

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DES SCIENCES ALIMENTAIRES

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

MAHI Samira

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES ALIMENTAIRES

Spécialité : Nutrition et Pathologie

THÈME

**Effet anti tumoral de l'extrait des noyaux
d'abricots sur des souris soumises à un
régime riche en nitrite de sodium**

Déposé le 24/ 09/2020

DEVANT LE JURY

Président	Pr. RIAZI Ali	Pr	U. Mostaganem
Encadrante	Dr. YAHLA Imène	MCB	U. Mostaganem
Examinatrice	Dr. KEDDARI Soumia	MCA	U. Mostaganem

Année universitaire 2019/2020

Dédicace

C'est avec un énorme plaisir que je dédie ce modeste travail à mes parents qui ont été d'un dévouement exemplaire et d'un réconfort inestimable.

Mes chaleureuses dédicaces aux personnes qui croient en moi et que je chéris de m'avoir soutenu durant toutes mes années d'études.

A mes chers frères et sœurs : Mourad, Salah, Faiza et souad.

A mon cher mari : Zohir.

A mes chères copines : Asma et Abir.

A mes deux grandes familles "Mahi et Elahouel"

A ma belle-famille "Mehal".

A tous mes professeurs qui m'ont formé pendant tout mon cursus.

A l'âme de ma sœur fatma, à ma tante sennia et à mon beau-frère Mohamed, Puisse dieu les avoir en sa sainte miséricorde, paix à leurs âmes volées par cette maladie.

Remerciements

En premier lieu, je remercie Mon encadrante Dr. YAHLA Imène Maître assistante classe B à l'Université Abdelhamid Ibn-Badis de Mostaganem, pour son aide, ses conseils avisés et précieux, sa patience, sa disponibilité et pour sa supervision éclairée tout au long de la rédaction du mémoire et pour le temps qu'elle m'a consacré à m'apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche.

Mon sincère remerciement à monsieur RIAZI Ali Professeur à l'Université Abdelhamid Ibn-Badis de Mostaganem pour l'honneur de présider ce mémoire, et pour sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie Docteur KEDDARI Soumia, Maître de conférence classe A à l'Université Abdelhamid Ibn-Badis de Mostaganem, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie Mlle HAMED Djahira ingénieur de laboratoire des Microorganismes Bénéfique, des Aliments Fonctionnels et de la Santé(LMBAFS), pour son aide, son encouragement et ses conseils.

Je tiens à remercier Mr.SAIMI Yahia ingénieur en biochimie à l'Hopital CHE GUEVARA(Mostaganem), de m'avoir aidé et guidé pendant la période de stage.

Je remercie Dr.BENCHAIB médecin pathologiste au niveau de l'Hopital CHE GUEVARA(Mostaganem) , de m'avoir accueillis au sein du service anatomie-pathologie.

Je voudrai remercier aussi Mr.TAHRI Mustapha ingénieur de laboratoire au service anatomie-pathologie à l'Hopital CHE GUEVARA(Mostaganem), pour ses conseils pratiques et son suivi pour la réalisation de la partie histologie.

Enfin je remercie tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail de recherche.

RESUME

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation des cellules qui deviennent anormales et se prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase).

L'objectif de ce travail est de prouver l'effet des noyaux d'abricots contre le cancer. On a provoqué le cancer par l'administration orale quotidienne du nitrite de sodium NaNO_2 pendant 5 mois, en parallèle, des traitements quotidiens à but préventif et curatif ont été faits par gavage de l'extrait des noyaux d'abricots à une concentration de 100 mg/kg sur des souris femelles (souche NMRI).

Les résultats obtenus démontrent que les traitements préventif et curatif ont réussi à faire face contre les tumeurs et même quelque paramètre hématologique avec une amélioration tissulaire dans l'étude histologique.

Mots clés : Cancer, Noyaux d'abricots, Amygdaline, nitrite de sodium, curation, prévention.

ABSTRACT

Cancer is a disease caused by the cells transformation, which become abnormal and proliferate excessively. Cancer cells tend to invade nearby tissues and break away from the tumour. They then migrate through the blood and lymphatic vessels to make another tumour (metastasis).

The aim of this work is to highlight the effect of apricot kernels against cancer. Cancer was induced by a daily oral administration of sodium nitrite (Na NO₂) for 5 months, in parallel, daily preventive and curative treatments were given by gavage of the extract of apricot kernels at a concentration of 100mg/kg in female mice (NMRI).

The obtained results demonstrate that preventive and curative treatments were successful against tumours and even some haematological parameter with tissue improvement in the histological study.

Keywords: Cancer, Apricot kernels, Amygdalin, sodium nitrite, curation, prevention.

ملخص

السرطان مرض ناجم عن تحول الخلايا التي تصبح غير طبيعية وتتكاثر بشكل مفرط. تشكل هذه الخلايا المضطربة في النهاية كتلة تسمى الورم الخبيث. تميل الخلايا السرطانية إلى غزو الأنسجة المجاورة والابتعاد عن الورم. ثم يهاجرون عبر الدم والأوعية اللمفاوية لتشكيل ورم آخر (ورم خبيث).

الهدف من هذا العمل هو اثبات تاثير نواة المشمش ضد السرطان. كان سبب السرطان هو تناول نترات الصوديوم بالتوازي مع العلاج الوقائي و العلاجي اليومي بتزقيم مستخلص حبات المشمش , عن طريق الفم لمدة 5 اشهر $NaNO_2$ بتركيز 100مغ/كغ عند فئران اناث .

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن العلاجات الوقائية والعلاجية كانت ناجحة في التعامل مع الأورام وحتى بعض المتغيرات الدموية مع تحسن الأنسجة في الدراسة النسيجية.

الكلمات المفتاحية: السرطان ، حبات المشمش ، الأميغدالين ، نترات الصوديوم ، المعالجة ، الوقاية.

La Table des matières

Remerciements	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Listes des figures	
Introduction	1
Partie I : Synthèse bibliographique	
Chapitre I : LE CANCER	
I.1. Généralité et définitions	3
I.2. Les cause du cancer	4
I.2.1. Substances chimiques	4
I.2.2. Nutrition et cancer	6
I.2.2.1. Lait et produits laitiers	6
I.2.2.2. Viandes rouges et transformées	6
I.2.2.3. Fruits et légumes.....	7
I.2.2.4. Alcool.....	9
I.2.3. Le stress	9
I.3. Le traitement	10
I.3.1. Radiothérapie	11
I.3.2. L'hormonothérapie	12
I.3.3. La chimiothérapie.....	12
I.3.3.1. La chimiothérapie primaire	13
I.3.3.2. La chimiothérapie postopératoire	13
I.3.3.3. La chimiothérapie contre les récives	14
I.3.3.4. Les effets secondaires de la chimiothérapie	14
I.3.3.4.1. Complications cardiovasculaires	14

I.3.3.4.2. Complications métaboliques.....	15
I.3.3.4.3. Complications pulmonaires	15
I.3.3.4.4. Complications néphrologiques	15
I.3.3.4.5. Complications neurologiques et otologiques.....	15
I.3.3.4.6. Complications cognitive.....	15
I.3.3.4.7. Cancers secondaires	16
I.4. L'immunothérapie	16

Chapitre II : NOYAUX D'ABRICOTS (*PRUNUS ARMENIACA*)

II.1. L'abricotier	17
II.1.1. Origine et historique de l'abricotier	17
II.1.2. Classification botanique	17
II.1.3. Noyau	18
II.1.4. L'amande	19
II.2. Composition de noyau d'abricot.....	20
II.2.1. Protéines	20
II.2.2. Glucides	20
II.2.3. Vitamines et minéraux.....	20
II.2.4. L'huile de noyaux d'abricots	20
II.2.5. L'amygdaline	21
II.3. Histoire de l'amygdaline comme traitement anticancéreux	22
II.3.1. Effet anticancéreux.....	23
II.3.2. Induire l'apoptose.....	23
II.3.3. Inhibition de la croissance des cellules tumorales	24
II.4. L'amygdaline pro-médicament anti-tumoral	26
II.5. Effets de l'amygdaline sur la santé	27

Partie II : la partie expérimentale

Chapitre III : Matériels et méthode

III. Matériels.....	28
III.1.1. Matériel végétal	28

III.1.2. Modèle animal	29
III.1.3. Produits chimiques	29
III.2 Méthodes	30
III.2.1. Préparation de l'extrait	30
III.2.2. Induction tumorale et activité anti-tumorale in vivo.....	32
III.2.3. Sacrifice des souris et dosage des marqueurs tumoraux	33
III.2.4. L'étude histologique	35
III.2.4.1. Prélèvement	35
III.2.4.2. La fixation.....	36
III.2.4.3. La description macroscopique et découpe du prélèvement	35
III.2.4.4. La circulation (Déshydratation)	37
III.2.4.5. Inclusion et l'enrobage	38
III.2.4.6. La microtomie	38
III.2.4.7. Etalement et la préparation des lames	39
III.2.4.8. La coloration	39
III.2.4.9. Le montage	41
III.2.4.10. La lecture microscopique.....	41
III.3. Test de toxicité.....	42

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1. Résultats.....	43
IV.1.1. Evolution pondérale	43
IV.1.2. La glycémie	44
IV.1.3. Le poids des organes.....	45
IV.1.4. Paramètres hématologiques et marqueurs tumoraux étudiés	45
IV.1.5. L'étude histologique	51
IV.1.5.1. Foie.....	51
IV.1.5.2. Côlon	53
IV.2. Discussion	54
V. Conclusion.....	56

VI. Références bibliographiques	57
---------------------------------------	----

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Noyau d'abricot.....	18
Figure 2 : Amande du noyau d'abricot	19
Figure 3 : Structure moléculaire de l'amygdaline	22
Figure 4 : Mécanisme anti-tumoral de l'amygdaline.....	26
Figure 5 : (A) poids du noyau d'abricot, (B) longueur, (C) largeur, (D) épaisseur	28
Figure 6 : Modèle animal.....	29
Figure 7 : Broyage des noyaux d'abricots	30
Figure 8 : Filtration du mélange acétone/poudre des noyaux d'abricots.....	31
Figure 9 : Appareillage d'extraction sous-vide.....	31
Figure 10 : Gavage des souris.....	33
Figure 11 : Le sacrifice des souris.....	34
Figure 12 : La mesure de la glycémie	34
Figure 13 : (A) La découpe du foie, (B) la découpe du côlon, (C) les fragments du côlon dans une cassette	36
Figure 14 : Automate (Leica) de la circulation (déshydratation).....	37
Figure 15 : Appareil à paraffinage (Leica EG 1150 H).....	38
Figure 16 : La microtomie	39
Figure 17 : Les bacs de la coloration HE (Hématoxyline Eosine)	40
Figure 18 : Les lames après la coloration	41
Figure 19 : La lecture des lames par un photo-microscope	42
Figure 20 : L'évolution pondérale des souris des lots expérimentaux durant 24 semaines de traitement	43

Figure 21 : La moyenne de l'évolution pondérale des souris au début et à la fin du traitement	44
Figure 22 : Les résultats de la glycémie à jeun à la fin du traitement	44
Figure 23 : Une représentation globale du poids des organes des lots expérimentaux	45
Figure 24 : étude microscopique de section de foie, du lot témoin positif. (A) Une inflammation, (B) une nécrose, (C, D) une tumeur, (E) une stéatose, (F) une infiltration. (G×100).....	51
Figure 25 : Etude microscopique de section de foie. (A) Le foie du lot 2, (B) le foie lot 3, (C) le foie du lot 5. (G×100).	52
Figure 26 : Etude microscopique de section de foie du lot 4. (A) Une stéatose + un tumeur, (B) Tumeur + inflammation, (C) une nécrose, (D) Hépatite. (G×100).	52
Figure 27 : Etude microscopique de section du côlon. (A) Tissu sain, (B). (G×100).....	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Le résultat hématologique (NUMERATION FORMULE SANGUINE), et marqueurs tumoraux du Lot 1.....	46
Tableau 2 : Le résultat hématologique (NUMERATION FORMULE SANGUINE), et marqueurs tumoraux du Lot 2.....	47
Tableau 3 : Le résultat hématologique (NUMERATION FORMULE SANGUINE), et marqueurs tumoraux du Lot 3.....	48
Tableau 4 : Le résultat hématologique (NUMERATION FORMULE SANGUINE) du Lot 4.....	49
Tableau 5 : Le résultat hématologique (NUMERATION FORMULE SANGUINE) du Lot 5.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE : antigène carcino-embryonnaire

ADN : acide désoxyribonucléique

AMG : amygdaline

ARN : acide ribonucléique

EDTA : Éthylènediaminetétraacétique

FDA : food and drug administration

Her2 : Human epidermal growth factor receptor2

kg : kilogramme

MCP : medecine complémentaire/parallèle

mg : Milligramme

ml : Millilitre

NaNo₂ : Nitrite de sodium

µl : Microlitre

INTRODUCTION
GENERALE

INTRODUCTION

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, après les maladies cardio-vasculaire. En 2012, il y a eu 14,1 million de nouveaux cas de cancer, dont plus de la moitié a eu lieu dans des pays moins économiquement, les régions développées du monde ; en 2015, il y en avait 8,8 millions des décès, dont plus des deux tiers se sont produits dans des régions moins développées économiquement (**OMS, 2018**).

L'OMS estime que d'ici 2030, il y aura de 23 à 6 millions de nouveaux cas de cancer chaque année, avec l'augmentation importante dans les régions moins développées économiquement dans le monde (**Forman et al., 2014**).

Il est bien établi que les composés naturels sont moins toxiques que les produits synthétiques (**Koparde et al., 2019**), et de ce fait, ce sont les produits à base de plantes qui font l'objet d'une attention accrue (**Chen et al., 2019**). le médicament chinois à base de plantes "Taoren (Semen Persicae)" contient un composant monomère primaire, à savoir l'amygdaline (**Tanaka et al., 2014**). Dans la médecine traditionnelle chinoise, cette plante est utilisée pour traiter l'asthme, la bronchite, l'emphysème, la lèpre, le cancer colorectal, la leucodermie, la coagulation, anti-inflammatoire, comme analgésique, néoplasique, désaltérant, antipyrétique, antitussif ainsi que pour améliorer les effets des perturbations microcirculatoires (**Zhang et al., 2018**).

L'amygdaline est un glycoside cyanogène, abondamment présent dans les grains des différentes espèces de la famille des Rosacées telles que les graines d'abricot, de pomme, d'amande, de pêche, de cerise, de prune, de céréales, les millets, les germes et les noix (**Bolarinwa et al., 2017**).

Laetrile, qui est une forme semi-conservatrice de l'amygdaline, était utilisé comme agent anticancéreux dans les années 1970 (**Integrative, 2017**).

Cependant, à la fin des années 1970 et au début des années 1980, après un examen clinique, le Laetrile a été rejeté par la FDA pour le traitement du cancer en raison de la rareté des données cliniques sur son efficacité et sa toxicité (**Moertel et al., 1982**). Cependant, il a été utilisé dans de nombreuses régions du monde, même refus de la FDA (**Song & Xu, 2014**). En 1987, les États-Unis ont interdit l'importation de l'amygdaline (Laetrile) dans le pays, par la suite son utilisation a également été interdite en Europe (**Curran, 1980**), mais ses effets analgésiques,

anticoagulants, antinéoplasiques, anti-inflammatoires ainsi que les perturbations microcirculatoires ont été signalés. De nombreuses allégations sur la toxicité et les effets bénéfiques de l'amygdaline ont été formulées, y compris pour le traitement du cancer, mais ces allégations ne sont pas substantielles prendre la décision en raison du nombre limité de données disponible (**Saleem et al., 2018**).

La présente étude est pour objectif de tenter d'évaluer le traitement préventif et curatif des noyaux d'abricots in vivo.

Ce manuscrit est composé de deux parties, une partie bibliographique contenant deux chapitres. Le premier chapitre aborde la maladie (le cancer) et le deuxième chapitre s'intéresse au traitement utilisé.

La partie expérimentale est divisée en deux chapitres, le premier présente le matériel et méthode utilisées dans ce travail, et la seconde est consacrée pour la discussion des résultats obtenus, et enfin une conclusion générale qui résumera l'ensemble de ces résultats.

SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

LE CANCER

CHAPITRE I : LE CANCER

I.1. Généralités et définitions

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases.

De nombreux cancers peuvent être prévenus en évitant les principaux facteurs de risque, comme le tabagisme. Un nombre significatif de cancers peuvent être soignés par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie surtout s'ils sont détectés suffisamment tôt (**OMS, 2020**).

Le cancer fait référence à un groupe de maladies hétérogènes ayant une pathologie sous-jacente commune caractérisé par une croissance et une division cellulaires incontrôlées.

Le cancer commence comme cultures locales ou lésions pré-malignes. Dans un certain nombre de types de cancers, nous pouvons voir ces cultures sous forme de polypes colons, de dysplasie cervicale, d'agrandissement des taupes et de carcinome cancéreux in situ, entre autres. Nombre de ces lésions précoces ne progresseront pas, ne pourront pas régresser ou disparaître spontanément.

Les lésions du cancer du côlon sont parmi les meilleures études de ces cultures. Presque tous les polypes colons ont été observés pour inactiver les mutations dans le gène anti tumeur de L'APC (**Kinzler et Vogelstein, 1996**).

Une transition très critique dans l'évolution ou la progression de la lésion pré-maligne en une tumeur maligne locale.

Cette étape a impliqué l'accumulation d'insultes génétiques encore plus. Peu de lésions malignes locales peuvent être éliminées par l'organisme.

La transition finale est vers une tumeur invasive et/ou métastatique qui est capable d'envahir les tissus adjacents ou de se propager à travers le corps.

La grande majorité de la morbidité et de la mortalité par cancer est due aux cancers de ce troisième stade métastatique.

Les malignités se développent en plusieurs phases.

Les agents cancérogènes peuvent endommager le matériel génétique (proto oncogène, gènes suppresseurs de tumeurs, gènes de réparation de l'ADN, gènes d'apoptose etc.) Changent. Si ces dommages ne sont pas réparés mais fixés pendant la division cellulaire. Les promoteurs favorisent la dédifférenciation et la prolifération cellulaire (promotion). Une détérioration supplémentaire du matériel génétique (progression) conduit à une transformation maligne, qui se manifeste cliniquement par un cancer manifesté. Cette évolution peut durer des décennies. Les facteurs environnementaux disposent ainsi de suffisamment de temps pour influencer le développement du cancer à tous les stades. **(Wcrf et Irc, 1997)**

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde à l'origine de 8,8 millions de décès en 2015. **(OMS, 2020).**

I.2. Les cause du cancer

Les études menées sur les causes et les mécanismes du cancer reconnaissent qu'il existe une interaction complexe entre de multiples facteurs de risque, qui peut contribuer en même temps ou à des stades différents sur une période plus longue **(Anand et al., 2008).**

D'un point de vue évolutif, le cancer peut être considéré comme une conservation des traits entre les espèces, qui résulte généralement d'une réaction adaptative aux changements rapides de l'environnement **(Aktipis et Nesse, 2013).**

De ce point de vue, le contexte écologique des cellules cancéreuses est parallèle à celle des organismes dans lesquels ils vivent.

Ils réagissent de la même manière :

L'émergence de nouveaux facteurs de stress ; à la disponibilité accrue des nutriments ; à l'affectation de l'énergie à la croissance au détriment de la survie (comme la reproduction au détriment de la santé) ; aux mécanismes de défense cellulaire

(par exemple l'action du système immunitaire) ; et à la co-évolution avec les pathogènes **(Aktipis et al., 2013; Lichtenstein, 2005).**

I.2.1. Substances chimiques

La recherche scientifique a permis de mieux comprendre les nombreuses façons dont les produits chimiques exogènes peuvent nuire à la santé humaine et causer le cancer. Toutefois,

une estimation précise de la proportion de l'ensemble des risques de cancer est attribuable à l'exposition aux produits chimiques reste un défi formidable.

De nombreuses variables sont à prendre en compte, notamment la durée de l'exposition, la démographie, la géographie, l'environnement et la susceptibilité individuelle. C'est pourquoi l'incidence du cancer attribuable à l'exposition aux produits chimiques toxiques a été estimée entre 1 et 19 %.(**Anand et al., 2008; Colditz and Wei, 2012; IARC, 2018; Kessler, 2014; President's Cancer Panel, 2010**).

