enhanced killing of renal cell carcinoma micrometastases by monoclonal antibody G250 directed complement activation. *Int. J. Cancer* 109, 900-908.

SKERKA C, CHEN Q, FREMEAUX-BACCHI V, et al. , 2013. Complement factor H related proteins (CFHRs). *Mol Immunol.*;56:170–180.

SRIKRISHNA, GEETHA, ET HUDSON H. FREEZE., 2009. Endogenous Damage-Associated Molecular Pattern Molecules at the Crossroads of Inflammation and Cancer. *Neoplasia* 11 (7): 615-28.

STAHL T , SLLMAN H-P, DUEHLMEIER R, WERNERY., 2006. Selected Vitamins and Fatty Acid Patterns in Dromedary milk and colostrum. *Journal of camel practice et research*; 35-57.

SOLENE MOIROUD, SOLENE LASNIER., 2017. Le lait, controverse en santé. HAL Id: dumas-01599756.

SUNG-WOO PARK, JOO-YOUNG KIM, YOU-SUN KIM, SANG JIN LEE, SANG DON LEE, MOON KEE CHUNG., 2014. A Milk Protein, Casein, as a Proliferation Promoting Factor in Prostate Cancer Cells. *World J Mens Health* 2014 August 32(2): 76-82.

SUNG-WOO PARK¹, JOO-YOUNG KIM, YOU-SUN KIM, SANG JIN LEE, SANG DON LEE¹, MOON KEE CHUNG., 2014. A Milk Protein, Casein, as a Proliferation Promoting Factor in Prostate Cancer Cells. *World J Mens Health* 2014 August 32(2): 76-82.

THORSTEINSSON L, G. M. O'DOWD, P. M. HARRINGTON, ET P. M. JOHNSON., 1998. The complement regulatory proteins CD46 and CD59, but not CD55, are highly expressed by glandular epithelium of human breast and colorectal tumour tissues. *Apmis* 106 (7-12): 869–878.

VAHID AFSHAR-KHARGHAN., 2017. The Role of the Complement System in Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 127 (3): 780-89.

VALERIE JANELLE., 2013. Immunomodulation thérapeutique dans un modèle de mélanome: Potentiel de mutants du virus de la stomatite vésiculaire et influence du système du complément. Thèse présentée pour l'obtention du grade de Philosophiae doctor (Ph.D.).1-182.

VINUESA SG, RESAN M, LUNO J, GONZALE Z, JUNCO E, VALDERRABNO., 1982. Leicopenia, hypoia and complement activatio in haemodialsis.Three unrelated phenomena. Hospital Provincial, Madrid, Spin. V19: 159-167.

WALPORT MJ., 2001. Complement. Second of two parts. N Engl J Med.;344: 1140–1144.

WANG, XIU-FENG, JIA DU, TIAN-LING ZHANG, QIAN-MEI ZHOU, YI-YU LU, HUI ZHANG, ET SHI-BING SU. 2013. Inhibitory Effects of PC-SPESII Herbal Extract on Human Breast Cancer Metastasis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013: 1-11.

