

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB, BLIDA -1-  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE



Mémoire de Fin d'Etudes

En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master en Sciences Biologiques  
Option : Génétique

THÈME

**Étude de l'approche protéomique de  
l'évaluation de l'activité de l'argile verte  
sur les cellules cancéreuse du sein (étude  
théorique) .**

*Présenté par :*  
*M<sup>elle</sup> Ait Amer Meziane Amel Lydia*

**Soutenu le : 27 /09 /2020**

*Devant le jury composé de :*

<b>M<sup>r</sup>. BEN YAHIA N.</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB 1</b>	<b>Président.</b>
<b>M<sup>me</sup> CHALAL N.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB 1</b>	<b>Examinatrice.</b>
<b>M<sup>me</sup> EDDAIKRA A.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB 1</b>	<b>Promotrice.</b>

*Promotion : 2019 – 2020*

# Remerciements

*Au membre du jury qui vont évaluer notre modeste travail. Je remercie ma promotrice de recherche **Mme Eddaikra A.** Maître de conférences au département de biologie et physiologie cellulaire à l'université SAAD DAHLAB pour ses précieux conseils, son aide et ses encouragements.*

*Je remercie mon chef d'option **Mr Med.SAID R.** Maître de conférences au département de biologie et physiologie cellulaire à l'université SAAD DAHLAB et chef d'option du Master génétique pour son confiance et son soutien durant tous mon cursus d'études.*

*Je remercie les membres du jury **Mr Benyehia N.** Maître de conférences au département de biologie et physiologie cellulaire à l'université SAAD DAHLAB,*

*Je remercie aussi **Mme chalal N.** Maître de conférences au département de biologie et physiologie cellulaire à l'université SAAD DAHLAB.*

*Je tiens à remercier ma famille pour son encourage et son soutien ainsi que tous mes amis(es).*

*Au chef de service du centre physico-chimique de CRAPC **Mr.WALID** de nous avoir permet d'effectuer notre stage au sein de son établissement, ainsi pour docteur Elasker A. pour son soutien et ses conseils.*

## Dédicace

*Je dédie ce travail :*

*A, mes parents, qui m'ont toujours soutenu pendant au long de mes études, qui m'ont toujours laissée libre de mes choix, fait confiance et encouragée*

*A Mes sœurs Selsabil, Djihene et Soumia*

*A Mes frères Mohamed et Lyes.*

*À ma cousine, ma source de force, mon ange innocent qui me pousse vers le mieux Mecca.*

*Un dédicace spécial de solidarité d'amour et d'encouragement à toutes les femmes braves qui luttent contre le cancer du sein, vous êtes fortes courageuses et une vraie source d'inspiration Tout mon soutien et mes prière.*

*Et à tous ceux qui me sont chers.*

## ***Résumé***

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent dans le monde. Il est devenu l'une des causes principales de décès en Algérie. Notre travail composé de deux parties essentielles.

D'une part, nous devions effectuer l'étude physico-chimique de l'argile verte pour préparer une solution à injecter dans un milieu composé de lignées cellulaires cancéreuses. Sachant que nous n'avons pas pu effectuer notre partie expérimentale pour des raisons de pandémie COVID19, notre étude a été réorientée vers une analyse *in silico* de l'expression de la protéine ERBB2 impliquée dans le cancer du sein. Nous avons supposé l'existence de cette protéine dans solution cellulaire cancéreuse avant l'injection de la solution argileuse à effet thérapeutique. Nous avons réalisé l'étude de cette protéine par des outils bio-informatiques. D'autre part, nous avons mené une enquête qui à concerner l'utilisation de la naturopathie plus précisément l'argile verte.

Nos résultats montrent que le gène qui code pour la protéine ERBB2 est très polymorphique. L'étude de l'interaction protéine-protéine (réseau d'interaction protéique) montre que la protéine ERBB2 est en interaction avec 20 autres gènes. Cela suppose l'existence d'un panel de gènes à l'origine du cancer du sein. De plus nous pouvons aussi supposer qu'il existe une relation du gène ERBB2 entre différents types de cancer.

Une meilleure connaissance de ces mécanismes tumoraux permettra d'établir une thérapie moléculaire ciblée

**Mots Clés** : cancer du sein, ERBB2, argile verte, étude bio-informatique, gène, polymorphique.

## ***Abstract***

Breast cancer is the most common cancer in the world and has become one of the leading causes of death in Algeria. Our work is composed of two essential parts. In one hand, we had to carry out the physico-chemical study of green clay to prepare a solution to be injected into a solution composed of cancer cell lines. Since we were unable to perform our experimental part because of the COVID19 pandemic, our study was reoriented to an in silico analysis of the expression of ERBB2 protein involved in breast cancer. The existence of this protein was assumed to be present in cancer cell solution prior to injection of the therapeutic clay solution. We've done the study of this protein using bioinformatics tools. On the other hand, we have conducted an investigation that deals with the use of naturopathy, specifically green clay.

Our results show that the gene coding for ERBB2 protein is very polymorphic. The study of protein-protein interaction (protein interaction network) shows that ERBB2 protein interacts with 20 other genes. This implies the existence of a panel of genes that cause breast cancer. In addition, we can also assume that there is a relationship between different types of cancer of the ERBB2 gene. A better knowledge of these tumor mechanisms will enable targeted molecular therapy to be established.

**Keywords:** breast cancer, ERBB2, green clay, bioinformatics study, gene, polymorphic.

إن سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعاً في العالم. وقد أصبح أحد الأسباب الرئيسية للوفاة في الجزائر. ويتألف عملنا من جزأين أساسيين فمن ناحية، كان علينا أن نقوم بدراسة فيزيائية كيميائية للطين الأخضر لإعداد محلول يتم حقنه في ومن منطلق علمنا بأننا لم نتمكن من تنفيذ الجزء التجريبي لأسباب تتعلق بمحلول يتكون من خطوط الخلايا السرطانية الذي ERB2 الوبائي، فقد أعيد توجيه دراستنا إلى تحليل يتناول مسألة التعبير عن بروتين الـ COVID19 بمرض وقد افترضنا وجود هذا البروتين في محلول الخلايا السرطانية قبل حقن. ينطوي على سرطان الثدي بواسطة السيليكات ومن ناحية أخرى، أجرينا دراسة. وقد درسنا هذا البروتين باستخدام أدوات المعلومات الحيوية. محلول الطين العلاجي. استقصائية نظرت إلى استخدام الطافية الخضراء على وجه التحديد.

متعدد الأشكال إلى حد كبير ERB2 وتُظهر نتائجنا أن الجين الذي يقوم بترميز بروتين الـ وهذا يتفاعل مع 20 جينا آخر ERB2 وتبين دراسة التفاعل البروتيني-البروتيني (شبكة التفاعل البروتيني) أن بروتين الـ وعلاوة على ذلك، يمكننا أن نفترض أيضاً وجود علاقة بين. يفترض وجود لوحة من الجينات التي تسبب سرطان الثدي. وبين الأنواع المختلفة من السرطان ERBB2 الجين.

وسوف تؤدي المعرفة الأفضل بآليات الورم إلى العلاج الجزيئي المستهدف

الطين الأخضر , دراسة المعلوماتية الحيوية , جين , ERB2 , سرطان الثدي: الكلمات المفتاحية  
متعدد الأشكال

Introduction.....	1
-------------------	---

## **1<sup>ère</sup> Partie : Partie bibliographique**

1. Rappels bibliographique.....	3
1.1.Epidémiologie du cancer en Algérie.....	3
1. 1 cancer du sein .....	4
1.2. Histologie du sein .....	4
1.3Physiopathologie du cancer du sein .....	6
1.3.1. Cellules souches mammaires normales (CSN) chez l'adulte .....	6
1.3.2. Concept de cellule souche cancéreuse (CSC) et le modèle hiérarchique .....	7
1.2. Génétique du cancer du sein .....	9
1.2.1. Génétique constitutionnel .....	9
1.2.2. Génétique somatique .....	9
1.2.3. Génétique de susceptibilité de cancer du sein .....	10
1.2.4. Mode de transmission .....	10
1.3. Classification moléculaire du cancer du sein .....	11
1.3.1. Basal .....	11
1.3.2. HER2 .....	11
1.3.3. Luminal .....	12
1.4. Marqueurs du cancer du sein .....	12
1.5. Récepteurs hormonaux et cancer du sein .....	13
1.6. Application de la proteomique aux cancer du sein .....	14
1.7. Traitement .....	15
1.7.1. Hormonothérapie .....	15
1.7.1.1. Hormonothérapie suppressive .....	16
1.7.1.2. Thérapie ciblé anti HER2 .....	16
1.7.1.3. Thérapie par métaux lourds par argile verte .....	17
-Histoire de l'argile verte .....	17
-Place en thérapeutique .....	18
1.7.1.3.1. Propriété de l'argile verte .....	18
-Absorbante et adsorbante .....	18
-Thixotrope et couvrance .....	19
-Autres propriétés .....	19
-Colloïdale .....	20
1.7.1.3.2. Utilisation de l'argile verte .....	20
- La cure d'argile verte .....	21

## **2<sup>EME</sup> PARTIE : MATERIEL ET METHODES**

2. Matériel et Méthodes.....	22
2.1. Matériel .....	22
2.1.1. Matériel biologique.....	22
2.1.2. Outils bio-informatiques .....	22
2.2. Méthodes .....	23
2.2.1. Annotation du gène .....	24

Outil NCBI .....	24
2.2.2. Recherche des SNPs du gène ERBB2.....	25
Outil UCSC .....	25
Outil Ensemble génome browser .....	27
Outil ALFRED .....	28
Outil GenMania .....	29
Outil Modélisation 3D .....	30
<b>3<sup>EME</sup> PARTIE-RESULTATS ET DISCUSSIONS</b>	
3. Résultats et Discussions .....	31
Conclusion.....	42
Références bibliographiques.....	43
Synthèse en anglais .....	46.
Annexes .....	48

## Liste des abréviations



**2-DE** : Électrophorèse bidimensionnelle  
**ACE** : Antigène Carcino-Embrayonnaire  
**ADN** : Aide Désoxyribonucléique  
**AICR** : Institut Américain de Recherche contre le Cancer  
**ALFRED** : the ALlelle FREquency Database  
**ARNm** : Acide RiboNucléique messenger  
**BRCA1** : Breast Cancer 1  
**BRCA2** : Breast Cancer 2  
**CA** : cancer antigène  
**CAD1** : Constitutively Activated Cell Death 1  
**COVID19** : Coronavirus Disease 2019  
**CSC** : Cellules Souches Cancéreuses  
**CSN** : Cellules Souches Normales  
**Dbvar** : Database of large scale genomic variants  
**EBI**: European Bioinformatics Institute  
**EGFR** : Récepteur de Facteur de croissance épidermique  
**ERbC $\alpha$**  : Récepteur aux œstrogène B1 et BCX  
**ESR1** : Estrogène Récepteur 1  
**FGFR2** : Récepteur 2 du Facteur de Croissance des Fibroblastes  
**FOXA 1** : Forkhead box protein A1  
**FSH**: Hormone Folliculo-Stimulante  
**GATA3** : Facteur de transcription spécifique aux cellules T à action trans  
**GnRH** : gonadotrophine releasing hormone  
**HER2** : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain / Human  
**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique  
**LH-RH** :Luteinizing Hormone –Releasing Hormone  
**MALDI-TOF-MS** : Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation/Time Of Flight  
**MB** : Membrane Basale  
**MCA** : mucin-like carcinoma-associated antigen  
**MCF7** : Michligan Cancer Fondation 7  
**Ms** : la spectrométrie de Masse  
**MUCI-PEM** : MUC1–polymorphic epithelial mucin  
**NASA** :National Aeronautics and Space Administration  
**NCBI** : National Cancer for Biology  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**pH**: Potential Hydrogen  
**RE $\alpha$**  : Récepteur aux œstrogènes alpha  
**RE $\beta$**  : Récepteur aux œstrogène béta  
**RH** : Récepteur Hormonaux  
**RhuMAB** : Recombinant human monoclonal anti bodies  
**SNP** : Single –Nucleotide Polymorphism

**TN** : Triple Négatifs

**UCSC** : University of California Santa Cruz

**UTR** : Untranslated Transcribed Region

## Listes des figures

	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Figure1	Incidence du cancer du sein chez la femme en Algérie.	3
Figure2	Évolution naturelle du cancer du sein.	4
Figure3	Coupe transversale d'un canal de la glande mammaire.	5
Figure4	Différenciation de l'épithélium mammaire normal et tumoral.	7
Figure5	Deux modèles hypothétiques de la transformation maligne.	8
Figure6	Caryotype humain normal.	9
Figure7	Caryotype d'une cellule cancéreuse.	10
Figure8	l'organisation du gène ESR1.	13
Figure9	L'organisation du gène ESR2.	14
Figure10	Les mécanismes d'action de l'hormonothérapie.	16
Figure11	Méthode de recherche des mutations SNP du gène ERBB2.	25
Figure12	Étapes de recherche dans le site NCBI.	26
Figure13	Méthode de recherche des SNPs sur le navigateur UCSC.	27
Figure14	Page d'accueil du site ALFRED.	30
Figure15	Page d'accueil du site GenMania.	31
Figure16	Résultats de la recherche des variations SNPs du gène ERBB2 du navigateur de génome d'UCSC.	34
Figure17	Résultats des SNP du gène ERBB2.	35
Figure18	Résultats de GèneMania.	36
Figure19	Modélisation 3D.	37
Figure20	Résultats de questionnaire sur la consommation des légumes et des fruits.	38
Figure21	Résultats de questionnaire sur la consommation des produits laitiers.	38
Figure22	Résultats de questionnaire sur la quantité du sucre utilisé.	39
Figure23	Résultats de questionnaire sur la consommation de viande.	39
Figure24	Résultats de questionnaire sur l'utilisation de huile d'olive.	40
Figure25	Résultats de questionnaire sur l'utilisation de la naturopathie.	40

## Liste des tableaux

	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Tableau I	Les gènes de susceptibilité de cancer de sein et leurs localisations chromosomiques.	11
Tableau II	Caractéristique de la protéine ERB2.	23
Tableau III	Références Genbank « NCBI » du gène humain ERBB2.	32



## Introduction

---

Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes (522 000 décès) et le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 140 des 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde en 2016. Il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes.

Selon les études épidémiologiques de GLOBOCAN en 2018, 2 088 849 soit (11.6%) de femmes dans le monde ont un cancer du sein.