Compte tenu de cette compréhension, il existe deux moyens fondamentaux d'augmenter le risque de cancer par tout agent, chimique ou autre Endommager l'ADN directement (**Greenfield et al., 1984 ; Moolgavkar et Knudson, 1981**) ou augmenter le nombre de réplifications des cellules souches (**Cohen, 1998a, 2010a, 1998b**)

Exemples de produits chimiques cytotoxiques : le chloroforme (**Andersen et al., 2000 ; Meek et al., 2003**) et l'arsenic inorganique (**Cohen et al., 2013**).

Comme la plupart des tissus continuent à se répliquer tout au long de la vie, des erreurs "spontanées" dans l'ADN se produiront. Si les mutations nécessaires pour Si le cancer finit par s'accumuler dans une seule cellule souche, le cancer apparaîtra.

C'est ce qui explique l'incidence de fond des tumeurs malignes dans les tissus, qui peut varier d'un tissu à l'autre en fonction du bagage génétique et des taux de prolifération normaux des cellules souches tissulaires (**Knudson, 1971; Moolgavkar and Knudson, 1981; Greenfield et al., 1984; Tomasetti and Vogelstein, 2015**).

Les arsenics inorganiques, en cas de forte exposition, sont des agents cancérogènes connus pour l'homme qui vise principalement la vessie, les poumons et la peau.

D'importantes preuves, provenant d'enquêtes in vitro et in vivo, soutiennent un protocole d'accord qui implique une cytotoxicité suivie d'une prolifération régénératrice qui, si elle se prolonge, conduit à un risque accru de cancer de l'urothélium, des bronches l'épithélium et l'épiderme. La cytotoxicité est produite par des métabolites d'arsenic trivalents réactifs qui réagissent avec les groupes sulfhydryles des protéines cellulaires critiques. Toxicité non cancéreuse associés à des expositions à des inorganic arsenic élevées se produisent probablement par le même mode d'action des arsenicaux trivalents réagissant avec les groupes sulfhydryles de protéines cellulaires critiques, auquel cas la cytotoxicité est non suivie d'une prolifération régénératrice prolongée, mais d'autres réponses toxicologiques s'ensuivent.

Le cancer induit par un mode d'action qui implique une cytotoxicité et la prolifération régénératrice est un phénomène de seuil accepté pour les produits chimiques, et les preuves disponibles le confirment le mode d'action pour les arsenics inorganiques.

Les études épidémiologiques, anciennes et plus récentes, dans les États-Unis et le monde entier, soutiennent systématiquement un seuil pour Cancers associés aux AI lors de l'exposition de l'homme à l'arsenic à des concentrations supérieures à 100 mg/L. L'exposition de l'environnement à Aux États-Unis, les AI n'atteignent généralement pas ce seuil. **(Cohen et al., 2013).**

I.2.2. Nutrition et cancer

La recherche a permis d'identifier certains aliments et modes d'alimentation qui sont associés à une réduction de risque de cancer et l'amélioration de la survie après le diagnostic du cancer. Ces recherches ont servi de base à l'élaboration de conseils diététiques émis par les organisations de lutte contre le cancer. **(Gonzales et al., 2014).**

Des études scientifiques ont clarifié de nombreux aspects de la manière dont les aliments influent sur le risque de cancer, ce qui a incité les principales organisations à émettre des recommandations pour la prévention du cancer. **(Kushi et al., 2012).**

I.2.2.1. lait et produit laitiers

Les études du WCRF/AICR établissant la présence d'un lien entre le lait et la consommation des produits laitiers au risque de cancer de la prostate. Bien que le preuve est incohérente, le WCRF/AICR conclut que les régimes à forte teneur en calcium sont une cause probable de cancer de la prostate et que des données limitées suggèrent que le lait et les produits laitiers provoquent le cancer de prostate par des actions d'apport élevé en calcium et/ou d'augmentation les niveaux de facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-I) **(Wcrf et Iarc, 2007)**

I.2.2.2. Viandes rouges et transformées

Pour la relation entre le cancer colorectal et la viande rouge, le rapport du WCRF/AICR a basé ses conclusions sur 16 cohortes et 71 études cas-témoins **(Wcrf et Iarc, 2007).**

Dans une méta-analyse des études prospectives, les résultats étaient cohérents et liés à la dose, avec chaque 120 g de viande rouge consommée quotidiennement, le risque augmente d'environ 28 % (RR = 1,28, 95 % IC, 1,18-1,39). **(Larsson et al.,2006).**

Pour la viande transformée, les résultats ont été basés sur 14 cohortes et 44 études cas témoins. D'après une méta-analyse de 5

Les résultats des études de cohorte étaient cohérents et liés à la dose, chaque 50 g consommé quotidiennement augmentant le risque de 21% (RR = 1,21, 95% CI, 1,04-1,42) (**Wcrf et Iarc, 2007**).

En mai 2011, le projet de mise à jour continue du WCRF/AICR a soutenu que les viandes transformées sont associées de manière convaincante à une augmentation de risque de cancer colorectal (**Wcrf et Iarc, 2011**).

Les mécanismes présumés par lesquels la viande rouge et la viande transformée contribuent au risque de cancer comprennent l'abondance de fer héminique (**Bastide et al., 2011**), des nitrites (**Loh et al., 2011**). La formation d'amines hétérocycliques (**Sinha et al., 2001**) et la surabondance d'acides aminés essentiels et d'autres nutriments qui promouvoir la croissance cellulaire (**Gulati et al., 2008**).

I.2.2.3. Fruits et légumes

Les fruits et légumes contiennent des fibres et des substances phytochimiques (y compris des antioxydants) dont il a été démontré qu'ils réduisent le risque de cancer. Selon le WCRF/AICR, plusieurs types de légumes et de fruits peuvent réduire le risque de cancer à plusieurs endroits, bien qu'avec de faibles associations. (**WCRF et AICR, 2007**).

L'étude EPIC a suivi 25 623 hommes et femmes dans les cohortes-pendant une période médiane de 7,9 ans, constatant statistiquement des relations inverses significatives avec le risque global de cancer (ratio du danger par quintile = 0,94, 95 % IC, 0,88-0,99) (**Benetou et al., 2008**).

Par rapport à une faible consommation. Souvent, les fruits et légumes sont étudiés par leur genre dans le règne végétal (c'est-à-dire les légumes crucifères/Brassicaceae, tels que le brocoli et le chou, ou les légumes allium, comme l'ail et les oignons) ou par des constituants individuels tels que le bêta-carotène, l'acide folique et certaines vitamines.

Une méta-analyse de 35 études a montré que des apports plus élevés en légumes crucifères sont associés à une réduction de 18 % de risque de cancer colorectal (RR = 0,82, 95 % IC, 0,75-0,90) (**Wu et al., 2013**)

D'autres recherches suggèrent que les légumes crucifères peuvent réduire le risque de nombreux cancers, dont le cancer du poumon. (**Lam et al., 2009**). et l'estomac (**Wu et al., 2013**).

Une analyse regroupée de 8 études de cohortes, y compris de nombreuses cohortes basées aux États-Unis, a permis d'observer que la teneur en caroténoïdes peut réduire le risque de cancer du sein. Les femmes qui consomment plus de caroténoïdes ont réduit de 19 % leur risque de cancer du sein (RR =0,81, IC 95%, 0,68-0,96) par rapport aux femmes qui ont consommé des montants inférieurs (**Eliassen et al., 2012**).

Pour la consommation de fruits et légumes et le risque du cancer du sein, une méta-analyse portant sur 15 études prospectives a révélé qu'une consommation plus importante de fruits et légumes combinés a conduit à une diminution du risque de cancer du sein (RR = 0,89, IC à 95 %, 0,80-0,99) (**Aune et al., 2012**).

En ce qui concerne le cancer de l'estomac, les personnes consommant de grandes quantités de produits à base de tomates ont réduit leur risque de cancer de l'estomac de 27 % par rapport à ceux qui ont le moins mangé, selon une méta-analyse de 21 études de cohorte et cas-témoins (**Yang et al., 2013**).

Le contrôle de nutriments spécifiques représente un défi dans la recherche nutritionnelle en raison du rôle synergique de l'abondance des éléments nutritifs des fruits et légumes. Par conséquent, une étude portant sur le cancer de l'estomac a révélé que les participants dont le régime alimentaire reflète des quantités de viande et de graisse (c'est-à-dire un régime alimentaire occidental avec de faibles de fruits et légumes) ont montré un risque deux fois plus élevé que ceux qui ont suivi un régime alimentaire sain/prudent rempli de fruits et légumes. (**Bertuccio et al., 2013**).

L'ail et les autres légumes allium ont également un effet significatif sur la réduction du risque de cancer gastrique (**Zhou et al., 2011**).

Plusieurs mécanismes présumés ont été suggérés pour la réduction du risque de cancer associé à la consommation de fruits et légumes.

Les antioxydants limitent les espèces réactives de l'oxygène. Certains composants des légumes peuvent avoir des propriétés antitumorales, comme les glycosylates (un précurseur des isothiocyanates) et l'indole-3-carbonol (précurseur du 3,3)

Le Groupe de travail sur les produits chimiques a mis au point un certain nombre d'autres produits (par exemple, le -diindolylméthane), dont il a été démontré qu'ils induisaient des enzymes de phase II responsables de l'élimination de l'oxygène réactif et la réparation des systèmes d'ADN . (**Jana et al., 2009 ; Lenzi et al., 2014**).

Certains composants dans le soja, le thé vert, le curcuma, les raisins, les tomates et autres les aliments végétaux ont la capacité de réguler l'apoptose, un pour la prévention du cancer (**Khan et al., 2007**).

I.2.2.4. Alcool

Le WCRF/AICR a étudié le rôle de l'alcool dans le risque du cancer. Pour les cancers de la bouche, du pharynx et du larynx, les résultats étaient basées sur 5 études de cohorte sur le total des boissons alcoolisées, 89 des études cas-témoins, et 4 études écologiques. Une quantification du degré de risque provient d'une méta-analyse de 2 études de cohorte, montrant un effet cohérent et lié à la dose, avec une boisson consommé par semaine augmentant le risque de 24 % (**WCRF et IARC, 2007**).

L'étude EPIC a abouti à des conclusions similaires qui étaient cohérentes et liées à la dose. Tous les 10 g d'alcool consommé par jour augmente le risque de carcinome épidermoïde de l'appareil aérodigestif supérieur d'environ 10 à 15 %, respectivement (**Weikert et al., 2009**).

Un verre standard contient 13,7 g d'alcool. Les femmes sont plus exposées que les hommes. (**Gonzales et al., 2014**) .

I.2.3. Le stress

Les études psycho-neuro-immunologiques et neurobiologiques qui étudient l'effet du stress sur le cancer ont utilisé plusieurs approches. L'une d'entre elles représente l'exposition des animaux de laboratoire à des facteurs de stress. Cette approche permet d'étudier l'effet complexe du stress sur un organisme. Une autre approche représente les études cliniques rétrospectives l'étude de l'effet des facteurs de stress sur l'incidence du cancer chez l'homme. Dans études mécanistiques, l'administration de composés affectant la signalisation liée au stress (par exemple, agoniste ou antagoniste des récepteurs adrénérgiques) ou l'élimination des structures participant à la réponse au stress neuroendocrinien (par exemple, sympathectomie, surrénalectomie) sont utilisées. Les données obtenues ont montré que le stress peut affecter au moins 7 des 10 caractéristiques du cancer défini par **Hanahan et Weinberg, (2011)**.

Ces marques comprennent instabilité et mutation du génome, ainsi que l'inflammation favorisant les tumeurs, évitement de la destruction immunitaire, signalisation proliférative soutenue, la résistance à la mort cellulaire, l'induction de l'angiogenèse et l'activation de l'invasion et les métastases.

I.3. Le traitement

Traiter un cancer consiste à éliminer la tumeur et à supprimer les cellules cancéreuses.

Les traitements du cancer ont pour but de :

- guérir le patient ;
- réduire le risque de récurrence
- augmenter la durée de vie
- améliorer la qualité de vie. Ces objectifs varient selon le type de cancer et son stade d'évolution.

Il existe différents types de traitements qui peuvent être utilisés seuls ou associés entre eux

* La radiothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des rayons pour détruire les cellules cancéreuses.

- La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux du cancer, c'est - à-dire qu'ils agissent localement sur les cellules cancéreuses de l'organe atteint ou dans les ganglions.
- La chimiothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des médicaments contre les cellules cancéreuses (par injection dans un site implantable le plus souvent ou dans une veine).

La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie.

- L'hormonothérapie est un traitement qui empêche l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses.
- La chimiothérapie et l'hormonothérapie agissent par voie générale, c'est à-dire qu'elles agissent sur les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps.
- L'immunothérapie est un traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses. La radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont souvent utilisées en complément de la chirurgie pour améliorer les chances de guérison. On les qualifie alors de traitements adjuvants. Ils peuvent aussi être utilisés seuls. Le traitement du cancer est adapté en fonction de chaque situation : chaque cancer est particulier et nécessite une prise en charge appropriée.

Pour choisir les traitements, les médecins tiennent compte de plusieurs critères:

- Du type de cancer et de son stade d'évolution ;
- De la localisation de la tumeur;
- De l'état de santé du patient et de ses antécédents médicaux et chirurgicaux ;
- De son âge ;
- Des éventuels effets secondaires des traitements;
- De l'avis du patient et de ses préférences;
- De l'existence d'essais thérapeutiques* dont il pourrait bénéficier.

I.3.1. La radiothérapie

La principale orientation de la radiothérapie est la contention et la suppression des tumeurs malignes. La radiothérapie est également utilisée pour soigner certaines maladies non cancéreuses, bien qu'elle doive être utilisée avec précaution en raison du risque de provoquer des radiations le cancer.

L'effet destructeur des rayonnements ionisants sur l'organisme vivant est bien connu. Il convient de souligner que certaines doses de rayonnement peuvent également avoir un effet favorable mais à fortes doses, leur effet est certainement destructeur.

La capacité des rayons X à détruire les cellules vivantes est apparue clairement presque immédiatement après leur découverte. Il s'est avéré que l'effet des radiations sur les cellules en division est particulièrement évident. En 1906, les scientifiques français Jean Bergonié et Louis Tribondeau ont suggérés que les radiations étaient le remède pour éliminer les cellules tumorales, car elles se divisent fréquemment Cette idée a servi de principe de base à la radiothérapie.

En fait, les tumeurs malignes ont une radiosensibilité différente. Ainsi, les lymphomes, carcinomes épidermoïdes du larynx, le pharynx, la vessie, la peau, le col de l'utérus et le cancer du tube digestif présentent une radiosensibilité élevée. La radiosensibilité moyenne est de typique des cancers du corps utérin, du sein et des bronches. Un faible degré de radiosensibilité distingue le cancer des voies glande salivaires, rein, foie, estomac, pancréas, sarcome des os et des tissus mous, et mélanome de la peau. **(Obodovski, 2019).**

I.3.2. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie (HT) est utilisée depuis longtemps dans les maladies prostatiques puisqu'à la fin du XIX^e siècle, la castration chirurgicale avait déjà été proposée — sans succès — pour traiter les hypertrophies bénignes de la prostate. C'est en 1941 que les travaux de Huggins et Hodges, ont établi la dépendance aux androgènes de l'épithélium prostatique et l'efficacité de la castration dans le traitement du cancer de la prostate (**Huggins et Hodges, 1941**). Les œstrogènes ont été proposés en alternative à la chirurgie, mais leurs effets indésirables notamment cardiovasculaires en ont limité l'utilisation. En 1971, Schally a identifié le facteur hypothalamique GnRH ou LHRH, achevant ainsi de décrypter le fonctionnement de l'axe gonadotrope (**Tolis et al., 1982**) ; les analogues de la GnRH ont montré leur efficacité dans de premières études publiées en 1982 avant d'être mis sur le marché trois ans plus tard et de devenir le traitement médical de référence en matière de suppression androgénique. Parallèlement, les anti-androgènes non stéroïdiens (nilutamide, flutamide, bicalutamide) ou stéroïdiens (acétate de cyprotérone ou de médroxy-progestérone) ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement hormonal du cancer de la prostate ; bien qu'ils puissent être prescrits en monothérapie dans des indications précises, ils sont essentiellement utilisés dans leur forme non stéroïdienne en association avec les agonistes de la GnRH. Plus récemment, la mise au point de nouvelles molécules pourrait améliorer la prise en charge des patients, notamment grâce aux antagonistes de la GnRH (**Crawford, 2004**)

I.3.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée pour traiter des cancers depuis les années 1940. Elle s'est beaucoup développée à partir de 1970, grâce à la découverte de nouveaux médicaments.

La chimiothérapie vise à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps, soit en les détruisant directement, soit en les empêchant de se multiplier. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles que l'on n'a pas pu repérer lors des examens. Une chimiothérapie est un traitement qui utilise des produits chimiques. Ces médicaments sont extraits de végétaux ou sont produits en laboratoire par synthèse. Ils agissent contre les cellules cancéreuses, d'où leur nom de médicaments anti-tumoraux ou anticancéreux.

La chimiothérapie est utilisée dans divers scénarios cliniques pour les malignités thymiques. Tout d'abord, la chimiothérapie peut faire partie du traitement à visée curative des tumeurs localement avancées. L'objectif de la stratégie de traitement est d'atteindre une survie à long

terme sans aucun signe de récurrence. Dans ce cadre, la chimiothérapie est combinée à un traitement local.

La chimiothérapie peut également être administrée comme traitement palliatif dans le cas de tumeurs thymiques avancées ou métastatiques pour améliorer les symptômes liés à la tumeur. Malgré un espoir raisonnable pour un contrôle prolongé de la maladie, l'éradication de la tumeur n'est pas attendue. Dans ce cadre, la chimiothérapie est généralement administrée comme seule modalité de traitement.

Les taux de réponse et de survie peuvent différer de manière significative en fonction du contexte clinique dans lequel la chimiothérapie est administrée.

I.3.3.1. La chimiothérapie primaire

La chimiothérapie primaire est une chimiothérapie administrée sous forme premier traitement en cas de non métastatique localement avancé tumeur thymique (Masaoka-Koga stade III ou IVA) (Detterbeck et al., 2011).

La chimiosensibilité du thymome justifie amplement l'utilisation la chimiothérapie dans ce cadre. L'objectif principal de la chimiothérapie doit rendre possible une résection R0 ultérieure, qui est le facteur de pronostic le plus important sur la survie dans les malignités thymiques.(Kondo et al., 2003).

I.3.3.2. Chimiothérapie postopératoire

La chimiothérapie postopératoire est définie comme une chimiothérapie administrée après une intervention chirurgicale. Seules des preuves éparses existe dans la littérature concernant la chimiothérapie postopératoire dans les malignités thymiques. La justification est limitée dans les thymomes étant donné la faible incidence des récurrences systémiques après une chirurgie définitive (Kim et al., 2004 ; Shin et al., 1998).

I.3.3.3. Chimiothérapie contre les récurrences

La chimiothérapie pour les récurrences fait référence à la chimiothérapie délivrée pour une récurrence de tumeur apparaissant après un traitement antérieur à visée curative, ce qui entraîne la disparition complète de la tumeur (Girard et al., 2011).

I.3.3.4. Les effets secondaires de la chimiothérapie

Les médicaments de chimiothérapie s'attaquent non seulement aux cellules cancéreuses de la tumeur, mais également aux cellules saines qui se divisent rapidement comme les cellules du tube digestif, les cellules à l'origine des cheveux et des poils, les cellules de la reproduction et les cellules de la moelle osseuse qui fabriquent les globules du sang (globules blancs, globules rouges et les plaquettes).

Chaque médicament de chimiothérapie a une toxicité particulière et agresse donc plus tel ou tel type de cellule. C'est la raison pour laquelle une chimiothérapie entraîne parfois des effets secondaires : nausées, vomissements, inflammation de la bouche (mucite) ou aphtes, diarrhée ou constipation, perte temporaire des cheveux (alopécie), fatigue, baisse des globules blancs, des globules rouges ou des plaquettes.

I.3.3.4.1. Complications cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont l'une des toxicités les plus sévères chez les patients traités pour un cancer du testicule avec une chimiothérapie à base de cisplatine (**Fung et al., 2018 ; Chovanec et al. ; 2017**).

Ces patients présentent 2 à 3 fois plus de risque de maladies cardiovasculaires, dès la première année et plusieurs années après le traitement, en comparaison avec des patients traités par chirurgie seule, ou par rapport à la population générale (**Altena et al., 2009 ; Altena et al., 2011**).

