

République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences alimentaires



MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

Présenté par

ESSELMA Abed Oussama

Pour l'obtention du diplôme de Master en

Nutrition et pathologies

Sous le thème :

**Effet d'*Actinidia deliciosa* sur la toxicité hématologique induite
par l'association Doxorubicine – Cyclophosphamide.**

Devant le Jury

Présidente	Mme	YAHLA I.	MCA	Univ. Mostaganem
Directrice du mémoire	Mme	ZIAR H.	Professeur	Univ. Mostaganem
Examinatrice	Mme	ALACHAHER F.	MCB	Univ. Mostaganem

Année universitaire : 2023/2024.

Résumé

Malgré les avancées thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du sein, la toxicité des traitements reste un problème préoccupant, notamment l'hémato-toxicité, qui compromet la qualité de vie et l'efficacité des thérapies. Cette étude d'un cas de cancer de sein évalue l'*Actinidia Deliciosa* en tant qu'approche complémentaire pour atténuer cette toxicité. Les paramètres hématologiques ont été mesurés à l'aide de la numération formule sanguine (NFS), tandis que les paramètres cliniques ont été évalués à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. Les résultats mettent en évidence plusieurs observations : une légère augmentation du nombre de globules rouges et une stabilisation des niveaux d'hémoglobine après chaque administration d'*Actinidia deliciosa*, suggérant un effet protecteur contre l'anémie induite par la chimiothérapie, pas de variation notable dans le nombre de plaquettes ; soulignant l'impact limité de l'*Actinidia deliciosa* sur la thrombopénie chimio-induite, une amélioration marquée du nombre de leucocytes totaux et de polynucléaires neutrophiles, avec une récupération notable après chaque administration, suggérant un effet bénéfique sur la restauration des cellules immunitaires. Enfin, une contribution positive à la gestion du poids et à l'amélioration des dimensions fonctionnelles et symptomatiques de la patiente, malgré un impact limité sur certains symptômes de la chimiothérapie. Ces observations soulignent le potentiel du fruit, relié en majorité à son contenu élevé en vitamine C, dans l'optimisation de la tolérance aux traitements anticancéreux et la promotion du bien-être des patientes atteintes de cancer du sein.

Mots clefs: Cancer du sein, Etude d'un cas, Hémato-toxicité, *Actinidia Deliciosa*, NFS, Doxorubicin, Cyclophosphamide.

Abstract

Despite therapeutic advances in breast cancer management, the toxicity of treatments remains a concern, including haemotoxicity, which compromises the quality of life and the effectiveness of therapies. This study evaluates *Actinidia deliciosa* as a complementary approach to mitigating this toxicity in a single case study of breast cancer. Haematological parameters were measured using blood formula count (BFC), while clinical parameters have been evaluated using the EORTC QLQ-C30 questionnaire. The results highlight several observations: a slight increase in the number of red blood cells and stabilization of hemoglobin levels after each administration of *Actinidia deliciosa*, suggesting a protective effect against chemotherapy-induced anemia, no noticeable variation in platelet count; highlighting the limited impact of *Actinidia deliciosa* on chemo-induced thrombopenia, a marked improvement in total leukocytes and neutrophilic polynuclears, with a noticeable recovery after every administration, indicating a beneficial effect on the restoration of immune cells. Finally, a positive contribution to weight management and the improvement of the patient's functional and symptomatic dimensions, despite a limited impact on some of the symptoms of chemotherapy. These observations highlight the potential of the fruit, mainly linked to its high vitamin C content, in optimizing tolerance to anti-cancer treatments and promoting the well-being of breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, single case study, Haemotoxicity, *Actinidia Deliciosa*, BFC, Doxorubicin, Cyclophosphamide.

ملخص

على الرغم من التقدم العلاجي في التعامل مع سرطان الثدي، تظل سُمية العلاجات مشكلة مقلقة، لا سيما السمية الدموية، التي تؤثر سلبًا على جودة الحياة وفعالية العلاجات. هذه الدراسة لحالة من حالات سرطان الثدي تُقيّم استخدام نبات الكيوي كنهج تكميلي للتخفيف من هذه السمية. تم قياس المعايير الدموية باستخدام تعداد الدم الكامل (NFS)، في حين تم تقييم المعايير السريرية باستخدام استبيان EORTC QLQ-C30. تُبرز النتائج عدة ملاحظات: زيادة طفيفة في عدد كريات الدم الحمراء واستقرار مستويات الهيموغلوبين بعد كل جرعة من نبات الكيوي، مما يشير إلى تأثير وقائي ضد فقر الدم الناجم عن العلاج الكيميائي، وعدم وجود تغير ملحوظ في عدد الصفائح الدموية؛ مما يُبرز التأثير المحدود لنبات الكيوي على نقص الصفائح الناجم عن العلاج الكيميائي، وتحسن ملحوظ في عدد الكريات البيضاء الكلية والعدلات، مع تعافٍ ملحوظ بعد كل جرعة، مما يشير إلى تأثير إيجابي على استعادة الخلايا المناعية. وأخيرًا، مساهمة إيجابية في إدارة الوزن وتحسين الأبعاد الوظيفية والأعراض لدى المريضة، على الرغم من التأثير المحدود على بعض أعراض العلاج الكيميائي. تُبرز هذه الملاحظات الإمكانيات الكامنة لهذا الفاكهة، التي تعود في الغالب إلى محتواها العالي من فيتامين س، في تحسين تحمل العلاجات المضادة للسرطان وتعزيز رفاة المرضى المصابين بسرطان الثدي.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، دراسة حالة، السمية الدموية، نبات الكيوي، تعداد الدم الكامل، دوكسوروبيسين، سيكلوفوسفاميد.

Remerciements

Je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé, la force et la volonté afin de réaliser ce mémoire.

Mes plus vifs remerciements s'adressent d'abord à ma directrice de mémoire

Mme Ziar. H, pour son aide, sa supervision, et son excellente qualité d'encadrement durant l'élaboration de ce modeste travail.

Je remercie infiniment les membres du jury pour le privilège qu'ils m'ont offert en acceptant d'évaluer la qualité de ce travail.

Enfin, Je tiens sincèrement à remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire.

A vous tous, un grand merci.

DEDICACE

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A mes chers parents,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon éternel amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être. J'espère que votre bénédiction m'accompagnera pour toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu le tout puissant, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À la mémoire de mes très chères grand-parents, que Dieu le tout puissant vous accueille dans son éternel paradis et vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

À mon âme sœur, pour ses conseils et son soutien durant la réalisation de ce travail.

À mon cher frère Yassine.

À toute ma famille, mes amis et collègues à qui je souhaite plus de succès.

Merci d'être toujours là pour moi

Liste des abréviations

- A-C Adriamycine – Cyclophosphamide
- BRCA BReast CAncer gene
- CCI carcinome canalaire infiltrant
- CCIS carcinome canalaire in situ
- CLI carcinome lobulaire infiltrant
- CLIS carcinome lobulaire in situ
- EDTA éthylène diamine tétra-acétique
- EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- EPH établissement public hospitalier
- ER récepteurs des œstrogènes
- FISH hybridation *in situ* par fluorescence
- GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer World Health Organization
- HDL High density lipoprotein
- HER 2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
- hIFN α -2b interféron humain α -2b
- HTA Hypertension artérielle
- IHC immunohistochimie
- IMC Indice de masse corporelle
- IRM Imagerie par résonance magnétique
- MMP métalloprotéinase matricielle
- NFS numération de la formule sanguine
- PNB Polynucléaires basophiles
- PNE Polynucléaires éosinophiles
- PNN polynucléaires neutrophiles
- ROS Reactive oxygen species
- SBR Scarff, Bloom et Richardson
- TC Taxotere – Cyclophosphamide
- TDM Tomodensitométrie
- TNM taille, adénopathies, métastases

Liste des figures et des tableaux

1/ Liste des figures

Figure	Localisation
<u>Figure 1</u> : Anatomie de la glande mammaire (Jütte et al., 2014).	Chapitre 1 / pp 03
<u>Figure 2</u> : Taux d'incidence standardisé sur l'âge du cancer du sein à travers le monde en 2022 d'après les données du dernier rapport du GLOBOCAN (International Agency for Research on Cancer World Health Organization, 2022).	Chapitre 1 / pp 05
<u>Figure 3</u> : Taux de mortalité standardisé sur l'âge du cancer du sein à travers le monde en 2022 d'après les données du dernier rapport du GLOBOCAN (International Agency for Research on Cancer World Health Organization, 2022).	Chapitre 1 / pp 06
<u>Figure 4</u> : Structure chimique de la Doxorubicine (Kizek et al., 2012).	Chapitre 2 / pp 17
<u>Figure 5</u> : Structure chimique du Cyclophosphamide (Merthelsmann et al., 2011).	Chapitre 2 / pp 18
<u>Figure 6</u> : Variation du nombre de globule rouges ($10^{12}/L$) en fonction du temps avant et après administration d' <i>Actinidia Deliciosa</i> .	Chapitre 4 / pp 34
<u>Figure 7</u> : Variation des chiffres d'Hémoglobine (g/dL) en fonction du temps avant et après administration d' <i>Actinidia Deliciosa</i> .	Chapitre 4 / pp 36
<u>Figure 8</u> : Variation du nombre des plaquettes ($10^9/L$) en fonction du temps avant et après administration d' <i>Actinidia Deliciosa</i> .	Chapitre 4 / pp 37
<u>Figure 9</u> : Variation du nombre de leucocytes totales ($10^9/L$) en fonction du temps avant et après administration d' <i>Actinidia Deliciosa</i> .	Chapitre 4 / pp 39
<u>Figure 10</u> : Variation du nombre de polynucléaire neutrophile ($10^9/L$) en fonction du temps avant et après administration d' <i>Actinidia Deliciosa</i> .	Chapitre 4 / pp 41
<u>Figure 11</u> : Variation du nombre du poids (Kg) en fonction du temps avant et après administration des cures de chimiothérapies.	Chapitre 4 / pp 43

2/ Liste des tableaux

Tableau	Localisation
<u>Tableau 1</u> : Stadification internationale T.N.M.-AJCC (Mudrakola et Hegde 2023).	Chapitre 1 / pp 10
<u>Tableau 2</u> : Composition de l' <i>Actinidia Deliciosa</i> (Richardson et al., 2018).	Chapitre 2 / pp 21
<u>Tableau 3</u> : Vitamines dans l' <i>Actinidia Deliciosa</i> (Richardson et al., 2018).	Chapitre 2 / pp 22
<u>Tableau 4</u> : Minéraux dans l' <i>Actinidia Deliciosa</i> (Richardson et al., 2018).	Chapitre 2 / pp 23
<u>Tableau 5</u> : Anticancéreux utilisés pendant les trois premières cures de chimiothérapie.	Chapitre 3/ pp 29

Table des matières

Résumé

Abstract

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures et des tableaux

Table des matières

<i>Introduction</i>	<i>1</i>
<i>Chapitre I : Généralités sur le cancer du sein.</i>	<i>3</i>
<i>I.1. Anato-mo-histologie de la glande mammaire</i>	<i>3</i>
<i>I.2. Définition du cancer du sein</i>	<i>4</i>
<i>I.3. Types histologiques</i>	<i>4</i>
<i>I.4. Epidémiologie</i>	<i>4</i>
<i>I.5. Facteurs de risques</i>	<i>6</i>
<i>I.5.1. Facteurs hormonaux</i>	<i>6</i>
<i>I.5.2. Facteurs environnementaux</i>	<i>6</i>
<i>I.5.3. Facteurs génétiques</i>	<i>7</i>
<i>I.5.4. Indice de masse corporelle et facteurs nutritionnels</i>	<i>7</i>
<i>I.5.5. Intoxication alcoolo-tabagique</i>	<i>7</i>
<i>I.5.6. Statut socio-économique</i>	<i>7</i>
<i>I.6. Diagnostic et Prévention</i>	<i>8</i>
<i>I.6.1. Manifestations cliniques et diagnostic positif</i>	<i>8</i>
<i>I.6.2. Prévention, dépistage et diagnostic précoce</i>	<i>8</i>
<i>I.7. Stades et Pronostic</i>	<i>9</i>
<i>I.7.1. Classification TNM (taille, adénopathies, métastases)</i>	<i>9</i>
<i>I.7.2. Facteurs pronostiques</i>	<i>11</i>
<i>Chapitre II : Approches Thérapeutiques classiques et Complémentaires dans le Traitement du Cancer du Sein.</i>	<i>13</i>
<i>II.1. Stratégie thérapeutique</i>	<i>13</i>
<i>II.1.1. Chirurgie</i>	<i>13</i>
<i>II.1.2. Radiothérapie</i>	<i>14</i>

II.1.3. Hormonothérapie	14
II.1.4. Thérapie ciblée	14
II.1.5. Chimiothérapie	15
II.1.5.1. Généralités sur la chimiothérapie	15
II.1.5.2. Effets indésirables	15
II.1.5.2.1. Toxicité digestive	15
II.1.5.2.2. Toxicité cutanée	15
II.1.5.2.3. Toxicité rénale	16
II.1.5.2.4. Toxicité hépatique	16
II.1.5.2.5. Toxicité des gonades	16
II.1.5.2.6. Toxicité hématologique	16
II.1.5.2.6.1. Anémie	16
II.1.5.2.6.2. Leucopénie	16
II.1.5.2.6.3. Thrombopénie	17
II.2. L'utilisation d' <i>Actinidia deliciosa</i> comme alternative de traitement	19
II.2.1. Origine et description botanique	19
II.2.2. Composition biochimique	19
II.2.2.1. Substances glucides	19
II.2.2.2. Substances pectiques	20
II.2.2.3. Acides organiques	20
II.2.2.4. Composée polyphénoliques	21
II.2.2.5. Vitamines	21
II.2.2.6. Eléments minéraux	22
II.2.3. Propriétés antitumorales et anticancéreuses	23
II.2.4. Propriétés antiprolifératives	24
II.2.5. Propriétés anticinoceptives	24
II.2.6. Propriétés antioxydantes	24
II.2.6.1. Effet piègeur des radicaux libres	25
II.2.6.2. Inhibition de certains enzymes	25
II.2.6.3. Chélation des ions métalliques	25
II.2.6.4. Inhibition de la peroxydation lipidique	26
Chapitre III : Patient, matériels et méthodes.	27
III. 1. Patient	27
III. 1.1. Critères de sélection de la candidate	27

III. 1.2. Synthèse clinique _____	27
III. 2. Matériels _____	29
III.2.1. Agents de chimiothérapies utilisés _____	29
III.2.2. Actinidia deliciosa _____	29
III. 3. Méthodologie _____	29
III.3.1. Introduction et objectifs de l'étude _____	29
III.3.2. Type de l'étude _____	30
III.3.3. Période et lieu de l'étude _____	30
III.3.4. Ethique _____	30
III.3.5. Déroulement des expérimentations _____	31
III.3.5.1. Protocole d'administration de la chimiothérapie _____	31
III.3.5.2. Protocole d'administration de l'Actinidia Deliciosa _____	31
III.3.5.3. Evaluation de l'effet de l'Actinidia Deliciosa _____	32
III.3.5.3.1. Méthode d'évaluation _____	32
III.1.5.3.2. Prélèvements sanguins _____	32
III.1.5.3.3. Mesure des paramètres hématologiques _____	32
III.1.5.3.4. Mesure de la qualité de vie relative à la santé _____	33
CHAPITRE IV : Résultats et discussion. _____	34
IV.1. Résultats : _____	34
IV.1.1. Variations des paramètres hématologiques chez la patiente _____	34
IV.1.1.1. Variations du nombre des globules rouges chez la patiente _____	34
IV.1.1.2. Variations des chiffres de l'hémoglobine chez la patiente _____	35
IV.1.1.3. Variations du nombre des plaquettes chez la patiente _____	37
IV.1.1.4. Variations du nombre de globules blancs chez la patiente _____	38
IV.1.1.5. Variations du nombre de polynucléaire neutrophile chez la patiente _____	40
IV.1.2. Variations des paramètres cliniques chez la patiente _____	42
IV.1.2.1. Variations du poids chez la patiente _____	42
IV.1.2.2. Variation de la dimension fonctionnelle _____	43
IV.1.2.3. Variation de la dimension des symptômes _____	44
IV.1.2.4. Variation de l'échelle de qualité de vie/santé globale _____	45
IV.2. Discussion : _____	46
IV.2.1. Discussion des paramètres hématologiques _____	46
IV.2.1.1. Globules rouges _____	46
IV.2.1.2. Hémoglobine _____	47
IV.2.1.3. Plaquettes _____	49

<i>IV.2.1.4. Globules blancs</i>	<i>50</i>
<i>IV.2.1.5. Polynucléaire neutrophile</i>	<i>51</i>
<i>IV.2.2. Discussion des paramètres cliniques</i>	<i>52</i>
<i>IV.2.2.1. Poids</i>	<i>52</i>
<i>IV.2.2.2. Dimension fonctionnelle</i>	<i>52</i>
<i>IV.2.2.3. Dimension des symptômes</i>	<i>53</i>
<i>IV.2.2.4. Echelle de qualité de vie/santé globale</i>	<i>54</i>

Conclusion *56*

Annexe 1

INTRODUCTION

Introduction

Le cancer du sein demeure l'un des défis les plus pressants en matière de santé publique, touchant plus de 2,4 millions de femmes à l'échelle mondiale chaque année (OMS, 2023). Malgré les avancées significatives dans les traitements conventionnels tels que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, des défis persistants subsistent, notamment la toxicité des thérapies anticancéreuses, dont la toxicité hématologique est la plus fréquente, touchant les trois lignées sanguines conduisant à une leucopénie, thrombopénie, anémie et parfois même à une aplasie médullaire globale (Touitou, 2007).

Cette hémato-toxicité, constitue l'une des principales problématiques rencontrées en pratique clinique en oncologie, compromettant la tolérance et l'efficacité des protocoles de chimiothérapie, et impactant ainsi directement la qualité de vie et le pronostic des patientes atteintes de cancer du sein. Cette réalité motive la recherche de stratégies complémentaires et alternatives visant à atténuer ces effets indésirables tout en maintenant l'efficacité thérapeutique.

Dans ce contexte, notre étude se focalise sur l'évaluation de l'*Actinidia Deliciosa*, communément appelé kiwi, en tant qu'approche complémentaire et naturelle dans la prise en charge du cancer du sein. Notre intérêt pour cette étude découle de la nécessité pressante de trouver des solutions innovantes pour optimiser la tolérance aux traitements anticancéreux, en particulier face à l'impact délétère de l'hémato-toxicité sur la progression de la maladie.

L'objectif principal de notre recherche est donc de démontrer l'effet bénéfique de l'*Actinidia Deliciosa*, grâce à son contenu très élevé en vitamine C, sur la toxicité hématologique induite par la chimiothérapie, en se concentrant spécifiquement sur le protocole associant la Doxorubicine et le Cyclophosphamide, largement utilisés dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein. Nous visons ainsi à évaluer son impact grâce à la numération de la formule sanguine (NFS), en tant qu'indicateur objectif et clé de la tolérance et de l'efficacité du traitement.