En Algérie, il affecte habituellement les femmes de plus de 50 ans. Cependant, les femmes de tout âge peuvent avoir du cancer du sein et de rare cas, le cancer du sein peut aussi affecter les hommes. Cette pathologie reste la principale cause de mortalité féminine en Algérie et dans le monde et demeure donc un problème majeur de santé publique.

Il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et le style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie. Cependant, une identification constante des facteurs de risques, sur lesquels il est possible d'agir, devrait faciliter la mise en œuvre de stratégies efficaces de préventions.

En revanche, l'oncologie intégrative ou *médecine complémentaire* fait référence à l'utilisation de thérapies complémentaires et intégratives en collaboration avec des soins oncologiques conventionnels. En oncologie, les individus utilisent des thérapies complémentaires et intégratives dans le but d'améliorer le bien-être, d'améliorer la qualité de vie (QOL) et de soulager les symptômes de la maladie et les effets secondaires des traitements conventionnels. Cependant, les preuves à l'appui de l'utilisation de telles thérapies dans le cadre de l'oncologie sont limitées (Greenlee *et al* , 2018).

L'une des thérapies complémentaires et intégratives est « l'argile ». Ce dernier, récolté à même la terre dans des carrières est l'un des matériaux les plus anciens utilisé par l'être humain en thérapeutique. Sa richesse minérale et en oligo-éléments en fait un outil dans la santé, le bien-être, la beauté, l'entretien du corps, de la maison, des constructions, dans l'industrie. Ces éléments ne dépassant pas le micron, on peut leur attribuer, en santé, le bénéfice d'une forme d'oligo-métallo-thérapie conférant certaines de leurs propriétés à l'argile.

En conséquence, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'approche protéomique de l'évaluation de l'activité de l'argile verte sur les cellules cancéreuse du sein. Et ceci dans le but

## Introduction

---

de rechercher l'activité thérapeutique de l'argile verte à travers l'étude de : physico-chimiques qui caractérisent l'argile verte, une analyse protéomique par MALDI-TOF-MS, et enfin une Analyse bioinformatique.

Malheureusement, en raison de la situation pandémique COVID19, et sachant que nous pouvais pas faire de pratique. Nous n'avons développé que la partie bioinformatique en ciblant une protéine ERBB2 impliquée dans le cancer du sein.

Pour pouvoir couvrir tous les aspects de notre thématique, ce travail a été structuré en trois parties :

- ✓ Après l'introduction, la 1<sup>ère</sup> partie présente les généralités sur notre thématique.
- ✓ La 2<sup>ème</sup> partie présente la méthodologie de notre travail.
- ✓ La 3<sup>ème</sup> partie porte sur l'analyse des résultats.
- ✓ Et enfin les résultats sont récapitulés sous forme de conclusion.

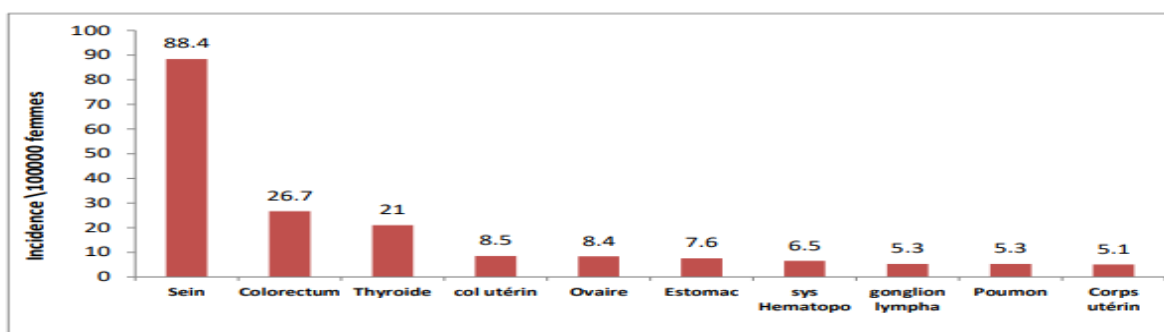
### 1. Epidémiologie du cancer en Algérie

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement. L'incidence du cancer du sein progresse dans le monde en développement du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux. (OMS., 2020)

L'incidence des cancers chez la femme en 2017 augmente de façon notable à partir de 35-39 ans et continue son ascension après 70ans. La pathologie cancéreuse est très largement dominée par le cancer du sein et les cancers gynécologiques (col utérin, ovaire, endomètre) qui constituent à eux seuls près de 50 % des cancers féminins. Le cancer du sein féminin continue à avoir des taux d'incidences élevées pour atteindre une incidence de 88.4 (figure1) en 2017. (INSP., 2017)

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. En Occident, une femme sur 8 développera un cancer du sein au cours de sa vie. Son incidence augmente avec l'âge et sa fréquence est plus importante à la ménopause. La littérature occidentale rapporte une incidence variable des cancers du sein chez les femmes de moins de 35 ans aux alentours de 4%. (Belkacémi *et al.*, 2010)

La mutation de BRCA1 est aussi plus fréquemment rapportée ; cependant, cette forte contribution de la génétique doit être considérée dans le contexte de la faible incidence du cancer du sein par rapport à l'Occident. Certaines prévisions maghrébines prévoient au moins un doublement des cas d'ici à 2024, avec une élévation de l'âge moyen au diagnostic au-delà de 53 ans et une baisse de la proportion des femmes de moins de 35 ans qui ne dépasserait plus 5 % (Belkacémi *et al.*, 2010).



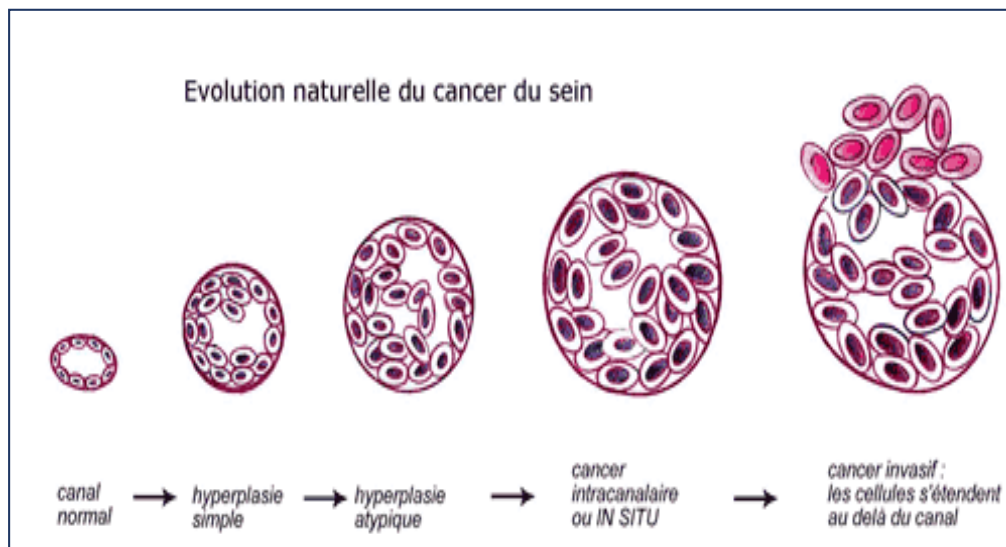
**Figure 1** : Incidence du cancer du sein chez la femme en Algérie (TAHINA, 2015)

## Rappel bibliographique

### 1.1. Cancer du sein

Cancer du sein est tumeur maligne qui se développe au niveau du sein et plus précisément des cellules terminales de canalicules.

Dans le cancer du sein, les CSC proviendraient directement des CSN adultes de l'épithélium mammaire qui seraient le seuls siège des altérations génétiques tumorales, ces dernières seront reprogrammées d'une façon ou d'une autre pour acquérir une capacité illimitée de prolifération et de renouvellement de soi (figure 2), entre autres propriétés, que l'on appelle les « caractéristiques du cancer ».



**Figure 2** : Évolution naturelle du cancer du sein (Hanahan et Weinberg, 2011).

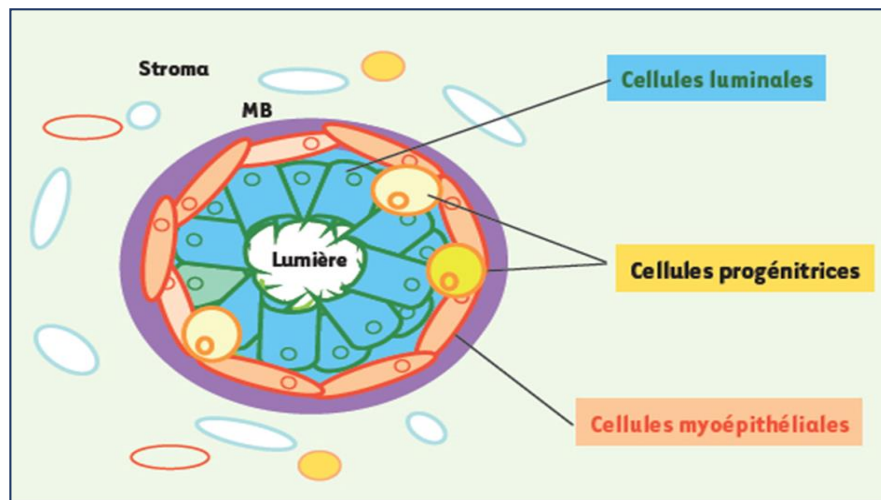
### 1.2. Histologie du sein

Pour comprendre l'oncogenèse mammaire et la classification actuelle des cancers du sein, il faut connaître l'histologie de l'épithélium mammaire normal. Ce dernier est constitué de deux types de cellules différenciées, les cellules luminales et les cellules myoépithéliales (Figure 3) Il faut y ajouter des cellules souches et des progéniteurs plus ou moins engagés dans une voie de différenciation. Les cellules luminales bordent la lumière des canaux et des lobules. Les cellules myoépithéliales entourent les cellules luminales et sont en contact avec la lame basale et le stroma environnant. Les deux niches spécialisées (Charafe-Jauffret et al., 2007). Montre les différentes cellules épithéliales entourées de stroma. Sur distingue trois types de cellules : les cellules luminales, en contact avec la lumière, les cellules myoépithéliales, en contact avec



## Rappel bibliographique

la membrane basale (MB) et les cellules progénitrices (cellules souches et précurseurs immatures) en position basale ou supra-basale.



**Figure 3 :** Coupe transversale d'un canal de la glande mammaire (uploaded by [Chloé Prunier](#))

L'homme a un petit résidu de la glande mammaire similaire à celle de la femme, la preuve qu'il est difficile pour un pathologiste de diagnostiquer si c'était une glande féminine ou masculine.

La majorité des lésions du sein chez l'homme est d'origine bénigne. La gynécomastie est une pathologie très fréquente, correspondant à une croissance de la glande mammaire suite à des modifications hormonales. Trois formes radiologiques ont été décrites : nodulaire, dendritique et diffuse. Son principal diagnostic différentiel est l'adipomastie, correspondant à des dépôts adipeux dans le tissu sous-cutané. Le cancer du sein chez l'homme est rare. Ses principaux facteurs de risque sont des pathologies responsables de désordres hormonaux, des antécédents d'irradiation thoracique et des antécédents familiaux de cancer du sein (notamment dans les familles porteuses d'une mutation du gène (*BRCA2*)). La mammographie montre le plus souvent une masse sans calcifications. L'échographie est utile au bilan d'extension local et permet de détecter des adénomégalies axillaires. L'IRM n'a pas actuellement d'indication pour le bilan du cancer du sein masculin. La clinique seule permet le plus souvent de différencier les lésions bénignes des lésions malignes. L'imagerie ne doit pas être réalisée de façon systématique mais doit être réservée aux patients pour lesquels le diagnostic clinique est incertain ou qui présentent des facteurs de risque de cancer du sein, ainsi que pour guider les biopsies et pour le bilan d'extension. (Charlot *et al.*, 2013)

## Rappel bibliographique

---

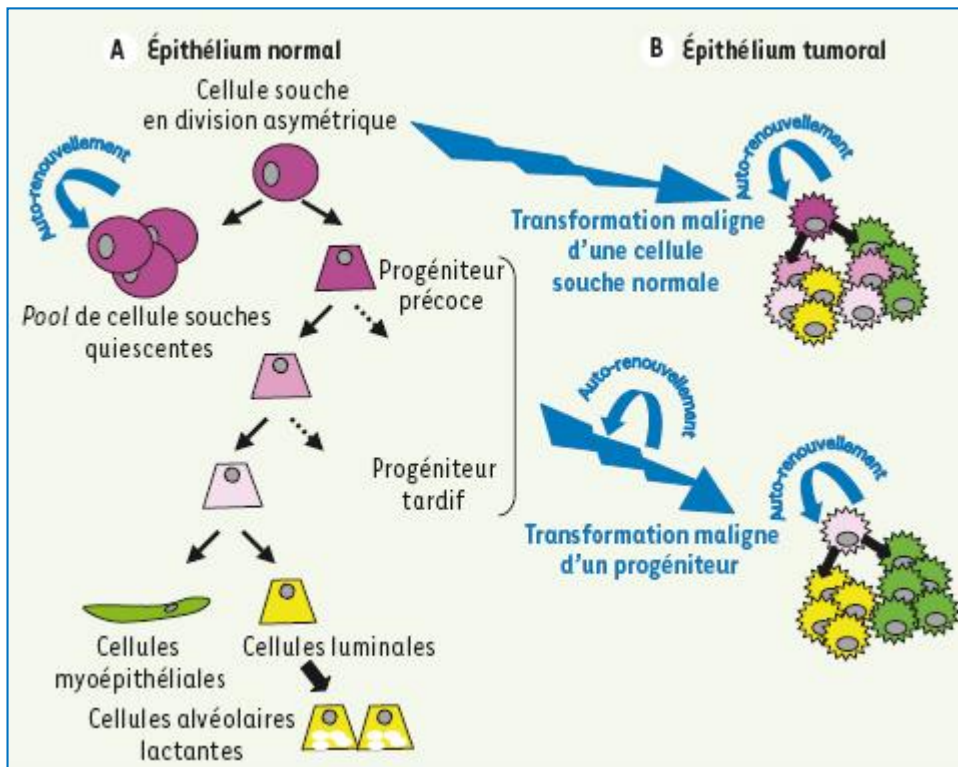
### 1.3. Physiopathologie de cancer du sein

Le cancer du sein représente un tiers des cancers traités chez la femme, et considéré comme une affection rare chez les hommes il représente moins de 1% dans les pays occidentaux (Benchellal *et al.*, 2002). Il se développe initialement dans les canaux lactifères ou, plus rarement, dans les lobes. Il est classé en différents stades en fonction de la taille de la tumeur, de l'envahissement ou non des ganglions lymphatiques, et de la présence ou de l'absence de métastases. Le dépistage est essentiel pour permettre une prise en charge précoce.