Il s'agit de maladies coronariennes, d'infarctus de myocarde, d'insuffisances cardiaques congestives et d'accidents vasculaires cérébraux. (**Joly et al., 2019**)

I.3.3.4.2. Complications métaboliques

Après traitements, 20 à 30 % des patients développent un syndrome métabolique, qui est un ensemble de troubles tels qu'une pression artérielle élevée, une hyperglycémie, et des taux de cholestérol et de triglycérides anormaux. Ce syndrome est un facteur prédictif de maladies cardiovasculaires et de diabète. Les patients ayant eu une chimiothérapie à base de BEP ont deux fois plus de risque de développer un syndrome métabolique. (**Joly et al., 2019**)

I.3.3.4.3. Complications pulmonaires

La toxicité pulmonaire a été identifiée comme le principal effet secondaire lié au traitement à base de la bléomycine. Cette drogue peut provoquer une pneumopathie interstitielle, évoluant parfois vers une fibrose pulmonaire pendant ou peu après l'administration du traitement. **(Joly et al., 2019).**

I.3.3.4.4. Complications néphrologiques

La chimiothérapie peut induire des complications néphrologiques à long terme. Les molécules incriminées sont essentiellement le cisplatine et l'ifosfamide. Des travaux antérieurs ont montré que 20 à 30 % des patients traités pour un cancer du testicule souffraient d'une insuffisance rénale sub-clinique à long terme, avec une diminution de la fonction rénale de 14 % chez les patients traités par chimiothérapie **(Fossa et al., 2002)**

I.3.3.4.5. Complications neurologiques et otologiques

La neuropathie périphérique et l'autotoxicité restent des effets secondaires ennuyants car ils peuvent être parfois sévères et irréversibles et avoir un impact majeur sur la qualité de la vie des patients après chimiothérapie. Ces effets secondaires sont principalement induits par le cisplatine qui reste la drogue majeure incontournable dans les protocoles de chimiothérapie du cancer du testicule. Il existe un risque élevé (majoré de trois à quatre fois) de développer des paresthésies (mains et pieds) et des acouphènes pour les patients traités avec des doses élevées de platine. **(Joly et al., 2019).**

I.3.3.4.6. Complications cognitives

Les troubles des fonctions cognitives pourraient perdurer plusieurs années après traitements. **(Chovanec et al., 2018).**

Des recherches antérieures ont déterminé la fréquence des troubles cognitifs (l'attention et la mémoire de travail, la vitesse de traitement, la fluidité verbale, l'apprentissage et la mémoire et le fonctionnement exécutif) chez 72 patients en rémission d'un cancer du testicule (deux à sept ans post-traitements), 62,5 % des patients ont été classés comme ayant des troubles cognitifs, alors que la fréquence attendue dans la population générale avec des tests normés était de 25 % ($p < 0,001$) **(Amidi et al., 2015).**

I.3.3.4.7. Cancers secondaires

Certaines molécules incluses dans les protocoles de chimiothérapie du cancer du testicule peuvent induire des néoplasies secondaires. Selon les données de la littérature, le risque relatif

d'un second cancer est à peu près doublé après un traitement par chimiothérapie, et triplé après un traitement associant chimiothérapie et radiothérapie. Le risque cumulatif estimé de développer une leucémie chez les patients ayant reçu de l'étoposide à des doses totales inférieures ou égales à 2 000 ou supérieures à 2 000 mg/m² était de 0,5 % et 2 %, respectivement **(Fung et al., 2013)**.

I.4. Immunothérapie

L'immunothérapie moderne s'appuie sur des molécules dont l'objectif est d'activer l'immunité anti-tumorale : plusieurs mécanismes sont utilisés pour rétablir la capacité du système immunitaire à reconnaître une tumeur et ensuite l'éliminer. Faisant partie intégrante de l'arsenal thérapeutique des cancers du sein surexprimant « Human Epidermal Growth Factor Receptor2 » (Her2), les anticorps monoclonaux tels que le trastuzumab et le pertuzumab sont des modalités d'immunothérapie puisque ce sont des immunoglobulines transformées ciblant spécifiquement les cellules tumorales surexprimant Her2 à leur surface **(Makhoul et al., 2018)**

CHAPITRE II :
NOYAUX D'ABRICOTS
(*PRUNUS ARMENIACA* L.)

CHAPITRE II : NOYAUX D'ABRICOT

(*PRUNUS ARMENIACA* L.)

II.1.L'abricotier

II.1.1.Origine et historique de l'abricotier

En 1951, **Vavilov** a pu identifier trois grandes contrées d'origine de l'abricotier, le premier au centre de la Chine, le second en Asie centrale et le dernier en Asie Mineure. Dix ans plus tard, **Crossa-Raynaud, (1961)** classe les variétés en fonction des migrations de *Prunus armeniaca*. L'abricotier se serait vraisemblablement propagé dans trois directions. Le premier vers le Moyen-Orient (Egypte et Afrique du Nord), qui regroupe les variétés caractérisées par un port étalé, une floraison très abondante des fruits petits et précoces en général, une absence presque complète de besoins en froid et une allogamie stricte. Le second vers la Grèce, l'Europe centrale, l'Italie et la France, il rassemble des variétés caractérisées par des besoins en froid importants et une auto-incompatibilité de floraison. Les fruits sont en général tardifs, gros et colorés. Enfin, le troisième constitue le groupe qui a migrée vers l'Est, qui renferme une sous branche vers la chine du Nord, avec les variétés du groupe *Prunus sibirica* ayant un très grand besoin de froid et une bonne résistance au gel, et une deuxième sous branche plus au Sud, avec le *Prunus mume*. *Prunus armeniaca* est probablement originaire de Chine, Ou l'on trouve des forets sauvages d'abricotiers (**Bailey et Hough, 1975; Faust et al, 1998**).

Il est cultivé en Chine depuis 2000 ans (**Gautier, 1988**).

En 1846, Hardy a énuméré la présence de 23 variétés d'abricotier cultivées à la Pépinière Centrale d'Alger (**Chouaki, 2006**).

II.1.2.Classification botanique

L'abricotier commun *Prunus armeniaca vulgaris* L. Appartient à la famille des Rosacées, qui renferme plusieurs plantes à fruit comestible (**Anonyme, 1981**).

Selon **Lichou et Audubert (1989)**.

L'abricotier est classé comme suit :

Famille : Rosacées Tribu : Prunées

Ordre : Rosales Genre : Prunus (200 espèces regroupées en 5 sous-genres),).

Sous-genre : Prunophora

Section : Armeniaca (Fleurs sessiles, ovaire et fruit pubescents).

Espèce : *Prunus armeniaca* L. (**Rehder, 1949**).

II.1.3.Noyau

Chez la grande majorité des variétés, le noyau de l'abricot est libre ou faiblement adhérent et, à maturité, il est nettement séparé de la chair par un espace plus ou moins important (**Lichou, 1998**).

L'abricot est lisse et généralement ovale aigue d'un côté et obtus de l'autre, le centre du noyau est occupé par une amande (**Got, 1958**).



Figure 1 : Noyau d'abricot (original).

II.1.4.L'amande

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



Figure 2 : amande du noyau d'abricot (original).

L'abricot (*Prunus armeniaca* L.), parce qu'il est une bonne source de nutriments, est l'un des des cultures connues dans le monde entier (Baytop, 1999).

L'amande d'abricot est une source importante de protéines alimentaires ainsi que d'huile et de fibres (Femenia et al., 1995). L'amande est également signalée pour des activités antioxydantes et antimicrobiennes élevées (Yigit et al., 2009). Plus de 50 % des patients atteints de cancer en Europe ont recours à la médecine complémentaire/parallèle (MCP) à la place ou en combinaison avec une thérapie conventionnelle (Huebner et al., 2014).

II.2.Composition des noyaux d'abricot

II.2.1.Protéines

Les noyaux d'abricots contiennent une quantité substantielle de protéines alimentaires. La proportion de graines varie de 14,1 à 45,3 % (**Alpaslan et Hayta, 2006**). Une étude a montré que les protéines de noyau d'abricot contiennent 84,7 % d'albumine, 7,65 % de globuline, 1,17 % de prolamine et 3,54 % de glutelin. L'azote non protéique représente 1,17 %, et les autres protéines 1,85 % (**Abd-El-Aal et al., 1986**).

II.2.2. Glucides

La teneur en glucides de l'amande d'abricot est de 25,5 % (p/p), soit 17,3 %, selon diverses sources, et 18,1-27,9% (**Alpaslan et Hayta, 2006**).

La teneur totale en sucre a été déclarée comme étant de 4,10 et 7,76 % et la teneur en sucre inverti 5,86 % (**Pala et al., 1996**).

II.2.3. Vitamine et minéraux

Les graines contiennent de la thiamine, de la riboflavine, de la niacine, de la vitamine C, de l'α-tocophérol et du d-tocophérol (**Slover et al., 1983**).

Les fourchettes de teneur en minéraux de l'amande d'abricot (mg/100 g de matière sèche) sont les suivantes suit : Na, 35.2-36.8 ; K, 473-570 ; Ca, 1.8-2.4 ; Mg, 113-290 ; Fe, 2.14-2.82 ; et Zn 2,33-3,15 (**Alpaslan et Hayta, 2006**).

II.2.4. L'huile de noyaux d'abricots :

L'huile de noyaux est de plus en plus populaire auprès des consommateurs en raison de ses propriétés sanitaires et nutritionnelles. Les huiles des espèces de *Prunus* comportent des quantités élevées d'acide oléique monoinsaturé recommandé (60-70,9 %), une teneur modérée en acide linoléique (20-30 %) et de faibles quantités de graisses saturées tels que l'acide palmitique (4,0-4,5 %) et l'acide stéarique (1-1,24 %) ; autres acides gras mineurs.

L'huile contient de l'acide linoléique (0,08-0,13%), de l'acide arachidique (0,10-0,12%) et de l'acide eicosénoïque(0,11 %). (**Zhou et al., 2016**). De plus, l'huile de noyau d'abricot contient certaines substances biologiquement actives, tels que la β-carotène (61,05 µg/g), tocophérols (50,76 mg/100 g), composés phénoliques, campesterol (11,8 mg/100 g), stigmastérol (9,8 mg/100 g), sitostérol (177,0 mg/100 g) et la provitamine A. La composition en acides gras et les composés biologiquement actifs peuvent justifier la transformation ultérieure des graines de l'espèce *Prunus* pour la production d'huile pour l'alimentation et les applications pharmaceutiques (**Zhou et al., 2016 ; Turan et al., 2007**).

L'huile obtenue à partir des noyaux d'abricots est particulièrement riche en acides oléique, linoléique et α -, γ -et δ -tocophérols. L'alpha-tocophérol est la forme la plus abondante dans la nature avec un plus grand pouvoir de la vitamine E (**Matthaus et al., 2016**).

II.2.5.L'amygdaline

Selon la variété, les noyaux d'abricot contiennent l'amygdaline, un glycoside cyanogène.

L'amygdaline (également appelée laétrile ou vitamine B17) est communément présente dans des noyaux d'abricots, des amandes, des cerises, des pêches et des pommes.

L'AMG (D-mandelonitrile- β -D-gentiobioside) est un glycoside cyanogène présent dans diverses espèces de plantes, principalement dans les graines d'abricots et amandes amères (**Ames et al., 1981**). La quantité de glycosides cyanogènes varie en fonction des espèces végétales et des effets sur l'environnement.

L'amygdaline contient un groupe cyanure entre un glycoside et un cycle benzène qui peut être libéré après hydrolyse (**Cho et al., 2006**).

Les graines contiennent de l'AMG selon la variété : environ 20-80 μ mol/g d'AMG peuvent être trouvés dans les graines d'abricots, et sa concentration est très élevée (5,5 g/100g) dans les cultivars d'abricots amers alors qu'il n'est pas détecté dans les cultivars doux (**Femenia et al., 1995**). Cette substance naturelle est composée de deux molécules de glucose, l'une benzaldéhyde, et un acide cyanhydrique (**Chang et al., 2006**).

L'hydrolyse du cyanure peut être catalysée soit par les enzymes endogènes contenues dans les grains ou la β -glucosidase exogène libérée par les bactéries dans le tractus gastro-intestinal ou d'aliments ingérés dans l'intestin(**Cho et al., 2006**).

La teneur en cyanure d'hydrogène a été à raison de 8,9-11,7 mg/100 g pour les cultivars amers et 200 mg/100 g pour les cultivars sauvages (**Baytop, 1999**).

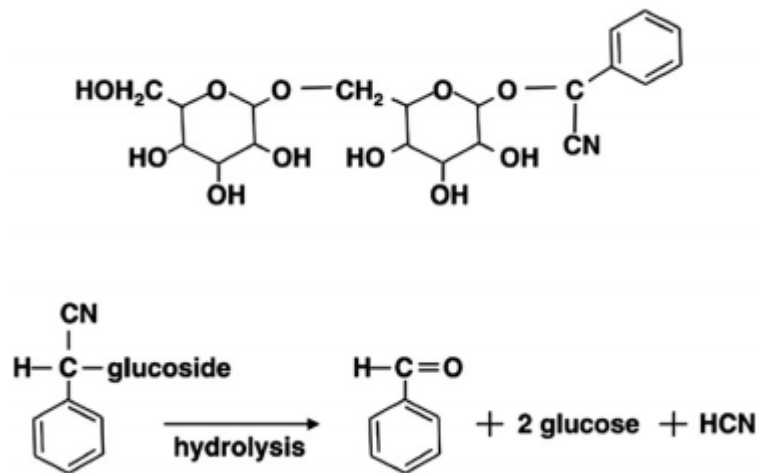


Figure 3 : Structure moléculaire et hydrolyse de l'amygdaline pour donner du cyanure. L'amygdaline contient un groupe cyanure entre un glycoside et un anneau de benzène qui peut être libéré après hydrolyse (Cho et al., 2006).

Diverses études ont fait état des propriétés bénéfiques de l'AMG et son utilisation efficace dans la prévention ou le traitement de diverses maladies, y compris les cancers, migraine, inflammation chronique, fièvre et douleur (Fukuda et al., 2003 ; Yan et al., 2006).

Cependant, l'AMG en tant qu'agent thérapeutique n'a pas encore reçu l'agrément de la FDA (Food and Drug Administration) pour son utilisation aux États-Unis en raison d'une vérification clinique insuffisante de son efficacité thérapeutique ; par conséquent, l'effet anticancéreux de l'amygdaline demeure controversé (Hwang et al., 2008).

II.3.Histoire de l'amygdaline comme traitement anticancéreux :

Dans les années 1830, l'amygdaline a été isolée pour la première fois des amandes amères par deux chimistes français, Robiquet et Boutron-Charlard (Dorr RT, 1978).

L'Institut national du cancer l'analyse de la pureté de l'amygdaline orale et injectable produite par Cyto Pharma au Mexique a montré que les deux produits ne répondaient pas aux normes américaines. Les normes relatives aux médicaments (Davignon et al., 1978 ; Song et Xu, 2014).

Ainsi, il n'a pas obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA).

Cependant, 70 000 patients américains atteints de cancer ont été signalés comme utilisant l'amygdaline comme thérapie complémentaire et alternative en 1978 et elle était devenue l'une des approches anticancéreuses les plus populaires dans les années 1970 (**Milazzo et al., 2007 ; Moss, 2005**).

L'institut national du cancer a décidé d'étudier son efficacité. Six des 22 patients ont présenté bon effet thérapeutique, mais les preuves étaient insuffisantes pour soutenir les effets anticancéreux de l'amygdaline (**Ellison et Byar, 1978**).

Une autre étude a également révélé que parmi les 178 patients cancéreux recevant de l'amygdaline et la thérapie métabolique (y compris le régime alimentaire, les enzymes et les vitamines), Des avantages substantiels ont été observés en termes de guérison, de stabilisation du cancer, d'amélioration des symptômes liés au cancer ou d'allongement de la durée de vie. (**Moertel et al., 1982**).

Certaines recherches ont affirmé que l'amygdaline pouvait être considérée comme la vitamine B17 et le laétrile déclaré sous forme semi-synthétique et injectable d'amygdaline. (**He et al., 2020**)

II.3.1.Effet anticancéreux

Des expériences considérables ont été réalisées pour vérifier son potentiel thérapeutique et son innocuité pour le traitement du cancer (**Blaheta et al., 2016**), et il a été rapporté que l'amygdaline pourrait exercer son activité anticancéreuse en induisant l'apoptose, inhibant la croissance des cellules tumorales, et en réduisant les métastases des cellules tumorales (**He et al., 2020**)

II.3.2.Induire l'apoptose

L'apoptose est un processus complexe qui implique à la fois le lymphome à cellules B 2 (Bcl-2) et les protéases de la cystéine. La Bcl-2 est une protéine antiapoptotique qui régule l'apoptose et empêche la mort des cellules. La protéine X associée à la Bcl-2 (Bax) est une protéine pro-apoptotique qui, de manière excessive s'exprime pendant l'apoptose et favorise la mort des cellules. La caspase-3 a de multiples cibles cellulaires et son activation produit les caractéristiques morphologiques de l'apoptose (**Lee et Moon, 2016 ; Zhang et al.,2019a**).

Le mécanisme principal de l'apoptose est l'activation de la caspase-3 protéase, qui peut être activée par la réplication cytosolique de la protéine Bax cytochrome C. Poly ADP ribose

polymérase, en tant qu'enzyme nucléaire impliqués dans la réparation de l'ADN, est un substrat bien connu pour la caspase-3 dans le processus apoptotique (**Lee et Moon, 2016**).

La caspase-3 activée clive le PARP, marquant le début du clivage de l'ADN (**Chang et al., 2006**). Dans les cellules cancéreuses de la prostate DU145 et LNCaP, l'amygdaline (0,1-10 mg/mL ; 0,219-21,861 mmol/L) pourrait diminuer l'ARNm de Bcl-2 et la protéine et augmenter l'expression de l'ARNm de Bax et des protéines en fonction de la concentration ; en outre, elle a également amélioré l'activité de l'enzyme caspase-3. En outre, l'amygdaline a présenté une cytotoxicité dépendante de la concentration dans le cancer de la prostate DU145 et LNCaP et a induit une apoptose morphologiquement caractéristique (**Chang et al., 2006**). Dans les lignées cellulaires du cancer du sein, les cellules Hs578T avec une dose d'amygdaline de (10-40 mg/mL ; 21,861-87,445 mmol/L), l'expression de Bcl-2a baissé significativement, l'expression de Bax régulée à la hausse et la caspase-3 et la poly ADP-ribose polymérase (**Lee et Moon, 2016**). Dans les cellules SK-BR-3 (HER2) surexprimant la lignée cellulaire du cancer du sein humain, l'amygdaline (5-20 mg/mL ; 10,931-43,723 mmol/L) pourrait induire la mort apoptotique en fonction de la concentration par l'augmentation du niveau de pro-apoptotic Protéine Bax et diminution de l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (**Moradipoodeh et al., 2019**). Dans le cancer du col de l'utérus humain (HeLa) lignées cellulaires, l'amygdaline (5-20 mg/mL ; 10,931-43,723 mmol/L) était dont il a été démontré qu'ils induisent l'apoptose en augmentant l'expression de Bax et en diminuant le niveau de Bcl-2 et de procaspase-3. Elle a également inhibé, en fonction de la concentration, le taux de survie des cellules HeLa (**Chen et al., 2013 ; Lubna et al., 2015**).

Ces résultats suggèrent que l'amygdaline induit apoptose en augmentant l'expression de Bax et en diminuant l'expression de Bcl-2 (**Moradipoodeh et al., 2019**).

II.3.3. Inhibition de la croissance des cellules tumorales

La protéine kinase B (AKT)- La cible mammalienne de la voie de la rapamycine (mTOR) est très active et joue un rôle essentiel dans le développement de maladies résistantes à la castration. Dans les lignées cellulaires PC3 et DU-145 résistantes à la castration et LNCaP sensibles à la castration (cellules tumorales de la prostate humaine), l'amygdaline (1-10 mg/mL ; 2,186-21,861 mmol/L) pourrait diminuer les cellules tumorales en fonction de la concentration, avec le plus effet prononcé à 10 mg/mL (21,861 mmol/L). Il a également un effet significatif a réduit le taux de croissance des cellules LNCaP, PC3 et DU-145, et a atténué la formation de leur colonie sans effets toxiques. En outre, une intervention de deux semaines avec l'amygdaline

s'est avérée réduire la protéines régulatrices du cycle cellulaire kinases 1 dépendantes de la cycline (cdk1), cdk2 et cdk4 et les cyclines A, B et D3 (**Makarević et al., 2016**).

Dans les cellules cancéreuses du côlon humain SNU-C4, l'amygdaline (5 mg/mL ; 10,931 mmol/L) a diminué de manière significative les niveaux d'ARNm de l'exonucléase-1, de la cassette de liaison à l'ATP, de la sous-famille F, du membre 2, de la méiotique recombinante recombinaison 11 homologue A, topoisomérase I, et liaison FK506 protéine 12-rapamycine associée à la protéine 1. Elle a supprimé l'expression de gènes liés au cycle cellulaire et a donc inhibé la prolifération des cellules cancéreuses SNUC4 (**Park et al., 2005**).