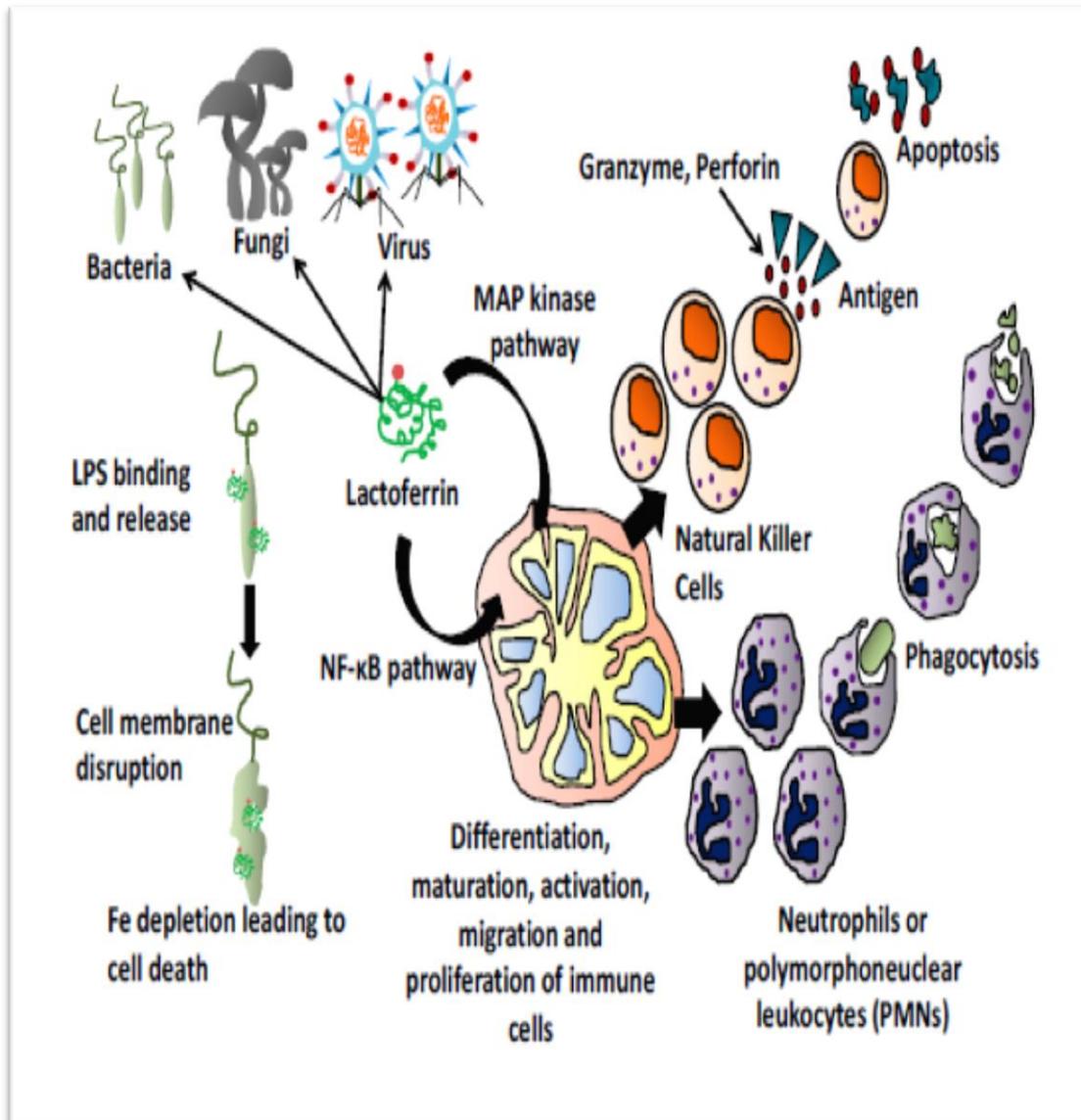
YAGIL R., VAN CREVELD C., 2000. Proc. Int. Camelid Conf., Almaty, Kazakhstan, p.100.

ZIMMERMANN M., 2013. Le cancer du sein. ligue contre le cancer le guide “cancer info” 14 rue corvisart 75013 paris.

ZIMMER MATHILDE., 2006. Relation micronutriments antioxydants et cancer: place de la supplémentation en vitamines et oligo-éléments. These de docteur en pharmacie.2006.

Annexes

Annexe 1: Rôle de la lactoferrine dans l'activation des cellules immunitaires (JAGAT R *et al.*, 2015).