#### 1.3.1. Cellules souches mammaires normales (CSN) chez l'adulte

La glande mammaire est l'un des organes au sein desquels l'existence de cellules souches normales (CSN) à l'état adulte est la plus probable au regard même de la biologie de la glande. En effet, la glande mammaire achève son développement lors de la puberté et subit de nombreuses modifications morphologiques à l'âge adulte en fonction des périodes de la vie génitale, notamment durant les périodes de gestation, de lactation et de sevrage (Ginestier *et al.*, 2007). Les CSN épithéliales organisent le fonctionnement de la glande mammaire grâce à des propriétés intrinsèques spécifiques. Ces propriétés associent une longue durée de vie et une capacité à la fois à s'auto-renouveler et à produire des cellules filles capables de se différencier. La capacité d'auto-renouvellement permet de préserver et de réguler le pool de CSN dans la glande mammaire. Lors de la division cellulaire, la CSN donne naissance à deux cellules filles gardant les propriétés de la cellule souche mère (division symétrique), ou à une cellule identique à la cellule souche mère et une cellule, le progéniteur, engagée dans la voie de la différenciation (division asymétrique) (Smith., 2005). Le progéniteur se divisera plusieurs fois avant de donner à la fin du processus de maturation, une cellule spécialisée (figure 4).

## Rappel bibliographique



**Figure 4 :** Différenciation de l'épithélium mammaire normal et tumoral (Ginestier *et al.*, 2007). A. Le pool de cellules souches de l'épithélium mammaire normal (CSN) est globalement dans un état quiescent.

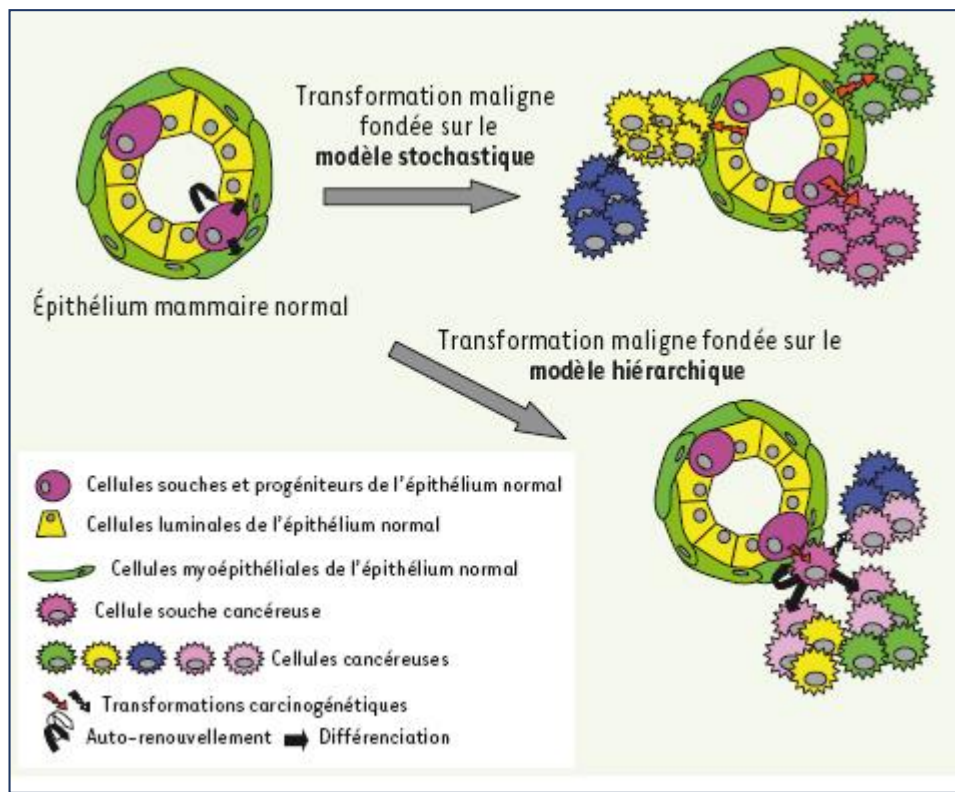
La différenciation permet à la CSN de donner naissance à toutes les cellules épithéliales matures de la glande mammaire. Ces cellules matures vont acquérir lors du processus de différenciation une spécialisation indispensable à la fonction de la glande mammaire. Les cellules luminales ont un rôle structurant pour la glande, les cellules alvéolaires produisent et sécrètent le lait lors de la lactation, et les cellules myoépithéliales permettent la contraction des canaux pour expulser le lait vers le mamelon. Ces dernières, alignées le long de la membrane basale, servent aussi d'interface entre les cellules épithéliales et le stroma ou conjonctif palléal (ou conjonctif intra-lobulaire).

### 1.3.2. Concept de cellule souche cancéreuse (CSC) et le modèle hiérarchique

Deux modèles d'oncogenèse s'opposent (Reya *et al.*, 2001) dans le modèle stochastique, chaque cellule d'un tissu, même différenciée, peut, à la suite de l'accumulation de mutations acquises de façon aléatoire, proliférer de façon indéfinie et former un clone tumoral indépendant. Le second modèle, le modèle hiérarchique, considère la cellule souche cancéreuse comme le moteur de l'activité tumorigène du cancer. Les cellules d'une tumeur ont un potentiel de prolifération limité en dehors d'un petit nombre de cellules cancéreuses, les CSC, qui ont la

## Rappel bibliographique

capacité de proliférer de façon indéfinie et de donner naissance à toutes les autres cellules de la masse tumorale (figure 5).



**Figure 5 :** Deux modèles hypothétiques de la transformation maligne (uploaded by [Max S Wicha](#))

Ainsi, les propriétés caractéristiques des CSC vont être celles des CSN adultes, auto-renouvellement, longue durée de vie, capacité à reproduire l'hétérogénéité tissulaire, auxquelles s'ajoutent d'autres propriétés acquises à la suite des altérations génétiques, comme la prolifération continue et l'autonomie vis-à-vis de la « niche » environnementale dans laquelle se développent les cellules souches. L'auto-renouvellement (intrinsèque ou acquis dans le cas des progéniteurs) est un élément clé lors de l'initiation de l'oncogenèse où l'expansion des CSC permettra de former le pool initial de la tumeur. La capacité à se différencier des cellules issues de CSC peut être moins aboutie que dans le tissu normal. Elle dépend probablement à la fois du type de cellule transformée (CSN ou progéniteur), du type d'altérations génétiques subies, et des interactions restantes avec la « niche ». Ces variations expliquent l'hétérogénéité phénotypique que l'on retrouve dans les carcinomes mammaires.

Au total, les CSC diffèrent des CSN par plusieurs critères inhérents à la transformation cancéreuse comme la prolifération anarchique guidée par des dysfonctionnements du programme d'auto-renouvellement, et une différenciation partielle et anormale. Ces propriétés incluent l'expression de l'activité télomérase, l'activation de voies de signalisation anti-apoptotiques, la possibilité d'entrer en

## Rappel bibliographique

phase de quiescence, l'augmentation de l'activité des transporteurs membranaires, des capacités de migration cellulaire, de survie en l'absence d'adhérence à un substrat, et de résistance à l'hypoxie (Wicha MS *et al.*,2006) Autant de propriétés qui vont donner aux CSC la possibilité de former des métastases et de résister aux traitements anti-tumoraux actuels. Les études de Balic *et al.* et celles de Sheridan *et al.* ont notamment illustré le potentiel métastatique des CSC mammaires en montrant leurs propriétés accrues d'invasivité, et la présence de CSC épithéliales dans la circulation sanguine de patientes atteintes de cancer du sein, La résistance des CSC aux traitements actuels qui ciblent essentiellement des cellules en cycle, et les récives qui en découlent, modifient notre vision de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

## 2. Génétique du cancer du sein

Pour comprendre la génétique d'un cancer on a deux approches (Caron ., 2017) :

### 2.1. Génétique constitutionnelle

C'est le patrimoine génétique d'une personne qui se représente chez toutes les cellules (figure 6).

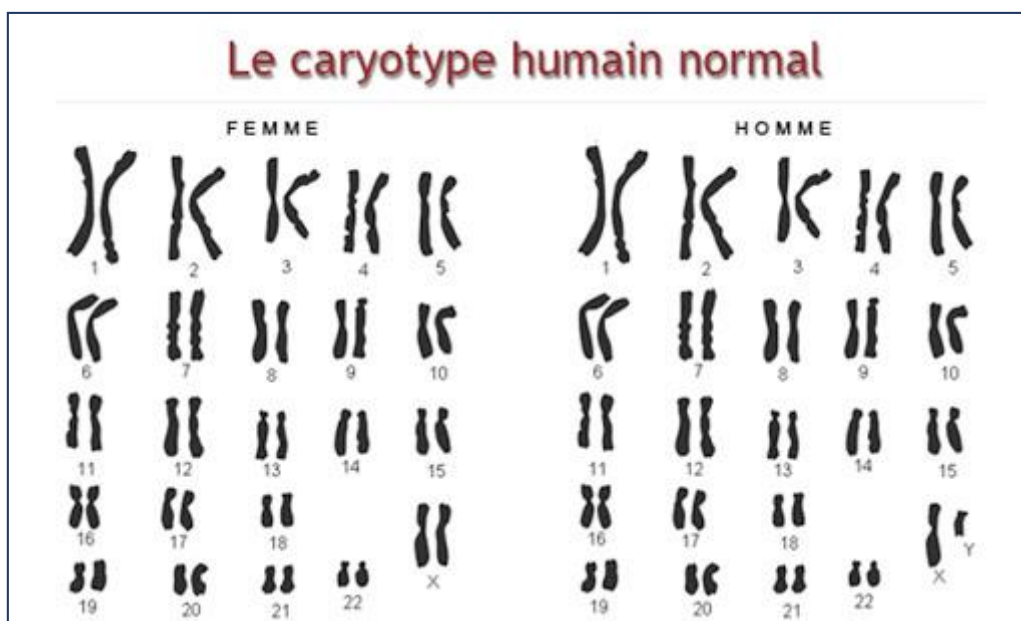


Figure 6 : Caryotype humain normal (<https://lh3.googleusercontent.com> ).

### 2.2. Génétique somatique

C'est le patrimoine d'une cellule tumorale qui caractérise la tumeur (figure7).

## Rappel bibliographique

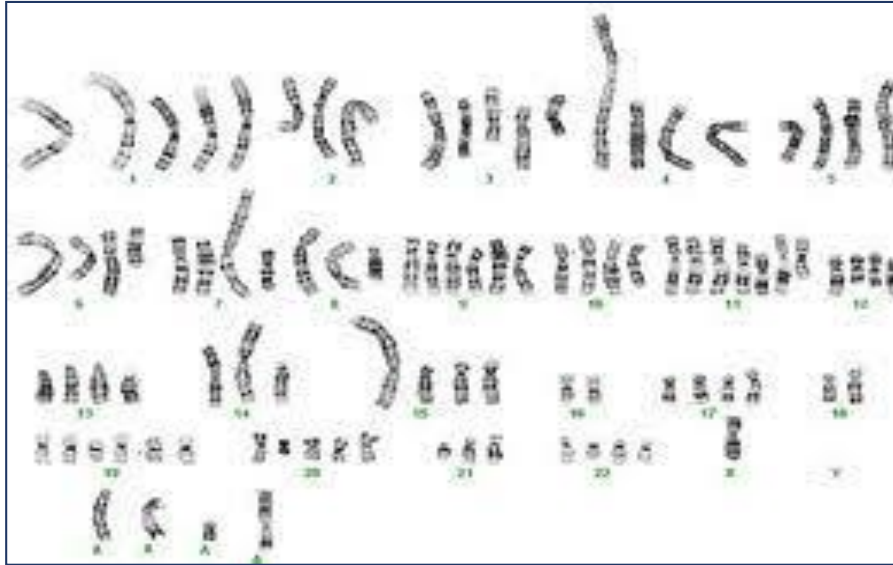


Figure 7 : Caryotype d'une cellule cancéreuse (<https://3.bp.blogspot.com>).

### 2.3. Gènes de susceptibilité au cancer du sein

Trois grandes catégories de marquages génétiques (variation) qui influence le risque de cancer du sein :

- ***BRCA1 / BRCA2*** : les mutations la plus fréquentes. dans ces deux gènes qui sont essentiel pour a réparation des copies d'ADN lors de la division ; ainsi pour l'intégration de l'ADN plus d'autre gènes rares qui se présente dans le tableau 1 (Annexe 1).
- **Marqueur du récepteur (*FGFR2*)** dans une population de 30% de femmes qui développe un cancer du sein ; 15% de ses femmes présentent des homozygotes (présence de deux copies) pour ce marqueur cela présente un risque d'avoir un cancer de sein.

### 2.4. Mode de transmission de cancer du sein

L'histoire familiale est associée, de manière régulière a un risque accru de cancer de sein chez les femmes les plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans.

Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, BRCA1 et BRCA2 (chromosome 17 /chromosome 13) semblent les plus impliqué. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces



## Rappel bibliographique

---

gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes.

Le cancer du sein n'est pas lié au sexe (ne touche pas les gonosomes), donc c'est une hérédité autosomique récessive, tout apparenté au premier degré a une probabilité de 50% d'être porteur, quel que soit son sexe (Caron., 2017) (**Annexe 1** : tableau 1 : des gènes de susceptibilité de cancer de sein et leurs localisation chromosomiques).

### 3. Classification moléculaire du cancer du sein

Le cancer du sein correspond à un groupe hétérogène de tumeurs. Les récepteurs hormonaux et le statut HER2 sont des marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse aux thérapies ciblées ; leur étude par immunohistochimie est systématique. Le Ki67 est un marqueur pronostique certain mais sa fiabilité est contestée du fait d'une faible reproductibilité intra- et inter-observateur et inter-laboratoire. Les signatures génomiques commercialisées sont toutes validées comme outils pronostiques et aident les praticiens aux décisions thérapeutiques. Du fait de leur coût, ces signatures sont actuellement à réserver aux indications équivoques de chimiothérapie (Zemmouri *et al.*, 2016).