Dans UMUC3, RT112 et TCCSUP lignées cellulaires du cancer de la vessie, amygdaline (1,25-10 mg/mL ; 2,733-21,861 mmol/L), a induit une croissance réduite en fonction de la concentration et la prolifération dans les trois lignées avec un retard important dans la cellule la progression du cycle et le G0/G1. Et l'effet le plus marquant a été présent à la concentration de 10 mg/mL (21,861 mmol/L). Il pourrait bloquer la croissance des tumeurs en régulant à la baisse le cdk2 et la cycline A (**Makarević et al., 2014a ; Makarević et al., 2014b**).

Dans la lignée cellulaire SCC orale (KB bouche lignée cellulaire), l'amygdaline (10-200 µg/mL ; 0,022-0,437 mmol/L) a montré activités cytotoxiques et antiprolifératives et diminution des cellules KB la viabilité en fonction de la concentration (**Sireesha et al., 2019**).

Dans les lignées cellulaires T47D et MCF-7 de cancer du sein humain, l'amygdaline (4, 8, 16, 32 et 65 mmol/L) pourrait inhiber la croissance des cellules cancéreuses, cette inhibition était proportionnelle à l'augmentation de la concentration de l'amygdaline et la durée du traitement. La production de le glutathion total dans les cellules MCF-7 était 6 fois plus élevé dans les cellules non traitées que celle des cellules traitées à l'amygdaline, alors que la différence était de 2,1 fois pour les cellules T47D (**Abboud et al., 2018**).

L'amygdaline (10 mg/mL ; 21,861 mmol/L) inhibent également la croissance cellulaire de l'U87-Glioblastome cérébral MG, MDA-MB-231, adénocarcinome mammaire MCF-7, adénocarcinome pulmonaire A-549 et fibroblastes pulmonaires fœtaux normaux MRC-5 (**Moon et al., 2015**).

In vivo, l'amygdaline (50 mg/kg, i.v.) a significativement réduit le poids et du volume de la tumeur chez les souris nues atteintes du cancer colorectal à des taux de 56,17% et 57,99%, respectivement (**Lian et al., 2005**).

Ces études in vitro ont montré que l'amygdaline supprimait la croissance des cellules cancéreuses en inhibant les protéines de régulation du cycle cellulaire, la suppression de l'expression des gènes liés au cycle cellulaire et la régulation de l'axe cycline cdk et la voie Akt-mTOR. Elle a inhibé la croissance cellulaire à une concentration inférieure à celle requise pour favoriser l'apoptose cellulaire et le mécanisme sous-jacent mérite des études plus approfondies. (He et al., 2020).

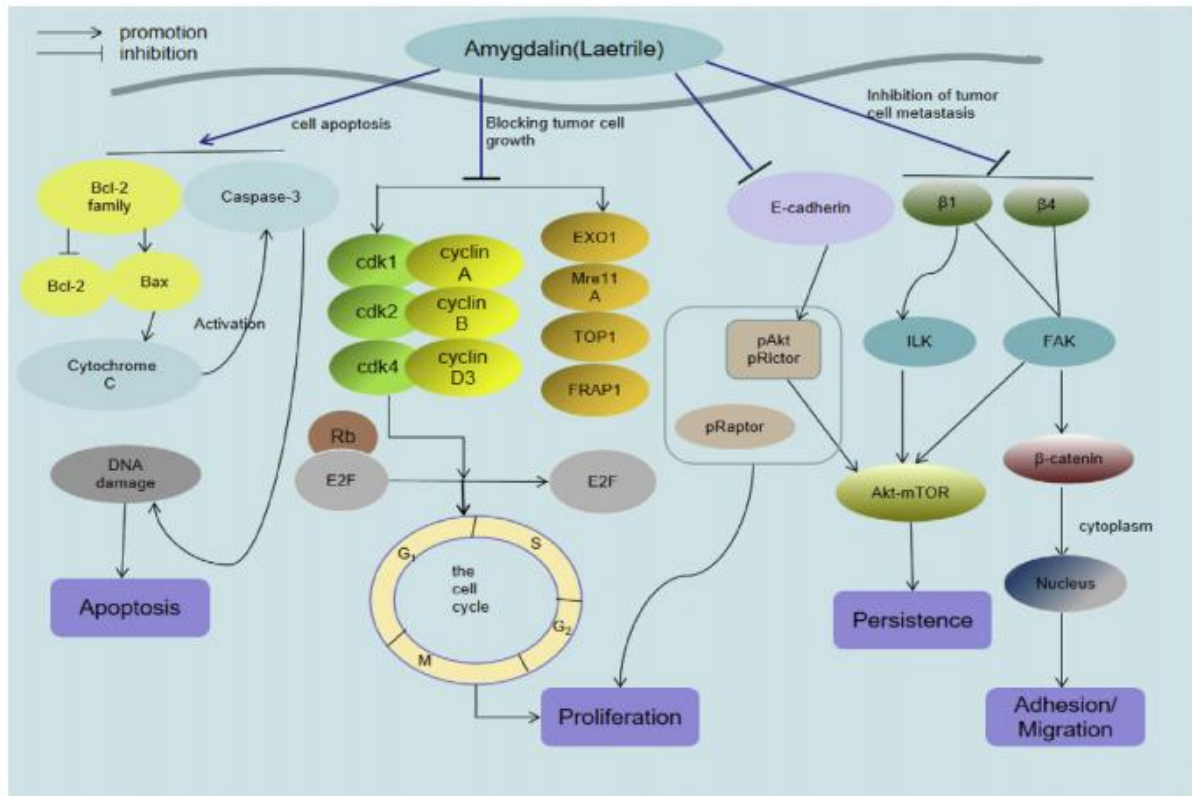


Figure 4 : Mécanisme anti-tumoral de l'amygdaline. (He et al., 2020)

II.4.L'amygdaline comme promédicament pour un effet anti-tumoral

Dans le cadre de la thérapie enzymatique dirigée par les anticorps (ADEPT), les anticorps liés à la tumeur contre les antigènes tumoraux étaient reliés à des enzymes et administrés systématiquement. Le promédicament a ensuite été administré par l'enzyme et transformé en agent cytotoxique actif au niveau du site de la tumeur. En éliminant les conjugués dans la tumeur provenant du sang et des tissus normaux, l'intervalle entre les deux administrations a été optimisée pour obtenir le minimum la toxicité systémique. En outre, lorsque le médicament

actif se propage. Si la tumeur est entière, elle produira l'effet de spectateur et tuera les cellules antigénitales (**Syrigos et al., 1998**).

L'amygdaline, un glycoside cyanogène qui peut être clivé par la β -glucosidase d'amande douce pour produire le cyanure, a été utilisé comme promédicament pour traiter le cancer de la vessie. Les cellules tumorales malignes seraient tuées sans toxicité systémique si ce composé a été activé au niveau du site de la tumeur. Il a été considéré comme un agent cytotoxique de la liaison du médicament avec l'anticorps pour tuer les cellules cancéreuses, la combinaison amygdaline et β -glucosidase avec le système ADEPT a été supposé comme l'une des thérapies ciblées potentielles contre le cancer (**Li et al., 2018**).

II.5.Effets de l'amygdaline sur la santé

Les noyaux d'abricots et leur huile étaient traditionnellement utilisés pour traiter les tumeurs et les ulcères (**Rieger, 2006**). L'amygdaline serait utilisée pour prévenir et traiter la migraine et l'hypertension, l'inflammation chronique et d'autres maladies à source de réaction, ainsi que pour le traitement du cancer (**Toshiyuki et al., 2003**). Il a également été signalé que l'amygdaline améliore la fonction cérébrale (**Hiroimi, 1995**).

PARTIE II :
LA PARTIE
EXPERIMENTALE

CHAPITRE III :
MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

L'ensemble de ce travail a été réalisé à la maison dans un espace qui a été adapté aux conditions expérimentales suite aux conditions Covid-19 et au confinement.

III.1. Matériels

III.1.1. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé dans nos expériences correspond à l'amande des noyaux d'abricot (*Prunus armeniaca* L). collecté de la région de Mostaganem. L'amande du noyau est du poids de $0.6g \pm 0.1g$, d'une longueur $15mm \pm 1mm$, de largeur $11mm \pm 0.3mm$ et d'épaisseur $5mm \pm 0.5mm$, les mesures des dimensions ont été prises par un pied à coulisse digital (figure 5).

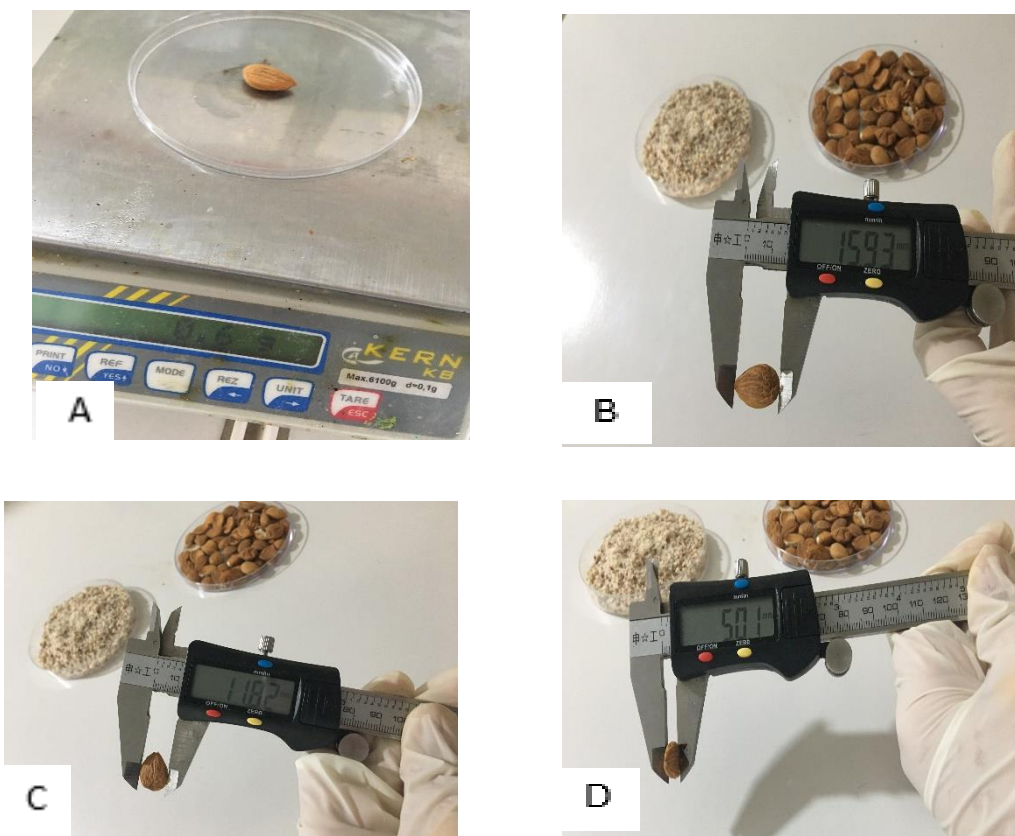


Figure 5 : (A) : poids des noyaux (B) : longueur (C) largeur (D) épaisseur. (Original)

III.2 Modèle animal

Un effectif de 30 souris de souche NMRI et à statut holoxénique provenant de L'institut pasteur D'Algérie (IPA) de sexe femelle, d'un poids corporel moyen de 20 à 30±5g a été utilisé dans cette étude (**figure 6**).

III.3. Produits chimiques

L'Acétone : pour l'extraction.

Le nitrite de sodium NaNO_2 : pour l'induction des tumeurs. C'est un produit chimique industriel fréquemment utilisé comme additif alimentaire pour prévenir le botulisme et améliorer la brillance, comme la salaison de la viande (**Ge et al., 2019**). Le NaNO_2 inorganique ingéré est considéré comme un cancérigène probable pour l'homme (**Iarc, 2010**).

La food and drug administration (FDA) a désigné le NaNO_2 pour les études de toxicité et de carcinogénèse en raison de son utilisation répandue dans les additifs alimentaires (**National Toxicology Program, 2001**).

Le NaNO_2 alimentaire provenant des viandes transformées a été positivement associé au risque de cancer des ovaires chez les femmes (**Inoue-Choi et al., 2015**).



Figure 6 : Modèle animal (Original)

III.2. Méthodes

III.2.1. Préparation de l'extrait

Les amandes des noyaux d'abricots ont été broyées manuellement avec un mortier ensuite mixés dans un robot électrique et faits passer dans un passoir pour avoir un aspect plus lisse (**figure 7**).

Ensuite, selon le protocole de **Chen et al. (2014)**, 20 g de poudre de noyaux ont d'abord été mélangés dans un mélangeur avec 150 ml d'acétone réfrigérée à 80 % pendant 3 minutes. Les échantillons ont ensuite été homogénéisés avec un homogénéisateur pendant 3 minutes supplémentaires. Les homogénats ont été centrifugés pendant 10 min, à 4°C. Les surnageant obtenus ont été filtrés avec du papier filtre (**figure 8**) et le filtrat a été recueilli et évaporé à 45°C (**figure 9**). Après l'évaporation du solvant, on a récupéré notre extrait pour une utilisation dans la partie in vivo.



Figure 7 : broyage des noyaux d'abricots.



Figure 8 : Filtration du mélange acétone/poudre de noyaux d'abricots.



Figure 9 : Appareillage d'extraction sous vide. (HAHNVAPOR HS-2005V) .

III. 2.2. Induction tumorale et activité anti-tumorale in vivo

30 souris de souche NMRI et à statut holoxénique provenant de L'institut Pasteur D'Algérie (IPA) de sexe femelle, d'un poids corporel moyen de 20 à 30±5g a été utilisé dans cette étude.

Les souris ont été divisées en 5 lots de 6 animaux. Après 2 semaines d'adaptation dans des cages métabolique dans des conditions favorable d'élevage de températures 25°C±5, de cycle nyctéméral (lumière/obscurité) de 12h, avec accès libre (*ad-libitum*) à la nourriture et à l'eau, les souris des différents lots ont été soumises à un traitement expérimental pendant une période de 153 jours. Le traitement des différents lots a été réalisé comme suit :

- **Lot 1: témoin +** : les souris de ce lot reçoivent une dose de 3g/kg de NaNO₂, avec un gavage quotidien de 5ml/kg/jour pendant 5 mois (**figure 10**).
- **Lot 2 : lot curation** : les souris de ce lot reçoivent seulement une dose de 3g/kg de NaNO₂ pendant deux mois et une concentration de 100 mg/kg de l'extrait des noyaux d'abricot fut introduite pendant trois mois.
- **Lot 3: lot prévention** : les souris de ce lot reçoivent 100 mg/kg de l'extrait des noyaux d'abricot pendant deux semaines, par la suite de NaNO₂ pendant 5 mois.
- **Lot 4 : NaNO₂ alimentaire** : les souris de ce lot consomment la charcuterie rouge (contient l'additif alimentaire Na NO₂) quotidiennement 10g/J , et reçoivent le NaNO₂ pendant deux mois, suivi du traitement de l'extrait de noyaux d'abricot pendant 90jours.
- **Lot 5 : lot sucre**: les souris de ce lot consomment l'eau sucrée à une dose de 3g/kg, et reçoivent 3g/kg de NaNO₂ pendant deux mois et par la suite l'extrait de noyaux d'abricot durant trois mois.

L'évolution pondérale des souris a été suivie dès le début de l'expérimentation et les souris furent pesées deux fois par semaine pendant 5 mois.



Figure 10 : Gavage des souris.

III.2. 3. Sacrifice des souris et dosage des marqueurs tumoraux

Après 5 mois d'expérimentation, les souris sont anesthésiées par le chloroforme puis sacrifiées (**figure 11**). Le sang a été collecté et recueilli dans des tubes EDTA pour l'étude du FNS (Numération de formule sanguine) et du marqueur tumoral ACE (Antigène carcino-embryonnaire). Les organes (œsophage, estomac, foie, poumon, cœur, pancréas, rate, côlon, intestin, reins), ont été prélevés, pesés et mis dans le formol a 4% pour l'étude histologique.

La mesure de la glycémie a été prise avant l'égorgeage avec le glucomètre (VITAL CHECK MM1200) (**figure 12**).



Figure 11: Le sacrifice des souris.



Figure 12 : La mesure de la glycémie.

III.2. 4. L'étude histologique

L'histopathologie est une discipline médicale qui étudie les lésions tissulaires, les interprètes et les confronte aux données clinique, biologiques et d'imagerie. Elle permet d'effectuer ou de préciser des diagnostics, d'évaluer un pronostic et éventuellement de juger des effets thérapeutiques. L'analyse histologique est un processus long, comprenant de nombreuses étapes permettant d'aboutir à la lame qui est analysée par un médecin pathologiste. Chacune d'elle est importante et la qualité de leur réalisation est primordiale. La découpe est un moment clé dans ce processus et a donc une place essentielle.

III.2.4.1. Prélèvement

On utilise des instruments bien tranchants, afin de ne pas écraser les tissus et d'éviter la formation d'artefacts (scalpel)

III.2.4.2. Fixation

La fixation est destinée à immobiliser les structures cellulaires et tissulaires, dans un état aussi proche que possible de leur état vivant. Un bon fixateur doit avoir une pénétration rapide et homogène, ne donner aucune rétraction des tissus, révéler les organites intra-cellulaires et les structures latentes, éviter le déplacement des constituants solubles, tels que le glycogène, ménager l'activité de certaines enzymes, comme les enzymes de auto lytiques contenues dans les lysosomes cellulaires. et permettre en principe de retrouver les éléments visibles sur les colorations vitales. Pour résumer, la fixation ne doit pas créer d'artefact et assurer une conservation et une image fidèle du tissu et des cellules. Il existe plusieurs type de fixateur, le plus utilisées est le formaldéhyde à 10% (Formol à 10%).

III.2.4.3. La Description macroscopique et découpe du prélèvement

Cette étape est fondamentale dans l'analyse histologique puisque la lecture et l'interprétation microscopique des lames en dépendent. Elle permet souvent d'ores et déjà d'orienter le diagnostic. La qualité de la réalisation de cette étape permettra le bon déroulement de la suite de l'analyse. La découpe doit être réalisée sous une hotte en fonctionnement ou sur une table aspirante performantes, qui permettent d'aspirer les vapeurs du formol. Ensuite les échantillons sont placés dans des cassettes (**Figure 13**).

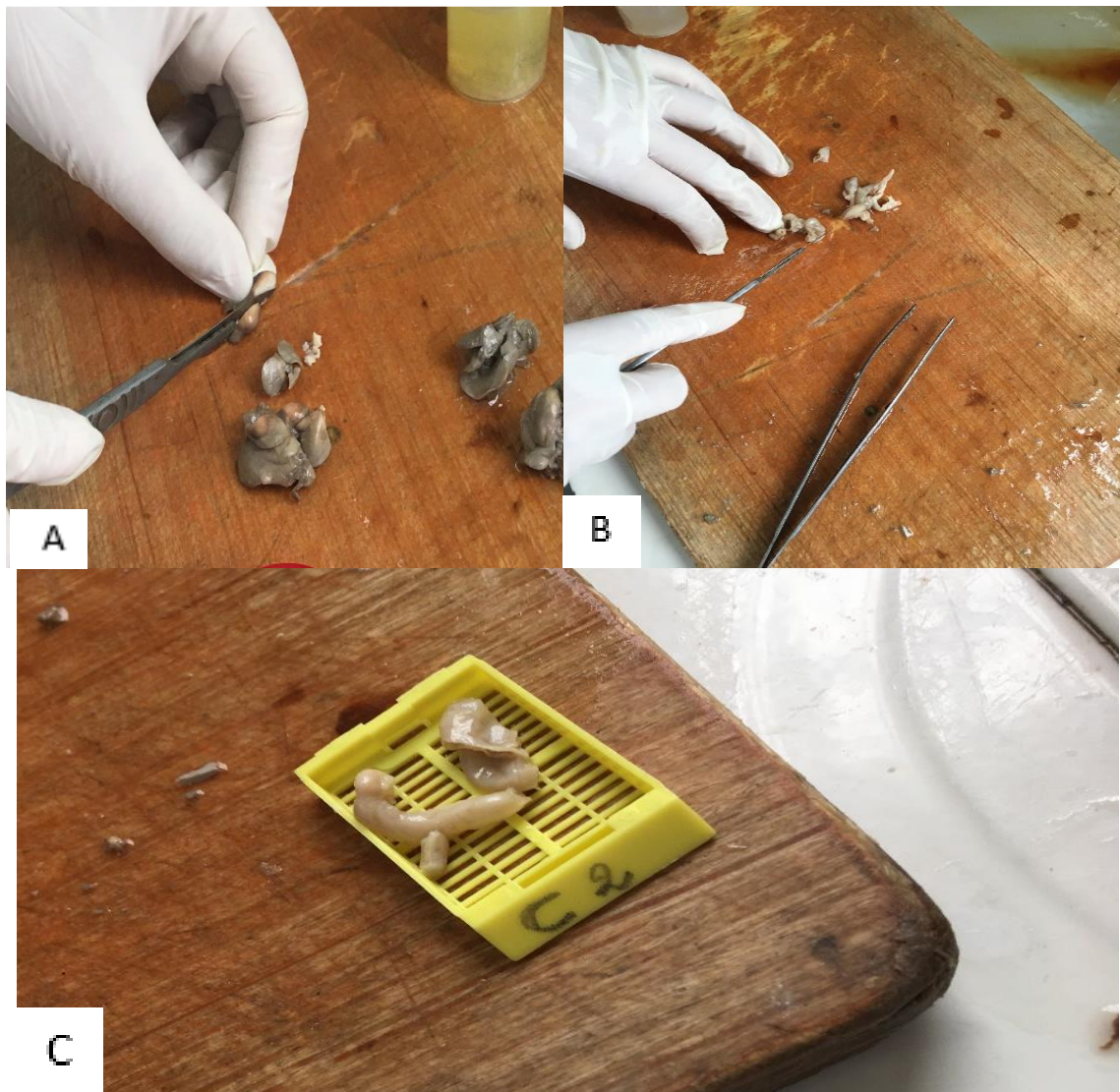


Figure 13 : (A) : La découpe du foie (B) : La découpe du côlon (C) Les fragments du côlon dans une cassette.