Parallèlement, nous examinons également les effets de l'*Actinidia Deliciosa* sur le bien-être général de la patiente, en analysant des paramètres tels que l'asthénie, l'appétit, la perte de poids et le bien-être global, dans le but de mieux appréhender son influence sur la qualité de vie pendant le traitement, ceci sera mesurée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 du « Central

Office Data Center » de l' « European Organisation for Research and Treatment of Cancer » (EORTC).

Chapitre I :
Généralités sur le
cancer du sein

Chapitre I : Généralités sur le cancer du sein.

I.1. Anatomie-histologie de la glande mammaire

La glande mammaire est une glande exocrine se développant exclusivement chez les mammifères et dont le dessein primordial chez la femme (**figure 1**) est de produire et de sécréter du lait pour nourrir les nouveau-nés. Elle se présente en paires, une de chaque côté de la paroi thoracique antérieure, et est divisée sur le plan clinique en quatre quadrants distincts : le supéro-externe (QSE), le supéro-interne (QSI), l'inféro-externe (QIE) et l'inféro-interne (QII) (**Casoli et Vacher, 2022**).

Composée de tissus glandulaires (sécrétoires) et adipeux (adipocytes) imbriqués dans un réseau de tissu conjonctif dense, appelé ligaments de Cooper, la glande mammaire présente une architecture complexe. Les lobes, au nombre de 15 à 20, se subdivisent en 20 à 40 lobules, chacun comportant de 10 à 100 alvéoles de 0,12 mm de diamètre, structures bulbaires responsables de la production lactée sous l'influence de la prolactine (**Hassiotou et Geddes, 2013; Biswas et al., 2022**).

L'espace interlobulaire est occupé par du tissu adipeux, principalement constitué d'adipocytes, éléments prédominants du stroma conjonctif. Ce tissu adipeux fournit un support physique à la couche épithéliale de la glande et régule également l'homéostasie de la glande en participant à la croissance épithéliale, à l'angiogenèse et la communication intercellulaire (**Biswas et al., 2022; Casoli et Vacher, 2022**).

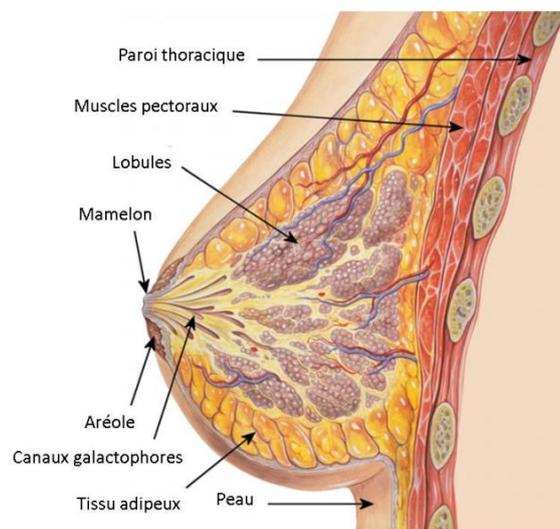


Figure 1 : Anatomie de la glande mammaire (Jütte et al., 2014**).**

I.2. Définition du cancer du sein

Le cancer du sein est caractérisé par une prolifération anormale de cellules épithéliales provenant des canaux ou des lobules mammaires, aboutissant à la formation d'une tumeur solide (Reilly, 2007). Bien que cette maladie affecte principalement les femmes, elle peut également toucher les hommes (Dohou, 2017).

Il s'agit d'une pathologie complexe et hétérogène, présentant une variabilité tant sur le plan moléculaire que morphologique, ce qui se traduit par une diversité de manifestations cliniques.

I.3. Types histologiques

Diverses types histologiques de cancer du sein sont observées, avec une prédominance des adénocarcinomes, représentant environ 95% des cas, qui émergent des cellules des canaux et des lobules. En revanche, une minorité, soit environ 1%, est attribuée aux sarcomes, tenant leur origine du tissu conjonctif de la glande mammaire ou de tumeurs bénignes préexistantes (Tsang et Tse, 2020). On distingue deux situations du point de vue de l'invasion:

Les carcinome non infiltrant (*In situ*) qui présentent tous les caractères cytologiques de malignité, sans toutefois franchir la membrane basale ni envahir le tissu conjonctif sous-jacent, donc ne présentent aucun risque métastatique (Malhotra et al., 2010). Ils peuvent être de type canaux ou lobulaires. Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) représente environ 5% des cas de cancer du sein, tandis que le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) représente environ 1% (Pandit et al., 2020).

Les carcinomes infiltrants dont les cellules cancéreuses acquièrent une capacité de mobilité qui leur permet de se détacher de leur site d'origine et de s'infiltrer dans les tissus environnants (Malhotra et al., 2010). Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) constitue environ 75% des cas de cancer du sein, tandis que le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente environ 2% des cas (Pandit et al., 2020).

I.4. Epidémiologie

En se basant sur les dernières données issues du GLOBOCAN (2022), une base de données en ligne de données en ligne de l'OMS regroupant des statistiques mondiales sur les cancers dans 185 pays, le cancer du sein représente 11,6 % de la totalité des cancers et est classé au deuxième rang parmi les cancers par leur incidence et au quatrième rang quant à la

mortalité par cancer. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme touchant la tranche d'âge des 50 à 60 ans, soit seules 5% des patientes ont moins de 35 ans lors du diagnostic.

En Algérie (statistiques de 2022), on estimait à plus de 14 601 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein et à plus 4893 le nombre de décès lié à ce cancer (« **Cancer Today** », s. d.).

L'incidence (**Figure 2**) et la mortalité (**Figure 3**) de ce type de cancer ne sont pas égaux à travers le monde. En effet, il est à noter que le cancer du sein présente une incidence plus importante au niveau du bassin méditerranéen, en Asie du sud-est, en Inde, en Russie ainsi qu'en Amérique et en Europe. Les taux les plus défavorables de mortalité se superposent grossièrement à ces mêmes zones géographiques mais ne sont pas vraiment les mêmes. Il est ainsi possible d'envisager plusieurs pistes d'explication, comme par exemple le développement du système sanitaire selon les régions du monde, la facilité d'accès aux soins variable selon les pays ou encore la mise à disposition inégale des moyens de prévention selon la zone géographique (« **Cancer Today** », s. d.).

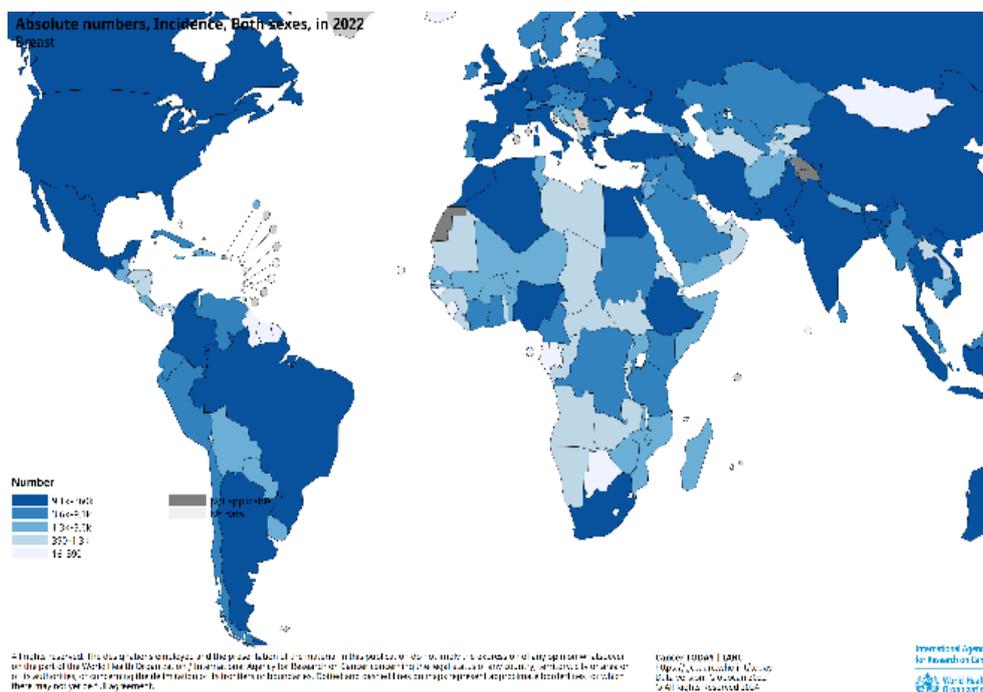


Figure 2 : Taux d'incidence standardisé sur l'âge du cancer du sein à travers le monde en 2022 d'après les données du dernier rapport du GLOBOCAN (**International Agency for Research on Cancer World Health Organization, 2022**).

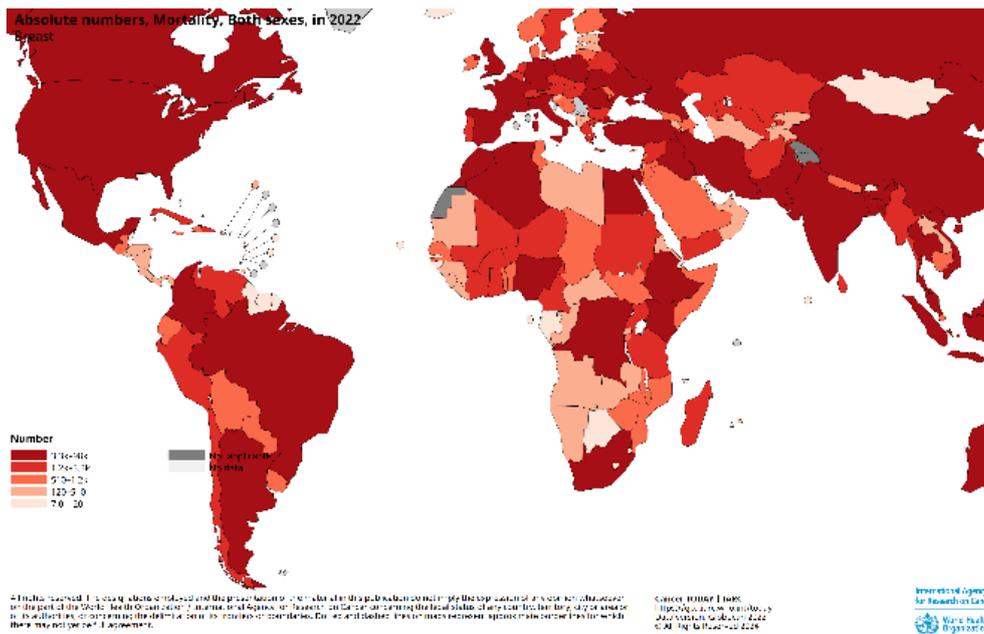


Figure 3 : Taux de mortalité standardisé sur l'âge du cancer du sein à travers le monde en 2022 d'après les données du dernier rapport du GLOBOCAN (International Agency for Research on Cancer World Health Organization, 2022).

I.5. Facteurs de risques

I.5.1. Facteurs hormonaux

L'exposition prolongée aux hormones ovariennes, notamment les œstrogènes, est associée à une augmentation du risque de survenue de cancer du sein. En effet, tous les états d'hypœroestrogénie à savoir, la précocité de la survenue des premières menstruations, la ménopause tardive, la survenue de la première grossesse après 30 ans ainsi que l'utilisation tardive de contraceptifs oraux sont tous considérés comme des facteurs de risques.

Par contre l'allaitement et la durée de l'allaitement ont un rôle protecteur, car il a été montré que le risque de survenue d'un cancer du sein était diminué de 4.3% pour chaque année d'allaitement (Shaikh et al., 2022).

I.5.2. Facteurs environnementaux

Les principaux facteurs de l'environnement qui interviennent dans le risque de cancer du sein sont les radiations ionisantes. Le sein est l'un des organes les plus sensibles à ces

radiations. Il a été montré que l'effet des radiations ionisantes chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gray (**Carroll et al., 2023**).

I.5.3. Facteurs génétiques

Les prédispositions héréditaires sont à l'origine de près de 10 % des cas de cancer du sein, et dont 50 % de ces cas héréditaires sont dus à des mutations dans les deux gènes bien connus de susceptibilité au cancer du sein, BRCA1 et BRCA (**Abu-Helalah et al., 2020**). Le risque cumulé de cancer du sein est de 57 % pour les porteuses de la mutation BRCA1, et de 49 % pour les porteuses de la mutation BRCA2 (**Shaikh et al., 2022**).

D'autres études révèlent différents gènes de susceptibilité au cancer du sein, tels que l'interféron humain α -2b (hIFN α -2b) et la métalloprotéinase matricielle (MMP-2 C-735T) (**Ahmed et al., 2016**).

I.5.4. Indice de masse corporelle et facteurs nutritionnels

L'obésité et la sédentarité sont associées à un risque accru d'apparition et de progression du cancer du sein chez les femmes ménopausées. Les femmes en surpoids dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 ont un risque relatif de cancer du sein post ménopausique plus élevé que les femmes de poids normal (**Conte et al., 2024**). De plus, l'obésité induit la progression du cancer du sein en transformant le microenvironnement tumoral en un environnement pro-inflammatoire où elle active des protéines effectrices favorisant la métastase (**Mubtasim et al., 2022**). Ainsi, un régime alimentaire bien équilibré avec des légumes et fruits, riche en fibres et pauvre en graisses et en glucides joue un rôle essentiel dans la réduction du risque de cancer (**Conte et al., 2024**).

I.5.5. Intoxication alcoolo-tabagique

L'intoxication alcoolique constitue un facteur de risque confirmé, tandis que l'implication de l'intoxication tabagique n'est pas bien déterminée en tant que facteur de risque du cancer du sein et est controversée (**Conte et al., 2024**).

I.5.6. Statut socio-économique

Le comportement socioéconomique en matière de santé est considéré comme un facteur déterminant de ces disparités sociales dans le risque de cancer. Quel que soit l'indicateur utilisé (éducation, profession ou revenu), un statut socio-économique inférieur a été associé à une

augmentation du nombre de cancers du par rapport aux autres groupes de population ayant un statut socio-économique plus élevé. Malheureusement, dans les pays en voie de développement le diagnostic du cancer du sein est corrélé à des stades avancés (**Carroll et al., 2023**).

I.6. Diagnostic et Prévention

I.6.1. Manifestations cliniques et diagnostic positif

Pour parvenir à un diagnostic précis du cancer du sein, plusieurs méthodes complémentaires sont utilisées, notamment l'examen clinique, l'imagerie médicale et l'anatomopathologie. Par ailleurs, l'autopalpation des seins est promue comme un moyen de responsabiliser les femmes à détecter d'éventuelles anomalies et à les sensibiliser à l'importance de la prévention du cancer du sein, notamment pour celles qui ne sont pas dans les groupes d'âge ciblés par les programmes de dépistage.

Le signe le plus communément rencontré est la présence d'une induration ou d'un nodule palpable, souvent non douloureux mais fixé en profondeur. Cependant, d'autres manifestations peuvent également se manifester, comme des rougeurs ou une rétraction de la peau, des changements au niveau du mamelon, voire, plus rarement, un écoulement de sang (**Biswas et al., 2022**).

I.6.2. Prévention, dépistage et diagnostic précoce

Des programmes spécifiques sont mis en œuvre pour favoriser la prévention, le dépistage précoce et le diagnostic précoce de cette maladie. Ces programmes préventifs encouragent une alimentation saine, la pratique régulière d'exercices physiques, la réduction de la consommation d'alcool et de tabac, ainsi que la gestion du poids pour minimiser le risque de cancer du sein.

En complément de ces initiatives préventives, des programmes de dépistage précoce sont déployés pour améliorer la prise en charge du cancer du sein et accroître les chances de survie.

Le processus de dépistage du cancer du sein débute habituellement par la réalisation d'une mammographie lors de laquelle les femmes sont conviées à en subir une périodiquement, généralement annuellement à partir de l'âge de 40 ans. En cas de détection d'anomalies lors de cet examen, des investigations complémentaires telles qu'une échographie mammaire ou une biopsie peuvent être nécessaires afin de confirmer le diagnostic (**Veronesi et Boyle 2017**).

Le prélèvement au niveau de l'anomalie est le plus souvent réalisé par micro ou macro biopsies percutanées. Dans certaines situations (lésion très petite et non palpable ou difficilement visible à l'échographie), le radiologue peut s'aider d'une mammographie ou d'une échographie afin de guider avec précision le prélèvement jusqu'à l'anomalie. Si le cancer est développé aux dépens des canaux de la glande mammaire, on parle de carcinome canalaire, si le cancer est développé aux dépens des lobules, on parle de carcinome lobulaire.

Le diagnostic précoce demeure une stratégie cruciale pour identifier la maladie dès l'apparition des premiers symptômes (**Veronesi et Boyle 2017**).

I.7. Stades et Pronostic

I.7.1. Classification TNM (taille, adénopathies, métastases)

Lorsque le diagnostic de cancer est porté, les anomalies détectées sont classées selon un type de classification appelé classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer, qui repose sur la taille de la tumeur (T), l'atteinte ganglionnaire (N) et les éventuelles extensions à distance ou les métastases (M).

Taille (T) :

- T0 : Tumeur non palpable.
- T1 : Tumeur ≤ 2 cm.
 - T1a : $1 \text{ mm} < \text{Tumeur} \leq 5 \text{ mm}$.
 - T1b : $5 \text{ mm} < \text{Tumeur} \leq 1 \text{ cm}$.
 - T1c : $1 \text{ cm} < \text{Tumeur} \leq 2 \text{ cm}$.
- T2 : $2 \text{ cm} < \text{Tumeur} \leq 5 \text{ cm}$.
- T3 : Tumeur $> 5 \text{ cm}$.
- T4 : quel que soit la taille avec extension à la peau ou à la paroi thoracique (**Mudrakola et Hegde 2023**).

Adénopathies (N)

- N0 : absence d'envahissement ganglionnaire.
- N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires/ou et envahissement sur ganglion sentinelle.

- N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.
- N3 : envahissement de 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous claviculaires ou des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement ganglionnaires sus-claviculaires homolatéraux (**Mudrakola et Hegde 2023**).

Métastases (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
- M0 : absence de métastases à distance.
- M1 : présence de métastases à distance (**Mudrakola et Hegde 2023**).

Les différents stades d'évolution de la maladie sont stratifiés (**tableau 1**) selon la stadification internationale T.N.M.-AJCC 2018 comme suit :

Tableau 1 : Stadification internationale T.N.M.-AJCC (**Mudrakola et Hegde 2023**).

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	METASTASES (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
II A	T0	N1	
	T1	N1	
	T2	N0	
II B	T2	N1	
	T3	N0	
III A	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
III B	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
III C	TOUT T	N3	
IV	TOUT T	TOUT N	M1

I.7.2. Facteurs pronostiques

I.7.2.1. Grade histologique

Le grade histopronostique d'agressivité ou grade de Scarff, Bloom et Richardson (SBR), repose sur l'évaluation de trois critères de la tumeur :

- L'architecture (présence de structures tubulaires ou non).
- Les atypies cytonucléaires.
- L'index mitotique.