#### 3.1. Basal

“basal like” , ce terme se réfère alors aux tumeurs du sein présentant un profil d'expression génique ressemblant aux cellules myoépithéliales, caractérisées par l'expression de cytokératines basales (CK5, CK6, CK14, CK17), de cavéoline (CAD1, CAD2) et de cycline D1 ainsi que par l'absence d'expression de RO, RP et de HER2. Il est important de souligner que les cancers du sein TN ne sont pas synonymes de “basal-like”, et vice versa : seuls 70 à 90 % des TN présentent un phénotype “basal-like”, et 20 % des “basal-like” ne sont pas TN. En l'absence de signature génique, d'autres marqueurs immunohistochimies peuvent permettre d'identifier le phénotype “basal like”, parmi lesquels les CK5, les CK6 et l'EGFR. Par ailleurs, il existe également un recoupement entre TN et mutation du gène BRCA1 (BReast CAncer 1). (Diéras *et al.*, 2010)

#### 3.2. HER2

La détermination du statut de HER2 est indispensable au moment diagnostique initial des cancers infiltrant du sein afin de définir la classe moléculaire de la tumeur et les possibilités d'utilisation de thérapie ciblée anti-HER2. Le statut de HER2 est déterminé par immunohistochimie en première intention et par hybridation in situ pour vérifier les scores 2+.

## Rappel bibliographique

---

Les taux de surexpression (score 3+) de HER2 sont différents en fonction du type histologique, du grade, du stade de la tumeur et varient de 9 à 30 % (Vincent-Salomon., 2012).

### 3.3. Luminal

Les cellules luminales expriment des marqueurs associés aux récepteurs hormonaux (récepteurs des œstrogènes et de la progestérone), certaines cytokératines (CK8, CK18) ainsi que des facteurs de transcription spécifiques comme GATA3 et FOXA1. Les cellules myoépithéliales expriment d'autres cytokératines (CK14) et, à l'état très différencié, des marqueurs du muscle lisse (actine du muscle lisse).

L'orientation d'un progéniteur épithélial bipotent vers le lignage luminal ou myoépithélial pourrait être sous le contrôle de gènes « maîtres », par exemple GATA3 pour le lignage luminal. Chez la souris, la perte de GATA3 provoquée par une invalidation génique conditionnelle conduit à une expansion des cellules progénitrices luminales. GATA3 pourrait jouer le rôle de régulateur important de la différenciation luminale en maintenant l'état quiescent des cellules progénitrices et l'état différencié des cellules luminales. Pour démontrer le caractère « maître » de GATA3, ce facteur a été exprimé dans des cellules souches et les résultats montrent qu'il induirait bien une différenciation luminale. L'ensemble de ces données récentes suggère une implication de GATA3 dans les cancers du sein. De fait, une expression élevée de GATA3 est une signature des cancers luminaux peu envahissants. À l'inverse, il reste à prouver que la perte d'expression de GATA3 est associée à des tumeurs peu différenciées et envahissantes et à déterminer le rôle exact joué par GATA3 dans la progression des tumeurs du sein (Charafe-Jauffret *et al.*, 2007).

### 4. Marqueurs du cancer du sein

Les marqueurs protéiques circulants sont des molécules sécrétées ou libérées par les cellules tumorales ou par leur environnement et plus ou moins spécifiques de celles-ci. Pour le cancer du sein, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) a été pendant longtemps le seul marqueur circulant utilisé. Actuellement, les marqueurs les plus utilisés sont ceux qui mesurent le niveau circulant de fragments de MUC1–*polymorphic epithelial mucin* (MUC1–PEM) : *cancer antigen* (CA) 15–3, *mucin-like carcinoma-associated antigen* (MCA), CA 27–29, CA 549 etc. Ils sont utiles au suivi de la maladie métastatique (Mathelin *et al.*, 2006).

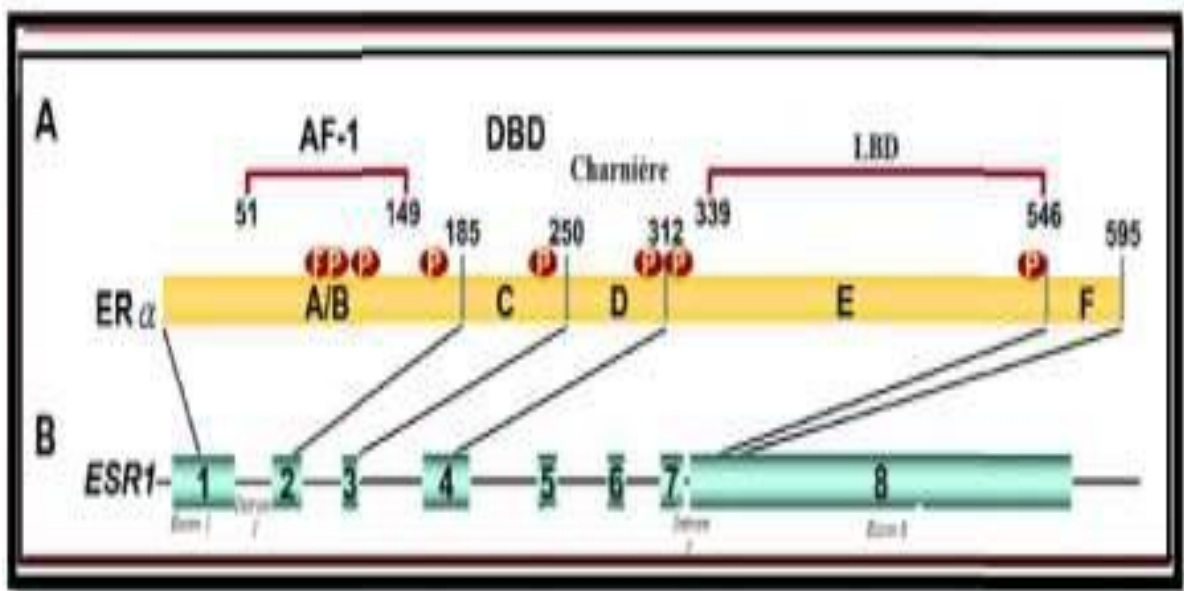
### 5. Récepteurs hormonaux et cancer du sein



## Rappel bibliographique

Le récepteur à l'œstrogène fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires. Il agit comme un régulateur de la transcription nucléaire. Le récepteur aux œstrogènes alphas ( $RE\alpha$ ) a été identifié par Jensen E. en 1960 à l'aide de ligands radioactifs (Jacobson, 1962). Il a par la suite été cloné à partir de cellules cancéreuses mammaires MCF7. Les REs existent sous deux formes :  $\alpha$  et  $\beta$ . (Sanchez-Deneux, 2003)

Le gène de  $RE\alpha$ , nommé ESR1, est situé sur le bras long de chromosome 6 chez l'homme. Ce gène, du 14 Kpb, est constitué de 8 exons codants séparé par 7 introns (Figure 8), il est donc transcrit à partir de 7 promoteurs alternatifs donnant naissance à plusieurs isoformes d'ARNm possibles variant dans leur région 5'. Cette dernière n'étant généralement pas traduite on aboutit à une protéine de 66 Kpd ( $RE\alpha$ ) (Reid *et al.*, 2002).



**Figure 8** : l'organisation du gène ESR1 (Reid *et al.*, 2002).

Le gène du  $RE\beta$  est nommé ESR2 est situé sur le chromosome 14 l'homme. Ce gène d'environ 63,2 Kb est organisé comme ESR1 en 8 exons séparés par 7 introns codant une protéine d'environ 60 Kd à (530 acides aminés) (figure 9). Les exons « ON » et « OK » en position 3' ne sont pas traduits. un épissage alternatif peut intervenir, il en résulte des variantes tel que ER $\beta$ cx qui ne lie pas l'œstradiol et se comporte comme un dominant négatif du  $RE\alpha$  cet isoforme est retrouvée dans les cellules cancéreuses mammaires. (Zaho *et al.*, 2007).



## Rappel bibliographique

---

– *la bio-informatique*, qui permet la quantification du niveau des protéines et la constitution de bases de données.(Spyratos, 2004)

### 7. Traitement du cancer du sein

Le cancer du sein reste, malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, la première cause de mortalité par cancer chez la femme. C'est aussi le premier cancer à avoir bénéficié d'un ciblage thérapeutique avec les récepteurs hormonaux (RH) et aujourd'hui HER2. La classification moléculaire qui en découle a permis l'émergence de nombreux tests diagnostiques utilisant des approches technologiques et cliniques très différentes qui devraient permettre de mieux classer les tumeurs pour aboutir à une thérapie personnalisée. (Lamy et al., 2010)

#### 7.1. Hormonothérapie

On administre parfois une hormonothérapie pour traiter le cancer du sein. C'est un traitement qui ajoute, bloque ou enlève des hormones. Les hormones sont des substances qui contrôlent certaines fonctions du corps, dont la façon dont les cellules agissent et se développent. Modifier les taux d'hormones ou bloquer certaines hormones peut ralentir la croissance et la propagation des cellules du cancer du sein. On peut vous proposer une hormonothérapie pour :

- Réduire le risque qu'un cancer du sein non infiltrant.
- Réduire le risque qu'un cancer du sein infiltrant réapparaisse (récidive) en détruisant les cellules cancéreuses qui restent après la chirurgie et la radiothérapie (traitement adjuvant).
- Réduire la taille d'une grosse tumeur avant la chirurgie (traitement néoadjuvant).
- Traiter un cancer du sein localement avancé (stade 2B, 3A, 3B ou 3C) ou récidivant.
- Soulager la douleur ou contrôler les symptômes d'un cancer du sein avancé, ou métastatique (chimiothérapie palliative).

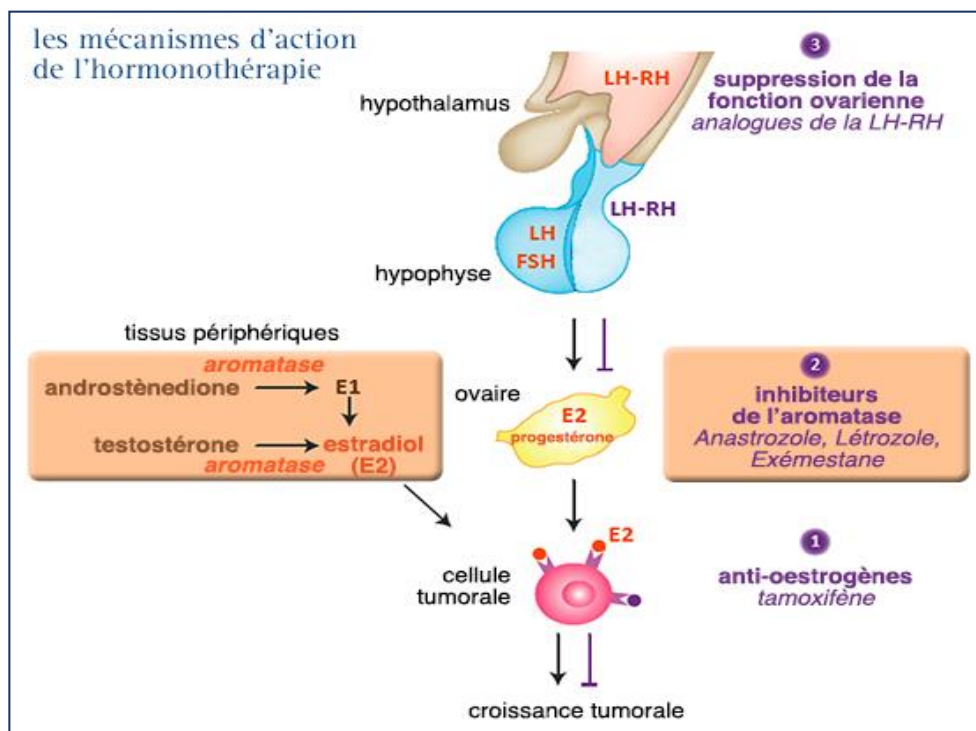
La réponse thérapeutique dépend également du statut hormonal de la patiente (ménopausée ou non) ainsi que du stade du cancer (avec dissémination métastatique ou non), ce qui influence les indications.

Pour exercer un effet inhibiteur sur la prolifération tumorale, l'hormonothérapie peut, schématiquement, faire appel à plusieurs types de stratégie :

##### 7.1.1. Hormonothérapie Suppressive

## Rappel bibliographique

Elle se réalise par l'injection d'un analogue de la GnRH (gonadotrophine releasing hormone), anciennement appelé LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone), comme la leuproréline, qui supprime le caractère pulsatile de la sécrétion physiologique hypothalamique de la GnRH, ce qui entraîne une baisse de la sécrétion des gonadotrophines (FSH et LH) par l'hypophyse (figure 10). Ce traitement présente l'avantage d'être réversible par rapport aux techniques chirurgicales ou radio thérapeutiques, qu'elles, sont définitive (Morère *et al.*, 2007).



**Figure 10** : les mécanismes d'action de l'hormonothérapie  
(<https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/>)

### 7.1.2. Thérapie ciblée anti HER2

L'anticorps anti-HER2 humanisé recombinant, rhuMAb HER2, inhibe la croissance des cellules cancéreuses du sein surexprimant HER2 et a une activité clinique, dans les cultures de cellules cancéreuses surexprimant naturellement HER2, le rhuMAb HER2 a inhibé la croissance et amélioré les effets cytotoxiques du paclitaxel (Baselga *et al.*, 1998).

### 7.1.3. Thérapie par métaux lourds par l'Agile verte

## Rappel bibliographique

---

De nombreuses femmes traitées pour un cancer du sein se tournent vers la phytothérapie, notamment pour prévenir les effets secondaires des traitements contre le cancer. Cette pratique est basée sur la tradition, parfois étayée par des études pharmacologiques, rarement sur des études cliniques. Les plantes médicinales pouvant être toxiques ou interagir avec des médicaments, les pharmaciens et les chimiothérapeutes doivent évaluer le rapport bénéfice / risque.

### ➤ Histoire de l'argile verte

Une équipe de scientifiques américains de la NASA soutient que la vie sur Terre aurait pris naissance dans l'argile et non dans « la soupe originelle ». La Montmorillonite (type d'argile décrite ultérieurement) serait le catalyseur au niveau des acides nucléiques. Sa charge anionique (ionique négative) ainsi que son PH spécifique permettent de catalyser une réaction d'activation des acides nucléiques entraînant la formation d'ARN. La NASA a également évoqué la présence d'argile sur Mars dont de la Montmorillonite. (Aldersley *et al.*, 2011 )

Dès trente-cinq mille ans avant notre ère, l'argile était utilisée par la main de l'homme, en tant que matériau pour produire des dessins dans les grottes, des histoires, traces du passé. (Villieras., 2008).