III.2. 4.4. La circulation (déshydratation)

Cette étape a pour objectif de remplacer l'eau contenu dans les tissus par de la paraffine. La « paraffine », au sens histologique du terme, est un mélange d'hydrocarbures saturés et quelquefois de cires. Son intérêt est d'être chimiquement neutre, soluble dans de nombreux solvants et facile à couper au rasoir. La paraffine n'étant pas miscible à l'eau, les pièces fixées devront être déshydratées dans des bains d'alcools à degrés croissants puis dans du xylène et

pour finir dans de la paraffine chauffée à son point de fusion (+ 1 ou 2°C). La durée du cycle de déshydratation dépend de la nature des échantillons et de leur taille.

La déshydratation contient quatre étapes :

a. La post-fixation : c'est une étape qui permet de compléter la fixation

Bac 1 : Formol à 10% durant deux heures

b. La déshydratation.

Bac 2 : Alcool blanc 70° durant deux heures

Bac 3 : Alcool blanc 85° durant deux heures

Bac 4 : Alcool blanc 90° durant deux heures

Bac 5 : Alcool blanc 100° durant deux heures

c. La clarification : est une étape intermédiaire qui permet d'avoir une bonne imprégnation.

Bac 6 : Xylène ou toluène durant deux heures

Bac 7 : Xylène ou toluène durant deux heures

Bac 8 : Xylène ou toluène durant deux heures

d. L'imprégnation.

Bac 9 : La paraffine liquide durant deux heures



Figure 14 : Automate (Leica) de la circulation (déshydratation)

III.2.4.5. Inclusion et enrobage

L'enrobage consiste à préparer un bloc de paraffine dans lequel on introduit une pièce de tissu qui a subi les étapes de circulation. L'enrobage permet de fournir au tissu un support externe pour la coupe au microtome et d'assurer une meilleure conservation du tissu par la suite.

L'inclusion est faite par un appareil muni d'un compartiment alimenté en chaleur pour faire couler la paraffine et d'une plaque refroidissante sur laquelle est mis un moule métallique contenant des cassettes où les pièces couvertes de paraffine liquide, elles sont laissées refroidir sur une plaque à froid, ainsi on obtient les blocs qui seront utilisées pour donner de fines coupes. Les blocs sont conservés au froid jusqu'à la coupe de pièces (**Figure15**).



Figure 15 : Appareil à paraffinage (Leica EG 1150 H)

III.4.6. La microtomie (La coupe)

On isole ensuite des coupes dans le bloc de paraffine, on utilise pour cela un microtome qui fait avancer le bloc sur un rasoir, le bloc avance d'environ 2 à 3 μm à chaque fois. L'ensemble des tranches vont former un ruban dans lequel on retrouve des coupes sériées de prélèvement tissulaire (**figure 16**).



Figure 16 : La microtomie.

III.2.4.7. Etalement et la préparation des lames

On met une goutte d'eau albuminé sur la lame ensuite on pose le ruban sur la lame et on la met sur une plaque chauffante pour avoir un bon étalement et éviter la formation des plis.

On trempe les lames dans le xylène ou toluène pour le déparaffinage, ensuite elles sont incubées jusqu'au séchage.

III.2.4.8. La Coloration

La coloration utilisé dans l'anatomie pathologie c'est la coloration HE : Hématoxyline Eosine, L'hématoxyline pour colorer le noyau et l'éosine pour le cytoplasme. Les échantillons sont traités par plusieurs produits et dans plusieurs bacs comme suit :

Bac 1 : Alcool blanc 90° durant cinq minutes

Bac 2 : Alcool blanc 60° durant cinq minutes

Bac 3 : Alcool blanc 50° durant cinq minutes

Bac 4 : solution de lavage

Bac 5 : Hématoxyline durant cinq minutes

Bac 6 : Eau acidifié durant dix secondes

Bac 7 : Carbonate de lithium dix secondes

Bac 8 : Rinçage

Bac 9 : Eosine durant cinq minutes

Bac 10 : Alcool blanc durant deux minutes

Bac 11 : Toluène durant deux minutes



Figure 17 : Les bacs de la coloration HE (Hématoxyline Eosine).

III.2. 4.9. Le montage

Les lames sont montées pour préserver les colorations. Une goutte de solution (EUKITT) est déposée permettant l'adhésion sur la lame, en présence d'une lame propre et sèche en inclinant progressivement cette dernière de façon que la solution s'étende peu à peu et recouvre la coupe sans emprisonner les bulles d'air. Puis on colle des lamelles par-dessus afin de préserver les préparations. Les ainsi montés peuvent être conservés pendant plusieurs dizaines voire plusieurs centaines d'années (**Figure 18**).

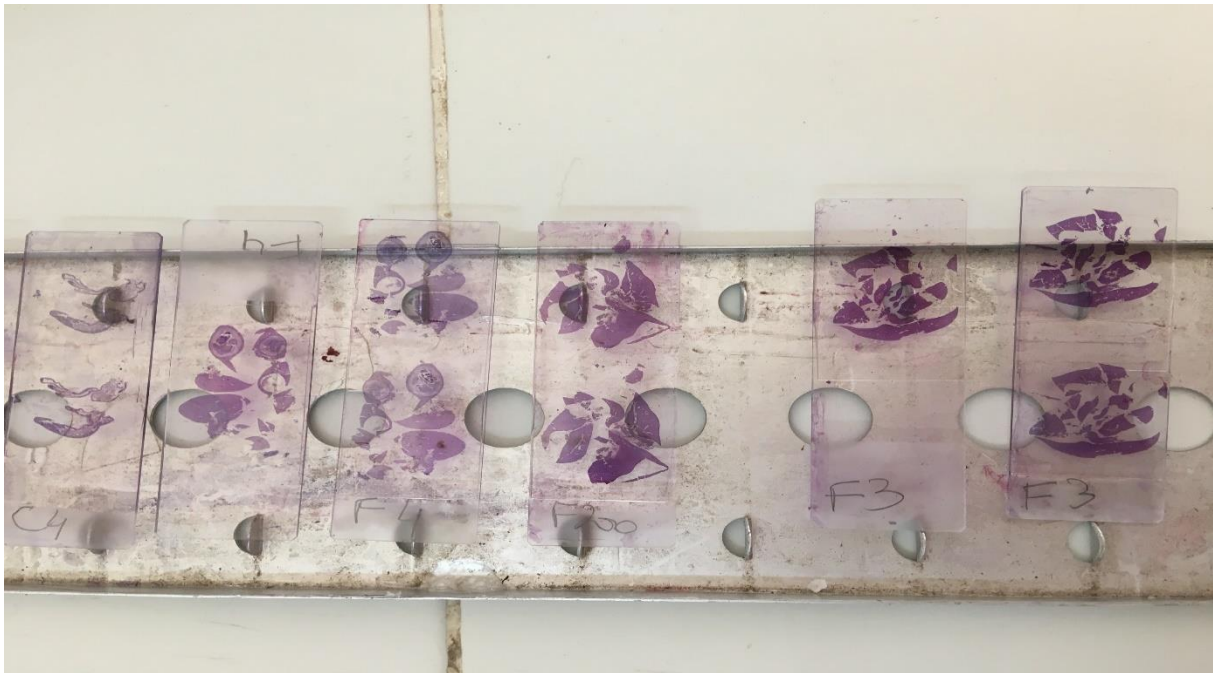


Figure 18 : Les lames après la coloration

III.2. 4.10. Lecture microscopique

La lecture est réalisée par un photo-microscope et chaque coupe est photographiée (**figure 19**).

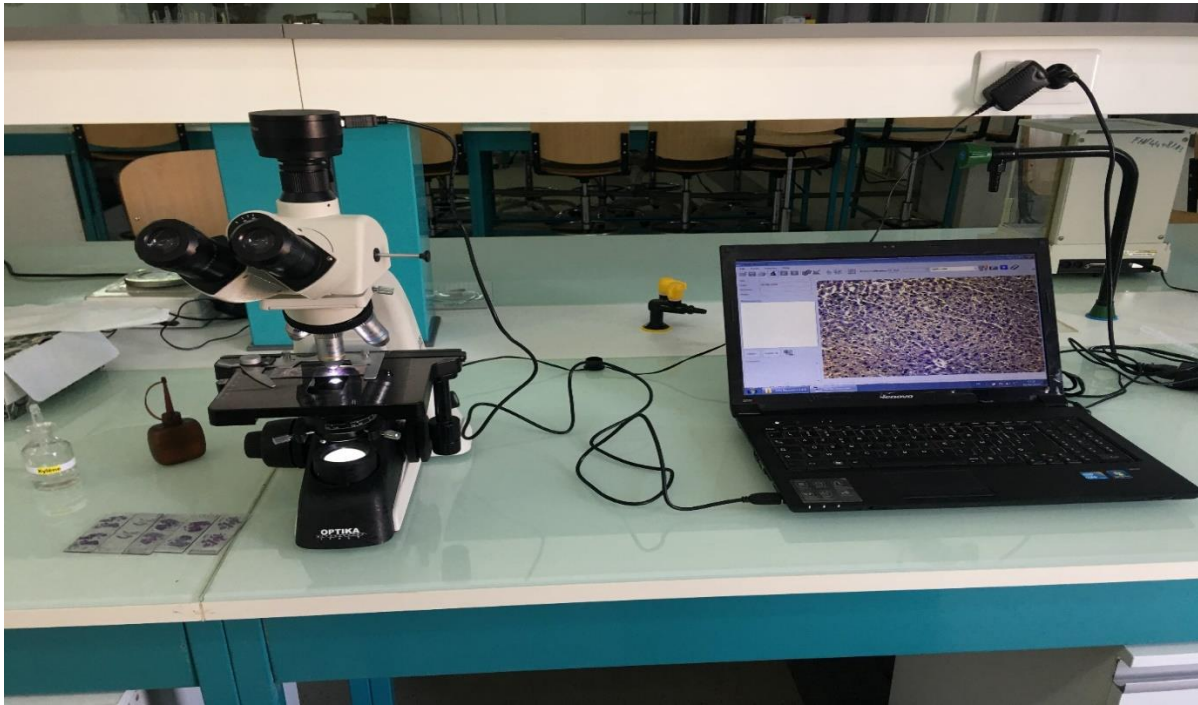


Figure 19 : la lecture des lames par un photo-microscope.

III.3. Test de toxicité

Avant d'entamer notre expérimentation, nous avons testé la toxicité probable de notre extrait, dans le but de déterminer la dose létale de l'extrait des noyaux d'abricots et son effet toxique probable.

On a testé de différentes fortes doses :

- 1- Une dose de 200mg/kg et un gavage de 150 μ l pour les souris et on contrôle pendant 24h
- 2- Une dose de 300mg/kg et un gavage de 150 μ l pour les souris et on contrôle pendant 24 heures
- 3- Une dose de 400mg/kg et un gavage de 150 μ l pour les souris et on contrôle pendant 24 heures
- 4- L'extrait pure et un gavage de 150 μ l pour les souris et on contrôle pendant 24 heures.

CHAPITRE IV :
RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPTRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

IV.1. Résultats

IV1.1. Evolution pondérale

Durant les 24 semaines d'expérimentation et suivant les résultats obtenus, on remarque que le poids corporel des souris suit la même trajectoire, où on a constaté une évolution de poids chez le lot 1, lot 2 et lot 3 pendant la huitième semaine et une légère diminution du poids chez les souris du lot 3 à partir de la quatrième semaine et une augmentation après la huitième semaine, une stabilité de poids chez le lot 4 et 5 (**Figure 20**).

La différence entre le groupe témoin positif et les groupes traités est significatifs ($\pm 2g$). (**Figure 21**)

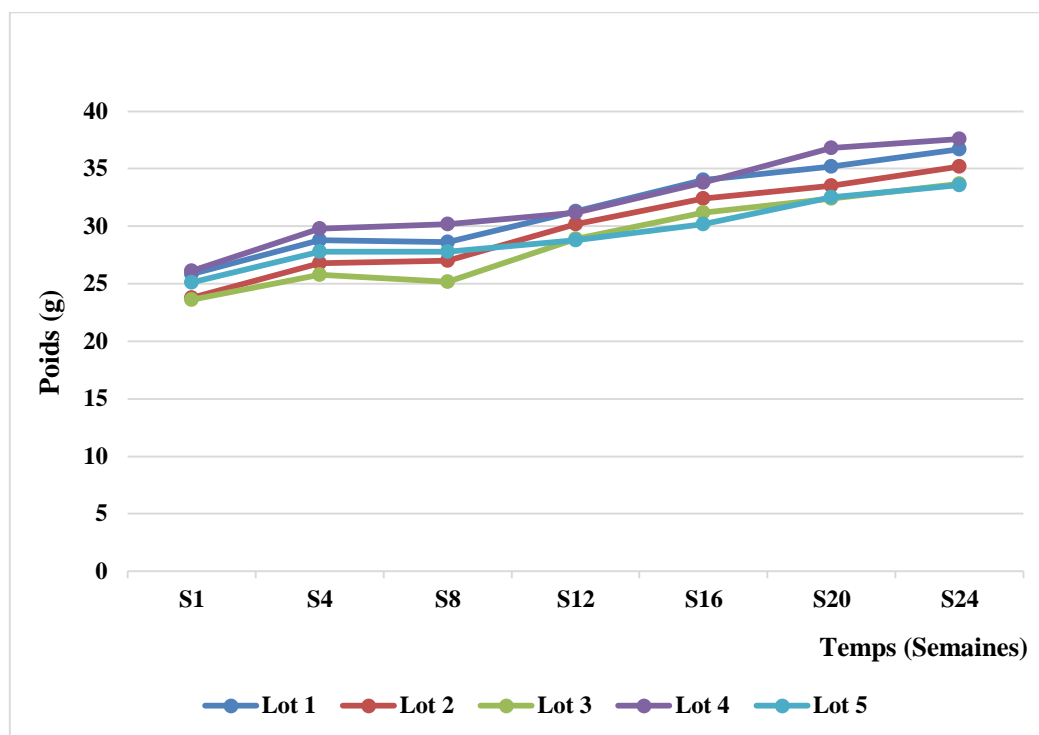


Figure 20: évolution pondérale des souris lots expérimentaux durant 24 semaine de traitement.

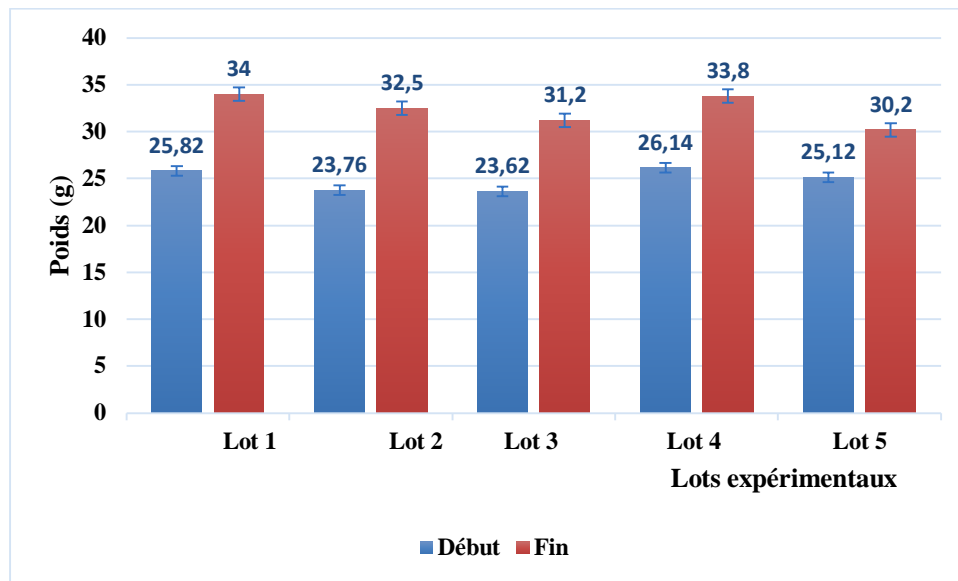


Figure 21 : la moyenne de l'évolution pondérale des souris au début et à la fin du traitement.

IV.I.2. La glycémie

Les résultats obtenus montrent que le taux de la glycémie varie entre les groupes expérimentaux, cette hausse est plus prononcée chez les souris du lot 5 (consommation de l'eau sucrée) (Figure 22).

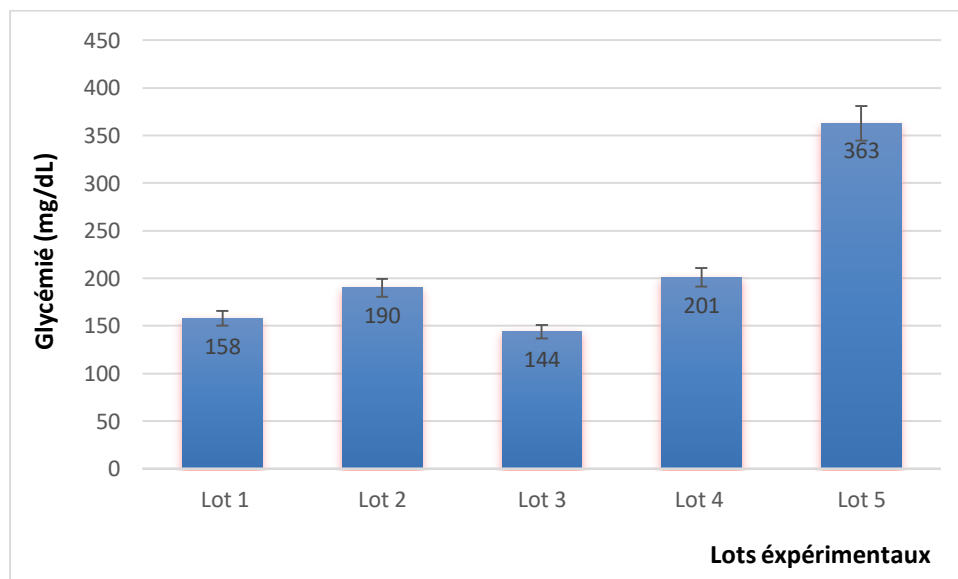


Figure 22 : les résultats de la glycémie à jeun à la fin du traitement.

IV.1.3. Le poids des organes

Après la pesée des organes, on remarque une différence de poids au niveau de quelques organes : estomac, foie, poumons, intestin, rate (**Figure 23**).