Annexe 2 : Composition du lait de chamelle en vitamines selon différents auteurs.

| Vitamines | Concentration | références |
|-----------------------------------|----------------------|--|
| Acide ascorbique (C) | 7.50 (mg/ml) | (MAL et PATHAK., 2010) HADDADIN et al., 2008) |
| Cobalamine (B12) | 0.0085 (mg/l) | |
| Acide Folique (B9) | 0.087 (mg/l) | |
| Niacine (B3) | 0.780 (mg/l) | |
| Acide Pantothénique (B5) | 3.680 (mg/l) | |
| Pyridoxine (B6) | 0.550 (mg/l) | |
| Rétinol (A) | 7.57 (µg/ml) | (MAL et PATHAK., 2010) |
| Riboflavine (B2) | 3.10 (µg/ml) | |
| Thiamine (B1) | 0.480 (mg/l) | HADDADIN et al., 2008) |
| Tocophérol (E) | 0.0178 (mg/l) | |

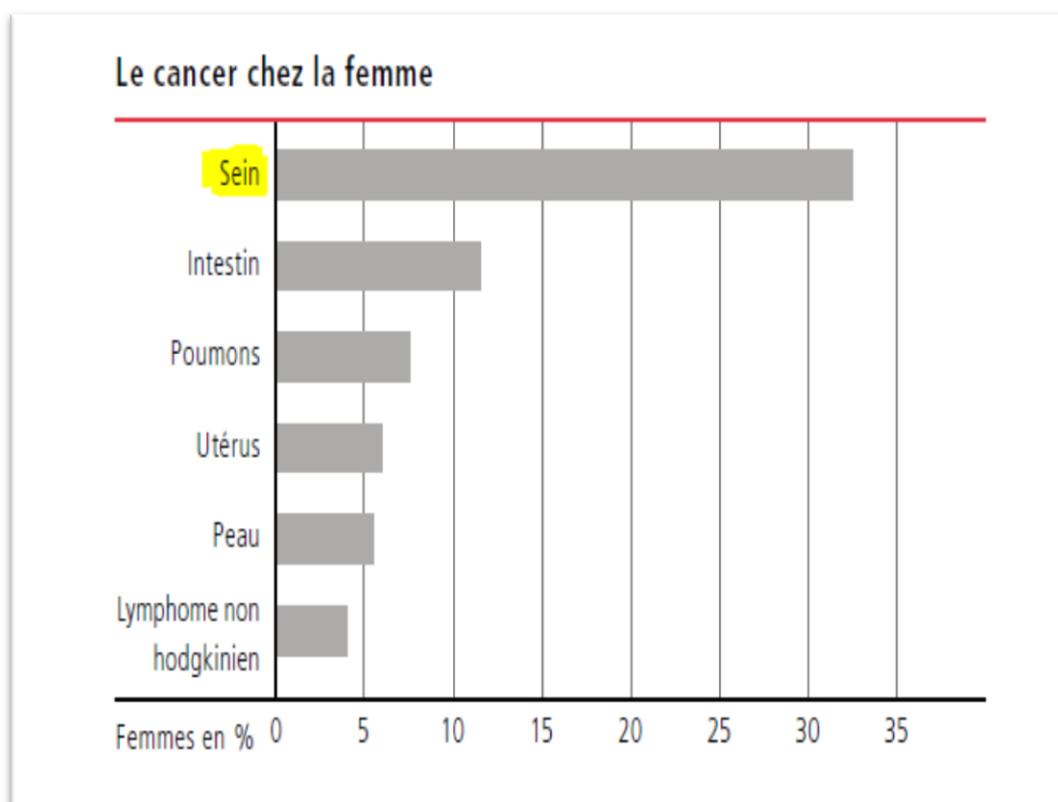
Annexe 3: Composants présents dans l'urine de chameau (AHAMAD *et al.*, 2010).