Les trois paramètres sont cotés 1, 2 ou 3 et leur somme donne le grade histopronostique, grade I, II ou III pour les tumeurs les plus agressives (**Malhotra et al., 2010**).

I.7.2.2. Type histologique

Représente le type de cancer, il existe les cancers in situ et les cancers infiltrants.

- CCIS (Carcinome Canalaire *In Situ*) : Prolifération à l'intérieur de l'unité histologique, localement possible.
- CCI (Carcinome Canalaire Infiltrant) : Caractérisé par une récurrence locale et métastatique.
- CLI (Carcinome Lobulaire Infiltrant) : Caractérisé par une récurrence locale et métastatique.
- Autre : Mucineux, papillaires, tubuleux, médullaires... (**Malhotra et al., 2010**).

I.7.2.3. Les emboles

La présence des emboles qui sont des structures carcinomateuses dues à l'invasion tumorale constitue un facteur de mauvais pronostic associé au risque de récurrence et de décès (**Reilly, 2007**).

I.7.2.4. Les récepteurs hormonaux

Ce sont des molécules protéiques effectrices de la réponse biologique. Elles permettent la détection de la présence des hormones. La présence de ces récepteurs permet une meilleure réponse au traitement endocrinien et de ce fait une diminution du risque de rechute (**Malhotra et al., 2010**).

I.7.2.5. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER 2)

C'est un récepteur impliqué dans des mécanismes de signalisation cellulaire contrôlant la survie, la croissance et la différenciation de la cellule. Il est déterminé soit par immunohistochimie (IHC), soit par hybridation *in situ* par fluorescence (FISH).

La surexpression de Her2 est un facteur de mauvais pronostic car les tumeurs qui surexpriment Her2 ont tendance à être plus agressives. Environ 25% des cancers surexpriment Her2 (Tsang et Tse, 2020).

I.7.2.6. Ki 67

Facteur de prolifération de la cellule cancéreuse. Le seuil de ce marqueur est également sujet à controverse. Il est cependant admis qu'un Ki 67 inférieur à 15% correspond à une tumeur peu proliférante (meilleur pronostic mais moins répondeuse à la chimiothérapie) et qu'un Ki 67 supérieur à 30%, correspond à une tumeur très proliférante avec un moins bon pronostic mais probablement chimio-sensible (Tsang et Tse, 2020).

Chapitre II :
Approches
Thérapeutiques
classiques et
Complémentaires
dans le Traitement du
Cancer du Sein

Chapitre II : Approches Thérapeutiques classiques et Complémentaires dans le Traitement du Cancer du Sein.

II.1. Stratégie thérapeutique

Diverses approches thérapeutiques sont disponibles pour répondre à la grande diversité des tumeurs du sein. Ces traitements se répartissent en deux catégories : les traitements locaux, comprenant la chirurgie et la radiothérapie, et les traitements systémiques, incluant l'hormonothérapie, la thérapie ciblée et la chimiothérapie, qui peuvent être administrés soit avant (néoadjuvant) soit après (adjuvant) la chirurgie. Le choix des options thérapeutiques dépend de plusieurs facteurs, tels que le stade du cancer et les caractéristiques moléculaires de la tumeur (**Waks et Winer, 2019**).

II.1.1. Chirurgie

La résection chirurgicale des tumeurs mammaires primaires est généralement considérée soit comme le traitement de première intention, ou bien de seconde intention après une thérapie systémique néoadjuvante quel que soit le sous-type moléculaire de la tumeur. Selon la taille de la tumeur, différentes procédures chirurgicales sont envisagées (**Riis, 2020**) :

- Mastectomie (chirurgie mammaire non conservatrice) : Cette intervention consiste en l'ablation chirurgicale complète du sein, avec la possibilité de préserver une partie de la peau et du complexe aréolo-mamelonnaire en vue d'une reconstruction ultérieure. Elle est recommandée pour les carcinomes invasifs multicentriques, les carcinomes inflammatoires ou les carcinomes interlobulaires étendus (**Chen et al., 2023**).
- Tumorectomie (chirurgie mammaire conservatrice) : C'est la méthode la plus courante et moins invasive par rapport à la mastectomie. Elle comprend l'excision locale large de la tumeur, avec l'ablation d'un bord de tissu normal autour de la tumeur, tout en préservant l'esthétique du sein. Elle est préférée pour les tumeurs localement non invasives et les tumeurs primaires de petite taille après un traitement préopératoire (**Chen et al., 2023**).

- Curage des ganglions lymphatiques axillaires : Il s'agit de l'ablation chirurgicale des ganglions lymphatiques drainant le sein, réalisée en même temps que la mastectomie ou la tumorectomie, dans le but de prévenir les métastases (**Heidinger et al., 2023**).

II.1.2. Radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayons X ou des rayons gamma à haute énergie pour cibler les cellules cancéreuses qui peuvent subsister ou réapparaître après la chirurgie. Une dose suffisamment forte (de 1Gy à ≥ 25 Gy) est délivrée à l'ensemble du sein ou à une partie du sein, à la paroi thoracique et aux ganglions lymphatiques régionaux. La radiothérapie réduit la récurrence du cancer du sein et améliore la survie globale des patientes (**Valachis et al., 2010**).

II.1.3. Hormonothérapie

L'hormonothérapie vise à ralentir ou à stopper la croissance tumorale stimulée par les œstrogènes, représentant ainsi un traitement systémique de premier choix pour toutes les tumeurs présentant des récepteurs hormonaux positifs. Ce traitement est administré en tant que traitement adjuvant pendant cinq ans pour les cancers du sein à un stade précoce, ou en tant que traitement de première intention pour les cancers métastatiques (**Atag Akyurek, 2020**).

Les médicaments hormonaux agissent en bloquant la synthèse des œstrogènes par l'organisme ou en inhibant l'effet des œstrogènes sur les cellules cancéreuses. Plusieurs types de médicaments hormonaux sont disponibles :

- Les anti-œstrogènes, comme le Tamoxifène, qui se lient de manière compétitive aux récepteurs des œstrogènes (ER) et empêchent ainsi la liaison des œstrogènes.
- Les inhibiteurs de l'aromatase, tels que l'Arimidex, qui réduisent les niveaux d'œstrogènes circulants en se liant à l'enzyme aromatase (également appelée œstrogène synthase) et en inhibant son activité enzymatique responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes (**Azatyan et al., 2014**).

II.1.4. Thérapie ciblée

Le traitement médicamenteux ciblé vise à inhiber une protéine spécifique anormalement présente dans les cellules cancéreuses du sein, telle que HER2, qui favorise la croissance et la propagation tumorale. Le trastuzumab est le principal agent utilisé dans la pratique clinique ; il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé ciblant le domaine extracellulaire de HER2. Ce

médicament a été étudié dans des essais cliniques dès les années 1990 et est aujourd'hui un traitement standard pour le cancer du sein précoce HER2-positif (**Sawaki et al., 2022**).

II.1.5. Chimiothérapie

II.1.5.1. Généralités sur la chimiothérapie

Les chimiothérapies représentent des agents médicamenteux cytotoxiques ciblant les cellules à division rapide, administrés soit en tant que traitement néoadjuvant pour réduire la taille de la tumeur du sein avant la chirurgie, soit en tant que traitement adjuvant pour prévenir la récurrence du cancer du sein. À ce jour, la chimiothérapie demeure le traitement standard et conventionnel pour le cancer du sein (**Bosch et al., 2010**).

Les protocoles de chimiothérapie sont classés en mono ou poly-chimiothérapies, où l'objectif est d'associer des agents cytotoxiques synergiques ayant différents mécanismes d'action et toxicités. Ces protocoles varient en fonction du stade de la tumeur qu'elle soit précoce, localement avancé ou métastatique (**Lara, 2022**).

Pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein opérable, le protocole couramment utilisé consiste en une séquence combinant une anthracycline telle que la Doxorubicine (A-Adriamycine®) ou l'épirubicine (E-Farmorubicine®) avec le Cyclophosphamide (C-Endoxan®), accompagnée ou non de 5-Fluoro-uracile (F), sous forme de protocoles AC, EC, FEC ou FAC, pour 3 à 4 cycles. Ensuite, le Taxotère® (T) est administré pour 3 à 4 cycles supplémentaires en fonction de l'agressivité du cancer mammaire (**EBCTCG et al., 2012**).

II.1.5.2. Effets indésirables

II.1.5.2.1. Toxicité digestive

Est représenté essentiellement par des nausées et vomissements ainsi que des diarrhées qui se manifestent par un ramollissement et une augmentation du nombre de selles, pouvant s'accompagner de douleurs abdominales et de déshydratation importantes (**Liu et al., 2021**).

II.1.5.2.2. Toxicité cutanée

L'alopécie induite par la chimiothérapie constitue pour de nombreux patients un problème considérable. Elle apparaît en règle générale après 2 à 4 semaines de traitement, et

est normalement réversible avec une repousse des cheveux 1 à 2 mois après la fin du traitement (Liu et al., 2021).

II.1.5.2.3. Toxicité rénale

La toxicité rénale ou néphrotoxicité est en particulier due au cisplatine qui peut entraîner une nécrose tubulaire qui sera prévenue par une hydratation suffisante et des apports sodés avant et pendant la perfusion (Gupta et al., 2021).

II.1.5.2.4. Toxicité hépatique

La toxicité hépatique ou hépatotoxicité est explorée par les paramètres suivants à savoir la bilirubine, les transaminases et les phosphatases alcalines. Dans le but de quantifier l'éventuelle cytolyse hépatique (White et al., 2016).

II.1.5.2.5. Toxicité des gonades

Les médicaments alkylants sont le groupe de médicaments cytostatiques qui entraînent le plus fréquemment des lésions irréversibles des gonades (Liu et al., 2021).

II.1.5.2.6. Toxicité hématologique

La toxicité hématologique ou hémato-toxicité est la forme la plus précoce et la plus courante des toxicités des médicaments anticancéreux. Elle peut être réversible et est généralement liée à la dose administrée. Elle résulte de la destruction des cellules souches hématopoïétiques en phase de différenciation, ce qui entraîne une réduction de l'activité médullaire et une diminution de la production de lignées cellulaires (Wu et al., 2009).

II.1.5.2.6.1. Anémie

L'anémie est définie comme un taux d'hémoglobine inférieur à 14 g/dl chez les hommes et inférieur à 12 g/dl chez les femmes. On peut distinguer différentes formes d'anémie selon le taux d'hémoglobine : anémie légère (10 -12g/dl), modérée (8-10 g/dl), sévère (6,5-8 g/dl) et très sévère (4-6,5 g/dl) (Wu et al. 2009).

II.1.5.2.6.2. Leucopénie

La leucopénie se caractérise par une diminution du nombre de globules blancs (leucocytes) dans le sang, inférieur au seuil de 4 milliards par litre (4 G/L). Ces leucocytes se

divisent en différentes catégories : les polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires éosinophiles (PNE), les polynucléaires basophiles (PNB), les lymphocytes et les monocytes, chaque type de cellule jouant un rôle spécifique dans la défense de l'organisme contre les agressions et les infections (**Rejeski et al., 2023**).

II.1.5.2.6.3. Thrombopénie

Certains antimitotiques ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes. En général, on connaît le moment de survenue de ces thrombopénies, et on fera pratiquer les numérations sanguines de façon à détecter suffisamment le têt d'hypoplaquetose dangereuse. De façon simple, au-dessus de 50.000 plaquettes, il n'y a aucun risque hémorragique particulier (sauf circonstances particulières), et on peut se contenter d'une surveillance (**Lippert et al., 2003; Wu et al., 2009**).

Les deux agents de chimiothérapie utilisés dans cette étude sont :

- **Doxorubicine**

La Doxorubicine est un inhibiteur de la topoisomérase appartenant à la famille des anthracyclines (**figure 4**). Elle agit comme un intercalant, ce qui signifie que son action n'est pas strictement dépendante de la topoisomérase II. La Doxorubicine agit pendant la phase S du cycle cellulaire en empêchant la reconnexion de l'ADN après la double coupure effectuée par la topoisomérase II, provoquant ainsi des cassures irréversibles des brins d'ADN (**Ak et Aydiner, 2019**).

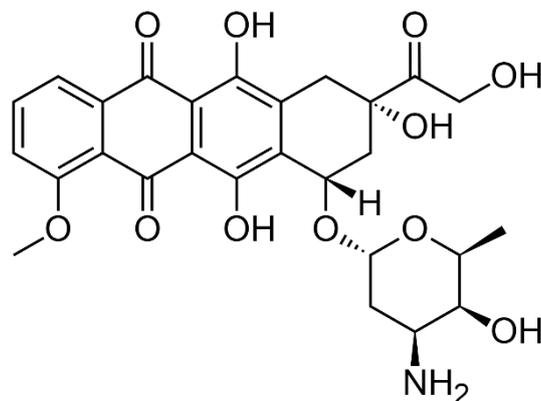


Figure 4 : Structure chimique de la Doxorubicine (**Kizek et al., 2012**).

L'hémato-toxicité de la Doxorubicine par la myélo-suppression est une toxicité fréquente associée à toutes les anthracyclines (Ahaus et al., 2000). La toxicité de la Doxorubicine envers les cellules souches hématopoïétiques est significativement plus élevée que celle de l'Epirubicine et des autres anthracyclines. La Doxorubicine entraîne ainsi une leucopénie principalement caractérisée par une baisse des polynucléaires neutrophiles, ainsi qu'une thrombopénie (Ahaus et al., 2000; Minotti et al., 2004).

- **Cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide (**figure 5**) est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées. C'est un composé organique qui introduit des groupes alkyles ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n$) ou du platine sur les molécules d'acides nucléiques. Le cyclophosphamide, agents électrophiles, est capable de former des liaisons covalentes avec l'ADN, entraînant la formation de ponts entre et à l'intérieur des brins d'ADN. Il est très lipophile, réactif et instable et sa toxicité n'est pas spécifiquement liée au cycle cellulaire, agissant efficacement dans toutes les phases du cycle (Ak et Aydiner, 2019).

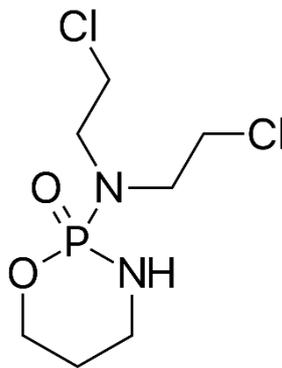


Figure 5 : Structure chimique du Cyclophosphamide (Merthelsmann et al., 2011).

L'hémato-toxicité par la myélo-suppression représente l'effet toxique principal du cyclophosphamide et se manifestant principalement par une altération de la prolifération et de la maturation des progéniteurs hématopoïétiques, entraînant une diminution des cellules sanguines périphériques (Emadi et al., 2009). Le cyclophosphamide induit donc une diminution significative du nombre de leucocytes circulants, notamment des lymphocytes et

des polynucléaires neutrophiles entraînant par la suite une leucopénie centrale (**El-Naggar et al., 2015; Emadi et al., 2009**).

Après une administration intraveineuse d'une dose unique de cyclophosphamide, le nombre de leucocytes commence à diminuer à partir du sixième jour, atteint son niveau le plus bas entre le neuvième et le douzième jour, puis commence à se rétablir vers le quinzième jour. La réduction des plaquettes survient principalement à des doses élevées (**Lippert et al., 2003**).

II.2. L'utilisation d'*Actinidia deliciosa* comme alternative de traitement

II.2.1. Origine et description botanique

L'*Actinidia deliciosa*, nom botanique du kiwi, est une plante appartenant au genre *Actinidia* de la famille des Actinidiaceae. Le terme *Actinidia* dérive du latin "Akinos", signifiant rayon, faisant référence à la structure radiale de l'intérieur du fruit. Le terme *Deliciosa*, dérivé du latin "Deliciosus", souligne la délicieuse saveur juteuse du fruit (**Richardson et al., 2018**).

Le genre *Actinidia* comprend environ 76 espèces et 125 taxons, principalement originaires des forêts tempérées, des montagnes et des collines du Sud-Ouest de la Chine. Parmi ces espèces, *Actinidia deliciosa* et *Actinidia chinensis* sont les plus connues. Toutes les espèces d'*actinidia* sont des plantes vivaces grimpantes ou rampantes, caractérisées par des rameaux qui s'enroulent naturellement sans présenter d'épines ou d'organes spécialisés pour l'escalade, et sont généralement dépourvues de poils (**Ward et Courtney, 2013**).

Actinidia deliciosa est l'espèce de kiwi cultivée à des fins commerciales en raison de la taille et de la productivité significativement supérieures de ses fruits, ainsi que de sa faible respiration et de sa faible sensibilité à l'éthylène, ce qui prolonge sa durée de conservation (**Zehra et al., 2020**).

II.2.2. Composition biochimique

II.2.2.1. Substances glucides

Au moment de sa consommation, l'*Actinidia Deliciosa* contient des traces d'amidon, celui-ci étant hydrolysé au cours de la maturation du fruit pour se transformer en sucres. Ces sucres représentent généralement entre 8 à 15% du poids total du fruit (**Zehra et al., 2020**).

Les principaux sucres identifiés dans l'*Actinidia Deliciosa* comprennent le glucose, qui se situe entre 2 à 6%, le fructose, avec une teneur de 1,5 à 8%, et le saccharose, présent en faibles quantités, environ 2% (**tableau 2**). Ces composés confèrent au fruit sa douceur caractéristique et contribuent à son attrait gustatif (**Richardson et al., 2018; Zehra et al., 2020**).

II.2.2.2. Substances pectiques

Les substances pectiques sont les constituants principaux de la paroi primaire et de la lamelle moyenne dans les végétaux où elles constituent un ciment entre les fibres cellulosiques par l'intermédiaire des hémicelluloses et des protéines. Il existe plusieurs types de pectines classées selon leur degré de complexité. L'acide galacturonique est à la base de ces substances et se trouve sous forme de polymères de taille plus ou moins importante dans l'*Actinidia deliciosa* (**Zehra et al., 2020**).

II.2.2.3. Acides organiques

L'acidité titrable (exprimée en équivalent d'acide citrique anhydre) est de l'ordre de 1,0 à 1,6% du poids de la matière fraîche. Les concentrations les plus fortes se trouvent dans la chair, autour des graines.

Les acides citrique, quinique et malique sont les acides organiques majeurs d'*Actinidia Deliciosa*. Les acides galacturonique et p. coumarique se trouvent dans le fruit en quantité plus faible (**Sivakumaran et al., 2018**).

Tableau 2: Composition de l'*Actinidia Deliciosa* (Richardson et al., 2018).

Elément (Pour 100g)	<i>Actinidia Deliciosa</i>
Energie (Kcal)	61.0
Eau (g)	83.1
Sucres (g)	9.0
Lipides (g)	0.52
Protéines (g)	1.14
Hydrates de carbone (g)	14.7
Fibres (g)	3.0

II.2.2.4. Composée polyphénoliques

Le terme composé phénolique, regroupe toute substance possédant un noyau aromatique, portant un ou plusieurs groupements hydroxyls.