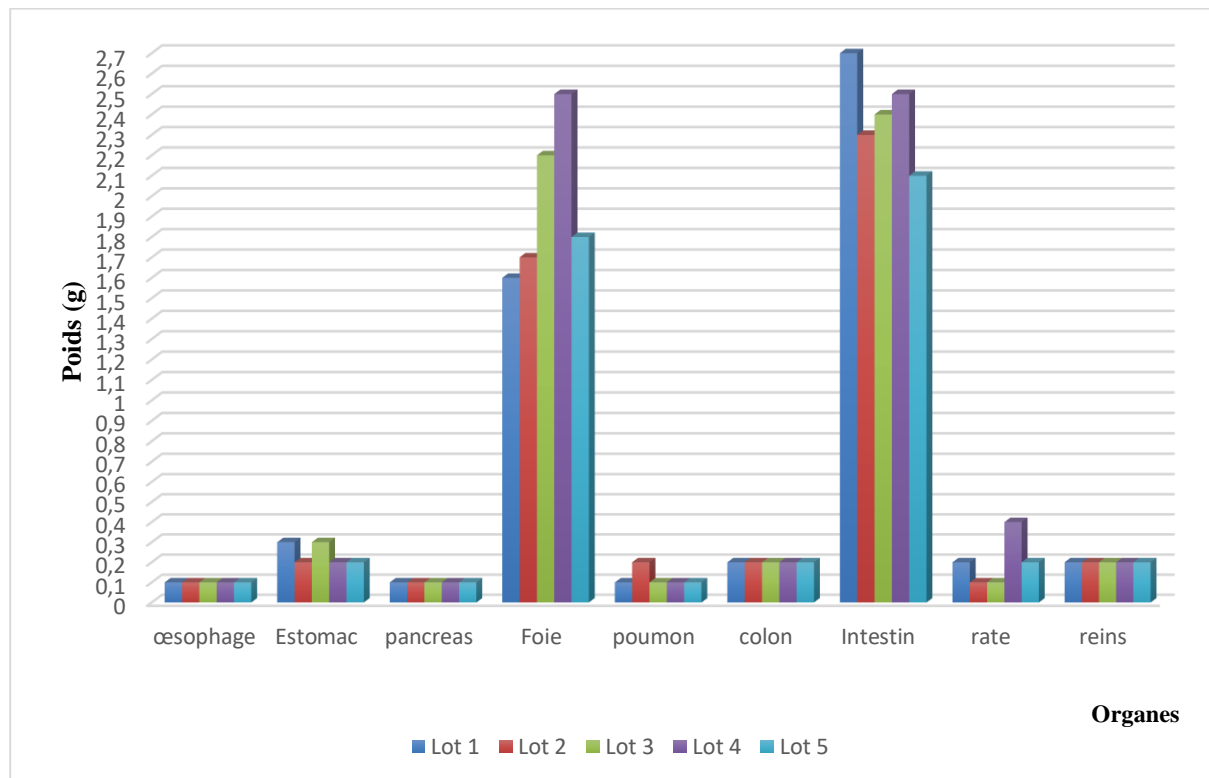


Figure 23 : une représentation globale du poids des organes des lots expérimentaux.

IV.1.4. Paramètres hématologiques et marqueurs tumoraux étudiés

Concernant les résultats des paramètres hématologiques du lot 1 qui représente le témoin positif, on remarque un taux élevé des globules blancs et un taux normal du marqueur tumoral (Antigène carcino-embryonnaire) (ACE) (**Tableau 1**).

Les résultats du deuxième lot curatif, traité par une concentration de 100 mg/kg d'extrait des noyaux d'abricots pendant 5 mois, montrent un taux normal de globule blancs et une valeur normale du marqueur tumoral (ACE) (**Tableau 2**).

Les résultats du troisième lot préventif, traité par une concentration de 100 mg/kg d'extrait de noyaux d'abricots montrent un taux très élevé des globules blancs et une valeur normale du marqueur tumoral (ACE) (**Tableau 3**).

Tableau 1 : Le résultat hématologique (Numération Formule Sanguine), et marqueurs tumoraux du Lots 1.

HEMATOLOGIE		
Test	Résultat	Valeur de références
NUMERATION FORMULE SANGUINE (SYSMEX-XT 4000 i)		
Numération sanguine		
Globule Blancs	11 300 mm ³	6000 à 18000
Globule Rouges	9460 000 mm³	3.1M à 4.5M
Hémoglobine	13 g/dl	10.5 à 13.5
Hématocrite	50.4%	30 à 41
VGM	53.3 µ³	68 à 86
TCMH	13.7pg	23 à 31
CCMH	25.8 g/dl	30 à 37
VPM	7.3fL	8 à 15
EQUILIBRE LEUCOCUTAIRE		
Neutrophiles	37.8%	30 à 60
Neutrophiles(#)	6760 mm ³	1000 à 8500
Lymphocytes	51.3 %	35 à 70
Lymphocytes (#)	9157 mm ³	3000 à 13500
Basophiles	0.1 %	0 à 1
Basophile	10 mm ³	0 à 100
Eosinophiles	3.2 %	0 – 4
Eosinophiles	360 mm ³	100 à 800
Monocytes	7.6 %	0 à 9
Monocytes	860 mm ³	200 à 1000
Plaquettes	596 000 mm³	200000 à 550000
MARQUEURS TUMORAUX		
Test	Résultats	Valeur de référence
Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)	<0.200ng/ml	0 – 4.99

Tableau 2 : Le résultat hématologique (Numération Formule Sanguine), et marqueurs tumoraux du Lots 2

HEMATOLOGIE		
Test	Résultat	Valeur de références
NUMERATION FORMULE SANGUINE (SYSMEX-XT 4000 i)		
Numération sanguine		
Globule Blancs	9680 mm ³	6000 à 18000
Globule Rouges	10 510 000 mm³	3.1M à 4.5M
Hémoglobine	15.9 g/dl	10.5 à 13.5
Hématocrite	56.7%	30 à 41
VGM	53.9 µ³	68 à 86
TCMH	15.1pg	23 à 31
CCMH	28 g/dl	30 à 37
VPM	7.8fL	8 à 15
EQUILIBRE LEUCOCUTAIRE		
Neutrophiles		41.2% 30 à 60
Neutrophiles(#)	7368 mm ³	1000 à 8500
Lymphocytes	54.6 %	35 à 70
Lymphocytes (#)	9747 mm ³	3000 à 13500
Basophiles	0.2%	0 à 1
Basophile	20 mm ³	0 à 100
Eosinophiles	0.2 %	0 – 4
Eosinophiles	20 mm³	100 à 800
Monocytes	3.8 %	0 à 9
Monocytes	370 mm ³	200 à 1000
Plaquettes	437 000 mm ³	200000 à 550000
MARQUEURS TUMORAUX		
Test	Résultats	Valeur de référence
Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)	<0.200ng/ml	0 – 4.99

Tableau 3 : Le résultat hématologique (NUMERATION FORMULE SANGUINE), et marqueurs tumoraux du Lots 3.

HEMATOLOGIE		
Test	Résultat	Valeurs de références
NUMERATION FORMULE SANGUINE (SYSMEX-XT 4000 i)		
Numération sanguine		
Globule Blancs	17 830 mm ³	6000 à 18000
Globule Rouges	10 370 000 mm³	3.1M à 4.5M
Hémoglobine	16.1 g/dl	10.5 à 13.5
Hématocrite	54.5%	30 à 41
VGM	52.6 µ³	68 à 86
TCMH	15.5pg	23 à 31
CCMH	29.5 g/dl	30 à 37
VPM	7.7fL	8 à 15
EQUILIBRE LEUCOCUTAIRE		
Neutrophiles	51.4%	30 à 60
Neutrophiles(#)	9192 mm³	1000 à 8500
Lymphocytes	41.6 %	35 à 70
Lymphocytes (#)	7426 mm ³	3000 à 13500
Basophiles	0.2 %	0 à 1
Basophile	40 mm ³	0 à 100
Eosinophiles	0.9 %	0 – 4
Eosinophiles	74 mm³	100 à 800
Monocytes	5.9 %	0 à 9
Monocytes	477 mm ³	200 à 1000
Plaquettes	464 000 mm³	200000 à 550000
MARQUEURS TUMORAUX		
Test	Résultats	Valeurs de référence
Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE) ELECSYS ROCHE	<0.200ng/ml	0 – 4.99

Concernant les résultats du quatrième lot soumis à une exposition du Na NO₂ alimentaire contenu dans la charcuterie, et un traitement par une dose quotidienne de 100 mg/kg d'extrait de noyaux d'abricots, on observe un taux très élevé des globules blancs. (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Le résultat hématologique (Numération Formule Sanguine) du Lots 4

HEMATOLOGIE		
Test	Résultat	Valeurs de références
NUMERATION FORMULE SANGUINE (SYSMEX-XT 4000 i)		
Numération sanguine		
Globule Blancs	14 270 mm ³	6000 à 18000
Globule Rouges	10 170 000 mm³	3.1M à 4.5M
Hémoglobine	15.4 g/dl	10.5 à 13.5
Hématocrite	51.6%	30 à 41
VGM	50.7 µ³	68 à 86
TCMH	15.1 pg	23 à 31
CCMH	29.8 g/dl	30 à 37
VPM	11.1 fL	8 à 15
EQUILIBRE LEUCOCUTAIRE		
Neutrophiles	46.6 %	30 à 60
Neutrophiles(#)	8333 mm ³	1000 à 8500
Lymphocytes	45.4 %	35 à 70
Lymphocytes (#)	8105 mm ³	3000 à 13500
Basophiles	0.8 %	0 à 1
Basophile	120 mm ³	0 à 100
Eosinophiles	0.1 %	0 – 4
Eosinophiles	8 mm³	100 à 800
Monocytes	7.1 %	0 à 9
Monocytes	573 mm ³	200 à 1000
Plaquettes	299 000 mm ³	200000 à 550000

Les résultats du cinquième lot soumis à une eau sucrée pendant 5 mois et un traitement quotidien par une dose de 100 mg/kg d'extrait de noyaux d'abricots, montrent un taux normal des globules blancs. (Tableau 5).

Tableau 5 : Le résultat hématologique (Numération Formule Sanguine) du Lots 5.

HEMATOLOGIE		
Test	Résultat	Valeurs de références
NUMERATION FORMULE SANGUINE (SYSMEX-XT 4000 i)		
Numération sanguine		
Globule Blancs	6920 mm ³	6000 à 18000
Globule Rouges	10 220 000 mm³	3.1M à 4.5M
Hémoglobine	15.6 g/dl	10.5 à 13.5
Hématocrite	48.8%	30 à 41
VGM	47.7 µ³	68 à 86
TCMH	15.3 pg	23 à 31
CCMH	32 g/dl	30 à 37
VPM	6.6 fL	8 à 15
EQUILIBRE LEUCOCUTAIRE		
Neutrophiles	19.7 %	30 à 60
Neutrophiles(#)	1360 mm ³	1000 à 8500
Lymphocytes	77.6 %	35 à 70
Lymphocytes (#)	5370 mm ³	3000 à 13500
Basophiles	0.1 %	0 à 1
Basophile	10 mm ³	0 à 100
Eosinophiles	0.4 %	0 – 4
Eosinophiles	30 mm³	100 à 800
Monocytes	2.2 %	0 à 9
Monocytes	150 mm³	200 à 1000
Plaquettes	743 000 mm³	200000 à 550000

IV.1.5. L'étude histologique

IV.1.5.1. Foie

A l'étude microscopique des coupes histologique au niveau du foie, on a observé chez le groupe témoin positif, des tumeurs, une inflammation et une stéatose hépatique (**Figure 24**). Cependant, chez le deuxième lot curatif avec une dose quotidienne de 100 mg/kg d'extrait de noyaux d'abricots pendant une période de 5 mois, et le troisième lot préventif traité par la même dose d'extrait de noyaux d'abricots, ainsi que le cinquième lot soumis à une boisson sucrée et un traitement quotidien avec une dose de 100 mg/kg d'extrait de noyaux d'abricots, on a un foie normal sans aucune anomalie (**Figure 25**). Par contre, le quatrième lot soumis à un régime de charcuterie a affiché une nécrose étendue, une inflammation, une stéatose hépatique et des signes d'hépatite et des tumeurs. (**Figure 26**).

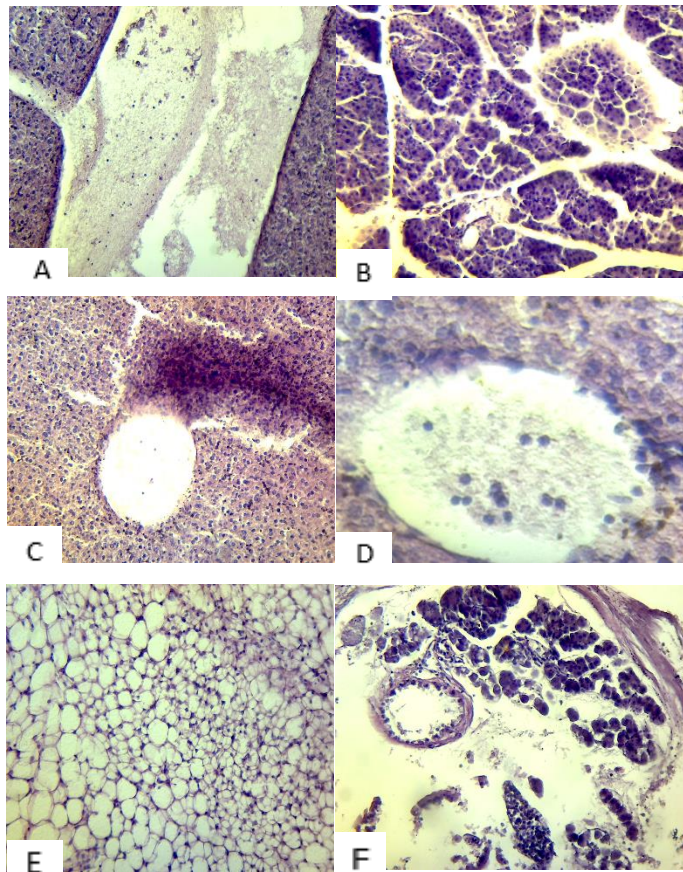


Figure 24 : étude microscopique de section de foie, du lot témoin positif

(A) Une inflammation, (B) une nécrose, (C,D) un tumeur, (E) une stéatose, (F) une infiltration. (G×100)

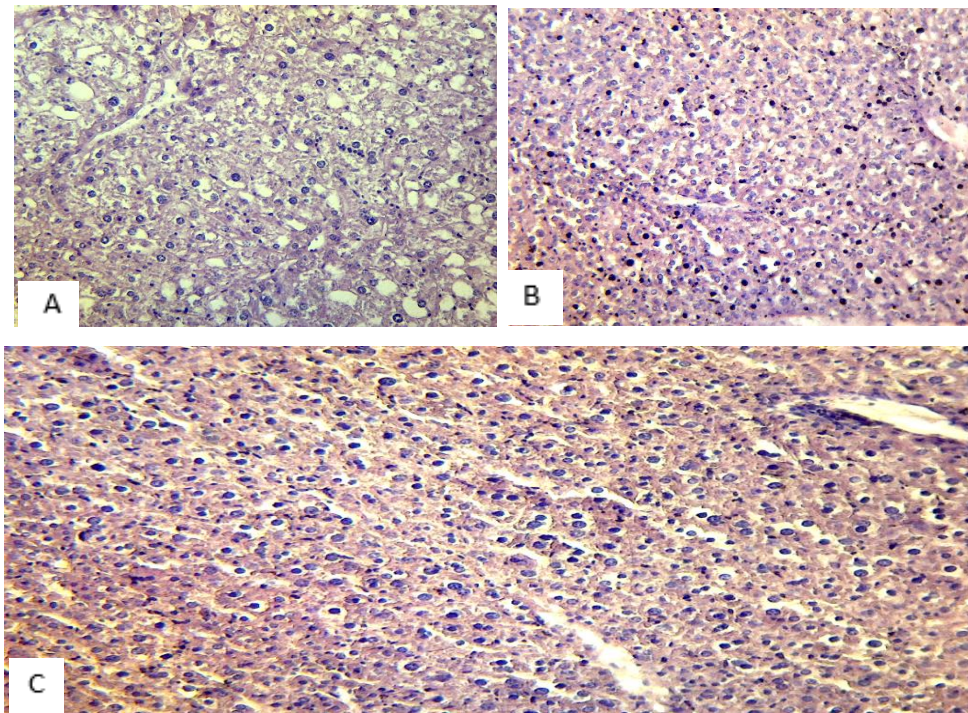


Figure 25 : étude microscopique de section de foie.

(A) Le foie du lot 2, (B) le foie lot 3, (C) le foie du lot 5. (x100)

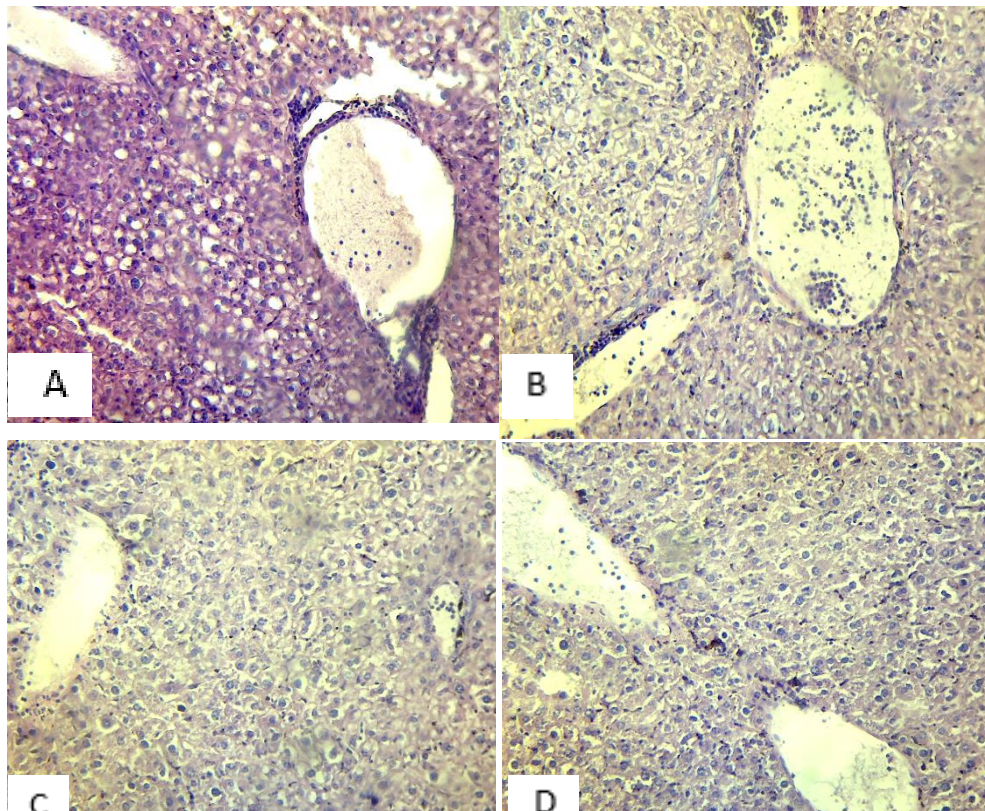


Figure 26 : étude microscopique de section de foie du lot 4.

(A) Une stéatose + un tumeur, (B) Tumeur + inflammation, (C) une nécrose,
(D) Hépatite. (G×100)

IV.1. 5.2. Côlon

A l'étude microscopique des coupes histologique au niveau du côlon, on a observé des côlons sains pour toutes les souris des lots traités par une concentration de 100 mg/kg d'extrait de noyaux d'abricot pendant la période expérimentale de 5 mois, cependant, on a observé une inflammation entre la paroi et les cellules du côlon pour les souris non traitées (**Figure 27**).

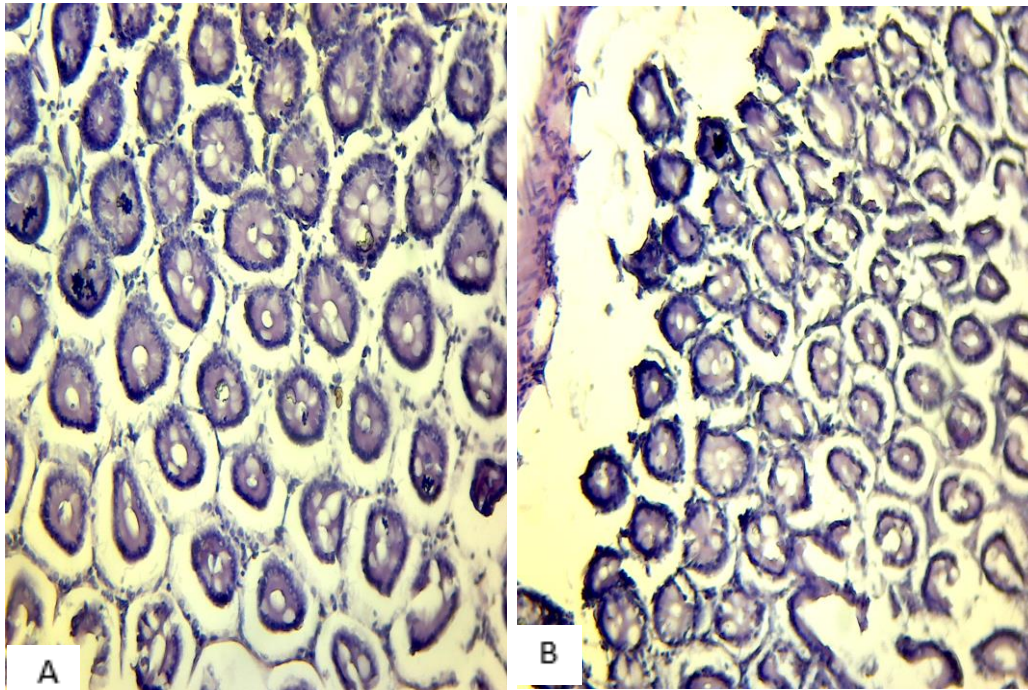


Figure 27 : étude microscopique de section du côlon.