| S. NO | Nom | RT | Zone | Hauteur | N zone % | % De la superficie |
|-------|--------------------------------|------|------------|-------------|----------|--------------------|
| 1 | acide pyrotartrique | 11.2 | 35,371 | 903,663 | 0.2 | 0.1 |
| 2 | Acide dioïque propane | 12.3 | 175,789 | 881,663 | 0.9 | 0.6 |
| 3 | acide aminomalonique | 12.5 | 796,841 | 16,794,296 | 4.2 | 2.6 |
| 4 | érythritol | 12.8 | 162,312 | 3,961,203 | 0.8 | 0.5 |
| 5 | canavanine | 13.0 | 574,171 | 6,362,680 | 3.0 | 1.9 |
| 6 | créatinine | 13.2 | 269,862 | 5,460,907 | 1.4 | 0.9 |
| 7 | galactose | 14.0 | 60,467 | 349,291 | 0.3 | 0.2 |
| 8 | ribitol | 14.8 | 27,077 | 584,557 | 0.1 | 0.1 |
| 9 | acide azélaïque | 15.0 | 316,206 | 2,567,412 | 1.6 | 1.0 |
| 10 | acide hippurique | 15.4 | 19,138,354 | 386,707,360 | 100.0 | 63.0 |
| 11 | N-phényle acétyle glycine | 15.6 | 2,228,299 | 44,340,772 | 11.2 | 7.3 |
| 12 | Acide D-glucuronique | 16.4 | 122,990 | 1,337,466 | 0.6 | 0.4 |
| 13 | Acide hexadécanoïque | 16.6 | 101,347 | 2,436,548 | 0.5 | 0.4 |
| 14 | acide propanoïque benzène | 16.8 | 69,294 | 1,200,123 | 0.4 | 0.2 |
| 15 | Acide trans-9- décanoïque | 17.7 | 583,098 | 7,878,695 | 3.0 | 1.9 |
| 16 | prostaglandine FIA | 18.0 | 8840 | 156,630 | 0.1 | 0.08 |
| 17 | Pseudo-périphérique uridine | 18.6 | 143,953 | 2,744,591 | 0.8 | 0.5 |
| 18 | Mélibiose | 22.6 | 154,818 | 2,361,507 | 0.8 | 0.5 |
| 19 | D-galactose | 23.3 | 40,949 | 781,510 | 0.2 | 0.1 |
| 20 | 2-désoxy- galctopyranose | 23.5 | 213,684 | 3,725,774 | 1.1 | 0.7 |

Annexe 4. Composition des urines de chamelle (AHAMAD *et al.*, 2015).

| S. No. | Element name (Symbol) | Level of element (ppm of camel urine) |
|--------|-----------------------|---------------------------------------|
| 1. | Lithium (Li) | 0.006807 |
| 2. | Boron (B) | 0.031970 |
| 3. | Sodium (Na) | 647.344755 |
| 4. | Magnesium (Mg) | 15.105697 |
| 5. | Aluminum (Al) | 0.159909 |
| 6. | Phosphorus (P) | 0.471004 |
| 7. | Chlorine (Cl) | 0.0002358 |
| 8. | Potassium (K) | 280.7982 |
| 9. | Calcium (Ca) | 0.023656 |
| 10. | Silver (Ag) | 0.000300 |
| 11. | Chromium (Cr) | 1.963761 |
| 12. | Manganese (Mn) | 0.017308 |
| 13. | Iron (Fe) | 1.705473 |
| 14. | Cobalt (Co) | 0.001637 |
| 15. | Nickel (Ni) | 0.086647 |
| 16. | Copper (Cu) | 0.038132 |
| 17. | Zinc (Zn) | 0.05477 |
| 18. | Arsenic (As) | 0.000359 |
| 19. | Selenium (Se) | 0.002612 |
| 20. | Strontium (Sr) | 0.103021 |
| 21. | Platinum (Pt) | 0.000239 |
| 22. | Gold (Au) | 0.001787 |
| 23. | Mercury (Hg) | 0.000258 |
| 24. | Tin (Sn) | 0.000461 |
| 25. | Antimony (Sb) | 0.001004 |
| 26. | Iodine (I) | 0.000256 |
| 27. | Barium (Ba) | 0.013403 |
| 28. | Cadmium (Cd) | 0.000086 |

Annexe 5: le cancer du sein est le premier cancer féminin (RICHARD *et al.*, 2009).