L'*Actinidia Deliciosa* est une source riche de composés phénoliques, en particulier les flavones et les flavonones, les caroténoïdes zéaxanthine, lutéine et β -carotène, les chlorophylles, l'acide quinique, l'acide caféique, les dérivés glucosylés, β -sitostérol et l'acide chlorogénique (Latocha et al., 2010). Ces composés bioactifs contribuent aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires du fruit.

II.2.2.5. Vitamines

L'*Actinidia Deliciosa* est une excellente source de vitamines A, C, E, K et du complexe B, reconnues comme des antioxydants bénéfiques pour la santé. La teneur en vitamine C est

particulièrement élevée dans les variétés commerciales de l'*Actinidia Deliciosa*, atteignant généralement près de trois fois celle des fraises et des oranges (**Hakala et al., 2003**).

La vitamine C (**tableau 3**) joue un rôle essentiel dans le métabolisme en raison de sa diversité de fonctions biologiques. Elle régule les enzymes impliquées dans la biosynthèse des neurotransmetteurs, du collagène, des catécholamines, de L-péptide et de la carnitine. De plus, la vitamine C renforce le système immunitaire en contribuant à la défense contre les agents pathogènes, ce qui aide à prévenir les infections (**Zehra et al., 2020**).

Tableau 3: Vitamines dans l'*Actinidia Deliciosa* (**Richardson et al., 2018**).

Vitamines (Pour 100g)	<i>Actinidia Deliciosa</i>
Vitamine C (mg)	92.7
Vitamine B3 (mg)	0.341
Vitamine B6 (mg)	0.63
Vitamine B12 (mg)	7.8
Vitamine A (µg)	4.0
Vitamine E (IU)	87.0
Vitamine K (mg)	1.46

II.2.2.6. Éléments minéraux

Les minéraux présents dans l'*Actinidia deliciosa* (**tableau 4**) aident le corps humain à équilibrer les électrolytes et jouent un rôle dans la catalyse métabolique, les fonctions hormonales et la fixation de l'oxygène chez l'homme. Le kiwi est riche en minéraux tels que

potassium, le phosphore, le magnésium, le manganèse, le calcium, le fer, le cuivre et le sodium (Zehra et al., 2020).

Tableau 4: Minéraux dans l'*Actinidia Deliciosa* (Richardson et al., 2018).

Minéraux (Pour 100g)	<i>Actinidia Deliciosa</i>
Calcium (mg)	34.0
Fer (mg)	0.31
Magnésium (mg)	17.0
Phosphore (mg)	34.0
Potassium (mg)	312.0
Sodium (mg)	3.0
Zinc (mg)	0.14

II.2.3. Propriétés antitumorales et anticancéreuses

Avec la prévalence croissante du cancer, en particulier dans les populations à faibles et moyens revenus, il est essentiel de développer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques efficaces. L'*Actinidia* pourrait être considéré comme une source d'antioxydants pour lutter contre le cancer étant cytotoxique pour les cellules cancéreuses malignes.

Les recherches suggèrent que des espèces telles qu'*Actinidia eriantha*, *Actinidia chinensis* et *Actinidia collasa* présentent une activité anti-tumorale et anticancéreuse, ce qui en fait des candidats prometteurs pour le développement d'alternatives thérapeutiques (Waswa et al. 2024). De plus il a été prouvé que l'*Actinidia Deliciosa* aide à prévenir les mutations des

gènes qui peuvent déclencher le processus de cancérisation en diminuant les dommages oxydatifs de l'ADN dans les cellules humaines (Zehra et al., 2020). L'ensemble de ces effets pharmacologiques correspondent aux revendications traditionnelles en tant que remèdes contre divers cancers, notamment du foie, des poumons, du côlon, de l'œsophage, du sein et de l'estomac. Ces découvertes offrent de nouvelles perspectives dans la lutte contre le cancer et soulignent le potentiel des plantes d'*Actinidia* comme source de médicaments anticancéreux (Waswa et al. 2024).

II.2.4. Propriétés antiprolifératives

Des recherches récentes ont révélé que les extraits de fruits de différentes espèces d'*Actinidia* possèdent des propriétés antiprolifératives contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, notamment HepG2, HT-29 et A549. Par exemple, les extraits d'*Actinidia arguta* ont montré les effets inhibiteurs les plus prononcés, avec des valeurs de CI50 de 35 mg/mL pour HepG2 et de 62,5 mg/mL pour HT-29. Ces résultats suggèrent que les extraits d'*Actinidia* pourraient avoir un potentiel thérapeutique dans le traitement des maladies néoplasique, en particulier en ce qui concerne l'inhibition de la prolifération cellulaire cancéreuse (Waswa et al. 2024).

II.2.5. Propriétés anticinoceptives

Les extraits bruts d'*Actinidia* présentent des propriétés anticinoceptives ou antalgique, c'est-à-dire qu'ils réduisent la sensation de douleur. Cette activité a été attribuée à certains métabolites présents dans l'extrait d'*Actinidia*, notamment l'acide caféique, la catéchine et l'épigallocatechine (Waswa et al. 2024).

II.2.6. Propriétés antioxydantes

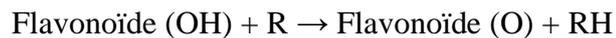
L'*Actinidia Deliciosa* contient un réseau complexe d'antioxydants associés à des fonctions physiologiques bénéfiques. Les autres antioxydants, outre les vitamines C et E, comprennent les composés phénoliques, y compris les flavones et les flavonones, les caroténoïdes zéaxanthine, lutéine et β -carotène, les chlorophylles, l'acide quinique, l'acide caféique, les dérivés glucosylés, le β -sitostérol et l'acide chlorogénique glucosylés, le β -sitostérol et l'acide chlorogénique.

Le rôle des antioxydants est d'éliminer, de retarder ou d'empêcher les dommages cellulaires causés par les radicaux libres générés par le métabolisme normal du corps humain (Latocha et al., 2010).

Les flavonoïdes possèdent des activités antioxydantes puissantes et ils peuvent exercer cette action à travers divers mécanismes :

II.2.6.1. Effet piègeur des radicaux libres

Les flavonoïdes exercent un excellent effet piègeur des ROS, ils sont capables d'inactiver et de stabiliser les radicaux libres oxydants comme le superoxyde, le peroxyde, l'alkoxyde grâce à leur groupement hydroxyle (C₃-OH) fortement réactif, et cela par le transfert d'atome d'hydrogène selon la réaction suivante (**Ghedira, 2005**):



Où :

R représente l'anion superoxyde, le peroxyde, l'alkoxyde et l'hydroxyle. Le radical flavonoxy (FL-O) peut réagir avec un autre radical pour former une structure quinone stable.

II.2.6.2. Inhibition de certains enzymes

Les enzymes directement impliquées dans le stress oxydant et pouvant être inhibées par les flavonoïdes sont la glutathione S-tranférase, les lipoxygénases, les cyclooxygénases, la xanthine oxydase et les nitrique oxyde synthases. Les modes d'inhibition peuvent être différents selon le flavonoïde et l'enzyme étudiés (**Fiorucci, 2006**).

II.2.6.3. Chélation des ions métalliques

Les flavonoïdes sont considérés comme de bons chélateurs des ions métalliques (**Van Acker et al., 1996**). Les ions du fer (Fe²⁺ ou Fe³⁺) et du cuivre (Cu²⁺) peuvent, en réagissant avec le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), conduire à la formation du radical hydroxyle (OH) très agressif pour les structures cellulaires selon la réaction dite du Fenton (**Ghedira, 2005**):



Les flavonoïdes sont connus pour leur capacité à former des complexes stables en particulier avec le fer et le cuivre, ils sont alors capables d'inhiber la réaction du Fenton et ainsi la production des ROS (**Fiorucci, 2006**).

II.2.6.4. Inhibition de la peroxydation lipidique

Les flavonoïdes préviennent efficacement la peroxydation lipidique puisqu'ils peuvent réagir avec la plupart des radicaux libres susceptibles d'arracher un hydrogène sur le groupement CH₂ situé entre les deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés, ce qui est un élément important pour la protection des membranes cellulaires et qui complète les systèmes enzymatiques de défense cellulaire. De plus, Les flavonoïdes sont considérés comme de puissants inhibiteurs de l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (**Tsanova-Savova et al., 2018**).

Chapitre III :

**Patient, matériels et
méthodes.**

Chapitre III : Patient, matériels et méthodes.

Ce travail a été entièrement réalisé au service d'oncologie médicale et au laboratoire d'analyses médicales du service des urgences de l'établissement public hospitalier (EPH) Mohamed Boudiaf (wilaya de Relizane).

III. 1. Patient

III. 1.1. Critères de sélection de la candidate

La sélection de la patiente candidate à l'étude s'est basée sur des critères précis afin d'assurer le bon déroulement des expérimentations.

La patiente choisie a été préalablement diagnostiquée avec un cancer du sein confirmé histologiquement et éligible au traitement chimio-thérapeutique ciblées par l'étude impliquant le protocole Doxorubicine – Cyclophosphamide (A – C). De plus, la sélection a pris en compte les antécédents médicaux de la patiente, notamment la présence d'un terrain multi-tarés et poly-pathologiques pouvant fausser les résultats de l'étude. Ces précautions permettent de garantir la capacité de la patiente à y participer en toute sécurité.

Des critères supplémentaires incluaient le niveau intellectuel et l'aptitude à comprendre et à coopérer avec le protocole de recherche, ainsi que l'absence de contre-indications médicales à la consommation d'*Actinidia Deliciosa*. Le dernier critère est le consentement éclairé de la patiente obtenu, lui permettant de prendre une décision concernant sa participation à l'étude. Ces critères de sélection ont été rigoureusement appliqués afin de garantir la validité des résultats et la sécurité de la patiente, tout en permettant d'obtenir des résultats significatifs.

III. 1.2. Synthèse clinique

Il s'agit de la patiente H.A âgée de 51 ans originaire et demeurant à Relizane, enseignante de profession, mariée et mère de deux enfants. Aux antécédents médicaux révélant une hypertension artérielle sous traitement (Atacand 8 mg) depuis environ quatre ans et une allergie à la pénicilline. Du point de vue gynécologique, elle présente des cycles menstruels irréguliers, une ménarche à l'âge de 12 ans, et une contraception par pilule oestroprogestative pendant une durée de 18 ans. Ses grossesses ont été marquées par des accouchements par voie

basse, avec une histoire d'HTA gravidique et un total de trois gestités et deux parités (G3 P2).

Son mode de vie est caractérisé par une activité physique minimale, un sommeil de 7 à 8 heures par nuit, une absence de tabagisme et d'alcoolisme, ainsi qu'une alimentation plus au moins équilibrée.

La patiente est admise pour la prise en charge d'un carcinome canalaire infiltrant polymorphe mammaire du quadrant supéro-externe du sein gauche dont le début semble remonté au 05 septembre 2023 lorsque la patiente a découvert une petite tuméfaction dans le quadrant supéro-externe du sein gauche lors d'une auto-palpation. Initialement, elle n'a pas accordé une grande importance à cette découverte, pensant qu'il pouvait s'agir d'une masse bénigne. Toutefois, la taille de la tuméfaction a progressivement augmenté et est devenue sensible au toucher.

Par la suite, la patiente a commencé à ressentir une légère douleur et une sensation de lourdeur dans la région affectée, accompagnée de modifications de la forme et de la texture du sein. De plus, elle a rapporté une fatigue persistante et une perte d'appétit. La douleur et l'inconfort dans le sein sont exacerbés par la pression ou le toucher de la zone affectée et la patiente a noté une augmentation de l'intensité de la douleur pendant ses menstruations. Ces symptômes ont motivé la patiente à consulter chez son médecin de famille le 20 janvier 2024 qui par la suite l'oriente au niveau du service d'oncologie médicale où des investigations y ont été faites.

Les examens complémentaires, incluant l'étude anatomopathologique, la mammographie, l'IRM mammaire, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne, la scintigraphie osseuse et les examens biologiques, concluent au diagnostic d'un processus tumoral malin mesurant 25 mm x 26 mm d'axes transversaux à type de canalaire infiltrant polymorphe mammaire avec une extension nodale axillaire et sans extension viscérale ou osseuses à distance, par la suite ainsi classé T2N2M0 ce qui correspond à un stade IIIa.

La stratégie thérapeutique retenue est multidisciplinaire, incluant une chimiothérapie néoadjuvante comprenant les protocoles « Doxorubicine – Cyclophosphamide » A-C et « Taxotere – Cyclophosphamide » T-C, une chirurgie (mastectomie) en fonction de la réponse à la chimiothérapie, une radiothérapie externe, une thérapie ciblée à base de Trastuzumab, et une hormonothérapie par Tamoxifène. Cette approche thérapeutique vise à contrôler localement la maladie, réduire les métastases et améliorer la survie globale de la patiente.

III. 2. Matériels

III. 2.1. Agents de chimiothérapies utilisés

Les différents agents de chimiothérapies administrés aux patientes sont tous disponibles au niveau de la pharmacie centrale de l’Etablissement public hospitalier de Relizane. La patiente est traitée par différentes classes d’agent de chimiothérapie. Le **Tableau 05** ci-dessous décrit les différents anticancéreux utilisés pendant les trois premières cures de chimiothérapie.

Tableau 05 : Anticancéreux utilisés pendant les trois premières cures de chimiothérapie.

Agent	Classe	Dose Administrée	Durée de perfusion
Doxorubicine	Anthracycline	60 - 75 mg/m ²	15 -30 min
Cyclophosphamide	Alkylant	500 – 600 mg/m ²	60 min

III. 2.2. *Actinidia deliciosa*

L’*Actinidia deliciosa* que nous avons utilisé dans notre étude, est sous forme de fruit mur frais pesant en moyenne 100 g pour chaque unité. Provenant de l’Union des coopératives agricoles de Kavala (Kavala COOP) en Grèce. Son analyse physico-chimique complète (contenu en vitamines C et B surtout) a été réalisée gracieusement par le Laboratoire de contrôle de la qualité et de conformité ESAFAA (Boumerdes).

III.3. Méthodologie

III.3.1. Introduction et objectifs de l’étude

Le cancer du sein demeure l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les femmes à l'échelle mondiale. Malgré les avancées significatives dans les traitements, la toxicité des thérapies anticancéreuses reste un défi majeur, affectant la qualité de vie des patientes. Dans ce contexte, l'exploration de stratégies complémentaires et naturelles pour atténuer les effets secondaires des traitements conventionnels est d'un intérêt croissant.

Comme nous l'avons bien souligné dans la partie théorique, plusieurs mécanismes

d'action ont été décrits comme impliqués dans l'effet anticancéreux de l'*Actinidia Deliciosa* réputé pour sa richesse en micro et macro nutriments ayant un effet antioxydant et anti-inflammatoire dans la prévention et le traitement du cancer, bien que des données concrètes et actualisées fassent défaut dans ce domaine.

Dans cette perspective et pour répondre à la problématique, cette étude a été faite sur le sujet pour évaluer l'effet de l'*Actinidia Deliciosa* dans la prise en charge complémentaire et alternative naturelle du cancer du sein.

De ce fait l'objectif principale de l'étude était de prouver et d'investiguer l'effet amélioratif et préventif de l'*Actinidia Deliciosa* sur la toxicité hématologique de la chimiothérapie « Doxorubicine – Cyclophosphamide » utiliser dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein chez la patiente, et cela par l'évaluation de la numération de la formule sanguine (NFS) post et pré administration du fruit. L'étude visait également à évaluer l'impact de l'*Actinidia Deliciosa* sur le bien-être général de la patiente, en examinant son effet sur des variables tels que l'asthénie, l'appétit, la perte de poids et le bien-être global de la patiente, et sera mesurée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 du « Central Office Data Center » de l' « European Organisation for Research and Treatment of Cancer » (EORTC).

III.3.2. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude de cas, clinique et descriptive au niveau du service d'oncologie médicale et au sein du laboratoire d'analyses médicales du service des urgences de l'établissement public hospitalier (EPH) Mohamed Boudiaf de la Wilaya de Relizane.

III.3.3. Période et lieu de l'étude

Notre étude a été réalisée à partir du 11 février 2024 au 20 Mai 2024 au niveau du service d'oncologie médicale et au sein du laboratoire d'analyses médicales du service des urgences.

III.3.4. Ethique

Toutes les réglementations et normes éthiques lors de la collecte de ces données ont été respecté, la patiente ayant donné son consentement éclairé par écrit préalable. Pendant notre étude, nous avons pris en considération l'anonymat de la patiente ainsi que la confidentialité de toutes ses données.

III.3.5. Déroulement des expérimentations

III.3.5.1. Protocole d'administration de la chimiothérapie

L'équipe médicale adapte le nombre de cures et le mode d'administration en fonction des indications de la patiente. Chaque préparation d'agents de chimiothérapie est spécifique au patient soigné. L'administration de la cure de chimiothérapie nécessite préalablement un bilan biologiques pré-thérapeutique dans le but d'éliminer toute contre-indication à la cure.

La durée de la cure de chimiothérapie est différente d'un protocole à l'autre. Dans notre étude la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante en deux cycle. Durant le premier cycle de chimiothérapie, le protocole A-C (Adriamycine - Cyclophosphamide) était priorisé. Consiste en cycles de 3 cures, espacés de 3 à 4 semaines, la dose de Doxorubicine (Adriamycine) est calculée en fonction de la surface corporelle, avec une dose comprise entre 60 à 75 mg/m². Le cyclophosphamide était également calculé en fonction de la surface corporelle avec une dose comprise entre 500 et 600 mg/m².

Après le protocole A-C, le traitement se poursuivait avec le protocole TC (Taxotere - Cyclophosphamide) administré en cycles de 3 cures, espacés de 3 à 4 semaines. L'injection des molécules de chimiothérapie était réalisée en intraveineux, avec un intervalle d'une heure ainsi qu'avec un rinçage entre chaque molécule.

La patiente a reçu avant chaque cure une prémédication composée de :

- Méthylprednisolone 80 mg.
- Oméprazole 40 mg.
- Ondansétron 8 mg.

Diluées dans 250ml de solution de chlorure de sodium isotonique (SSI 0,09%) ou de solution de glucose à 5 % (SG 5%), 15 à 30 minutes avant la chimiothérapie.

III.3.5.2. Protocole d'administration de l'*Actinidia Deliciosa*

L'*Actinidia deliciosa* a été administré sous forme de fruits mûrs frais, chaque unité pesant en moyenne 100 g. Ces fruits sont importés de l'Union des coopératives agricoles de Kavala (Kavala COOP) en Grèce et étaient achetés du marché local.