(A) Tissu sain, (B) une inflammation (G×100)

IV.2. Discussion

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases.

Le but de notre étude est d'évaluer l'effet préventif et curatif des noyaux d'abricots (amygdaline).

Au cours de notre expérience, l'administration de notre l'extrait par voie orale n'a produit aucun effet toxique sur les souris.

L'évolution pondérale des souris semble normale après l'administration du traitement, ce qui confirme une croissance normale pour les souris et l'efficacité de l'effet curatif et préventif de l'extrait.

A propos du test de toxicité, les résultats obtenus ne montrent aucun effet toxique sur les souris même à forte dose, donc nos résultats prouvent que l'extrait des noyaux d'abricots n'a aucun effet toxique ou même mortel.

Le dosage des paramètres hématologique et marqueurs tumoraux indique que le taux élevés des globules blancs chez le lot 1,3 et 4 est due à une réaction immunitaire après l'administration du nitrite de sodium (NaNO_2), qui a causé la maladie ce qui a fait apparaître le marqueur tumoral (ACE). Cependant pour le lot 2 et 5, on a un taux normal des globules blancs ce qui signifie la guérison des souris et c'est ce qui a été confirmé après l'étude histologique.

A propos de la glycémie à jeun, on a remarqué un taux très élevé de la glycémie chez le lot 5, c'est dû à la consommation de l'eau sucrée tout au long de l'expérimentation.

A l'issue de la lecture des lames (étude histologique), on a observé qu'il existe des changements chez les différents groupes expérimentaux :

A propos du foie on a distingué chez le lot 1 (témoin positif), des tumeurs, une inflammation et une stéatose hépatique et c'est dû au gavage quotidien du nitrite durant les 24 semaines de l'expérimentation.

Pour le foie des lots 2, 3 et 5, on a observé un tissu sain, ce qui confirme l'efficacité du traitement des noyaux d'abricots contre le cancer qui ont un effet préventif et curatif, et nos résultats se concordent avec les travaux de **(He et al., 2020)**.

Et pour le foie du quatrième lot, on a observé une nécrose étendue, une inflammation, une stéatose hépatique et des signes d'hépatite et des tumeurs et c'est à cause de la consommation quotidienne de la charcuterie rouge qui contient le nitrite de sodium NaNO_2 qui est très nocif pour la santé et dont l'effet carcinogène a été prouvé.

Concernant le côlon, on a observé une inflammation entre la paroi et les cellules du côlon. Ces résultats coïncident avec celles de **(Zhou et al., 2015)**, qui ont trouvés que le nitrite peut induire l'ABC et l'ACF, qui sont des précurseurs supposés du cancer du côlon.

CONCLUSION

CONCLUSION

Les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

Une multitude de facteurs ont été étudiés notamment dans les études épidémiologiques et génétiques, pour tenter d'expliquer l'apparition des cancers, parmi ces facteurs on cite le facteur génétique, environnemental, tabagisme et stress...etc.

Dans la présente étude expérimentale nous avons tenté à démontrer l'effet préventif et curatif de l'extrait des noyaux d'abricots (*Prunus armeniaca* L.) contre le cancer durant 5 mois sur des souris femelles de souche NMRI.

A la fin de notre expérimentation, et d'après les résultats obtenus, nous avons constaté par l'étude histologique, des tissus sains pour les lots traités par une concentration de 100mg/kg d'extrait de noyaux d'abricots, ce qui confirme ses effets préventif et curatif contre le cancer.

Le test de toxicité effectué sur les souris à différentes concentrations croissantes 200mg/kg, 300mg/kg, 400mg/kg, et extrait brut, n'a donné aucun effet toxique.

Comme perspective, on peut conclure que des études plus approfondies devraient être réalisées, notamment la détermination de la molécule active de cet extrait.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

« A »

Abbassi, L. M., Cao, K. I., & Kirova, Y. M. (2020). *Immunothérapie et radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein : rationnel et synthèse de la littérature sur les applications cliniques actuelles. Cancer/Radiothérapie.* doi:10.1016/j.canrad.2019.06.019

Abboud, M.M., Al Awaida, W., Alkhateeb, H.H., Abu-Ayyad, A.N., 2018. Antitumor action of amygdalin on human breast cancer cells by selective sensitization to oxidative stress. *Nutr. Canc.* 1–8.

Abd-El-Aal, M. H., Hamza, M. A., & Rahma, E. H. (1986). In vitro digestibility, physico-chemical and functional properties of apricot kernel proteins. *Food Chemistry*, 19, 197e211.

Aktipis ACJ, Amy M. Boddy, Robert A. Gatenby, Joel S. Brown, and C.C.M., 2013. Life history tradeoffs in cancer evolution *C. Nat. Rev. Cancer* 13, 883–892. doi:<https://doi.org/10.1038/nrc3606>

Aktipis, C.A., Nesse, R.M., 2013. Evolutionary foundations for cancer biology. *Evol. Appl.* 6, 144–159. <https://doi.org/10.1111/eva.12034>.

Alpaslan, M., & Hayta, M. (2006). Apricot kernel: Physical and chemical properties. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 83, 469-471

Altena R, de Haas EC, Nuver J, Brouwer CA, van den Berg MP, Smit AJ, et al. Evaluation of sub-acute changes in cardiac function after cisplatin-based combination chemotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 2009;100 (12):1861–6.

Altena R, Hummel YM, Nuver J, et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2011;22:2286–93.

Ames, M.M., Moyer, T.P., Kovach, J.S., Moertel, C.G., Rubin, J., 1981. Pharmacology of Amygdalin (Laetrile) in Cancer Patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 6, 51-57.

Amidi A, Wu LM, Pedersen AD, Mehlsen M, Pedersen CG, Rossen P, et al. Cognitive impairment in testicular cancer survivors 2 to 7 years after treatment. *Support Care Cancer* 2015;23(10):2973–9.

Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, S. B, A.B., 2008. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm. Res.* 25, 2097–2116. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>. (Epub 2008 Jul 15).

Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, S. B, A.B., 2008. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm. Res.* 25, 2097–2116. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>. (Epub 2008 Jul 15).

Andersen, M.E., Meek, M.E., Boorman, G.A., Brusick, D.J., Cohen, S.M., Dragan, Y.P., Frederick, C.B., Goodman, J.I., Hard, G.C., O'Flaherty, E.J., Robinson, D.E., 2000. Lessons learned in applying the U.S. EPA proposed cancer guidelines to specific compounds. *Toxicol. Sci.* 53, 159–172.

ANONYME, 1981- la rosse agricole. Ed : Librairie Larousse. Paris, 1208p.

Aune D, Chan DS, Vieira AR, et al.: Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 134:479–493, 2012

« B »

BAILY CH, HOUGH L, 1975. Abricots. In: Janick J et Moore JN Moore (Eds). *Advances in fruit élevage.* Purdue Universite Press, West Lafayette, pp. 367-383.

Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE: Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)* 4:177–184, 2011.

Baytop, T. (1999). *Tu" rkiyede bitkilerle tedavi.* Istanbul: Istanbul Eczacilik Faku"ltesi Yayinlari.

Benetou V, Orfanos P, Lagiou P, Trichopoulos D, Boffetta P, Trichopoulou A: Vegetables and fruits in relation to cancer risk: evidence from the Greek EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:387–392, 2008.

Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, et al.: Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 24:1450–1458, 2013.

Bitting, T.H., 1978. drugs–Federal drug Administration ban on Laetrile treatments for terminally ill cancer patients is arbitrary and capricious. *Tulsa Law J.* 14, 222–225.

Blaheta, R. A., Nelson, K., Haferkamp, A., & Juengel, E. (2016). *Amygdalin, quackery or cure? Phytomedicine, 23(4), 367–376.* doi:10.1016/j.phymed.2016.02.004

Boccon-Gibod, L., Richaud, P., Coloby, P., Coulange, C., Culine, S., Davin, J.-L., ... Zerbib, M. (2010). *Cancer de la prostate et hormonothérapie : indications thérapeutiques de première ligne. Progrès En Urologie, 20(2), 109–115.* doi:10.1016/j.purol.2009.11.001

Bolarinwa, I.F., Orfila, C., Morgan, M.R., 2014. Amygdalin content of seeds, kernels and food products commercially-available in the UK. *Food Chem.* 152, 133–139.

Bolarinwa, I.F., Orfila, C., Morgan, M.R., 2015. Determination of amygdalin in apple seeds, fresh apples and processed apple juices. *Food Chem.* 170, 437-442.

Brested JH. The Edwin Smith surgical papyrus. Translated for The New York Historical Society. Chicago (IL): University of Chicago Press; 1930.

« C »

Chang, H.K., Shin, M.S., Yang, H.Y., Lee, J.W., Kim, Y.S., Lee, M.H., et al., 2006. Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl-2 expressions in human DU145 and LNCaP prostate cancer cells. *Biol. Pharm. Bull.* 29 (8), 1597–1602.

Chang, H.K., Shin, M.S., Yang, H.Y., Lee, J.W., Kim, Y.S., Lee, M.H., Kim, J., Kim, K.H., Kim, C.J., 2006. Amygdalin Induces Apoptosis through Regulation of Bax and Bcl-2 Expressions in Human DU145 and LNCaP Prostate Cancer Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 29, 1597-1602.

Chang, H.K., Shin, M.S., Yang, H.Y., Lee, J.W., Kim, Y.S., Lee, M.H., Kim, J., Kim, K.H., Kim, C.J., 2006. Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl-2

expressions in human DU145 and LNCaP prostate cancer cells. *Biol. Pharm. Bull.* 29, 1597–1602,

Chang, H.K., Yang, H.Y., Lee, T.H., Shin, M.C., Lee, M.H., Shin, M.S., Cho, S., 2005. Armeniaceae semen extract suppresses lipopolysaccharide-induced expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in mouse BV2 microglial cells. *Biol. Pharm. Bull.* 28 (3), 449–454.

Chen, Y., Al-Ghamdi, A.A., Elshikh, M.S., Shah, M.H., Al-Dosary, M.A., Abbasi, A.M., 2019. Phytochemical profiling, Antioxidant and HepG2 cancer cells' antiproliferation potential in the kernels of apricot cultivars. *Saudi J. Biol. Sci*

Chen, Y., Ma, J., Wang, F., Hu, J., Cui, A., Wei, C.G., Yang, Q., Li, F., 2013. Amygdalin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa cells. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 35, 43–51.

Cho, A. Y., Yi, K. Y., Rhim, J. H., Kim, K. I., Park, J. Y., Keum, E. H., Chung, J., & Oh, S. (2006). Detection of abnormally high amygdalin content in food by an enzyme immunoassay. *Mol. Cells*, 21, 308-313.

Cho, A. Y., Yi, K. Y., Rhim, J. H., Kim, K. I., Park, J. Y., Keum, E. H., Chung, J. et Oh, S. (2006). Détection d'une teneur anormalement élevée en amygdaline dans les aliments un dosage immunoenzymatique. *Mol. Cells* 21, 308-313.

CHOUAKI S, 2006- Deuxième rapport national sur l'état des ressources phytogénétique. INRAA. Alger. 32-33pp

Chovanec M, Abu Zaid M, Hanna N, El-Kouri N, Einhorn LH, Albany C. Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. *Ann Oncol* 2017;28(11):2670–9.

Chovanec M, Vasilkova L, Setteyova L, Obertova J, Palacka P, Rejlekova K, et al. Long-term cognitive functioning in testicular germ-cell tumor survivors. *Oncologist* 2018;23(5):617–23.

Cohen, S.M., 1998a. Cell proliferation and carcinogenesis. *Drug Metab. Rev.* 30, 339–357.

Cohen, S.M., 1998b. Cell proliferation in the evaluation of carcinogenic risk and the inadequacies of the initiation-promotion model. *Int. J. Toxicol.* 17, 129–142.

Cohen, S.M., 2010a. The role of cell proliferation in the etiology of neoplasia. *Carcinogenesis* 14, 229–253. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-046884-6.01412-3>.

Cohen, S.M., Arnold, L.L., Beck, B.D., Lewis, A.S., Eldan, M., 2013. Evaluation of the carcinogenicity of inorganic arsenic. *Crit. Rev. Toxicol.* 43, 711–752. <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.827152>.

Cohen, Samuel M., Lora L. Arnold, Barbara D. Beck, Ari S. Lewis, et Michal Eldan. « Evaluation of the Carcinogenicity of Inorganic Arsenic ». *Critical Reviews in Toxicology* 43, n° 9 (octobre 2013): 711-52. <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.827152>.

Colditz G.A. , Wei E.K. Preventability of cancer: the relative contributions of biologic and social and physical environmental determinants of cancer mortality *Annu. Rev. Public Health*, 33 (2012), pp. 137-156, [10.1146/annurev-publhealth-031811-124627](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031811-124627)

Crawford ED. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Rev Urol* 2004;6(Suppl. 7):S3—11

CROOSSA-RAYNAUD P, 1961. L'abricot et le climat. Les journées nationales de l'abricotier- Perpignan, 5-6 octobre 1961.b.

Curran, W.J., 1980. Laetrile for the terminally ill: Supreme Court stops the nonsense. Deisboeck, T.S., Zhang, L., Yoon, J., Costa, J., 2009. In silico cancer modeling: is it ready for prime time? *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 6 (1), 34–42. <https://doi.org/10.1038/ncponc1237>.

« D »

Davignon, J.P., Trissel, L.A., Kleinman, L.M., 1978. Pharmaceutical assessment of amygdalin (Laetrile) products. *Canc. Treat Rep.* 62 (1), 99–104.

DeMartel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M: Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012, 13:607-615.

Detterbeck F, Nicholson AG, Kondo K, et al. The Masaoka-Koga Stage Classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol.* 2011;6:S1710–S1716.

DeVita VT. The evolution of therapeutic research in cancer. *N Engl J Med* 1978;298:907–10.

Dorr RT, J., 1978. The current status of laetrile. *Ann. Intern. Med.* 89 (3), 389–397.

Dorr, R.T., Paxinos, J., 1978. The current status of laetrile. *Ann. Intern. Med.* 89 (3), 389–397

Dudley ME, Yang JC, Sherry R, Hughes MS, Royal R, Kammula U, Robbins PF, Huang J, Citrin DE, Leitman SF et al.: Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* 2008, 26:5233-5239

Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immun* 2002;3:991–8.

Dzutsev A, Goldszmid RS, Viaud S, Zitvogel L, Trinchieri G: The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur J Immunol* 2015, 45:17-31

<< E >>

Eliassen AH, Hendrickson SJ, Brinton LA, et al.: Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 104:1905–1916, 2012.

Ellison, N.M., Byar, D.P., 1978. Special report on laetrile: the NCI laetrile review. Results of the National cancer institute's retrospective laetrile analysis. *N. Engl. J. Med.* 299, 549–552

Ellison, N.M., Byar, D.P., Newell, G.R., 1978. Special report on Laetrile: the NCI Laetrile review: results of the National Cancer Institute's retrospective Laetrile analysis. *N. Engl. J. Med.* 299 (10), 549–552.

Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, et al. Thymic carcinoma: state of the art review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:654–664

« F »

FAUST M, SURANYI D et NYUJTO, F. 1998. origin et la diffusion de apricot. In: j.janick (ed), Avis horticoles, .John Wiley et Sons, Inc., New Yorck, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapour, Toronto.22: 225-266.

Femenia, A., Rosello, C., Mulet, A., & Canellas, J. (1995). Chemical composition of bitter and sweet apricot kernels. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43, 356-361.

Forman D & Bray F (2014) The burden of cancer. In *The Cancer Atlas*, 2nd ed., pp. 36–37 [A Jemal, P Vineis, F Bray, L Torre and D Forman, editors]. Atlanta, GA: American Cancer Society.

Fossa SD, Aass N, Winderen M, Börner OP, Olsen DR. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002;13:222–8.

Fukuda, T., Ito, H., Mukainaka, T., Tokuda, H., Nishino, H., Yoshida, T., 2003. Antitumor promoting effect of glycosides from *Prunus persica* seeds. *Biol. Pharm. Bull.* 26 (2), 271–273.

Fukuda, T., Ito, H., Mukainaka, T., Tokuda, H., Nishino, H., Yoshida, T., 2003. Anti-tumor promoting effect of glycosides from *Prunus persica* seeds. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 26, 271-273.

Fung C, Dinh PJr, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Schaffer K, Fossa SD, Travis LB. Toxicities associated with cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in long-term testicular cancer survivors. *Adv Urol* 2018;2018:8671832.

Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 2013;31 (30):3807–14

« G »

GAUTIER M, 1988. L'abricotier et sa culture, Vol 3. Ed : L'arboriculture fruitière. Paris.37-41pp.

Ge, Lei, Zhe Han, Yu-Qing Gao, Cheng-Jie Zhou, Dong-Hui Wang, Yu-Zhen Ma, et Cheng-Guang Liang. « Sodium Nitrite Negatively Affects Reproductive Ability and Offspring Survival in Female Mice ». *Toxicology* 427 (novembre 2019): 152284.

Girard, N., Lal, R., Wakelee, H., Riely, G. J., & Loehrer, P. J. (2011). *Chemotherapy Definitions and Policies for Thymic Malignancies*. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(7), S1749–S1755. doi:10.1097/jto.0b013e31821ea5f7

Gomez D, Komaki R, Yu J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thoracic Oncol.* 2011;6: S1743–S1748.

Gonzales, Joseph F., Neal D. Barnard, David J.A. Jenkins, Amy J. Lanou, Brenda Davis, Gordon Saxe, et Susan Levin. « Applying the Precautionary Principle to Nutrition and Cancer ». *Journal of the American College of Nutrition* 33, n° 3 (4 mai 2014): 239-46. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.866527>.

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

Greenfield, R.E., Ellwein, L.B., Cohen, S.M., 1984. A general probabilistic model of carcinogenesis: analysis of experimental urinary bladder cancer. *Carcinogenesis* 5, 437–445

Gulati P, Gaspers LD, Dann SG, et al.: Amino acids activate mTOR complex 1 via Ca²⁺ /CaM signaling to hVps34. *Cell Metab* 7: 456–465, 2008.

« H »

Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of cancer : the next generation. *Cell* 144, 646-674

He, X.-Y., Wu, L.-J., Wang, W.-X., Xie, P.-J., Chen, Y.-H., & Wang, F. (2020). *Amygdalin - A pharmacological and toxicological review*. *Journal of Ethnopharmacology*, 112717. doi:10.1016/j.jep.2020.112717.

Hiromi, S. (1995). Cerebral function improver. Patent No. JP 7,165,589, 1

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med* 2010;363:711–23.

Hollister EB, Gao C, Versalovic J: Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014, 146:1449-1458.

Huebner, J., Muenstedt, K., Prott, F. J., Stoll, C., Micke, O., Buentzel, J., ... Senf, B. (2014). Online Survey of Patients with Breast Cancer on Complementary and Alternative Medicine. *Breast Care*, 9(1), 60–63. doi:10.1159/000360381

Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293—7.

Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012, 486:207-214.

Hwang, H.J., Kim, P., Kim, C.J., Lee, H.J., Shim, I., Yin, C.S., et al., 2008. Antinociceptive effect of amygdalin isolated from *Prunus armeniaca* on formalin-induced pain in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 31 (8), 1559–1564.

Hwang, H.J., Lee, H.J., Kim, CH.J., Shim, I., Hahm, D.H., 2008. Inhibitory effect of amygdalin on lipopolysaccharide-inducible TNF- α and IL-1 β mRNA expression and carrageenan-induced rats arthritis. *Journal of Microbiology and Biotechnology.* 18, 1641-1647.