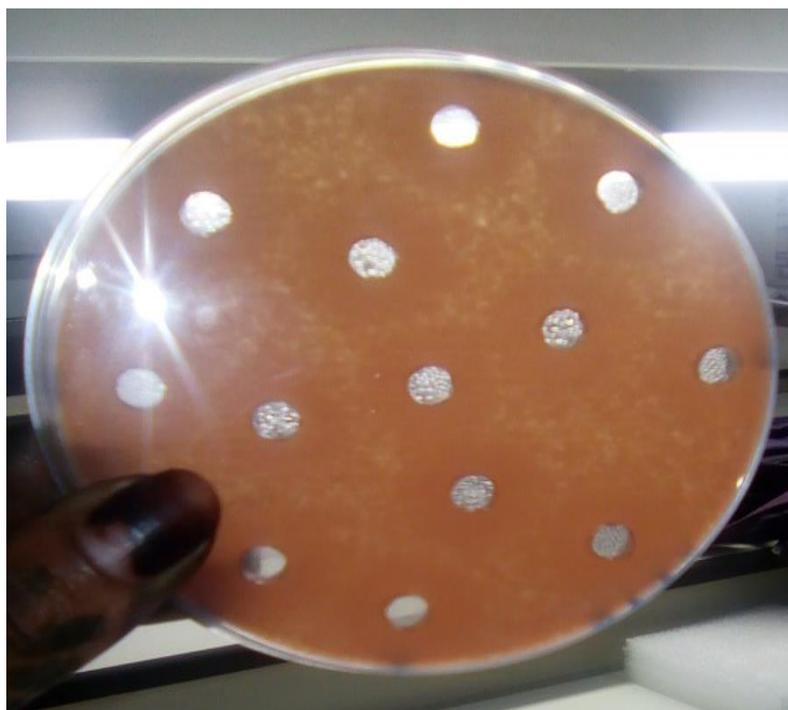


Annexe 7 : composition et préparation des tampons VBS, EGTA.

| Tampon | préparation |
|--|---|
| Tampon VBS | (tampon salin tamponné) Tampon VBS concentré : dissoudre 41,5 g de NaCl et 5,09 g de 5,5'-diéthyl barbiturate dans 750 ml de H ₂ O. |
| Acide éthylène glycol tétra acétique (EGTA), 0,1 M | Ajouter 7,6 g d'EGTA à 100 ml de H ₂ O dans un bécher en verre. En remuant vigoureusement, ajoutez 4 M NaOH goutte à goutte jusqu'à ce que le pH atteigne 7,35 ± 0,05 (l'EGTA se dissoudra à pH 7,0 ; surveiller le pH avec soin afin qu'il ne dépasse pas 7,4). Ajouter H ₂ O à 200 ml. Le magasin plusieurs mois à 4 ° C. Rejeter si la solution devient trouble. |



Annexe 8 : Résultats de la lyse des érythrocytes de poulet des cas d'étude de VAC par l'AP100.



Annexe 9: Résultats de la non lyse des érythrocytes de mouton cas d'étude FH par FH100.



Annexe 10 : Laboratoire d'Immunologie de la Faculté de Médecine de Ouargla.

Résumé : Le lait et les urines de chameau (LC, UC) ont été traditionnellement employés pour traiter le cancer. Cette pratique de pharmacopée traditionnelle nécessite de l'examen scientifique. Vu que la principale composante de l'immunosurveillance est la voie alterne du complément(VAC), notre projet vise à étudier les effets du LC et des UC sur l'activation de la VAC et sa régulation par le Facteur H (FH). Deux tests fonctionnels (AP100, FH100) ont été utilisés pour évaluer la VAC *in vivo* chez 61 patientes atteintes du cancer du sein du CAC de Ouargla ; et l'effet *in vitro* sur le plasma humain normal (PHN). L'évaluation de l'AP00 et FH100 montre que la prise par les patientes du LC et des UC séparés ou mélangés, influence positivement la VAC ($95,02 \pm 11,00\%$, $96,84 \pm 3,35\%$ et $94,38 \pm 3,85\%$) respectivement, comparé aux patientes qui ne les prennent pas ($93,42 \pm 8,66\%$). Les résultats de l'AP100 corréleront négativement avec ceux du FH ($100 \pm 4,37\%$, $104 \pm 4,07\%$, $97 \pm 4,73\%$), ce qui montre un effet supplémentaire sur cette protéine régulatrice. Nos résultats *in vitro* montrent que le LC provoque une faible amélioration de la VAC mais le mélange affecte négativement cet effet de façon moindre. La présente étude montre que la prise des deux produits de dromadaire seuls ou mélangés diminue l'expression de facteur H et favorise l'élimination des cellules cancéreuses par l'activation de la VAC, avec de meilleurs résultats en cas du mélange de lait et urine.