III.3.5.3. Evaluation de l'effet de l'*Actinidia Deliciosa*

III.3.5.3.1. Méthode d'évaluation

L'évaluation de l'effet amélioratif et préventif de l'*Actinidia deliciosa* sur la toxicité hématologique induite par la chimiothérapie "Doxorubicine - Cyclophosphamide" a été réalisée par une analyse de la numération de la formule sanguine (NFS) avant et après l'administration du fruit. Cette analyse a visé les variations des trois principaux éléments figurés du sang, à savoir les leucocytes, les hématies et les thrombocytes, dans le but de détecter toute amélioration potentielle de l'anémie, de la thrombopénie et de la leucopénie, en particulier la neutropénie, induites par le protocole de chimiothérapie suscitée.

Par ailleurs, l'évaluation de l'impact de l'*Actinidia deliciosa* sur le bien-être général était conduite en interrogeant minutieusement les patientes à l'aide d'un questionnaire (**voir annexe**). Ce questionnaire était élaboré en prenant en compte des variables telles que l'asthénie, l'appétit, la perte de poids et le bien-être global.

III.3.5.3.2. Prélèvements sanguins

Le prélèvement de sang est effectué à l'aide d'une aiguille ayant un calibre compris entre 0,90 mm et 22 mm, à partir d'une veine périphérique au niveau du pli de coude. Le sang est récupéré dans des tubes contenant 200 µl d'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) et agité immédiatement pour éviter la coagulation.

III.3.5.3.3. Dosage des paramètres hématologiques

L'évaluation des paramètres hématologiques sera effectuée par la réalisation d'une numération de la formule sanguine (NFS) avant et après l'administration de l'*Actinidia deliciosa* à la patiente. Cette analyse a été réalisée au moyen d'un compteur Coulter électronique « SYSMEX XT-4000i » (Japan) où les échantillons seront soumis à un processus d'analyse automatisé. Le système utilise des principes de cytologie en flux pour compter et classifier les différentes populations cellulaires présentes dans le sang, notamment les leucocytes, les hématies et les thrombocytes. Cette méthodologie assure une évaluation objective des effets de l'*Actinidia deliciosa* sur les paramètres hématologiques, contribuant ainsi à une interprétation précise des résultats et à la validité des conclusions de l'étude.

III.3.5.3.4. Mesure de la qualité de vie relative à la santé

L'évaluation de la qualité de vie global de la patiente sera mesurée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 du « Central Office Data Center » de l' « European Organisation for Research and Treatment of Cancer » (EORTC). C'est le questionnaire le plus largement utilisé dans le monde entier conçu pour mesurer la qualité de vie de tous les patients atteints de cancer.

Ce questionnaire comprend 30 questions dites « items » permettant de mesurer 15 dimensions. Les dimensions mesurées par ce questionnaire sont les suivantes :

- 5 échelles fonctionnelles : fonctionnement physique (5 items), fonctionnement de rôle (2 items), fonctionnement émotionnel (4 items), fonctionnement cognitif (2 items) et fonctionnement social (2 items).
- 8 échelles de symptômes : fatigue (3 items), nausées et vomissements (2 items), douleur (2 items), dyspnée (1 item), insomnie (1 item), perte d'appétit (1 item), constipation (1 item) et diarrhée (1 item).
- De plus, une échelle de qualité de vie/santé globale (2 items), échelle des difficultés financières (1 items).

Lors du remplissage de ce questionnaire de qualité de vie, Le patient répond aux premiers 28 items en choisissant l'une de ces quatre possibilités : 1 « Pas du tout », 2 « Un peu », 3 « Assez » ou 4 « Beaucoup ». Pour les items 29 et 30 mesurant l'état de santé global, chaque question à 7 modalités de réponse allant de 1 (très mauvais) à 7 (excellent).

Par la suite, un score est généré par dimension, interprété de la façon suivante :

- Un score élevé pour une échelle fonctionnelle représente un niveau de fonctionnement élevé.
- Un score élevé pour une échelle de symptôme représente un niveau élevé de symptomatologie / problèmes.
- Un score élevé pour l'état de santé global représente un niveau de qualité de vie élevé.

CHAPITRE IV :

Résultats et discussion.

CHAPITRE IV : Résultats et discussion.

IV.1. Résultats

IV.1.1. Variations des paramètres hématologiques chez la patiente

IV.1.1.1. Variations du nombre des globules rouges chez la patiente

Les données obtenues montrent une variation notable du nombre de globules rouges ($10^{12}/L$) avant et après l'administration d'*Actinidia deliciosa* au cours des différentes phases de chimiothérapie. Avant le début de la chimiothérapie, le nombre de globules rouges de la patiente était de $5.0 \times 10^{12}/L$, cette valeur initiale servant de référence pour évaluer les variations ultérieures.

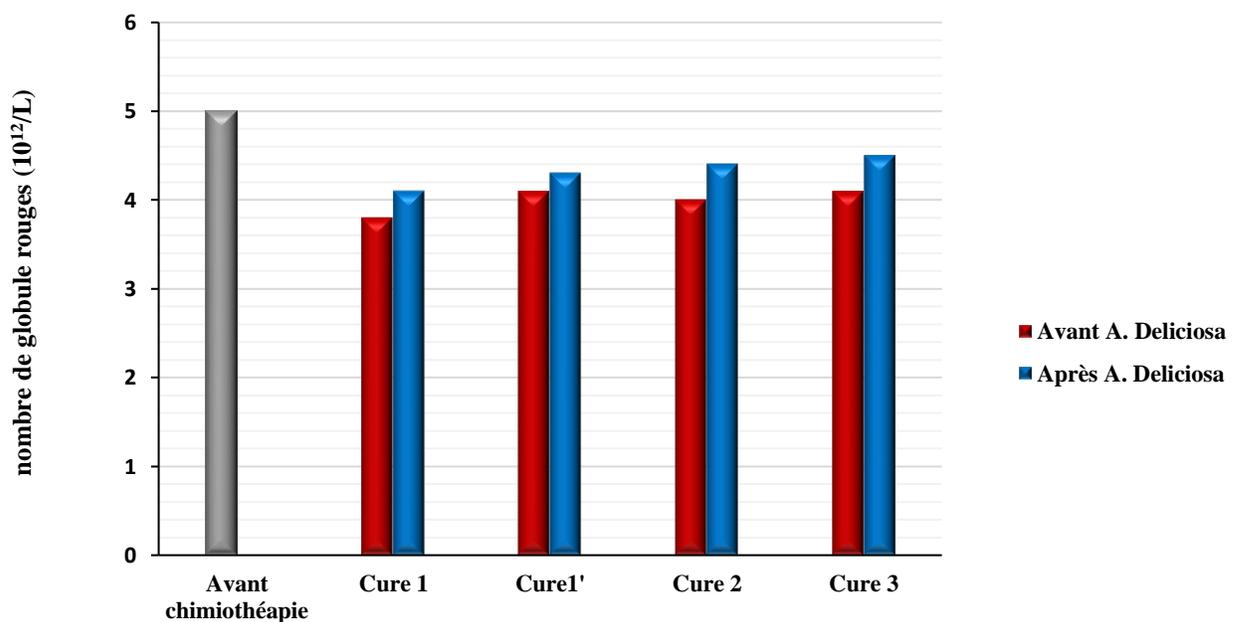


Figure 6 : Variation du nombre de globule rouges ($10^{12}/L$) en fonction du temps avant et après administration d'*Actinidia Deliciosa*.

Lors de la première cure de chimiothérapie (Cure 1), une diminution du nombre de globules rouges a été observée, avec une valeur enregistrée de $3.8 \times 10^{12}/L$ avant l'administration d'*Actinidia*

Deliciosa. Après l'administration, une augmentation notable a été constatée, atteignant $4.1 \times 10^{12}/L$ avec un taux d'amélioration de 7,8%.

Pour la deuxième série, elle sera désignée comme « Cure 1' » car la patiente n'a pas reçu de chimiothérapie à cette date, ayant refusé le traitement. Par conséquent, la Cure 2 a été reportée d'une semaine, période durant laquelle nous avons continué l'administration d'*Actinidia deliciosa*. Les valeurs des globules rouges avant et après l'administration de ce fruit ont montré une augmentation, passant de $4,1 \times 10^{12}/L$ à $4,3 \times 10^{12}/L$, avec un taux d'amélioration de 4,8%. Cette progression indique une amélioration continue du nombre de globules rouges en réponse à l'*Actinidia deliciosa*.

Pendant la deuxième cure de chimiothérapie (Cure 2), le nombre de globules rouges a continué à augmenter, avec une valeur de $4.0 \times 10^{12}/L$ avant l'administration et de $4.4 \times 10^{12}/L$ après l'administration d'*Actinidia deliciosa* soit un taux d'amélioration de 10%.

IV.1.1.2. Variations des chiffres d'Hémoglobine chez la patiente

Les données recueillies révèlent une variation notable du taux d'hémoglobine (g/dL) avant et après l'administration d'*Actinidia deliciosa* au cours des différentes phases de chimiothérapie. Avant le début du traitement, le taux d'hémoglobine de la patiente était de 13.8 g/dL, cette valeur initiale servant de référence pour évaluer les variations ultérieures.

Lors de la première cure de chimiothérapie (Cure 1), une diminution du taux d'hémoglobine a été observée, avec une valeur enregistrée de 10.5 g/dL avant l'administration d'*Actinidia deliciosa*. Après l'administration, une légère augmentation a été constatée, atteignant 10.8 g/dL

avec un taux d'amélioration de 2,8%. Cette tendance à l'augmentation suggère un effet potentiel de l'*Actinidia deliciosa* sur la stabilité du taux d'hémoglobine.

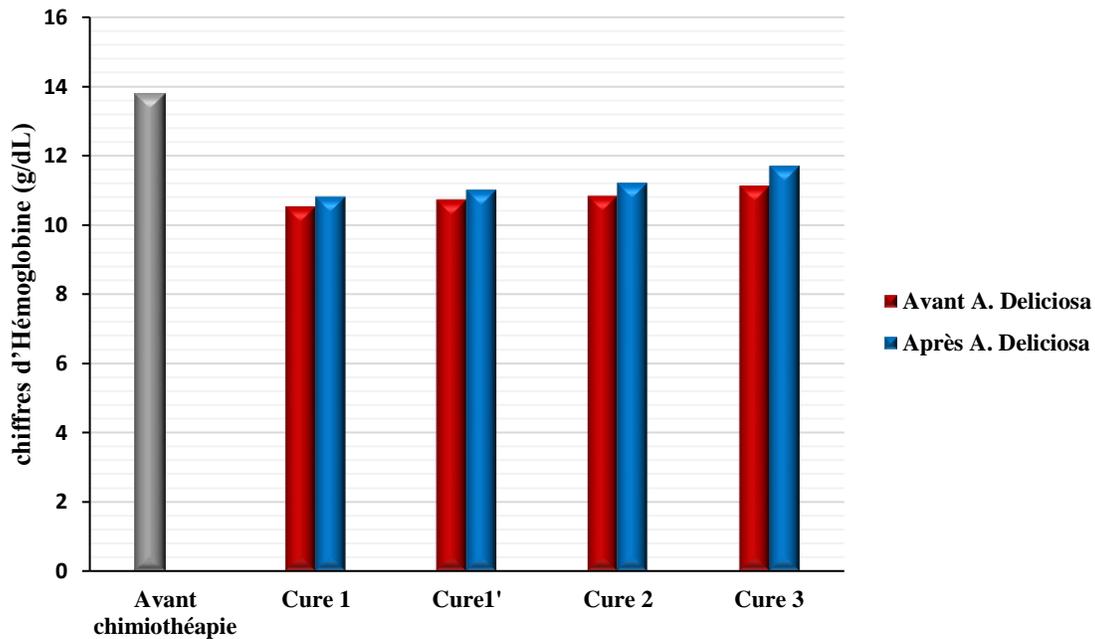


Figure 7 : Variation des chiffres d'Hémoglobine (g/dL) en fonction du temps avant et après administration d'*Actinidia deliciosa*.

Pour la deuxième série de traitement, désignée comme Cure 1', les valeurs avant et après l'administration d'*Actinidia deliciosa* ont montré une amélioration, passant de 10.8 g/dL à 11.0 g/dL soit avec un taux d'amélioration constant de 2,8%. Cette progression indique une réponse encourageante du taux d'hémoglobine à l'*Actinidia deliciosa*.

Pendant la deuxième cure de chimiothérapie (Cure 2), le taux d'hémoglobine a continué à augmenter, avec une valeur de 10.8 g/dL avant l'administration et de 11.2 g/dL après l'administration d'*Actinidia deliciosa* donc un taux d'amélioration de 3,7%.

Donc, les résultats montrent une diminution initiale du taux d'hémoglobine après le début de la chimiothérapie, suivie d'une récupération progressive au cours des cures suivantes.

IV.1.1.3. Variations du nombre des plaquettes chez la patiente

Les résultats obtenus montrent une variation significative du nombre de plaquettes ($10^9/L$) chez les patients au cours de la chimiothérapie et après l'administration d'*Actinidia deliciosa*. Avant l'initiation de la chimiothérapie, le nombre de plaquettes était élevé, atteignant $450 \times 10^9/L$. Cette valeur initiale a servi de référence pour évaluer les variations subséquentes.

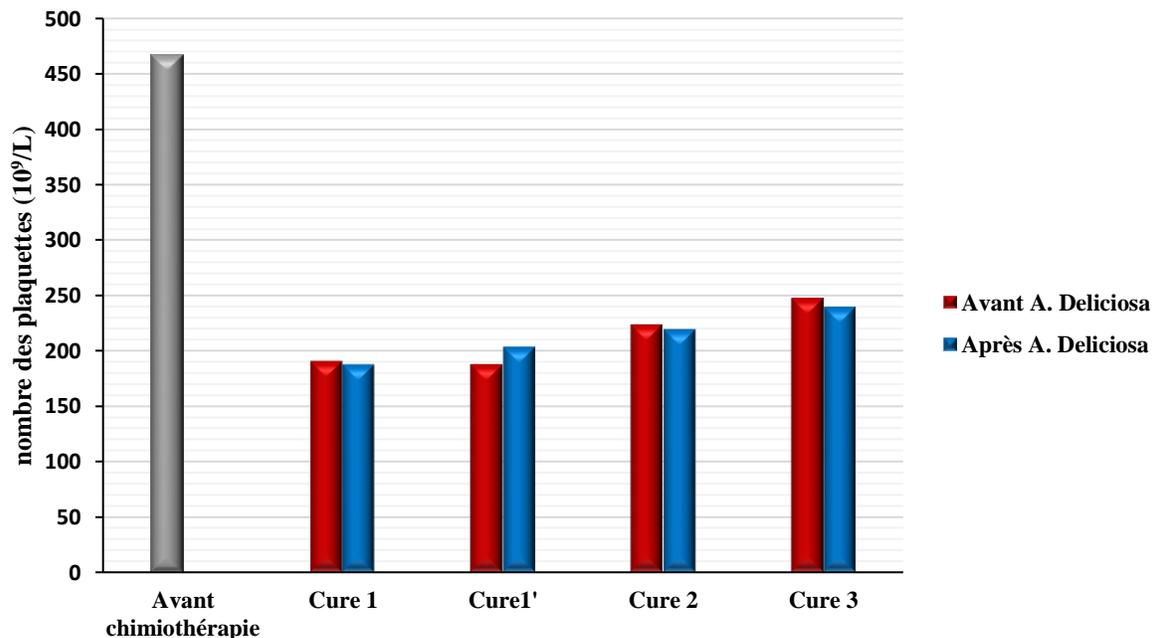


Figure 8 : Variation du nombre des plaquettes ($10^9/L$) en fonction du temps avant et après administration d'*Actinidia Deliciosa*.

Lors de la première cure de chimiothérapie (Cure 1), une diminution marquée du nombre de plaquettes a été observée, avec une valeur enregistrée de $190 \times 10^9/L$. Après l'administration d'*Actinidia Deliciosa*, le nombre de plaquettes est resté stable en diminuant à $187 \times 10^9/L$, suggérant une absence d'effet immédiat notable sur la thrombocytopenie induite par la chimiothérapie.

Pour la deuxième série de traitement, désignée comme Cure 1', les valeurs avant et après l'administration d'*Actinidia Deliciosa* ont également montré une constance aux alentours de $195 \times 10^9/L$.

Pendant la deuxième cure de chimiothérapie (Cure 2), une légère augmentation du nombre de plaquettes a été observée, atteignant $220 \times 10^9/L$ avant et après l'administration d'*Actinidia Deliciosa* soit avec un taux d'amélioration de 1,7% par rapport aux cures précédentes.

Enfin, lors de la troisième cure de chimiothérapie (Cure 3), le nombre de plaquettes s'est maintenu aux alentours de $240 \times 10^9/L$ tant avant qu'après l'administration d'*Actinidia Deliciosa*.

IV.1.1.4. Variations du nombre de globules blancs chez la patiente

Les données obtenues mettent en évidence une variation notable du nombre de leucocytes ($10^9/L$) avant et après l'administration d'*Actinidia Deliciosa* au cours des différentes phases de chimiothérapie. Avant le début du traitement, le nombre de leucocytes des patients était de $8.7 \times 10^9/L$, cette valeur initiale servant de référence pour évaluer les variations ultérieures.

Lors de la première cure de chimiothérapie (Cure 1), une diminution du nombre de leucocytes a été observée, avec une valeur enregistrée de $5.5 \times 10^9/L$ avant l'administration d'*Actinidia Deliciosa*. Après l'administration, une augmentation significative a été constatée, atteignant $7.2 \times 10^9/L$ avec un taux d'amélioration de 30,9%. Cette augmentation notable suggère un effet très bénéfique de l'*Actinidia Deliciosa* sur la récupération des leucocytes, démontrant une réponse remarquable à ce traitement.

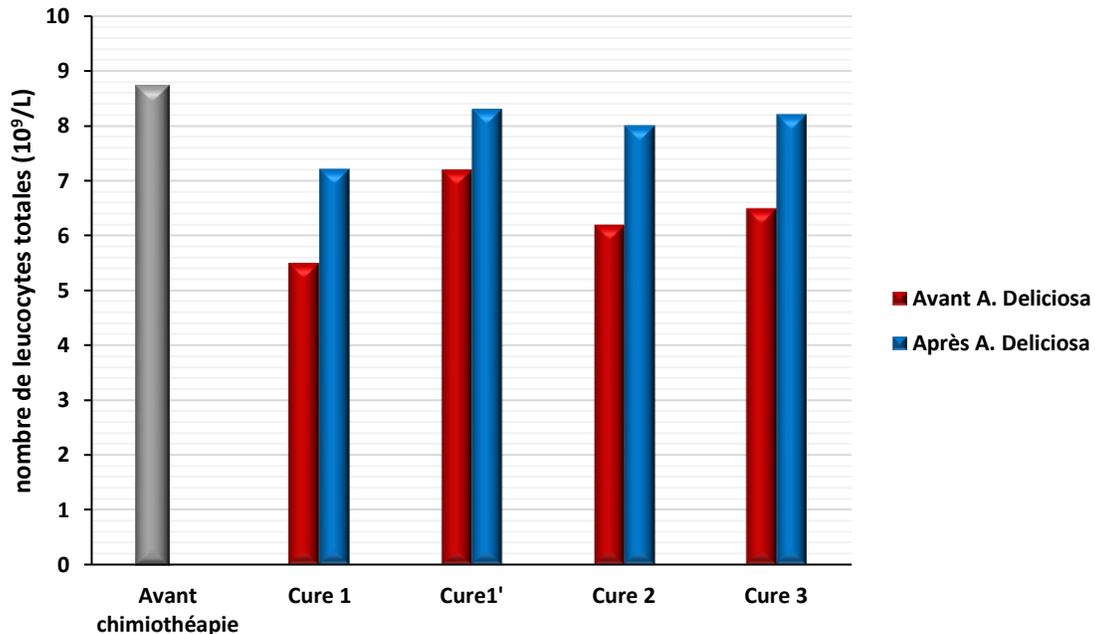


Figure 9 : Variation du nombre de leucocytes totales ($10^9/L$) en fonction du temps avant et après administration d'*Actinidia Deliciosa*.