Hwang, H.J., Lee, H.J., Kim, CH.J., Shim, I., Hahm, D.H., 2008. Inhibitory effect of amygdalin on lipopolysaccharide-inducible TNF- α and IL-1 β mRNA expression and carrageenan-induced rats arthritis. *Journal of Microbiology and Biotechnology.* 18, 1641-1647.

« I »

IARC <http://gco.iarc.fr/today/home>, Accessed date: November 2018

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994, 61:1-241.

IARC, 2010. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 94, 1–412 v–vii.

Inoue-Choi, M., Jones, R.R., Anderson, K.E., Cantor, K.P., Cerhan, J.R., Krasner, S., Robien, K., Weyer, P.J., Ward, M.H., 2015. Nitrate and nitrite ingestion and risk of ovarian cancer among postmenopausal women in Iowa. *Int. J. Cancer* 137, 173–182.

Integrative, P.D.Q., 2017. Laetrile/Amygdalin (PDQ). In PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US)

« J »

Jana S, Mandlekar S: Role of phase II drug metabolizing enzymes in cancer chemoprevention. *Curr Drug Metab* 10:595–616, 2009.

Jenkins, F.J., Van Houten, B., Bovbjerg, D.H., 2014. Effects on DNA damage and/or repair processes as biological mechanisms linking psychological stress to cancer risk. *J. Appl. Biobehav. Res.* 19, 3-23.

Joly, F., Ahmed-Lecheheb, D., Thiery-Vuillemin, A., Orillard, E., & Coquan, E. (2019). *Effets secondaires de la chimiothérapie des cancers testiculaires et suivi de l'après cancer. Bulletin Du Cancer.* doi:10.1016/j.bulcan.2019.04.004

« K »

Kessler, R., 2014. Prevention: air of danger. *Nature* 509, S62.

Khan N, Afaq F, Mukhtar H: Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth. *Carcinogenesis* 28: 233–239, 2007.

Kim ES, Putnam JB, Komaki R, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004;44:369–379.

Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1996). Lessons from Hereditary Colorectal Cancer. *Cell* 87(2), 159–170. doi:10.1016/s0092-8674(00)81333-1

Knudson, A.G., 1971. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. Unit. States Am.* 68, 820–823.

Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76:878–884

Koparde, A.A., Dojjad, R.C., Magdum, C.S., 2019. Natural products in drug discovery. In: *Pharmacognosy-Medicinal Plants*. IntechOpen.

Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, Gapstur S, Patel AV, Andrews K, Gansler T: American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 62:30–67, 2012.)

« L »

Lakritz JR, Poutahidis T, Mirabal S, Varian BJ, Levkovich T, Ibrahim YM, Ward JM, Teng EC, Fisher B, Parry N et al.: Gut bacteria require neutrophils to promote mammary tumorigenesis. *Oncotarget* 2015, 6:9387-9396..

Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, et al.: Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:184–195, 2009.

Larsson SC, Wolk A: Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 119: 2657–2564, 2006

Lee, H.M., Moon, A., 2016. Amygdalin regulates apoptosis and adhesion in Hs578T triplenegative breast cancer cells. *Biomol Ther (Seoul)* 24, 62–66.

- Lee, S.-H., Oh, A., Shin, S.-H., Kim, H.-N., Kang, W.-W., Chung, S.-K.,** 2017. Amygdalin contents in peaches at different fruit development stages. *Prevent. Nutrit. Food Sci.* 22 (3), 237.
- Lenzi M, Fimognari C, Hrelia P:** Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. *Cancer Treat Res* 159:207–223, 2014.
- Li, Y.L., Li, Q.X., Liu, R.J.,** 2018. Chinese medicine amygdalin and β -glucosidase combined with antibody enzymatic prodrug system as A feasible antitumor therapy. *Chin. J. Integr. Med.* 24 (3), 237–240.
- Lian, Y.J., Xu, T.W., Zheng, Y., Ke, M.L., Li, Z., Huang, T., Chen, D.D.,** 2005. Therapeutic effect of anti-CEA M cAb- β -glucosidase conjugate/amygdalin system on colorectal cancer xenografts in nude mice. *Cent. China Med. J.* 49–50 01.
- LICHOU J,** 1998-Abricot : Les variétés, mode d'emploi. Ed. CTIFL. Paris. 253- 254p.
- LICHOU M et AUDUBERT P.**1989-L'abricotier. Ed : Granier, J. CTIFL. Paris. 386p
- Lichtenstein, A.V.,** 2005. On evolutionary origin of cancer. *Cancer Cell Int.* 5, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-5-5>.
- Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C:** Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 133:473–485, 2013.
- Loh YH, Jakszyn P, Luben RN, Mulligan AA, Mitrou PN, Khaw KT:** N-nitroso compounds and cancer incidence: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk Study. *Am J Clin Nutr* 93:1053–1061, 2011.
- Lubna, A.kafi, Shallal, M.Hussein, Azal, H.Jumaa,** 2015. Study the in vitro effect of alcoholic extract of Prunus aremasia kernels, Methotreaxte, amygdalin and the combination between them on Hela cancer cell line. *Iraqi J. Canc. Med. Genet.* 2, 101–108.
- Lv, J., Xiong, W., Lei, T., Wang, H., Sun, M., Hao, E., Wang, Y.,** 2017. Amygdalin ameliorates the progression of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Mol. Med. Rep.* 16 (6), 8171–8179.

<< M >>

Makarević, J., Rutz, J., Juengel, E., Kaulfuss, S., Reiter, M., Tsaour, I., Bartsch, G., Haferkamp, A., Blaheta, R.A., 2014a. Amygdalin blocks bladder cancer cell growth in vitro by diminishing cyclin A and cdk2. *PLoS One* 9, e105590.

Makarević, J., Rutz, J., Juengel, E., Kaulfuss, S., Tsaour, I., Nelson, K., Pfitzenmaier, J., Haferkamp, A., Blaheta, R.A., 2014b. Amygdalin influences bladder cancer cell adhesion and invasion in vitro. *PLoS One* 9, e110244.

Makarević, J., Tsaour, I., Juengel, E., Borgmann, H., Nelson, K., Thomas, C., Bartsch, G., Haferkamp, A., Blaheta, R.A., 2016. Amygdalin delays cell cycle progression and blocks growth of prostate cancer cells in vitro. *Life Sci.* 147, 137–142.

Makhoull,AtiqM,AlwbariA,Kieber-Emmons T.Breast cancer immunotherapy: an update. *Breast Cancer (Auckl)* 2018;12 [1178223418774802].

Matthaus B, Özcan MM, Al Juhaimi F: Fatty acid composition and tocopherol content of the kernel oil from apricot varieties (Hasanbey, Hacihaliloglu, Kabaasi and Soganci) collected at different harvest times. *Eur Food Res Technol* 2016, 242:221–226 *The analysis performed by the author open new perspectives in the formulation of new functional foods

Meek, M.E., Bucher, J.R., Cohen, S.M., Dellarco, V., Hill, R.N., Lehman-McKeeman, L.D., Longfellow, D.G., Pastoor, T., Seed, J., Patton, D.E., 2003. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. *Crit. Rev. Toxicol.* 33, 591–653.

Milazzo, S., Lejeune, S., Ernst, E., 2007. Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence. *Support. Care Canc.* 15, 583–595.

Moertel, C.G., Ames, M.M., Kovach, J.S., Moyer, T.P., Rubin, J.R., Tinker, J.H., 1981. A pharmacologic and toxicological study of amygdalin. *JAMA* 245 (6), 591–594

Moertel, C.G., Fleming, T.R., Rubin, J., Kvols, L.K., Sarna, G., Koch, R., et al., 1982. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. *N. Engl. J. Med.* 306 (4), 201–206.

Moertel, C.G., Fleming, T.R., Rubin, J., Kvols, L.K., Sarna, G., Koch, R., Currie, V.E., Young, C.W., Jones, S.E., Davignon, J.P., 1982. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. *N. Engl. J. Med.* 306, 201–206.

Moolgavkar, S.H., Knudson, A.G.J., 1981. Mutation and cancer: a model for human carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 66, 1037–1052

Moon, J.Y., Kim, S.W., Yun, G.M., Lee, H.S., Kim, Y.D., Jeong, G.J., Ullah, I., Rho, G.J., Jeon, B.G., 2015. Inhibition of cell growth and down-regulation of telomerase activity by amygdalin in human cancer cell lines. *Anim. Cell Syst.* 19 (5), 295–304.

Moradipoodeh, B., Jamal, M., Zeinali, M., Fereidoonzhad, M., Mohammadzadeh, G., 2019. In vitro and in silico anticancer activity of amygdalin on the SK-BR-3 human breast cancer cell line. *Mol. Biol. Rep*

Moss, R.W., 2005. Patient perspectives: Tijuana cancer clinics in the post-NAFTA era. *Integr. Canc. Ther.* 4, 65–86.

Mravec, B., Tibensky, M., & Horvathova, L. (2020). *Stress and cancer. Part I: Mechanisms mediating the effect of stressors on cancer. Journal of Neuroimmunology, 577311.* doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577311

« N »

National Toxicology, P. National Toxicology Program, 2001. Toxicology and carcinogenesis studies of sodium nitrite (CAS NO. 7632-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). *National Toxicology Program* 495. pp. 7–273.

NIH NCI, 2018. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

Nisar, B., Sultan, A., Rubab, S.L., 2018. Comparison of medicinally important natural products versus synthetic drugs-A short commentary. *Nat. Prod. Chem. Res.* 6 (2), 308.

« O »

Obodovskiy, I. (2019). *Radiation Therapy. Radiation*, 387–396. doi:10.1016/b978-0-444-63979-0.00032-x

Organisation Mondial de la santé (2018) Cancer Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> (accessed August 2018).

Organisation Mondial de la Santé, (2020) <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/cancer>

Organisation Mondial de la Santé, (2020). <https://www.who.int/topics/cancer/fr/> *Opinion in Immunology*, 39, 75–81. doi:10.1016/j.coi.2016.01.003

Osler W. The principles and practice of medicine. New York: D. Appleton and Company; 1893. p. 708.

« P »

Pala, M., Acıkurt, F., Loğker, M., Gürcan, T., & Yıldız, M. (1996). Tu" rkiye'de yetistirilen deęisik kayısı c,esitlerinin bileşimi ve beslenme fizyolojisi aç,ısından deęerlendirilmesi. *Gıda Teknolojileri*, 1, 34-39.

Papac RJ. Origins of cancer therapy. *Yale J Biol Med* 2001;74:391–8

Park, J.H., Yoon, S.H., Han, L.S., Zheng, L.T., Jung, K.H., Uhm, Y.K., Lee, J.H., Jeong, J.S., Joo, W.S., Yim, S.V., Chung, J.H., Hong, S.P., 2005. Amygdalin inhibits genes related to cell cycle in SNU-C4 human colon cancer cells. *World J. Gastroenterol.* 11 (33), 5156–5161.

Paulos CM, Wrzesinski C, Kaiser A, Hinrichs CS, Chieppa M, Cassard L, Palmer DC, Boni A, Muranski P, Yu Z et al.: Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8+ T cells via TLR4 signaling. *J Clin Invest* 2007, 117:2197-2204.

Perez-Chanona, E., & Trinchieri, G. (2016). *The role of microbiota in cancer therapy. Current Opinion in Immunology*, 39, 75–81. doi:10.1016/j.coi.2016.01.003

Peyromaure M, Rebillard A, Ruffion L, Salomon A, Villers M, Soulie, et al. Évolution de la testostéronémie chez les patients traités par hormonothérapie pour un cancer prostatique. *Prog Urol* 2008;18(1):2—8.

Plottel CS, Blaser MJ: Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe* 2011, 10:324-335.

President's Cancer Panel, 2010. Reducing environmental cancer risk. In: 2008–2009 Annu. Report. NIH, pp. 1–340. P

« R »

REHDER A, 1949-Bibliographie des arbres et arbustes cultivés rustique dans les régions refroidisseuses tempérées de l'hémisphère Nord. Boston, l'arboretum Arnold de l'Université de Harvard , 300p

Rieger, M. (2006). *Mark's Fruit Crops*. Athens: University of Georgia. <http://www.uga.edu/fruit>.

Rutkowski MR, Stephen TL, Svoronos N, Allegrezza MJ, Tesone AJ, Perales-Puchalt A, Brencicova E, Escovar-Fadul X, Nguyen JM, Cadungog MG et al.: Microbially driven TLR5- dependent signaling governs distal malignant progression through tumor-promoting inflammation. *Cancer Cell* 2015, 27:27-40.

« S »

Saleem, M., Asif, J., Asif, M., Saleem, U., 2018. Amygdalin from apricot kernels induces apoptosis and causes cell cycle arrest in cancer cells: an updated review. *Anti-Cancer Agents Med. Chem. (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* 18 (12), 1650–1655.

Schwabe RF, Jobin C: The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013, 13:800-812.

Sears CL, Garrett WS: Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014, 15:317-328.

Shim, B.S., Choi, S.H., Park, J.K., 2000. Study on toxicity, anti-cancer and NK cell activity of Lateril oil. *J. Korean Orient. Oncol.* 6 (1), 19–28.

Shin DM, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med* 1998;129: 100–104.

Siegel R, Ma J, Zhaohui Z, Jemal A. **Cancer statistics,** 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.

Sinha R, Kulldorff M, Chow WH, Denobile J, Rothman N: Dietary intake of heterocyclic amines, meat-derived mutagenic activity, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:559–562, 2001.

Sireesha, D., Reddy, B.S., Reginald, B.A., Samatha, M., Kamal, F., 2019. Effect of amygdalin on oral cancer cell line: an in vitro study. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 23, 104–107.

Slover, H. T., Thompson, H. R., Jr., & Merola, G. V. (1983). Determination of tocoferols and sterols by capillary gas chromatography. *Journal of the American Oil Chemists' Society,* 60(8), 1524-1528

Sommer F, Backhed F: The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013, 11:227-238.

Song, Z., Xu, X., 2014. Advanced research on anti-tumor effects of amygdalin. *J. Cancer Res. Ther.* 10 (5), 3.

Song, Z., Xu, X., 2014. Advanced research on anti-tumor effects of amygdalin. *J. Canc. Res. Therapeut.* 10 (Suppl. 1), 3–7.

Suchard, J.R., Wallace, K.L., Gerkin, R.D., 1998. Acute cyanide toxicity caused by apricot kernel ingestion. *Ann. Emerg. Med.* 32, 742-744.

Syrigos, K.N., Rowlinson-Busza, G., Epenetos, A.A., 1998. In vitro cytotoxicity following specific activation of amygdalin by beta-glucosidase conjugated to a bladder cancer-associated monoclonal antibody. *Int. J. Canc.* 78, 712–719.

Tanaka, R., Nitta, A., Nagatsu, A., 2014. Application of a quantitative ¹H-NMR method for the determination of amygdalin in *Persicae semen*, *Armeniacaee semen*, and *Mume fructus*. *J. Nat. Med.* 68 (1), 225–230.

Tolis G, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad SciUSA* 1982;79(5):1658—62.

Tomasetti, C., Vogelstein, B., 2015. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 347 (6217), 78–81.

Toshiyuki, F., Takashi, Y., Hideyuki, I., Hoyoku, N., & Harukuni, T. (2003). Carcinogenesis promoter-suppressant and composition containing the same. *JP* 2,003,113,088.

Turan S, Topcu A, Karabulut I, Vural H, Hayaloglu AA: Fatty acid, triacylglycerol, 487 phytosterol, and tocopherol variations in kernel oil of Malatya apricots from Turkey. *J Agric Food Chem* 2007, 55:10787–10794

« V »

VAVILOV NI, 1951. La base phytogéographique de la sélection végétale. In : *Chronica Botanica*, une collection internationale d'études de la méthode et de l'histoire de la biologie et l'agriculture (Ed). Verdoom, traduction du russe par K.S. Chester. 13: 13-54.

Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP et al.: Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015, 350:1079-1084

Vogelaar I, van Ballegooijen M, Schrag D, et al. How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the U.S.? Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment. *Cancer.* 2006;107:1624-1633.

« W »

Weikert C, Dietrich T, Boeing H, et al.: Lifetime and baseline alcohol intake and risk of cancer of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer* 125:406–412, 2009.

World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington: AICR, NW, 1997: 1–670) <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1024/0040-5930.57.3.146>

World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research: “Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective.” Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2011. Accessed at:

Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, et al.: Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol* 24:1079–1087, 2013.

Wu QJ, Yang Y, Wang J, Han LH, Xiang YB: Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci* 104:1067–1073, 2013.

« X »

Xu, X., Song, Z., 2014. Advanced research on anti-tumor effects of amygdalin. *J. Cancer Res. Ther.* 10 (5), 3.

Xuan C, Shamonki JM, Chung A, Dinome ML, Chung M, Sieling PA, Lee DJ: Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS ONE* 2014, 9:e83744.

« Y »

Yan, J., Tong, S., Li, J., Lou, J., 2006. Preparative isolation and purification of amygdalin from *Prunus armeniaca* L. with high recovery by high-speed countercurrent chromatography.

Yang T, Yang X, Wang X, Wang Y, Song Z: The role of tomato products and lycopene in the prevention of gastric cancer: a metaanalysis of epidemiologic studies. *Med Hypotheses* 80:383–388, 2013

Yang, C., Zhao, J., Cheng, Y., Li, X., Rong, J., 2014. Bioactivity-guided fractionation identifies amygdalin as a potent neurotrophic agent from herbal medicine Semen Persicae Extract. *Biomed Res. Int.* 2014, 1–10.

Yasuda, M.T., Sakakibara, H., Shimoi, K., 2017. Estrogen- and stress-induced DNA damage in breast cancer and chemoprevention with dietary flavonoid. *Genes Environ.* 39, 10.

Yigit, D., Yigit, N., & Mavi, A. (2009). Antioxidant and antimicrobial activities of bitter and sweet apricot (*Prunus armeniaca* L) kernels. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 42, 346-352.

<< Z >>

Zhang, Q., Liu, J., Zhang, M., Wei, S., Li, R., Gao, Y., Peng, W., Wu, C., 2019a. Apoptosis induction of fibroblast-like synoviocytes is an important molecular mechanism for herbal medicine and its active components to treat rheumatoid arthritis. *Biomolecules* 9, 795.

Zhang, X., Hu, J., Zhuo, Y., Cui, L., Li, C., Cui, N., Zhang, S., 2018. Amygdalin improves microcirculatory disturbance and attenuates pancreatic fibrosis by regulating the expression of endothelin-1 and calcitonin gene-related peptide in rats. *J. Chinese Med. Assoc.* 81 (5), 437–443.

Zhou B, Wang Y, Kang J, Zhong J, Prenzler PD : The quality and volatile-profile changes of Longwangmo apricot (*Prunus armeniaca* L.) kernel oil prepared by different oil-producing processes. *Eur J Lipid Sci Technol* 2016, 118: 236–243

Zhou Y, Zhuang W, Hu W, Liu GJ, Wu TX, Wu XT : Consumption of large amounts of Allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology* 141:80–89, 2011.

Zhou, L., Zahid, M., Anwar, M. M., Pennington, K. L., Cohen, S. M., Wisecarver, J. L., Mirvish, S. S. (2015). Suggestive evidence for the induction of colonic aberrant crypts in mice fed sodium nitrite. *Nutrition and Cancer*, 68(1), 105–112. doi:10.1080/01635581.2016.1102298.

ANNEXES

Tableau 01 : La moyenne du poids des souris avant traitement

	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Lot 5	Lot 6
Poids (g)	25,82	23,76	23,62	26,14	25,12	25,18

Tableau 02 : La moyenne pondérale des souris après traitement

	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Lot 5	Lot 6
Poids (g)	34	32,5	31,2	33,8	30,2	30,33

Tableau 03 : le taux de la glycémie chez les souris

Lots	Glycémie à jeun (mg/dL)
Lot 1	158
Lot 2	190
Lot 3	144
Lot 4	201
Lot 5	363

Tableau 04 : la moyenne du poids des organes.

	Œsophage	Estomac	pancréas	Foie	Poumon	colon	Intestin	rate	reins
Lot 1	0,1	0,3	0,1	1,6	0,1	0,2	2,7	0,2	0,2
Lot 2	0,1	0,2	0,1	1,7	0,2	0,2	2,3	0,1	0,2
Lot 3	0,1	0,3	0,1	2,2	0,1	0,2	2,4	0,1	0,2
Lot 4	0,1	0,2	0,1	2,5	0,1	0,2	2,5	0,4	0,2
Lot 5	0,1	0,2	0,1	1,8	0,1	0,2	2,1	0,2	0,2