Abstract: Camel milk (CM) and urine (CU) have traditionally been used to treat cancer. This traditional pharmacopoeial practice requires scientific examination. Since the main component of immunosurveillance is the complement alternate pathway (ACP), our project aimed to study CM and CU effects the activation of the ACP and its regulation by the Factor H (FH). Two functional assays (AP100, FH100) were used to evaluate ACP *in vivo* in 61 breast cancer patients from the ACC of Ouargla. The *in vitro* effect was also evaluated by using normal human plasma (NHP). The evaluation of AP00 and FH100 showed that ACP and FH expression with patients' intake of CM or CU separated or mixed, positively influenced ACP ($95.02 \pm 11.00\%$, $96.84 \pm 3.35\%$ and $94.38 \pm 3.85\%$) respectively, compared to patients who did not take them ($93.42 \pm 8.66\%$). The AP100 results correlate negatively with those of FH ($100 \pm 4.37\%$, $104 \pm 4.07\%$, $97 \pm 4.73\%$), which shows an additional effect on this regulatory protein in cancer. The *in vitro* results show that CM causes a slight improvement in ACP but the mixture negatively affects this effect to a lesser mannerfashion. The present study shows that taking two dromedary products alone or mixed reduce and inhibit FH expression and promote the elimination of cancer cells by ACP activation. with a great effect in the case of the mixture CM-CU.

Key words: Camel milk, Camel urine, Alternative complement pathway, Factor H, AP100, FH100.

ملخص : تم استخدام حليب و ابوال الجمال تقليديا لعلاج السرطان. تتطلب هذه الممارسة الدوائية التقليدية فحصا علميا دقيقا لإظهار دورها في القضاء على الخلايا السرطانية من خلال المراقبة المناعية المضادة للسرطان. وبما أن المسلك المتناوب هو أساس للمراقبة المناعية ضد السرطان، مشروعنا يستهدف دراسة آثار حليب و بول الناقة على المسلك المتناوب بواسطة التقنيات الوظيفية FH100 و AP100 التي تم إستخدامها لتقييم نشاط المسلك المتناوب VAC وتأثير العامل H على نشاطها، تمت الدراسة على 61 مريضة بسرطان الثدي في مركز مكافحة السرطان بورقلة ؛ و دراسة مخبرية على البلازما البشرية العادية . أظهرت نتائج تقنيات AP00 و FH100 أن تناول المريضات لحليب و أبوال الناقة مفصولين أو ممزوجين ، يؤثران إيجابا على عمل المسلك المتناوب ($95.02 \pm 11.00\%$) ، ($96.84 \pm 3.35\%$) و ($94.38 \pm 3.85\%$) على التوالي ، مقارنة بالمرضى الذين لم يأخذوها ($93.42 \pm 8.66\%$). حيث يتغير هذا التأثير بعدد و مدة استعمالها. ترتبط نتائج AP100 بشكل متعاكس مع نتائج FH ($100 \pm 4.37\%$) ، ($104 \pm 4.07\%$) ، ($97 \pm 4.73\%$) ، مما يظهران للبروتين المثبط تأثيرا على المسلك المتناوب. توضح الدراسة المخبرية أن حليب الإبل يحسن في أداء المسلك المتناوب ولكن المزيج يؤثر سلبا على البروتين المثبط FH. أظهرت الدراسة الحالية أن تناول أحد المنتجين بمفردهما أو مزيجهما يقلل من وظيفة العامل H ويحفز على القضاء على الخلايا السرطانية من خلال تفعيل المسلك المتناوب. لقد أثبتت دراستنا أن كل من بول الإبل والحليب يثبطان وظيفة العامل H ، الذي يمنع المسلك المتناوب. بحيث يكون التأثير أكبر في حالة خليط الحليب والبول ضد السرطان.

الكلمات المفتاحية: حليب الناقة، أبوال الناقة، المسلك المتناوب، العامل H، AP100، FH100.