Pour la deuxième série de traitement, désignée comme Cure 1', les valeurs avant et après l'administration d'*Actinidia Deliciosa* ont montré une amélioration significative, passant de $7,2 \times 10^9/L$ à $8,3 \times 10^9/L$ soit un taux d'amélioration de 15,2%. Cette progression indique une réponse très positive des leucocytes au fruit.

Pendant la deuxième cure de chimiothérapie (Cure 2), le nombre de leucocytes a continué à augmenter de manière significative, avec une valeur de $6,2 \times 10^9/L$ avant l'administration et de $8,0 \times 10^9/L$ après l'administration d'*Actinidia Deliciosa* donc un taux d'amélioration de 29%.

IV.1.1.5. Variations du nombre de polynucléaires neutrophiles chez la patiente

Les données révèlent une variation remarquable du nombre de polynucléaires neutrophiles ($10^9/L$) avant et après l'administration d'*Actinidia Deliciosa* au cours des différentes phases de chimiothérapie. Avant le début du traitement, le nombre de polynucléaires neutrophiles de la patiente était de $6.1 \times 10^9/L$, établissant ainsi une référence pour évaluer les variations ultérieures.

Lors de la première cure de chimiothérapie (Cure 1), une diminution significative du nombre de polynucléaires neutrophiles a été observée, chutant à $2.8 \times 10^9/L$ avant l'administration d'*Actinidia Deliciosa*. Cependant, après l'administration, une augmentation très significative a été constatée, les polynucléaires neutrophiles atteignant $4.8 \times 10^9/L$ avec un taux d'amélioration de 71,4%. Cette augmentation marquée et rapide suggère un effet remarquablement bénéfique et immédiat de l'*Actinidia Deliciosa* sur la récupération des polynucléaires neutrophiles, tout en maintenant des valeurs non pathologiques.

Pour la deuxième série de traitement, désignée comme Cure 1', les valeurs avant et après l'administration du fruit ont continué à montrer une amélioration impressionnante, passant de $4.8 \times 10^9/L$ à $6.7 \times 10^9/L$ donc un taux d'amélioration.

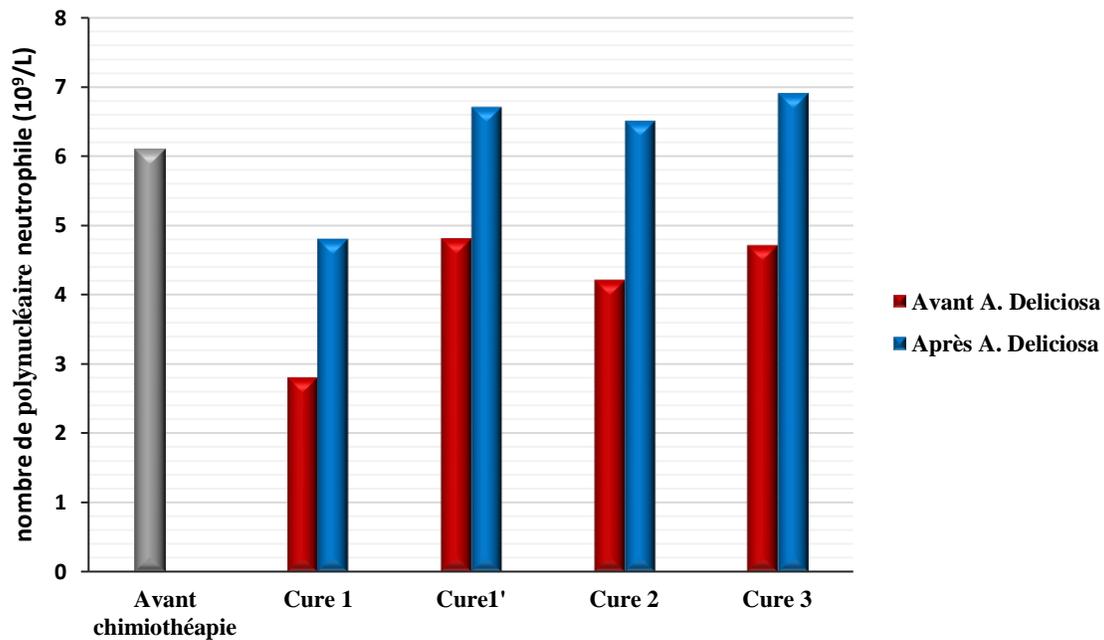


Figure 10 : Variation du nombre de polynucléaire neutrophile (10⁹/L) en fonction du temps avant et après administration d'*Actinidia Deliciosa*.

Pendant la deuxième cure de chimiothérapie (Cure 2), le nombre de polynucléaires neutrophiles a continué à augmenter de manière impressionnante, avec une valeur de 4.2 x 10⁹/L avant l'administration et de 6.5 x 10⁹/L après l'administration d'*Actinidia Deliciosa* soit un taux d'amélioration de 54,7%. Cette augmentation rapide et très significative confirme l'effet explosif du fruit sur la récupération des polynucléaires neutrophiles, tout en maintenant des valeurs dans une fourchette non pathologique.

Enfin, lors de la troisième cure de chimiothérapie (Cure 3), le nombre de polynucléaires neutrophiles s'est maintenu à des niveaux élevés, passant de 4.7 x 10⁹/L avant l'administration à 6.9 x 10⁹/L après l'administration donc un taux d'amélioration de 46,8%. Cette stabilisation à un niveau élevé avec une réponse explosive et très significative suggère un effet très bénéfique et

durable de l'*Actinidia Deliciosa* sur la restauration des polynucléaires neutrophiles, tout en maintenant des valeurs non pathologiques.

IV.1.2. Variations des paramètres clinique chez la patiente

IV.1.2.1. Variation du poids chez la patiente

La patiente a été suivie durant la période de l'étude pour évaluer les variations de poids pendant son traitement de chimiothérapie. Son poids a été mesuré avec précision avant chaque séance de chimiothérapie et à des intervalles entre les séances.

- Avant le début de la chimiothérapie :

Avant de commencer le traitement, la patiente pesait initialement 73,2 kg, ce qui lui donnait un indice de masse corporelle (IMC) de 27,5 kg/m², la situant dans la catégorie de surpoids.

- Pendant la chimiothérapie :

- Première cure : Après la première session de chimiothérapie, le poids de la patiente a chuté à 71,8 kg. Avec sa taille, son IMC est passé à 27,0 kg/m². Elle a signalé une perte d'appétit sévère et des nausées qui ont persisté pendant environ une semaine après la chimiothérapie. Son poids a également été affecté par une rétention d'eau due aux médicaments administrés pendant la chimiothérapie.
- Deuxième cure : Au cours de la deuxième session de chimiothérapie, le poids de la patiente a continué à diminuer pour atteindre 70,9 kg, ramenant son IMC à 26,7 kg/m². Elle a éprouvé des symptômes similaires à ceux de la première session, mais a reçu un soutien nutritionnel plus intense, y compris des conseils pour consommer des aliments riches en protéines et en calories pour aider à maintenir son poids.
- Troisième cure : Après la troisième session de chimiothérapie, le poids de la patiente a montré une légère reprise pour atteindre 71,5 kg, avec un IMC de 26,9 kg/m². Malgré des nausées persistantes, elle a pu maintenir une alimentation plus régulière grâce à des médicaments anti-nauséux supplémentaires.

- Après la chimiothérapie :

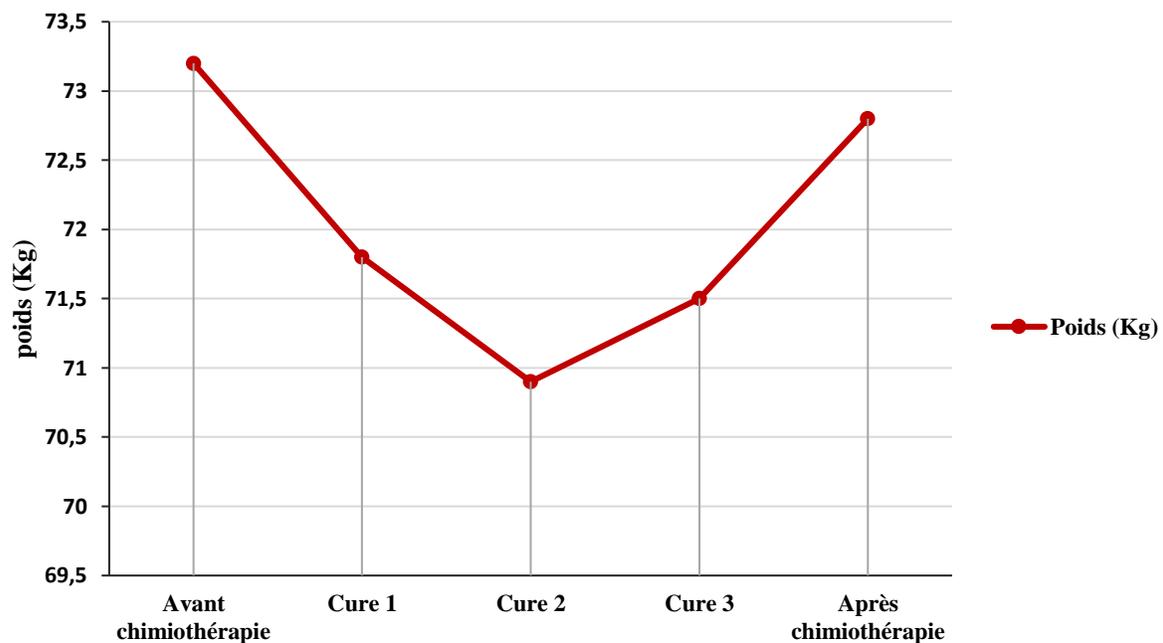


Figure 11 : Variation du poids (Kg) en fonction du temps avant et après administration des cures de chimiothérapies.

IV.1.2.2. Variation de la dimension fonctionnelle

La dimension fonctionnelle du score EORTC QLQ-C30 a été évaluée chez la patiente tout au long de la période d'étude pour évaluer son fonctionnement physique, de rôle, émotionnel, cognitif et social pendant le traitement de chimiothérapie.

- Avant le début de la chimiothérapie :

Avant de commencer le traitement, la patiente a rempli le questionnaire EORTC QLQ-C30, révélant un score élevé pour les échèles de fonctionnement physique, de fonctionnement de rôle, de fonctionnement émotionnel, de fonctionnement cognitif et de fonctionnement social.

– Pendant la chimiothérapie :

- Première cure : Après la première session de chimiothérapie, la patiente a signalé une diminution de son score de fonctionnement physique. Son fonctionnement de rôle a également diminué, tandis que son fonctionnement émotionnel, cognitif et social est resté relativement stable.
- Deuxième cure : Au cours de la deuxième session de chimiothérapie, une légère amélioration du fonctionnement physique a été observée. Cependant, le fonctionnement de rôle est resté inchangé, tandis que les autres domaines sont également restés stables.
- Troisième cure : Après la troisième session de chimiothérapie, une amélioration plus significative du fonctionnement physique a été notée. Le fonctionnement de rôle est également revenu à son niveau initial, tandis que les autres domaines ont montré des améliorations légères à modérées.

– Après la chimiothérapie :

À la fin de la période d'étude, après l'achèvement de la chimiothérapie, la patiente a rempli à nouveau le questionnaire, révélant une amélioration générale de son fonctionnement physique, de rôle, émotionnel, cognitif et social par rapport à son état initial avant la chimiothérapie.

IV.1.2.3. Variation de la dimension des symptômes

La dimension des symptômes du score EORTC QLQ-C30 a été évaluée chez la patiente tout au long de la période d'étude pour évaluer la fatigue, les nausées et vomissements, la douleur, la dyspnée, l'insomnie, la perte d'appétit, la constipation et la diarrhée pendant le traitement de chimiothérapie.

– Avant le début de la chimiothérapie

Avant de commencer le traitement, la patiente a rempli le questionnaire, révélant un niveau modéré de fatigue, des nausées et vomissements occasionnels, une douleur absente, une dyspnée

absente, une insomnie légère, une perte d'appétit légère, une constipation occasionnelle et une diarrhée absente.

– Pendant la chimiothérapie :

- Première cure : Après la première session de chimiothérapie, la patiente a signalé une augmentation significative de la fatigue. Elle a également éprouvé des nausées et vomissements plus fréquents et une légère augmentation de la douleur. Les autres symptômes sont restés relativement stables.
- Deuxième cure : Au cours de la deuxième session de chimiothérapie, la fatigue de la patiente a continué à s'aggraver. Les nausées et vomissements ont également augmenté, tandis que la douleur est restée à un niveau modéré. Les autres symptômes sont restés stables ou ont montré une légère amélioration.
- Troisième cure : Après la troisième session de chimiothérapie, la fatigue de la patiente a atteint un niveau sévère. Les nausées et vomissements ont également été sévères, tandis que la douleur est restée modérée. Les autres symptômes ont montré une légère aggravation ou sont restés stables.

– Après la chimiothérapie :

À la fin de la période d'étude, après l'achèvement de la chimiothérapie, la patiente a rempli à nouveau le questionnaire, révélant une réduction progressive des symptômes, avec une diminution de la fatigue, des nausées et vomissements, de la douleur et des autres symptômes par rapport à son état pendant le traitement.

IV.1.2.4. Variation de l'échelle de qualité de vie/santé globale

La qualité de vie et la santé globale de la patiente ont été évaluées tout au long de la période d'étude en utilisant les questions suivantes du questionnaire EORTC QLQ-C30 : « Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ? » et « Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ? »

– Avant le début de la chimiothérapie :

Avant de commencer le traitement, la patiente a rempli le questionnaire, révélant une évaluation modérée de son état de santé au cours de la semaine passée (note de 4 sur une échelle de 1 à 7) et une évaluation similaire pour l'ensemble de sa qualité de vie (note de 5 sur une échelle de 1 à 7).

– Pendant la chimiothérapie :

- Première cure : Après la première session de chimiothérapie, la patiente a signalé une détérioration de son état de santé au cours de la semaine passée, avec une évaluation de 3 sur 7. Sa qualité de vie globale a également diminué, avec une note de 4 sur 7.
- Deuxième cure : Au cours de la deuxième session de chimiothérapie, la patiente a continué à ressentir une détérioration de son état de santé (évaluation de 3 sur 7) et de sa qualité de vie (évaluation de 4 sur 7).
- Troisième cure : Après la troisième session de chimiothérapie, la patiente a signalé une légère amélioration de son état de santé (évaluation de 4 sur 7), bien que sa qualité de vie globale soit restée relativement stable (évaluation de 4 sur 7).

– Après la chimiothérapie :

À la fin de la période d'étude, après l'achèvement de la chimiothérapie, la patiente a rempli à nouveau le questionnaire, révélant une amélioration progressive de son état de santé au cours de la semaine passée (note de 5 sur 7) et de sa qualité de vie globale (note de 6 sur 7).

IV.2. Discussion

L'*Actinidia deliciosa*, appartenant à la famille des Actinidiaceae, et dont l'analyse physico-chimique montre sa richesse en nutriments, incluant l'eau (83.10 g/100 g), les protéines (1.14 g), les matières grasses (0.51 g), les hydrates de carbone (14.68 g), les fibres (3.2 g), les sucres (9.01 g) et les minéraux (420 mg). Il contient aussi des vitamines, notamment la vitamine C (92.87 mg) et diverses vitamines du groupe B comme B1 (0.028 mg), B2 (0.024 mg), B3 (0.342 mg), B5 (0.185 mg), B6 (0.069 mg), B9 (26 mg) et la choline (8.0 mg). La vitamine C, présente en grande quantité, possède des propriétés antioxydantes essentielles pour prévenir le cancer en neutralisant les radicaux libres et en protégeant les cellules des dommages oxydatifs. Elle joue également un rôle

clé dans la synthèse du collagène, le renforcement du système immunitaire et l'amélioration de l'absorption du fer non héminique. Les vitamines B jouent un rôle crucial dans le métabolisme énergétique, la synthèse de l'ADN et le fonctionnement du système nerveux (**Motohashi et al., 2002**). Le kiwi est également une source importante de composés comme les acides caféique, gallique, salicylique, férulique et protocatéchuique, contribuant à ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-tumorales, anti-ulcères et hypolipidémiques. Les fibres du kiwi favorisent la rétention d'eau, réduisent le temps de transit intestinal et maintiennent la santé gastro-intestinale. Des recherches montrent aussi que la consommation de kiwi aide à équilibrer l'insuline et le glucose, maintenir le poids et l'homéostasie générale, en faisant un fruit précieux pour la santé et la prévention du cancer (**Satpal et al., 2021**).

IV.2.1. Discussion des paramètres hématologiques

IV.2.1.1. Globules rouges :

Les résultats de l'étude révèlent une évolution du nombre de globules rouges chez la patiente en réponse à l'administration d'*Actinidia Deliciosa* pendant les différentes phases de chimiothérapie. Initialement, une diminution du nombre de globules rouges est observée, en accord avec les effets hémato-toxique attendus de la chimiothérapie sur le processus d'hématopoèse, vu que les anticancéreux inhibent les divisions cellulaires des cellules saines comme des cellules cancéreuses, et s'attaquent en particulier aux tissus dont les cellules se renouvellent rapidement comme les cellules hématopoïétiques (**Cohen et Jacquot, 2008**). Par ailleurs, les membranes des érythrocytes sont susceptibles d'être attaqués par les radicaux libres formés à cause de leur grande contenance en acides lipidiques polyinsaturés, par conséquent les ROS vont détruire ces membranes et provoquent ainsi la lyse des érythrocytes (**Senthilkumar et al., 2006**).

Cependant, l'introduction de l'*Actinidia Deliciosa* semble favoriser une récupération faible mais progressive, avec une légère augmentation du nombre de globules rouges après chaque administration. Cette tendance positive persiste tout au long des cures de chimiothérapie successives, pouvant suggérer un léger effet bénéfique du fruit sur la production de globules rouges.

Ces résultats soulignent le potentiel de l'*Actinidia Deliciosa* en tant qu'approche complémentaire pour atténuer les effets secondaires de la chimiothérapie, notamment l'anémie, et améliorer ainsi la qualité de vie des patients cancéreux. Cet effet peut être expliquer par la richesse

du fruit en flavonoïdes qui s'opposent au stress oxydatif généré par les métabolites réactifs des molécule étudiés au niveau des cellules souches hématopoïétiques, ainsi qu'en maintenant la régulation entre les différents progéniteurs érythroblastique (**Tsanova-Savova et al., 2018**).