L'argile a permis la sédentarisation. Les premières traces d'habitation sont situées en Mésopotamie, sur les rives du tigre et de l'Euphrate. Aujourd'hui plus d'un tiers des habitations sont à base d'argile. Les premiers contenants à base de terre cuite découverts, datent du septième millénaire avant notre ère. Les plus anciens écrits sont retrouvés sur des tablettes d'argiles. Le papier est apparu bien plus tard (Villieras., 2008).

En analysant chimiquement l'argile verte, on lui a découvert de nombreux éléments, mais la façon dont elle agit reste encore une énigme pour les scientifiques. La nature recèle encore des mystères que l'humanité ne saura expliquer que lorsqu'elle aura acquis l'humilité suffisante pour cela. Les éléments majeurs présents dans l'argile verte sont : Silice - Aluminium - Calcium - Fer - Potassium - Magnésium - Sodium - Manganèse - Phosphore – Titane et les éléments mineurs sont : Cuivre - Cobalt - Lithium - Molybdène - Sélénium – Zinc.

### ➤ Place en thérapeutique

## Rappel bibliographique

---

Au Moyen Âge, l'argile était couramment utilisée pour soigner. Un grand médecin et savant perse, Avicenne, a relaté douze types d'argiles différentes ainsi que leurs utilisations, en usage externe et en usage interne, en particulier en tant qu'antipoison. Les premières méthodes de filtration de l'eau se faisaient dans des lits de sable et d'argile.

Au début du siècle dernier, des thérapeutes se servaient d'argile pour traiter des affections par voie externe ou interne. Durant la première guerre mondiale, les soldats français ayant consommé de la moutarde comprenant de l'argile dans sa formule, utilisée comme excipient gélifiant, se révélaient être moins sujets à la dysenterie. Les soldats russes se voyaient distribués des compléments alimentaires d'argile.

### ➤ 7.1.3.1. Propriété de l'Argile verte

Les propriétés mécaniques et l'aptitude au gonflement d'une roche argileuse ne dépendent pas uniquement de la quantité et de la nature de l'argile présente. Les différentes mesures ont montré que la structure et la texture du matériau conditionnent ses propriétés. Selon le degré de consolidation du matériau, l'argile est plus ou moins libre, c'est-à-dire que la phase carbonatée peut empêcher l'argile d'exprimer pleinement ses propriétés. (Bauer-Plaindoux *et al.*, 1998)

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

#### **-Absorbante et Adsorbante**

Les argiles les plus absorbantes ne sont pas conseillées en usage interne. Le risque de constipation est trop important. Elles sont généralement utilisées comme capteur de liquides et d'odeur (entrent dans la composition des litières) ou comme détachant.

L'adsorption est une autre qualité des argiles. Contrairement au phénomène d'absorption qui internalise les molécules (à l'état liquide ou gazeux), l'adsorption correspond à la fixation de molécules en surface. Elle s'applique également aux liquides et aux gaz. Cette fixation peut être ionique, électrostatique ou encore relative aux tensions superficielles. Deux types d'adsorptions sont identifiés. Le premier est physique, par la formation de complexes avec des molécules organiques, les liens électrostatiques entre les feuillets et les cations interfoliaires étant très faibles (liaisons de Van der Waals), ils permettent la fixation de molécules organiques externes. Le second l'adsorption chimique, qui relève des liaisons ioniques, est la majeure partie du pouvoir adsorbant. Les argiles étant chargées négativement à l'intérieur et positivement en surface.

## Rappel bibliographique

---

### - Thixotrope et couvrance

L'effet thixotrope fait passer l'argile de l'état solide à celui d'un gel en fonction de son hydratation. Par adsorption, l'argile va gonfler par écartement de ses feuillets jusqu'à disparition des espaces libres entre les cristaux. L'eau ne peut alors plus circuler, rendant la roche imperméable. Se gorgeant d'eau, elle devient une réserve disponible pour les plantes alentours. En cas de charge forte unissant les feuillets, ceux-ci ne se sépareront pas, empêchant l'eau de s'infiltrer. Ces argiles ne gonfleront pas en présence d'eau. Le gonflement d'une argile dépend donc de la charge des ions unissant les feuillets. Seuls les ions de charge faible laisseront l'eau s'adsorber. (Andriane., 2003)

Le pouvoir couvrant résulte de l'effet thixotrope. Le gel formé se fixe à la muqueuse digestive. Les feuillets, de part la disparition des espaces libres, empêchent l'accès à la muqueuse des acides. Ce processus permet de soulager les douleurs de la sphère digestive, avec un effet protecteur des muqueuses digestives.

### -Autres propriétés : Acide, oxydo-réductrice, photovoltaïque, radioactive

Le pH de l'argile varie de 4,6 à 10,2. Les argiles présentent des atomes de surface à caractère accepteur ou donneur d'électrons. Les sites donneurs vont piéger les accepteurs d'électrons et inversement. Ceci est lié à un caractère acide des argiles. Les minéraux argileux vont réagir comme des catalyseurs acides. Une charge sera transférée entre les formes adsorbées ou entre cations échangeables ou bien l'oxydation ou la réduction du cation à la surface de l'argile par le champ électrique fort du cation. Cette propriété varie selon les argiles ainsi que les substances en contact avec celles-ci. La nature du cation échangeable de l'argile, sa teneur en eau ou encore sa charge électrique négative feront varier l'acidité.

L'argile peut capter, transférer et cumuler l'énergie solaire (et également radioactive). Une expérience de la NASA recense qu'un bombardement d'argile par des charges énergétiques électrique et photonique modifie sa structure par acceptation d'électrons libres (Coyne., 1984). Cette propriété est relative à la présence de silice dans la structure de l'argile. Cet oligoélément est capable de retenir les photons et de les stocker sous forme d'énergie électrique, principe du photovoltaïque. L'énergie électromagnétique engendrée par l'argile au contact du soleil est transmise au corps en contact avec celle-ci. Si l'argile est mise en suspension dans un verre d'eau en verre fin, celui-ci se casse malgré l'absence de choc. Dans le même ordre d'idée, l'argile ne doit pas être touchée avec du métal afin de ne pas recevoir de décharge.



## Rappel bibliographique

---

On appelle propriété « radioactive » de l'argile la présence de roches dégradées présentant une faible radioactivité résiduelle. L'argile possède donc une certaine radioactivité naturelle. Elle profite à l'argile comme actif. Cette radioactivité est régénératrice, l'argile peut même absorber certaines radiations nocives. Elle est capable de capter la radioactivité en excès dans les corps ou d'en transmettre en cas de carence offrant une protection naturelle à l'organisme. (Andriane., 2003)

### ➤ Colloïdale

Contrairement à une solution vraie, l'argile mise en suspension est dite colloïdale. Cette spécificité dépend de la taille des particules. Celles de l'argile sont chargées négativement et vont garder leurs propriétés initiales (avant d'être en suspension). Elles se regroupent pour former des micelles ou des « clusters » (agrégats de molécules) pouvant aller du nanomètre au micromètre. Les cellules cibles pourront donc internaliser ces particules. La solvatisation des particules les isole électriquement les unes des autres contribuant à la stabilité de la suspension. (Andriane P., 2003)

### 7.1.3.2. Utilisation de l'argile verte

L'argile agit avec discernement, entrave la prolifération des microbes ou bactéries pathogènes, c'est-à-dire tout corps parasitaire, tout en favorisant la reconstitution cellulaire saine traitée par l'argile, une plaie purulente guérit à un rythme étonnant l'argile va là où est le mal. Utilisée en usage interne, aussi bien par voie buccale, anale ou vaginale, l'argile se dirige vers le foyer morbide et s'y fixe parfois pendant plusieurs jours pour, finalement, entraîner pus, sang noir, ... etc dans son évacuation l'argile a une action adoucissante, absorbante (de toutes les toxines), bactéricide et cicatrisante. Elle nettoie et purifie le sang. Elle a une action reconstituante des globules du sang qu'il est facile de justifier par le test de la numération globulaire. En un mois, on assiste à une impressionnante augmentation des hématies si un organe fonctionne mal ou si une fonction ne s'accomplit qu'en partie, ce n'est pas porter remède que d'introduire dans l'organisme la substance non élaborée. Il faut aller plus loin et l'argile y va. Elle stimule l'organe déficient et contribue au rétablissement de la fonction défaillante. Pour toutes les irritations, ulcérations des organes digestifs, l'argile constitue un pansement d'une extrême activité, éliminant les cellules détruites et activant leur reconstitution l'argile guérit les diarrhées. Partout où il y a carence, l'argile comble ces carences. Elle peut être utilisée par voie interne ou par voie externe.

**Par voie externe :** cataplasmes d'argile verte concassée, posés sur un endroit du corps.



## Rappel bibliographique

---

**Par voie interne** : argile verte en poudre surfine ou ultra ventilée que l'on boit avec un verre d'eau - ou parfois argile blanche surfine en poudre pour les personnes très délicates dans tous les cas d'infection interne ou externe, l'argile va aider au nettoyage du corps par l'intérieur (et donc compléter les cataplasmes éventuels).

- **diarrhée** : action très rapide pour enrayer les diarrhées.

- **anémie** : reconstitution des globules rouges, l'argile comble les carences en minéraux.

- **endocrinologie** : l'argile contribue à stimuler ou apaiser les glandes déficientes.

- **désinfection** : l'argile nettoie le sang, stoppe la prolifération microbienne dans l'intestin et reconstitue une bonne flore microbienne désodorise l'eau chlorée et entraîne l'élimination des substances indésirables de l'eau.

- **vermifuge** : l'argile peut évacuer les vers présents dans les intestins.

- **ulcères** : contre les irritations et ulcérations des voies digestives, l'argile constitue un excellent pansement.

### ➤ la cure d'argile verte

par voie buccale est recommandée une, deux, voire quatre fois par an, aux changements de saison, mais principalement au printemps pour nettoyer l'organisme et parer à ses déficiences éventuelles.

Cependant, il faut savoir qu'il est inutile de consommer de grosses doses d'argile, la régularité et la durée du traitement agissant davantage. - en cas de tension artérielle élevée, ne pas prendre trop d'argile car elle enrichit beaucoup le sang. Pas plus de deux cuillerées à café réparties dans la semaine.

### 2. Matériel et Méthodes

Ce présent travail qui s'est déroulé pendant la période de confinement liée à la pandémie covid19 du mois d'Avril jusqu'au mois de juillet 2020.

Rappelons que notre objectif principal était de faire l'étude de l'approche protéomique de l'évaluation de l'activité de l'argile verte sur les cellules cancéreuses du sein.

Cette thématique a pour but de rechercher l'activité thérapeutique de l'argile verte à travers l'étude de :

- physico-chimiques qui caractérisent l'argile verte.
- Analyse protéomique par MALDI-TOF-MS.
- Analyse bioinformatique

Sachant que nous ne pouvions pas faire notre stage pratique suite aux conditions de pandémie COVID19. Notre travail a été réorienté vers une approche *in silico* bioinformatique d'une protéine impliquée dans le cancer du sein. Cette étude est une étude *in silico* basée sur l'utilisation des bases de données protéomiques grâce aux outils bioinformatiques open source.

#### 2.1 Matériel

##### 2.1.2 Matériel biologique

Nous avons utilisé une protéine « ERB2 » impliquée dans le cancer du sein. Nous avons supposé que cette protéine a été analysée par analyse protéomique par MALDI-TOF-MS.

L'identifiant (numéro d'accès) et les sources des séquences nucléotidiques transcrites et protéiques de ces protéines sont représentés dans le tableau ci-dessous (tableau II). Ces données sont stockées dans des bases de données à accès libre (Open Source).

**Tableau II** : Caractéristique de la protéine ERB2

<b>Protéine</b>	<b>Format</b>	<b>N° d'accèsion</b>	<b>Base de données</b>
ERB2	fasta		NCBI

## Materiel et Méthodes

---

Nous avons aussi pu réaliser en parallèle une enquête sur l'utilisation thérapeutique de l'argile verte en ligne.

L'échantillon biologique que nous devons utiliser est le sang total, provenant de patientes atteintes du cancer du sein. Nous devons utiliser de l'argile verte en provenance de Khemis Miliana pour étudier son effet sur les protéines sériques présentes dans le sang total.

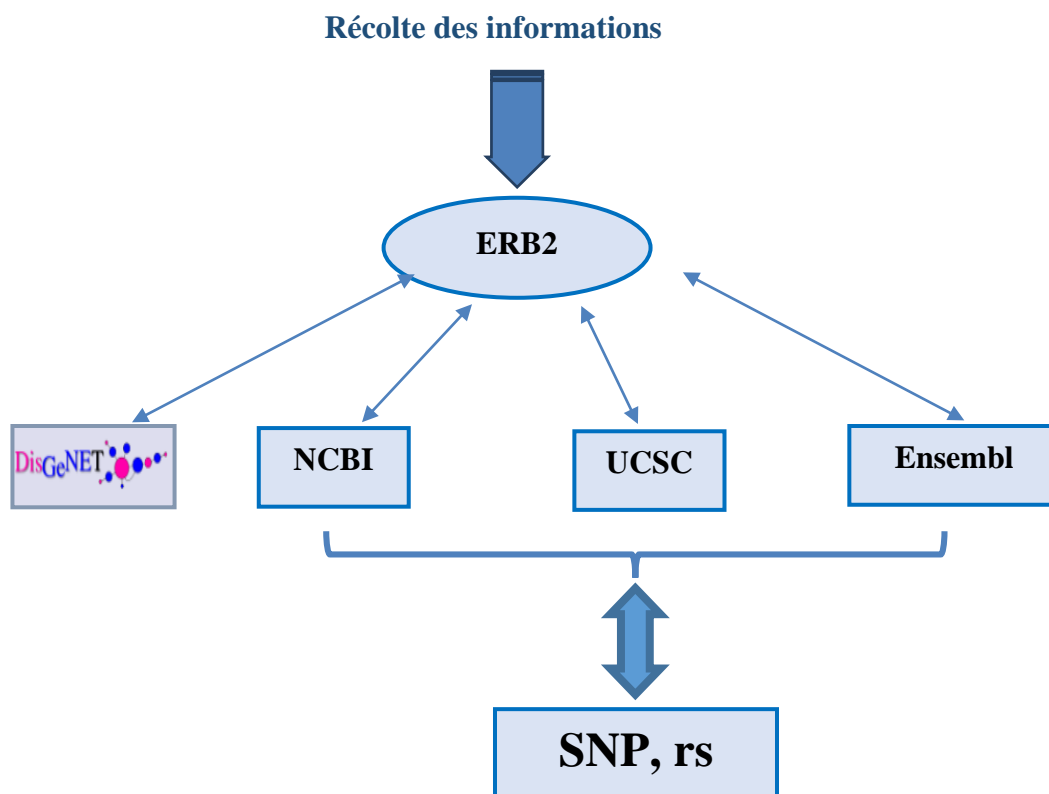
### 2.2. Méthode

Nous allons décrire brièvement dans cette partie le protocole qu'on devait réaliser et l'étude in silico par analyse bioinformatique que nous avons développé dans notre travail.