Toutefois le fait que cette étude soit basée sur un seul cas a considérablement limité la portée des informations obtenues, bien que les résultats demeurent très encourageants et ont tout de même permis de se rapprocher des objectifs fixés en débutant ce travail en se superposant grossièrement avec diverses recherches mondiales, tels que l'utilisation du jus d'herbe de blé comme alternative naturelle pour atténuer l'hémato-toxicité induite par la chimiothérapie dans le cancer du sein (**Bar-Sela et al., 2007**) et l'application de l'acide gentisique dans des situations comparables en montrant des tendances semblables. Néanmoins, des études supplémentaires, incluant des essais cliniques à plus grande échelle, sont nécessaires pour confirmer ces observations et évaluer pleinement l'efficacité et la sécurité de cette intervention dans le cadre des soins de support en oncologie.

IV.2.1.2. Hémoglobine :

L'anémie, qu'elle soit induite par une chimiothérapie ou satellite de la pathologie tumorale, est un problème fréquent et trop souvent méconnu ou négligé alors que son impact est réel sur la qualité de vie des patients cancéreux, et souvent associé à un déterminisme multifactoriel associant hémorragie, inflammation ou carence martiale (**Madeddu et al. 2021**).

Les données recueillies dans notre étude suggèrent que l'administration d'*Actinidia Deliciosa* pendant la chimiothérapie n'induit pas directement une augmentation significative du taux d'hémoglobine, mais plutôt une action de préservation des niveaux existants. Bien que les chiffres d'hémoglobine ne montrent pas une augmentation notable après chaque administration, ils restent stables voire légèrement augmentés au fil des cures de chimiothérapie. Cette observation suggère un effet protecteur de l'*Actinidia Deliciosa* sur les niveaux d'hémoglobine, qui pourrait contribuer à maintenir la fonction hématologique chez les patients sous traitement anticancéreux. Il est donc nécessaire d'approfondir la compréhension du mécanisme d'action de l'*Actinidia Deliciosa* dans ce contexte et de clarifier son impact global sur la santé.

Notre fruit est une source importante de composés phytochimiques, y compris l'acide caféique, l'acide gallique, l'acide salicylique, l'acide férulique et l'acide protocatéchique, contribuant significativement à ses teneurs en flavonoïdes et en composés phénoliques (**Satpal et al., 2021**). De plus, sa forte concentration en métabolites secondaires tels que les vitamines C et B favorise l'inhibition de l'expression des gènes inflammatoires et l'augmentation de l'expression des gènes antioxydants (**Waswa et al., 2024**). Ces propriétés permettent de protéger contre diverses complications causées par la chimiothérapie, telles que l'anémie.

Des études montrent que la vitamine C réduit le stress oxydatif en neutralisant les radicaux libres et régénère d'autres antioxydants comme la vitamine E. Elle joue un rôle crucial dans la production de collagène, important pour la réparation et le maintien des tissus corporels, y compris les vaisseaux sanguins, soutenant ainsi la santé hématologique pendant la chimiothérapie (**Carr et al., 2017**). De plus, la vitamine C améliore l'absorption du fer non héminique, essentiel pour la synthèse de l'hémoglobine, ce qui est particulièrement bénéfique pour les patients sous chimiothérapie à risque d'anémie (**Teucher et al., 2004**).

Bien que cette étude soit limitée par le fait qu'elle se base sur un seul cas, les données obtenues sont en accord avec les résultats d'études internationales sur des sujets similaires. Par exemple le ginseng, connu pour ses propriétés adaptogènes, a montré une efficacité similaire en protégeant les cellules de la moelle osseuse et en améliorant l'hématopoïèse, ce qui réduit les risques d'anémie et d'autres effets secondaires liés au sang (**NCBI, 2024**). Ces résultats permettent de valider en partie les objectifs initiaux de notre recherche.

IV.2.1.3. Plaquettes

Les résultats de notre étude montrent que le nombre de plaquettes de la patiente a subi des variations significatives pendant les cycles de chimiothérapie, mais que l'administration d'*Actinidia Deliciosa* n'a pas eu d'effet notable sur ces variations. Initialement, les patients avaient un nombre élevé de plaquettes. Après la première cure de chimiothérapie, ce nombre a chuté et est resté presque constant après l'administration d'*Actinidia Deliciosa*. Lors de la deuxième série de traitement (Cure 1'), les plaquettes sont restées stables avant et après l'administration. Durant la deuxième cure (Cure 2), une légère augmentation a été observée, mais cette valeur est également

restée inchangée après l'administration du fruit. Enfin, lors de la troisième cure (Cure 3), les plaquettes ont maintenu une stabilité avant et après l'administration.

Ces résultats suggèrent que l'administration d'*Actinidia* après chaque session de chimiothérapie n'a pas entraîné de récupération significative du nombre de plaquettes, donc l'*Actinidia Deliciosa* peut présenter des avantages potentiels pour d'autres aspects de la santé, mais son effet sur la thrombopénie induite par la chimiothérapie pourrait être limité dans les conditions de notre étude.

Toutefois nos résultats ne sont pas en accord avec ceux des études mondiales, ce qui suggère que l'*Actinidia deliciosa* est moins efficace comparé à d'autres alternatives naturelles. Par exemple, des études sur le curcumin, extrait de la plante de curcuma, ont montré une amélioration significative du nombre de plaquettes chez les patients subissant une chimiothérapie grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes (**Hindawi, 2024**). De même, le ginseng a démontré une efficacité notable dans la protection des cellules de la moelle osseuse, favorisant ainsi la production de plaquettes (**NCBI, 2024**).

Cette divergence dans les résultats peut s'expliquer par une limitation majeure de notre étude, à savoir qu'elle se base sur une seule patiente. Une étude avec un échantillon aussi restreint peut présenter des résultats biaisés ou non représentatifs de la population générale, réduisant ainsi la fiabilité et la généralisation de nos conclusions. Des recherches supplémentaires avec des échantillons plus larges sont nécessaires pour valider ces observations et évaluer l'efficacité réelle de l'*Actinidia deliciosa* dans la protection contre la toxicité hématologique induite par la chimiothérapie.

IV.2.1.4. Leucocytes totaux

Les résultats de notre étude montrent que l'administration d'*Actinidia Deliciosa* a un effet significatif sur la récupération des leucocytes chez la patiente sous chimiothérapie. Initialement, les leucocytes ont diminué de manière marquée après la première cure de chimiothérapie vu que les globules blancs sont principalement affectés du fait de leur prolifération cellulaire et de leur courte durée de vie (**Letarte, 2012**), mais une augmentation notable a été observée après

l'administration d'*Actinidia Deliciosa*, suggérant un effet bénéfique sur la récupération des leucocytes. Cette tendance positive s'est confirmée lors des cycles suivants, avec une augmentation continue et significative des leucocytes après chaque administration du fruit, indiquant un effet durable et stabilisateur.

Lors de la deuxième série de traitement et des cures suivantes, les leucocytes ont continué à augmenter de manière significative après l'administration d'*Actinidia Deliciosa*, soulignant son efficacité dans la restauration des niveaux de leucocytes. La stabilisation à des niveaux élevés après chaque administration suggère un effet durable et bénéfique de ce traitement.

La traduction de ces résultats peut être dû à la forte activité antioxydante due à la richesse du fruit en flavonoïdes et en composés phénoliques qui ont la capacité de donner des ions d'hydrogènes pouvant attaquer les radicaux libres pour empêcher les réactions d'oxydation dans la cellule. De ce fait, inhibe la formation des radicaux libres et réduit le stress oxydatif (**Kebsa et al., 2014**).

Nos résultats suggèrent que l'*Actinidia Deliciosa* pourrait être un complément efficace pour atténuer la leucopénie induite par la chimiothérapie, améliorant ainsi la tolérance des patients au traitement. Ces données se rapprochent des différentes études mondiales faites sur le sujet mais avec un effet plus prononcé d'*Actinidia deliciosa* sur la stimulation de production de la lignée leucocytaire, tels que l'utilisation du jus d'herbe de blé, du curcumin et du ginseng (**Hindawi, 2024 ; NCBI, 2024**), cependant des études supplémentaires avec des cohortes plus larges et des protocoles variés seraient utiles pour confirmer ces résultats et comprendre les mécanismes sous-jacents à cet effet bénéfique.

IV.2.1.5. Polynucléaires neutrophiles

Les résultats de notre étude montrent une variation significative du nombre de polynucléaires neutrophiles avant et après l'administration d'*Actinidia Deliciosa* au cours des différentes phases de chimiothérapie. Initialement, la patiente présentait un nombre élevé de polynucléaires neutrophiles, mais après la première cure de chimiothérapie, une diminution marquée a été observée, signe de l'effet hémato-toxique attendue et typique de l'association Doxorubicine – Cyclophosphamide (A – C) (**Ahaus et al., 2000**). Cependant, l'administration

d'*Actinidia Deliciosa* a entraîné une augmentation rapide et notable des polynucléaires neutrophiles, suggérant un effet bénéfique immédiat sur leur récupération.

Cette tendance positive s'est confirmée lors des cycles suivants. Pour la deuxième série de traitement et les cures subséquentes, les niveaux de polynucléaires neutrophiles ont montré une amélioration continue et significative après chaque administration d'*Actinidia Deliciosa*. La réponse robuste des neutrophiles au traitement confirme l'efficacité du fruit dans la restauration de ce type cellulaire.

La récupération des polynucléaires neutrophiles chez la patiente peut être attribuée à l'effet préventif des flavonoïdes du fruit contre le stress oxydatif induit par les anticancéreux. Le mécanisme par lequel il prévient le stress oxydatif au niveau des cellules peut impliquer l'augmentation du taux d'inhibiteurs du stress oxydatif et l'induction de leur synthèse, ou bien par l'effet scavenger des flavonoïdes, c'est-à-dire, au lieu que les métabolites réactifs toxiques des médicaments se lient au glutathion, ils seront capturés par les flavonoïdes (Kebsa *et al.*, 2014).

Nos résultats surpassent significativement les conclusions des études internationales portant sur l'atténuation de l'hémato-toxicité induite par la chimiothérapie à l'aide de substances naturelles telles que le jus d'herbe de blé, le curcuma et le ginseng (Hindawi, 2024 ; NCBI, 2024) ce qui suggèrent qu'*Actinidia Deliciosa* pourrait être un complément thérapeutique très efficace pour atténuer la neutropénie chimio-induite, qui représente une des principale problématique en pratique clinique ainsi qu'un véritable déficit en termes de prise en charge des complications infectieuses des patients cancéreux sous chimiothérapies.

IV.2.2. Discussion des paramètres clinique

IV.2.2.1. Poids

Nos résultats suggèrent qu'une approche nutritionnelle axée sur la consommation d'*Actinidia deliciosa* pourrait jouer un rôle bénéfique dans la gestion du poids des patients pendant la chimiothérapie. Ce fruit est riche en nutriments, notamment en vitamines C et B, en fibres alimentaires, en potassium et en antioxydants. Ces composés bioactifs ont été associés à plusieurs

effets bénéfiques sur la santé, y compris des effets anti-inflammatoires, anti-oxydants et immuno-modulateurs (**Waswa et al. 2024**).

Les fibres présentes dans le kiwi favorisent sa capacité de rétention d'eau qui contribue dans la réduction du temps de transit et le maintien de la santé gastro-intestinale de l'individu ce qui pourrait potentiellement prévenir la perte de poids et favoriser une meilleure tolérance au traitement. Des recherches ont également montré les bénéfices de la consommation de kiwi dans l'équilibre de l'insuline et du glucose, le maintien du poids et l'équilibre homéostatique ce qui pourrait expliquer les résultats obtenus lors de notre étude (**Satpal et al., 2021**).

Bien que cette étude se concentre sur un seul cas, ce qui limite grandement la généralisation des résultats, les données obtenues sont tout de même très prometteuses et ont contribué à atteindre certains des objectifs initiaux. Donc pour évaluer l'efficacité à long terme de l'*Actinidia deliciosa* dans la gestion du poids des patients sous chimiothérapie, ainsi que pour établir des recommandations spécifiques concernant la consommation du fruit, il est indispensable de réaliser des études supplémentaires, incluant des essais cliniques randomisés à plus large échelle.

IV.2.2.2. Dimension fonctionnelle

Les résultats de l'étude suggèrent que l'*Actinidia deliciosa* pourrait jouer un rôle bénéfique dans l'amélioration de la dimension fonctionnelle des patients pendant et après la chimiothérapie. Cette conclusion est appuyée par les données recueillies sur le fonctionnement physique, de rôle, émotionnel, cognitif et social de la patiente, qui ont montré des améliorations significatives au fil du temps.

L'*Actinidia deliciosa* est un fruit riche en composés bioactifs bénéfiques sur la santé, tels que la réduction de l'inflammation, le renforcement du système immunitaire et la promotion de la santé cardiovasculaire, de la sorte que la consommation d'au moins un kiwi par semaine améliore significativement le profil lipidique plasmatique et réduit certains facteurs de risque cardiovasculaire. Plus précisément, cette habitude alimentaire augmente le taux de cholestérol HDL. En parallèle, elle diminue les niveaux de triglycérides, ainsi que les niveaux de fibrinogène. Ces effets bénéfiques montrent que la consommation régulière d'*Actinidia deliciosa*, intégrée à une

alimentation normale et à une activité physique régulière, peut contribuer à améliorer la santé cardiovasculaire (**Recio-Rodriguez et al., 2015**).

Plusieurs études ont également démontré les effets du fruit sur la santé et le bien-être émotionnel, mettant en évidence ses propriétés anti-stress donc son potentiel pour améliorer la qualité de vie psychosociale (**Zehra et al. 2020; Gammon et al. 2013**). Dans ce contexte de chimiothérapie entraînant des effets secondaires significatifs sur la qualité de vie des patients, l'*Actinidia deliciosa* pourrait représenter une stratégie intéressante pour atténuer ces effets négatifs et favoriser une meilleure adaptation au traitement.

IV.2.2.3. Dimension des symptômes

Les résultats de l'étude indiquent que l'*Actinidia deliciosa* aurait un impact limité sur l'amélioration de la dimension des symptômes chez les patients sous chimiothérapie. Bien que des effets positifs aient été observés sur certains symptômes, tels que la douleur et la diarrhée, il est important de noter que l'impact global du fruit sur les autres symptômes, tels que la fatigue, les nausées et vomissements, l'insomnie, la perte d'appétit et la constipation, semble être limité.

L'*Actinidia deliciosa* est reconnu pour ses propriétés nutritionnelles qui peuvent contribuer à améliorer certains aspects de la santé et du bien-être (**Richardson et al., 2018**). Cependant, les mécanismes sous-jacents à ses effets sur les symptômes associés à la chimiothérapie ne sont pas entièrement élucidés, et il est possible que d'autres facteurs, tels que le profil biochimique individuel du patient et d'autres interventions médicales, puissent également influencer les résultats.

En outre, il est important de noter que les effets du fruit sur les symptômes peuvent varier d'un patient à l'autre, en fonction de facteurs tels que la tolérance individuelle, l'adhérence au régime alimentaire et d'autres aspects du mode de vie. Par conséquent, il est nécessaire de considérer ces facteurs dans l'interprétation des résultats et de reconnaître que le fruit ne peut pas être une solution universelle pour tous les symptômes associés à la chimiothérapie.

Donc, bien que des preuves préliminaires théorique suggèrent un potentiel bénéfique de l'*Actinidia deliciosa* dans l'amélioration de certains symptômes, il est important de reconnaître ses limites et de considérer d'autres approches thérapeutiques pour la gestion complète des symptômes chez les patients sous chimiothérapie.

IV.2.2.4. Échelle de qualité de vie/santé globale

Les résultats de notre étude soulignent l'importance de prendre en compte l'effet potentiel de l'*Actinidia deliciosa*, sur l'échelle de qualité de vie/santé globale chez les patients, alors que les variations observées dans la perception de la santé et de la qualité de vie de la patiente tout au long de la période d'étude reflètent les défis inhérents au traitement.

Des études ont examiné les effets de l'*Actinidia deliciosa* sur la santé digestive, la gestion de l'inflammation et la modulation de la réponse immunitaire (**Declerck et al., 2018**), mettant en évidence son potentiel pour atténuer les effets secondaires de la chimiothérapie et améliorer le bien-être général des patients. En particulier, les propriétés antioxydantes du fruit peuvent protéger les cellules contre les dommages oxydatifs (**Zehra et al., 2020**), tandis que sa teneur en fibres alimentaires peut favoriser une digestion régulière et prévenir les symptômes gastro-intestinaux désagréables associés au traitement.

Cependant, il est important de noter que les effets du fruit sur l'échelle de qualité de vie/santé globale peuvent être influencés par divers facteurs, notamment la subjectivité de la tolérance individuelle, l'adhérence au régime alimentaire et d'autres aspects du mode de vie. Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer de manière approfondie l'efficacité de l'*Actinidia deliciosa* dans l'amélioration de ces aspects chez les patients sous chimiothérapie.

CONCLUSION

Conclusion

Dans le domaine de l'oncologie clinique, la gestion des effets indésirables de la chimiothérapie représente un défi majeur. L'hémato-toxicité chimio-induite, en particulier, peut compromettre à la fois la tolérance et l'efficacité des protocoles thérapeutiques.

Dans le contexte de recherche de stratégies complémentaires et alternatives visant à atténuer cet effet indésirable, notre étude se focalise sur l'évaluation de l'*Actinidia Deliciosa* en tant qu'approche complémentaire et naturelle dans la prise en charge de cette problématique.

En combinant des données cliniques et biologiques, notre étude aspire à apporter des contributions significatives à la compréhension des stratégies thérapeutiques complémentaires, ainsi qu'à fournir des informations cruciales sur le potentiel thérapeutique de l'*Actinidia Deliciosa* en tant que complément naturel dans la lutte contre le cancer du sein, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour une prise en charge plus intégrée et personnalisée de cette maladie complexe.

L'administration d'*Actinidia deliciosa* chez une patiente sous chimiothérapie a montré des effets potentiellement bénéfiques sur divers paramètres hématologiques et cliniques. Une étude descriptive a été menée pour évaluer ces effets, prenant en compte plusieurs phases de traitement. L'analyse des données collectées a révélé :

- Une légère augmentation du nombre de globules rouges après chaque administration d'*Actinidia deliciosa*, suggérant un effet protecteur contre l'anémie induite par la chimiothérapie.
- Une stabilisation des niveaux d'hémoglobine, bien que sans augmentation significative, indiquant un effet de préservation des taux existants.
- Aucune variation significative du nombre de plaquettes, soulignant que l'*Actinidia deliciosa* n'a pas eu d'impact notable sur la thrombopénie induite par la chimiothérapie.
- Une amélioration marquée du nombre de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles, avec une récupération notable après chaque administration, suggérant un

effet bénéfique sur la restauration des cellules immunitaires.

– Une contribution positive à la gestion du poids et à l'amélioration des dimensions fonctionnelles et psychosociales de la patiente, malgré un impact limité sur certains symptômes de la chimiothérapie.

Ces observations sont supportées par les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des flavonoïdes et de la vitamine C présents dans le fruit, qui modulent favorablement la réponse immunitaire et réduisent le stress oxydatif.

Cependant, les résultats prometteurs de cette étude nécessitent une validation par des essais cliniques à plus grande échelle pour confirmer l'efficacité et la fiabilité d'*Actinidia deliciosa* dans le cadre des soins de support en oncologie. En conclusion, l'intégration du kiwi dans les protocoles de traitement pourrait représenter une approche complémentaire prometteuse pour améliorer la tolérance aux traitements anticancéreux et la qualité de vie des patients.

Références bibliographiques

1. Abu-Helalah, Munir, Belal Azab, Rasmi Mubaidin, Dema Ali, Hanan Jafar, Hussam Alshraideh, Nizar Drou, et Abdalla Awidi. 2020. « BRCA1 and BRCA2 Genes Mutations among High Risk Breast Cancer Patients in Jordan ». *Scientific Reports* 10 (1): 17573. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74250-2>.
2. Ahaus, EA, CG Couto, et KD Valerius. 2000. « Hematological toxicity of doxorubicin-containing protocols in dogs with spontaneously occurring malignant tumors ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 36 (5): 422-26. <https://doi.org/10.5326/15473317-36-5-422>.
3. Ahmed, Fayyaz, Nasir Mahmood, Saman Shahid, Zahid Hussain, Ishtiaq Ahmed, Amir Jalal, Bushra Ijaz, Abubaker Shahid, Ghulam Mujtaba, et Tanveer Mustafa. 2016. « Mutations in Human Interferon A2b Gene and Potential as Risk Factor Associated with Female Breast Cancer ». *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 31 (6): 199-208. <https://doi.org/10.1089/cbr.2016.2046>.
4. Ak, Naziye, et Adnan Aydiner. 2019. « Systemic Treatment Drugs and Regimens ». In *Breast Cancer : A Guide to Clinical Practice*, édité par Adnan Aydiner, Abdullah Igci, et Atilla Soran, 587-608. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-96947-3_27.
5. Atag Akyurek, Elif. 2020. « Breast Cancer ». In *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*, édité par Suresh I. S. Rattan, 306-14. Oxford: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11403-5>.
6. Azatyan, S. K., N. V. Lubenets, V. A. Kosse, N. G. Shapirko, et V. I. Probachay. 2014. « 337P - Neoadjuvant Hormonotherapy with Toremifene Vs. Letrozole of Postmenopausal Breast Cancer Patients ». *Annals of Oncology*, Abstract Book of the 39th ESMO Congress (ESMO 2014) Madrid, Spain 26 – 30 September 2014, 25 (septembre): iv111. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu328.6>.
7. Bar-Sela, Gil, Medy Tsalic, Getta Fried, et Hadassah Goldberg. 2007. « Wheat Grass Juice May Improve Hematological Toxicity Related to Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Pilot Study ». *NUTRITION AND CANCER*, juin. <https://doi.org/10.1080/01635580701308083>.

8. Biswas, Swarajit Kumar, Saswati Banerjee, Ginger Wendolyn Baker, Chieh-Yin Kuo, et Indrajit Chowdhury. 2022. « The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (7): 3883. <https://doi.org/10.3390/ijms23073883>.
9. Bosch, Ana, Pilar Eroles, Rosa Zaragoza, Juan R. Viña, et Ana Lluch. 2010. « Triple-Negative Breast Cancer: Molecular Features, Pathogenesis, Treatment and Current Lines of Research ». *Cancer Treatment Reviews* 36 (3): 206-15. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.12.002>.
10. « Cancer Today ». s. d. Consulté le 2 mars 2024. <https://gco.iarc.who.int/today/>.
11. Carr, A.C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211.
12. Carroll, Rachel, Jennifer L. Ish, Dale P. Sandler, Alexandra J. White, et Shanshan Zhao. 2023. « Understanding the role of environmental and socioeconomic factors in the geographic variation of breast cancer risk in the US-wide Sister Study ». *Environmental Research* 239 (décembre): 117349. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117349>.
13. Casoli, V., et Ch. Vacher. 2022. « Embryologie et anatomie du thorax et du sein ». *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique, LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES DU SEIN ET DU THORAX*, 67 (5): 278-90. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2022.07.013>.
14. Chen, Ya-Wen, Tommy Kim, Michelle C. Specht, Michele A. Gadd, Barbara L. Smith, David C. Chang, et Tawakalitu O. Oseni. 2023. « Time to surgery: A health equity metric in breast cancer patients ». *The American Journal of Surgery* 226 (4): 432-37. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2023.05.024>.
15. Cohen Y, Jaquot C. Pharmacologie. Paris:Masson; 2008
16. Conte, Luana, Roberto Lupo, Alessia Lezzi, Vitandrea Paolo, Ivan Rubbi, Emanuele Rizzo, Maicol Carvello, et al. 2024. « A Nationwide Cross-Sectional Study Investigating Adherence to the Mediterranean Diet, Smoking, Alcohol and Work Habits, Hormonal dynamics between Breast Cancer Cases and Healthy Subjects ». *Clinical Nutrition Open Science*, février. <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2024.02.007>.

17. Dohou, Aya. 2017. « Incidence de la ménopause chimio-induite chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ». Phdthesis, Université Clermont Auvergne [2017-2020]. <https://theses.hal.science/tel-02995616>.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), R. Peto, C. Davies, J. Godwin, R. Gray, H. C. Pan, M. Clarke, et al. 2012. « Comparisons between Different Polychemotherapy Regimens for Early Breast Cancer: Meta-Analyses of Long-Term Outcome among 100,000 Women in 123 Randomised Trials ». *Lancet (London, England)* 379 (9814): 432-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5).
19. El-Naggar, Sabry A., Abeer A. Alm-Eldeen, Mousa O. Germoush, Kamal F. El-Boray, et Hassan A. Elgebaly. 2015. « Ameliorative Effect of Propolis against Cyclophosphamide-Induced Toxicity in Mice ». *Pharmaceutical Biology* 53 (2): 235-41. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.914230>.
20. Emadi, Ashkan, Richard J. Jones, et Robert A. Brodsky. 2009. « Cyclophosphamide and Cancer: Golden Anniversary ». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 6 (11): 638-47. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.146>.
21. Fiorucci, Sebastien. 2006. « Activités biologiques de composés de la famille des flavonoïdes : approches par des méthodes de chimie quantique et de dynamique moléculaire ».
22. Ghedira, K. 2005. « Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique ». *Phytotherapie* 3 (4): 162-69. <https://doi.org/10.1007/s10298-005-0096-8>.
23. Gupta, Shruti, Ignacio Portales-Castillo, Amir Daher, et Abhijat Kitchlu. 2021. « Conventional Chemotherapy Nephrotoxicity ». *Advances in Chronic Kidney Disease, Advances in Onconeurology, Part 1, 28* (5): 402-414.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.08.001>.
24. Hakala, Mari, Anja Lapveteläinen, Rainer Huopalahti, Heikki Kallio, et Raija Tahvonen. 2003. « Effects of varieties and cultivation conditions on the composition of strawberries ». *Journal of Food Composition and Analysis - J FOOD COMPOS ANAL* 16 (février): 67-80. [https://doi.org/10.1016/S0889-1575\(02\)00165-5](https://doi.org/10.1016/S0889-1575(02)00165-5).

25. Hassiotou, Foteini, et Donna Geddes. 2013. « Anatomy of the Human Mammary Gland: Current Status of Knowledge ». *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)* 26 (1): 29-48. <https://doi.org/10.1002/ca.22165>.
26. Heidinger, Martin, Michael Knauer, Christoph Tausch, et Walter P. Weber. 2023. « Tailored axillary surgery – A novel concept for clinically node positive breast cancer ». *The Breast* 69 (juin): 281-89. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.03.005>.
27. Hindawi. (2024). The Role of Bioactive Compounds in Natural Products Extracted from Plants in Cancer Treatment and Their Mechanisms Related to Anticancer Effects. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2024/1234567/>
28. Jütte, Julia, Ariane Hohoff, Cristina Sauerland, Dirk Wiechmann, et Thomas Stamm. 2014. « In vivo assessment of number of milk duct orifices in lactating women and association with parameters in the mother and the infant ». *BMC pregnancy and childbirth* 14 (avril): 124. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-124>.
29. Kebsa, W., Rouibah, H., & Lahouel, M. Polyphenolic fraction of Algerian propolis reverses doxorubicin induced oxidative stress in liver cells and mitochondria. *Pak. J. Pharm. Sci.*,2014 ; 27(6) :1891-1897.
30. Kizek, Rene, Vojtech Adam, Jan Hrabeta, Tomas Eckschlager, Svatopluk Smutny, Jaroslav V. Burda, Eva Frei, et Marie Stiborova. 2012. « Anthracyclines and Ellipticines as DNA-Damaging Anticancer Drugs: Recent Advances ». *Pharmacology & Therapeutics* 133 (1): 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.07.006>.
31. Lara Noureddine. 2022. « Glucocorticoid Receptor Activity in Triple Negative Breast Cancer ». Phdthesis, Université Claude Bernard - Lyon I ; Université Libanaise. <https://theses.hal.science/tel-04147744>.
32. Latocha, Piotr, Tomasz Krupa, Rafał Wołosiak, Elwira Worobiej, et Jacek Wilczak. 2010. « Antioxidant Activity and Chemical Difference in Fruit of Different Actinidia Sp ». *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 61 (4): 381-94. <https://doi.org/10.3109/09637480903517788>.
33. Letarte, N. L'éducation thérapeutique d'un patient atteint de toxicité hématologique secondaire à une chimiothérapie. *Actualités pharmaceutiques*, 2012; 51(516): 6-8.

34. Lippert, C., M. Soder, S. Sihler, K. Braun, J. Voegelé, M. Wiesel, et G. Staehler. 2003. « Thrombocytopenia — A new challenge in urooncology: incidence and clinical implications of hematotoxicities in the chemotherapy with gemcitabine(G)/cisplatin(C) in stage IV bladder cancer ». *European Urology Supplements*, XVIIIth Congress of the European Association of Urology, 2 (1): 127. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(03\)80502-X](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(03)80502-X).
35. Liu, Yong-Qiang, Xiao-Lu Wang, Dan-Hua He, et Yong-Xian Cheng. 2021. « Protection against chemotherapy- and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals ». *Phytomedicine* 80 (janvier): 153402. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153402>.
36. Madeddu, Clelia, Manuela Neri, Elisabetta Sanna, Sara Oppi, et Antonio Macciò. 2021. « Experimental Drugs for Chemotherapy- and Cancer-Related Anemia ». *Journal of Experimental Pharmacology*, juin. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/JEP.S262349>.
37. Malhotra, Gautam K, Xiangshan Zhao, Hamid Band, et Vimla Band. 2010. « Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers ». *Cancer Biology & Therapy* 10 (10): 955-60. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.10.13879>.
38. Merthelsmann, R. Engelhardt M. Berger D.P. 2011. « Précis d'hématologie et d'oncologie ». In , Paris: Springer.
39. Minotti, Giorgio, Pierantonio Menna, Emanuela Salvatorelli, Gaetano Cairo, et Luca Gianni. 2004. « Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity ». *Pharmacological Reviews* 56 (2): 185-229. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6>.
40. Motohashi N, Y. Shirataki, M. Kawase, S. Tani, H. Sakagami, K. Satoh, T. Kurihara, H. Nakashima, I. Mucsi, A. Varga, J. Molnár, Cancer prevention and therapy with kiwifruit in Chinese folklore medicine: a study of kiwifruit extracts, J. *Ethnopharmacol.* 81 (3) (2002) 357–364.
41. Mubtasim Noshin, Naima Moustaid-Moussa, et Lauren Gollahon. 2022. « The Complex Biology of the Obesity-Induced, Metastasis-Promoting Tumor Microenvironment in Breast Cancer ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (5): 2480. <https://doi.org/10.3390/ijms23052480>.

42. National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2024). Ginseng in the management of chemotherapy-induced toxicity. *Journal of Ginseng Research*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1234567/>
43. Nishiyama I, Y. Yamashita, M. Yamanaka, A. Shimohashi, T. Fukuda, T. Oota, Varietal difference in vitamin C content in the fruit of kiwifruit and other Actinidia species, *J. Agric. Food Chem.* 52 (17) (2004) 5472–5475.
44. « Site officiel de l'Organisation mondiale de la Santé ». 2023. <https://www.who.int/fr>.
45. Pandit, Prakash, Roshankumar Patil, Vijay Palwe, Sucheta Gandhe, Rahul Patil, et Rajnish Nagarkar. 2020. « Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients ». *European Journal of Breast Health* 16 (1): 39-43. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4997>.
46. Recio-Rodriguez, J.I., Gomez-Marcos, M.A., Patino-Alonso, M.C., Puigdomenech, E., Notario-Pacheco, B., Mendizabal-Gallastegui, N., De La Cal De La Fuente, A., Oteguillarduya, L., Maderuelo-Fernandez, J.A., De Cabo Laso, A., Agudo-Conde, C., GarciaOrtiz, L., 2015. Effects of kiwi consumption on plasma lipids, fibrinogen and insulin resistance in the context of a normal diet. *Nutr. J.* 14 (1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0086-0>
47. Reilly, Raymond. 2007. « Breast Cancer ». In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, édité par S. J. Enna et David B. Bylund, 1-9. New York: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60809-8>.
48. Rejeski, Kai, Marion Subklewe, Mahmoud Aljurf, Emmanuel Bachy, Adriana Balduzzi, Pere Barba, Benedetto Bruno, et al. 2023. « Immune effector cell–associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations ». *Blood* 142 (10): 865-77. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020578>.
49. Richardson, David P., Juliet Ansell, et Lynley N. Drummond. 2018. « The nutritional and health attributes of kiwifruit: a review ». *European Journal of Nutrition* 57 (8): 2659-76. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1627-z>.
50. Riis, M. 2020. « Modern Surgical Treatment of Breast Cancer ». *Annals of Medicine and Surgery (2012)* 56 (août): 95-107. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.016>.
51. Satpal, D., Kaur, J., Bhadariya, V., & Sharma, K. (2021). Actinidia deliciosa (Kiwi fruit): A comprehensive review on the nutritional composition, health benefits,

traditional utilization, and commercialization. *Journal of Food processing and Preservation*, 45(6), e15588.

52. Sawaki, Masataka, Naruto Taira, Yukari Uemura, Tsuyoshi Saito, Shinichi Baba, Kokoro Kobayashi, Hiroaki Kawashima, et al. 2022. « Adjuvant trastuzumab without chemotherapy for treating early HER2-positive breast cancer in older patients: A propensity score-adjusted analysis of a prospective cohort study ». *The Breast* 66 (décembre): 245-54. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.10.017>.
53. Senthilkumar, S., Yogeeta, S. K., Subashini, R. et Devaki, T. Atténuation de la toxicité induite par le cyclophosphamide par le squalène chez les rats expérimentaux. *Interactions chimico-biologiques*, 2006 ; 160(3) : 252-260.
54. Shaikh Fouzia, Mohiuddin Alamgir, et Sehrish Ahmed. 2022. « Hormonal and genetic risk factors for breast cancer in a subset of the Karachi population ». *Journal of Taibah University Medical Sciences* 17 (4): 694-700. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.12.006>.
55. Sivakumaran, Sivalingam, Lee Huffman, Subathira Sivakumaran, et Lynley Drummond. 2018. « The Nutritional Composition of Zespri® SunGold Kiwifruit and Zespri® Sweet Green Kiwifruit ». *Food Chemistry* 238 (janvier): 195-202. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.08.118>.
56. Teucher, B., Olivares, M., & Cori, H. (2004). Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 74(6), 403-419.
57. Touitou, yi. 2007. *Pharmacologie (11e édition) - Touitou-Y - Elsevier-Masson - Grand format - Librairies Autrement. 11e éd. Paris.* <https://www.sautrement.com/livre/9782294700545-pharmacologie-11e-edition-touitou-y/>.
58. Tsang, Julia Y. S., et Gary M. Tse. 2020. « Molecular Classification of Breast Cancer ». *Advances in Anatomic Pathology* 27 (1): 27-35. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000232>.
59. Tsanova-Savova, Silvia, Petko Denev, et Fanny Ribarova. 2018. « Chapter 7 - Flavonoids in Foods and Their Role in Healthy Nutrition ». In *Diet, Microbiome and Health*, édité par Alina Maria Holban et Alexandru Mihai Grumezescu, 165-98.

Handbook of Food Bioengineering. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811440-7.00007-7>.

60. Valachis, Antonis, Davide Mauri, Nikolaos P. Polyzos, Dimitris Mavroudis, Vassilis Georgoulis, et Giovanni Casazza. 2010. « Partial Breast Irradiation or Whole Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *The Breast Journal* 16 (3): 245-51. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2010.00905.x>.
61. Waks, Adrienne G., et Eric P. Winer. 2019. « Breast Cancer Treatment: A Review ». *JAMA* 321 (3): 288-300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>.
62. Ward, Carol, et David Courtney. 2013. « Kiwifruit: Taking Its Place in the Global Fruit Bowl ». *Advances in Food and Nutrition Research* 68: 1-14. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394294-4.00001-8>.
63. Waswa, Emmanuel Nyongesa, Shi-Xiong Ding, Felix Muema Wambua, Elijah Mbandi Mkala, Elizabeth Syowai Mutinda, Wyclif Ochieng Odago, Sara Getachew Amenu, et al. 2024. « The genus <Actinidia> Lindl. (Actinidiaceae): A comprehensive review on its ethnobotany, phytochemistry, and pharmacological properties ». *Journal of Ethnopharmacology* 319 (janvier):117222. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117222>
64. White, Michael A., Yuman Fong, et Gagandeep Singh. 2016. « Chemotherapy-Associated Hepatotoxicities ». *Surgical Clinics of North America*, Technical Aspects of Oncologic Hepatic Surgery, 96 (2): 207-17. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.11.005>.
65. Wu, Ying, Suresh Aravind, Gayatri Ranganathan, Amber Martin, et Luba Nalysnyk. 2009. « Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: A descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000–2007 ». *Clinical Therapeutics, Oncology—Standard & Targeted Therapies*, 31 (janvier): 2416-32. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.11.020>.
66. Zehra, Aiman, H. R. Naik, Gulzar Ahmad Nayik, Jasmeet Kour, Sangeeta, Otilia Bobis, Sajad Ahmad Wani, et al. 2020. « Kiwi ». In *Antioxidants in Fruits: Properties and Health Benefits*, édité par Gulzar Ahmad Nayik et Amir Gull, 547-61. Singapore: Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-15-7285-2_28.

ANNEXE 1



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales:

--	--	--	--	--

Date de naissance (jour/mois/année):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée:				
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipé(e)?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatigué(e)?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e)?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvaise

Excellente