Rappelons que nous n'avons pas pu réaliser notre partie expérimentale suite à la situation de la pandémie de COVID19. La méthodologie de notre travail expérimentale devait se réaliser selon le protocole suivant :

- Étude Physico-chimique de l'argile verte.
- Traitement des échantillons avec la solution de l'argile verte.
- Extraction et solubilisation des protéines à partir d'un échantillon sanguin.
- Injection dans les échantillons puis les remettre dans le MALDI- TOF-MS.
- Comparaison des échantillons avec et sans l'effet de l'argile verte après traitement dans le MALDI- TOF-MS avec l'identification des protéines dans les deux cas (présentes et absentes).
- Analyse bio-informatique dans le but de l'identification des protéines par comparaison aux banques de données puis modélisation.
- Une enquête sur l'utilisation thérapeutique de l'argile en ligne.

L'analyse bioinformatique in silico de la protéine « ERB2 » impliquées dans le cancer du sein a été réalisé selon l'organigramme ci-Après (figure 11). Rappelons que nous nous sommes intéressés dans cette analyse à identifier les mutations « polymorphique » ou « single nucléotide polymorphism, SNP) associées au cancer du sein.



**Figure 11** : Méthode de recherche des mutations SNP du gène ERBB2.

### 2.2.1. Outils NCBI

**Principe** : L'initiation de notre travail a sollicité l'Interrogation de la base de données NCBI (National Cancer for Biology). C'est une base de données d'Information de littérature biomédicale et de biomolécule. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) sur le gène « ERBB2 ». NCBI est le centre national de l'information biotechnologique. C'est aussi l'institut américain Pour l'information biologique moléculaire. Cette base de données généraliste qui intègre les informations spécifiques aux gènes à partir de sources de données multiples (Furey., 2006).

#### Méthode

Le lien (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), nous permet d'accéder sur la page d'accueil du site NCBI. Par la suite, nous introduisons notre mot clé caractérisé par le symbole du gène «ERBB2» dans l'onglet « recherche». Plusieurs possibilité vont nous permettre d'accéder au polymorphisme du gène d'intérêt « ERBB2 » plus particulièrement les SNPs. (figure 12)

-Nous allons choisir l'onglet « gène ». puis nous allons choisir et cliquer sur «ERBB2 Homo sapiens ». Une autre page va s'ouvrir indiquant toutes les informations sur le gène d'intérêt.

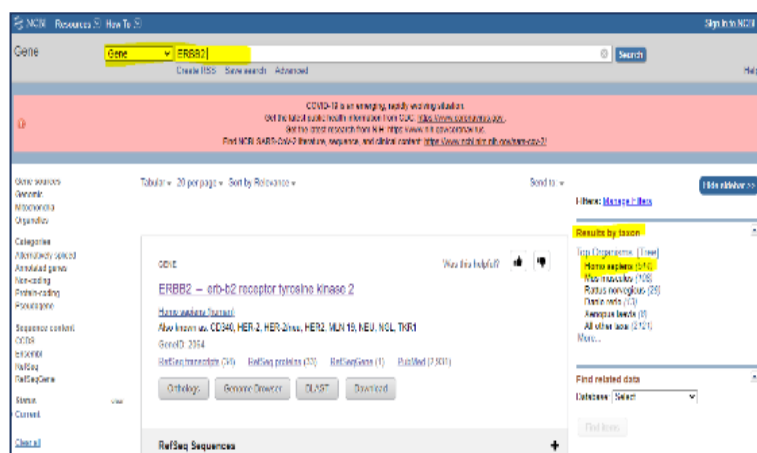


Figure 12 : Etapes de recherche dans le site NCBI

Afin de répondre à notre problématique nous avons choisi trois possibilités : UCSC, Ensemble, et dbVar.

### 2.2.2. Outil UCSC

**Principe :** Le navigateur de génome d'UCSC est un navigateur de génome en ligne et téléchargeable hébergé par l'Université de Californie à Santa Cruz Le site Web sur la bioinformatique du génome de l'Université de Californie à Santa Cruz (UCSC) à l'adresse <http://genome.ucsc.edu> fournit des liens vers divers outils d'analyse du génome, notamment le Navigateur de génome de UCSC, un outil graphique permettant de visualiser une région spécifique d'un génome et une collection de «pistes» d'annotations alignées. Un autre outil du site Web, le navigateur de tables UCSC, fournit un accès pratique aux tables de la base de données MySQL sous-jacent aux annotations du navigateur de génome. Les deux navigateurs prennent en charge une fonctionnalité de suivi des annotations personnalisée qui permet aux utilisateurs de télécharger leurs propres données à des fins d'affichage et de comparaison (Karolchik *et al*, 2010).

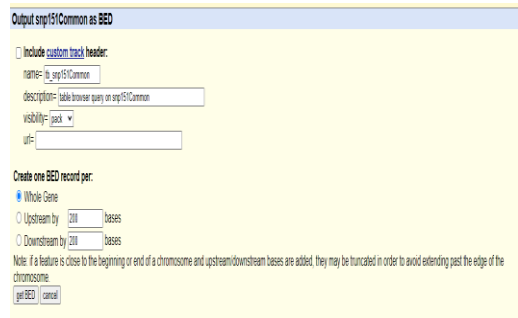
### Méthode

Le lien <https://genome.ucsc.edu> nous permet de visualiser la plateforme UCSC « UCSC Genom Browser).

-sur le bandeau de navigation, le menu déroulant et la zone de recherche nous permettent de sélectionner : le taxon, l'espèce et d'entrer le terme à rechercher. Nous avons opté par la recherche du symbole du gène.



## Materiel et Méthodes



chr17	39702424	39702425	rs1565923	0	+
chr17	39702829	39702830	rs34284966	0	+
chr17	39704346	39704347	rs141949526	0	+
chr17	39704558	39704559	rs187519166	0	+
chr17	39704583	39704584	rs34006795	0	+
chr17	39704802	39704803	rs35527921	0	+
chr17	39704934	39704935	rs114620979	0	+
chr17	39705188	39705189	rs2952154	0	+
chr17	39705306	39705309	rs145431460	0	+
chr17	39705464	39705465	rs2952155	0	+
chr17	39705923	39705924	rs4252605	0	+
chr17	39706712	39706713	rs4252608	0	+
chr17	39707353	39707353	rs148040998	0	+
chr17	39707354	39707354	rs4252611	0	+
chr17	39707454	39707455	rs4252612	0	+
chr17	39709076	39709077	rs4252616	0	+
chr17	39709751	39709752	rs1810132	0	+
chr17	39711393	39711394	rs4252624	0	+
chr17	39712461	39712462	rs4252627	0	+
chr17	39712802	39712803	rs4252630	0	+
chr17	39713736	39713737	rs113231716	0	+
chr17	39714078	39714079	rs56924342	0	+
chr17	39714124	39714125	rs2934967	0	+
chr17	39715796	39715797	rs2230698	0	+
chr17	39717309	39717309	rs200189245	0	+
chr17	39717682	39717683	rs116322800	0	+
chr17	39717790	39717794	rs541484690	0	+
chr17	39717790	39717790	rs139231479	0	+
chr17	39719925	39719926	rs4252639	0	+
chr17	39720581	39720582	rs2952156	0	+
chr17	39721158	39721159	rs2952157	0	+
chr17	39721193	39721194	rs11653998	0	+
chr17	39721462	39721463	rs111947409	0	+
chr17	39721508	39721509	rs9891194	0	+
chr17	39721859	39721860	rs115334808	0	+
chr17	39722439	39722440	rs12951747	0	+
chr17	39722520	39722521	rs12950412	0	+
chr17	39722776	39722777	rs2088126	0	+
chr17	39723334	39723335	rs1136201	0	+
chr17	39723508	39723509	rs903506	0	+
chr17	39724272	39724272	rs547454526	0	+
chr17	39726241	39726245	rs143836394	0	+
chr17	39727307	39727308	rs201374810	0	+

Figure 13 : Méthode de recherche des SNPs sur le navigateur UCSC

<https://genome.ucsc.edu>

### 2.2.3. Outil Ensemble génome browser

**Principe :** Le navigateur de génome d'Ensembl (<http://www.ensembl.org>) est un système bio-informatique d'annotation automatique de génomes. C'est un projet conjoint de l'European Bioinformatics Institute (EBI) et du « Welcome Trust Sanger Institute » dont l'idée centrale est d'organiser de vastes champs d'informations biologiques autour de séquences génomiques (Furey., 2006). Il fournit une multitude de données génomiques librement disponibles et accessibles pour les chercheurs en génétique, en génomique et en biologie moléculaire. Ce navigateur nous permet de filtrer les données des SNP codants : promoteur\exon du gène ERBB2.

### Méthode

-Le lien (<http://www.ensembl.org>) permet l'accès à la page d'accueil du navigateur Ensemble génome browser.

-Par la suite nous avons choisi l'espèce « human » et introduit le symbole de notre gène d'intérêt « ERBB2 » dans la zone de recherche.

-Par la suite une page s'affiche avec toutes les informations concernant le gène ERBB2 description, synonyme du gène, localisation du gène, et les transcrit du gène.

-En cliquant sur « séquences » nous obtenons la séquence FASTA nucléotidique ou protéique des exons ou des séquences codante synonyme et non synonyme, des introns, 5prim UTR, et 3prim UTR. Dans ce cas une configuration est nécessaire dans l'onglet « configure this page ».

## Materiel et Méthodes

---

-En cliquant sur « table variant » qui se trouve dans l'onglet « genetic variation » nous obtenant un tableau des rs (références snip) des SNPs associés ou non à des pathologies et stockés dans des bases de données. Nous avons ensuite enregistré le tableau sous fichier Excel format « csv ». Cela nous permet de trier les données des SNP.

-En cliquant sur variant image s'affiche une image des différentes descriptives de notre requête.

### 2.2.4. Outil ALFRED

**Principe** : ALFRED (The ALlele FREquency Database) est conçu pour stocker et diffuser les fréquences d'allèles sur des sites polymorphes humains pour plusieurs populations, principalement pour les communautés de la génétique des populations et de l'anthropologie moléculaire. Actuellement, ALFRED dispose d'informations sur plus de 180 sites polymorphes pour plus de 70 populations. ALFRED est conçu pour que les données sur la fréquence des allèles sur des échantillons de population humaine soient facilement accessibles aux communautés scientifiques et éducatives (Osier *et al.*, 2001).

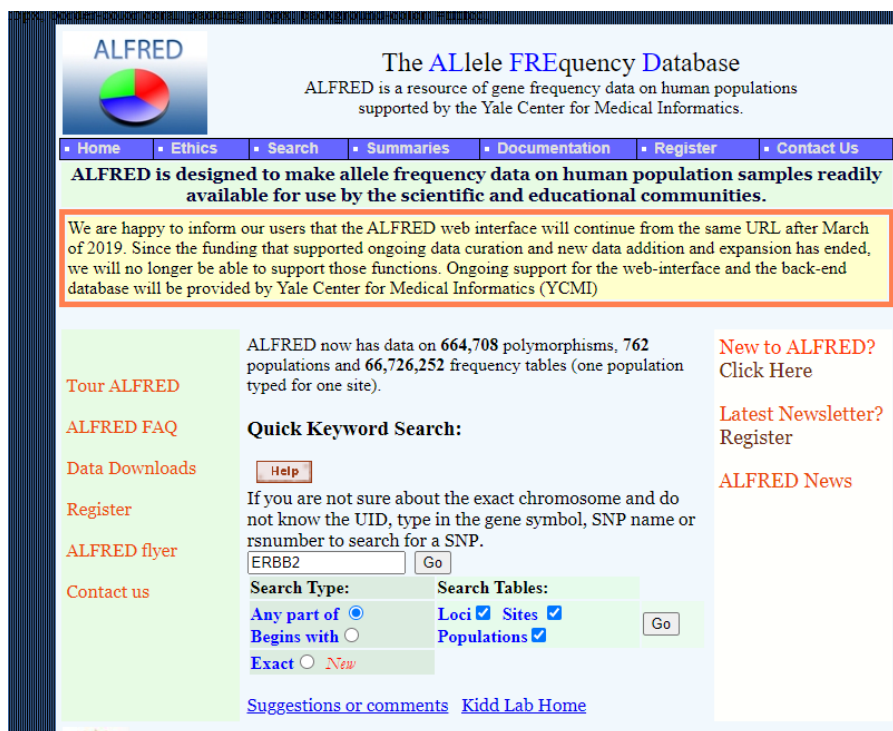
### Méthode

-Le lien (<https://alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp>) permet l'accès directement à la page d'accueil du site ALFRED.

-Il suffit de remplir les champs recherche par le symbole du gène ERBB2 pour générer les résultats de la recherche sous forme de tableau avec les « rs » lié à des pathologies.

-En cliquant sur chaque « rs » deux pages sont générées : l'une vers une description du site ALFRED et l'autre vers une description du site dvbar. (figure 14)





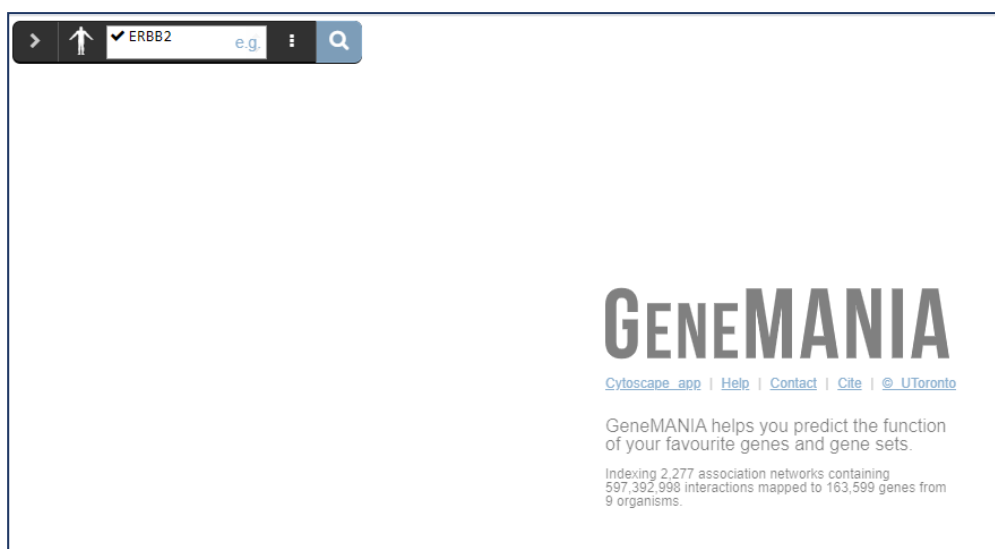
**Figure 14 :** Page d'accueil du site ALFRED  
<https://alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp>

### 2.2.5. Outil GenMania

**Principe :** GeneMANIA est un site Web flexible et convivial destiné à générer des hypothèses sur la fonction des gènes, à analyser des listes de gènes et à hiérarchiser les gènes pour des tests fonctionnels. À partir d'une liste de gènes interrogés, GeneMANIA trouve des gènes fonctionnellement similaires à l'aide de données génomiques et Protéomique. GeneMANIA est une autre utilisation de la prédiction de la fonction des gènes. Avec un seul gène d'interrogation, GeneMANIA trouve des gènes susceptibles de partager une fonction avec gène ERBB2 en fonction de leurs interactions. (Franz *et al.*, 2018)

#### Méthode

Le lien « <http://genemania.org> » nous permet d'avoir un accès sur la page recherche de GenMania. Nous introduisons dans la zone recherche le symbole du gène ERBB2. Nous pouvons par la suite grâce à une sélection dans un menu déroulant choisir les paramètres des interactions que nous voulons pour notre travail puis lancer la recherche. En cliquant sur enregistrer nous obtenant la figure sous forme d'image. (figure 15)



**Figure 15** : Page d'accueil du site GeneMania  
(<http://genemania.org/data>)

### 2.2.6. Modélisation 3D

Nous avons utilisé pour la modélisation 3D deux logiciels : SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>), pour la recherche d'interaction et Pymol pour la visualisation 3D.

### 3- Résultats et discussion

#### 3.1. Résultats

Les résultats que nous avons obtenus de notre analyse in silico bioinformatique du gène ERBB2 se présente comme suit :

##### 3.1.1. Résultats de NCBI

L'interrogation de la base de données « NCBI » nous a permis d'obtenir les informations associées au gène ERBB2 « humain ». Les résultats de la recherche montre que ce gène ERBB2 humain est caractérisé par un profile polymorphique caractérisé par un très grand nombre de SNPs. Ces derniers incluent des SNP codants incluant les SNPs synonymes et non synonymes. Cependant, le reste des SNPs forment la partie non codante.

**Tableau III** : Références Genbank « NCBI » du gène humain ERBB2

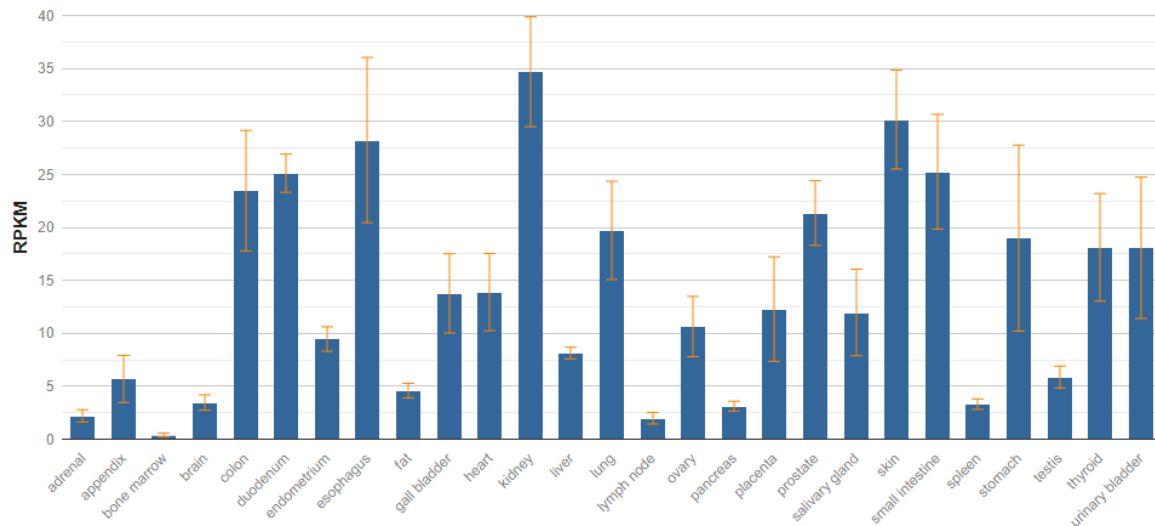
	NCBI
Nature	Gène
Source	Homo sapiens
Organisme	Homo sapiens
Locus	PPP1R1B-STARD3-TCAP-PNMT-MGC9753-ERBB2-MGC14832-GRB7
Bp	PRJEB4337
Accession	NM_001005862.3
Version	NM_001005862.3
Cytogénétique (localisation)	17q12
Synonyme	NEU /NGL / HER2 / CD340
Nom	Récepteur tyrosine kinase 2erb-b2
Nombre d'exon	35
Nbrs SNPs	12605
Nbrs SNPs non codants	
Nbrs SNPs codants non synonymes	12702
Nbrs SNPs codants synonymes	127

Ce gène code pour un membre de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGF) des récepteurs tyrosine kinases. Cette protéine n'a pas de domaine de liaison au ligand propre et ne peut donc pas se lier aux facteurs de croissance. Cependant, il se lie étroitement à d'autres membres de la famille des récepteurs EGF liés au ligand pour former un hétérodimère,

## Résultats et discussion

stabilisant la liaison au ligand et améliorant l'activation médiée par la kinase des voies de signalisation en aval, telles que celles impliquant la protéine kinase activée par un mitogène et la phosphatidylinositol-3 kinase. Des variations alléliques aux positions d'acides aminés 654 et 655 de l'isoforme a (positions 624 et 625 de l'isoforme b) ont été rapportées, avec l'allèle le plus commun, Ile654 / Ile655, montré ici. Une amplification et / ou une surexpression de ce gène a été rapportée dans de nombreux cancers, y compris les tumeurs du sein et des ovaires. L'épissage alternatif entraîne plusieurs variantes de transcription supplémentaires, certaines codant pour différentes isoformes et d'autres qui n'ont pas été complètement caractérisées. (RefSeq., 2008)

La figure ci-après montre que l'expression du gène ERBB2 est omniprésente dans les reins (RPKM 34,7), la peau (RPKM 30,2) et 24 autres tissus



### 3.1.2. Résultats de UCSC génome browser

Le navigateur UCSC nous a permis de visualiser snp communs. Cette dernière montre une piste des « rs » représentées par les numéros d'accessions des SNPs communs et des SNPs associées à des études cliniques. La figure montre que la région située dans le champ du promoteur est caractérisée principalement les SNPs régions ironiques (en noir). Sachant que la région du promoteur peut être fortement associée aux régulations épigénétiques et associé à des facteurs de transcriptions.

La piste des rs montre aussi que les SNPs codants non synonymes (rouge) et les SNPs codants synonymes (verts) et les SNPs des régions ironiques (noir) sont distribuées sur toute la longueur du gène ERBB2.

# Résultats et discussion

Nous constatons aussi une piste cosmique liée aux études cliniques sur le cancer. Cette piste montre bien que les numéros d'accès en rouge sont distribués sur toute la longueur du gène ERBB2.

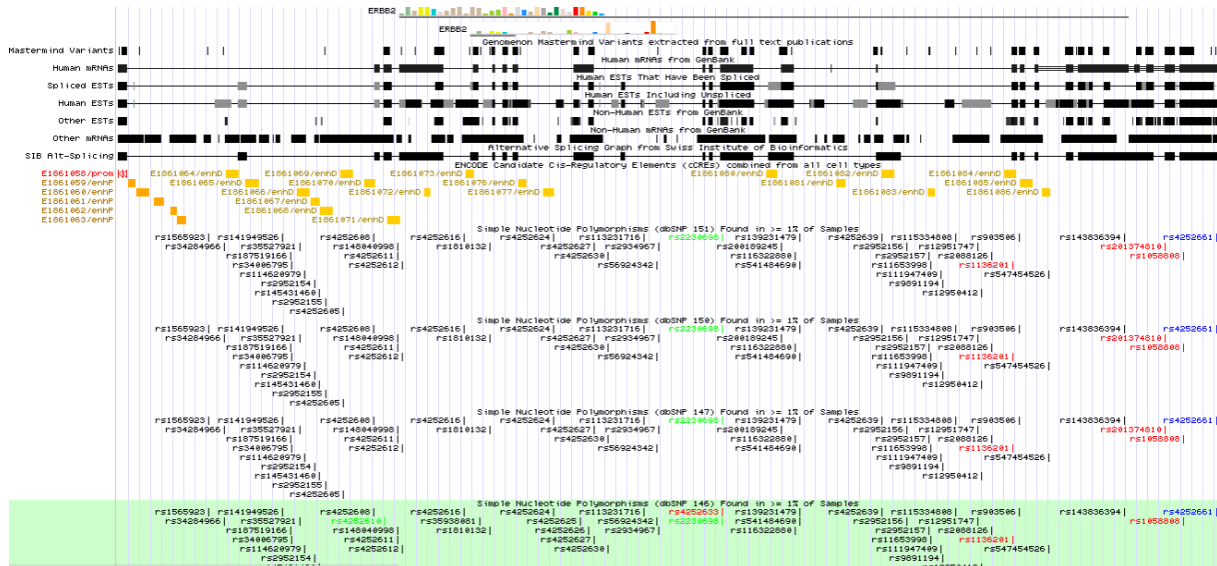


Figure 16 : Résultats de la recherche des variations SNPs du gène « ERBB2 » du navigateur de génome d' UCSC ( <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks> ).

### 3.1.3. Ensemble Genome Browser

Les résultats obtenus par le navigateur Ensemble genome browser Human Assembly nous a permis de rassembler les information représentées par le tableau IV.

## Résultats et discussion

Tableau IV : Résultats de la sélection des rs du gène ERBB2

chr17	39702424	39702425	rs1565923	0	+
chr17	39702829	39702830	rs34284966	0	+
chr17	39704346	39704347	rs141949526	0	+
chr17	39704558	39704559	rs187519166	0	+
chr17	39704583	39704584	rs34006795	0	+
chr17	39704802	39704803	rs35527921	0	+
chr17	39704934	39704935	rs114620979	0	+
chr17	39705188	39705189	rs2952154	0	+
chr17	39705306	39705309	rs145431460	0	+
chr17	39705464	39705465	rs2952155	0	+
chr17	39705923	39705924	rs4252605	0	+
chr17	39706712	39706713	rs4252608	0	+
chr17	39707353	39707353	rs148040998	0	+
chr17	39707354	39707354	rs4252611	0	+
chr17	39707454	39707455	rs4252612	0	+
chr17	39709076	39709077	rs4252616	0	+
chr17	39709751	39709752	rs1810132	0	+
chr17	39711393	39711394	rs4252624	0	+
chr17	39712461	39712462	rs4252627	0	+
chr17	39712802	39712803	rs4252630	0	+
chr17	39713736	39713737	rs113231716	0	+
chr17	39714078	39714079	rs56924342	0	+
chr17	39714124	39714125	rs2934967	0	+
chr17	39715796	39715797	rs2230698	0	+
chr17	39717309	39717309	rs200189245	0	+
chr17	39717682	39717683	rs116322880	0	+
chr17	39717790	39717790	rs541484690	0	+
chr17	39717790	39717790	rs139231479	0	+
chr17	39719925	39719926	rs4252639	0	+
chr17	39720581	39720582	rs2952156	0	+
chr17	39721158	39721159	rs2952157	0	+
chr17	39721193	39721194	rs11653998	0	+
chr17	39721462	39721463	rs111947409	0	+
chr17	39721508	39721509	rs9891194	0	+
chr17	39721859	39721860	rs115334808	0	+
chr17	39722439	39722440	rs12951747	0	+
chr17	39722520	39722521	rs12950412	0	+
chr17	39722776	39722777	rs2088126	0	+
chr17	39723334	39723335	rs1136201	0	+
chr17	39723508	39723509	rs903506	0	+
chr17	39724272	39724272	rs547454526	0	+
chr17	39726241	39726245	rs143836394	0	+
chr17	39727307	39727308	rs201374810	0	+

### 3.1.4. ALFRED (The ALlele FREquency Database)

Les résultats de la recherche des SNP du gène ERBB2 par le navigateur ALFRED sont présentés par la figure 17.

## Résultats et discussion

Locus Information				
Name	ALFRED UID	Locus Symbol	Chromosome	Band Position
V-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian)	LO000290L	ERBB2	17	17q11.2-q12

**Synonyms:** *NGL* ; *NEU* ; *HER-2* ; *v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2 (neuro/glioblastoma derived oncogene homolog)* ; *HER2* ;

**Sites List:** [See Sites List](#)

**External Resources:** [Entrez Gene Locus Information](#) [OMIM description](#) [GenBank sequence](#) [GenBank sequence](#) [GeneSNPs SNPs information](#) [PharmGKB Gene Information](#)

**References:** [See References](#)

**Locus Description:** The ERBB2 gene encodes receptor protein-tyrosine kinase erbB-2 precursor (also known as c-erbB-2 protein precursor or kinase-related transforming protein erbB2), a 185 kDa protein, which is a membrane-bound receptor tyrosine kinase of the epithelial growth factor receptor (EGFR) family (Akiyama *et al.*, 1986 [PubMed ID: 3012781] and Samanta *et al.*, 1994 [PubMed ID: 7907421]). Amplification and overexpression of the ERBB2 gene has been implicated in the neoplastic transformation of prostate carcinoma (Qiu *et al.*, 1998 [PubMed ID: 9590694] and Savinainen *et al.*, 2002 [PubMed ID: 11786427]) and approximately one-third of breast, ovarian, and stomach cancers (Henry *et al.*, 1993) [PubMed ID: 8095182]. The ERBB2 locus consists of 26 exons and spans 135 kb on the genome. Muleris *et al.* (1997) [PubMed ID: 9154120] assigned the ERBB2 locus to chromosome 17q21.1 by *in situ* hybridization. For more studies of the signaling and oncogene mechanism of the ERBB2 locus, please see the reviews by Arteaga *et al.* (2001) [PubMed ID: 11774203] and Hung and Lau (1999) [PubMed ID: 10482194]. Currently (2002) 184 SNPs can be found in the GeneSNPs link.

**Sites within this locus ordered by their chromosomal position in the 37.3 NCBI build:**

Site Name (Navigates to ALFRED description)	dbSNP rs# (Navigates to dbSNP reference page)	Chr-Position	Status	# Populations typed
<a href="#">rs1565923</a>	<a href="#">rs1565923</a>	37858678		44
<a href="#">rs1810132</a>	<a href="#">rs1810132</a>	37866005		79
<a href="#">rs1136201</a>	<a href="#">rs1136201</a>	37879588		59
<a href="#">Mbol</a>				13

**Figure 17 :** Résultats des SNP du gène ERBB2 de la base ALFRED

Nous n'avons constaté que l'interrogation de la base de données ALFRED à générer que 4 rs typés chez des populations. Ces rs ont deux lien : le premier vers le navigateur ALFRED et le second vers le navigateur dpSNP. Nous constatons aussi que les rs les plus étudiés dans les populations sont : rs1810132 / rs1136201.

### 3.1.5. GenMania

La fonction principal de gèneMania est d'effectuer des recherches sur un ensemble de données biologiques accessibles aux publiques (open source) pour trouver des gènes apparentés. Les résultats obtenus par GeneMania sont représentés par la figure 18.



## Résultats et discussion

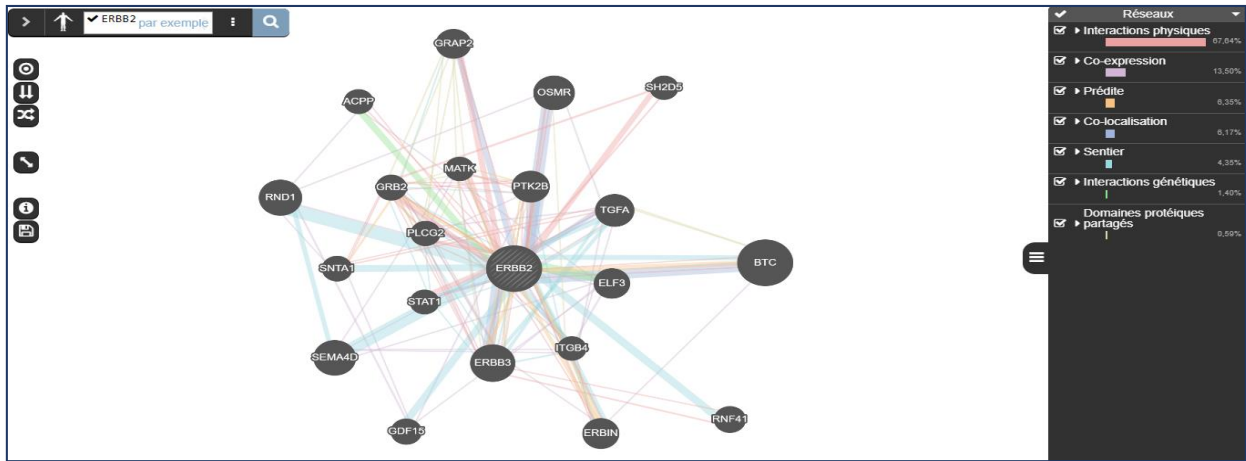


Figure 18 : Résultats de GenMania

Ces résultats regroupent 20 gènes différents qui interagissent avec le gène ERBB2 avec :

- 67,64% interaction physique en rose.
- 13,5% Co-expression en violet.
- 6.35% prédite en orange.
- 6,17% Co-localisation en bleu.
- 4,35% sentier en vert.
- 1,40% interaction génétique.
- 0.59% domaines protéiques partagés.

### 3.1.6. Modélisation 3D

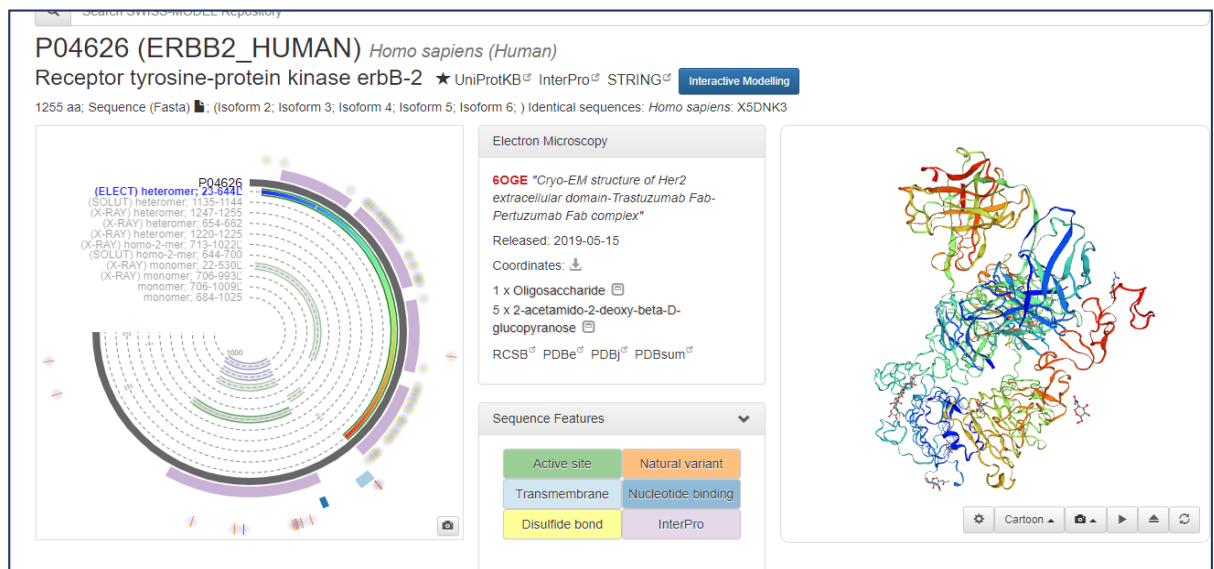


Figure 19 : Modélisation 3D

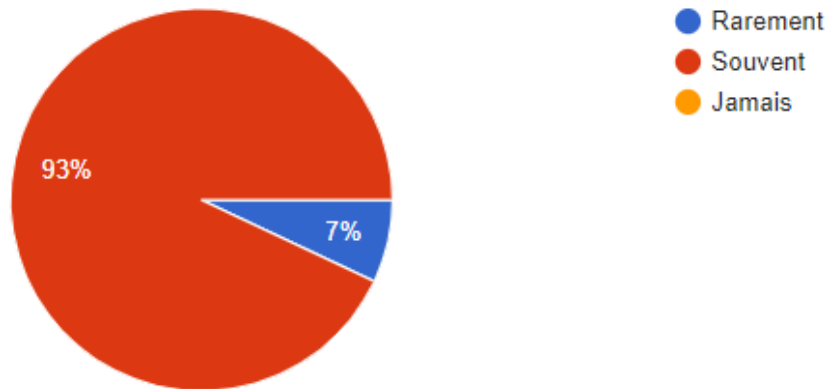


### 3.1.7. Enquête en ligne thérapeutique « argile verte »

Résultats de l'enquête concernant l'utilisation de la naturopathie

#### Fruits et légumes

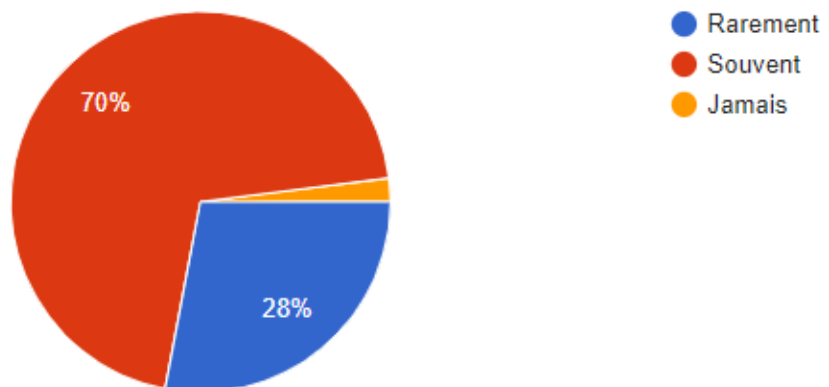
100 réponses



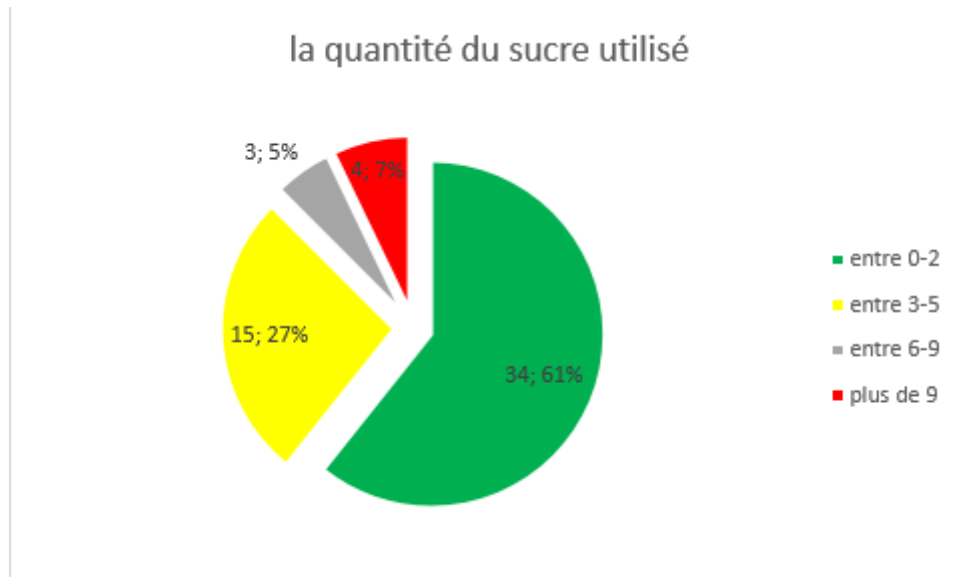
**Figure 20.** Résultats de questionnaire sur la consommation des légumes et fruits

#### Produits Laitiers

100 réponses



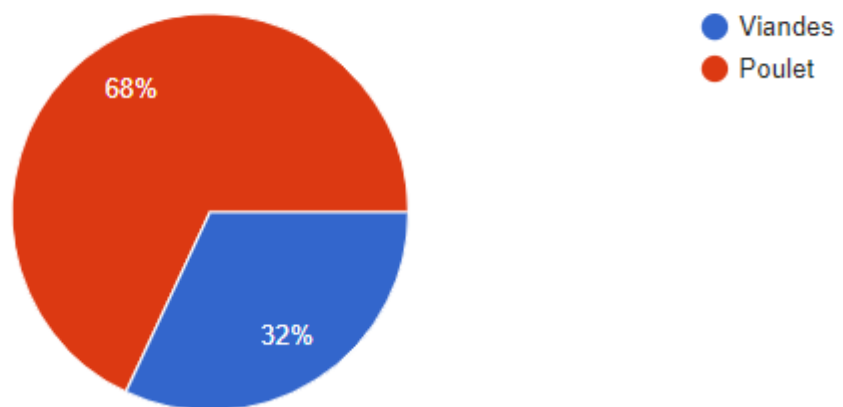
**Figure 21.** Résultats de questionnaire sur la consommation des produits laitiers.



**Figure 22.** Résultats de questionnaire sur la quantité du sucre utilisé.

Vous préférez ?

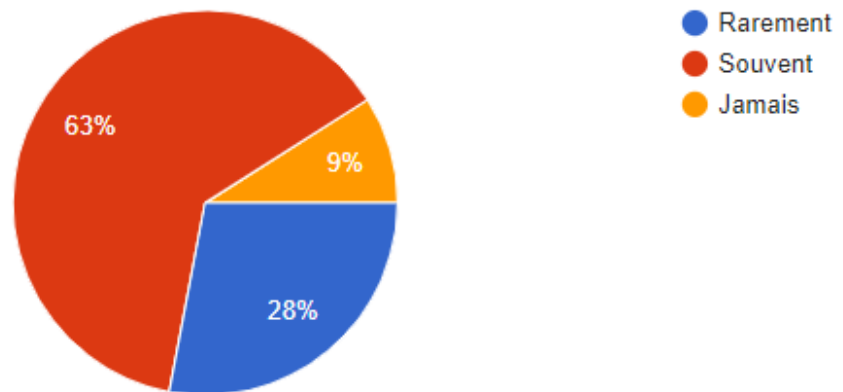
100 réponses



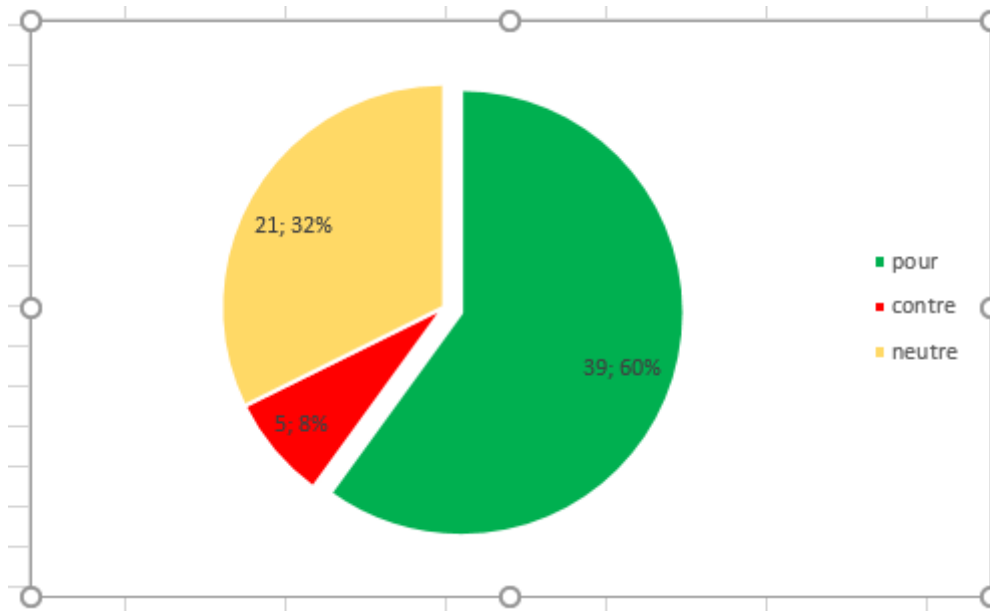
**Figure 23 :** Résultats de questionnaire sur la consommation de viande.

### L'huile d'olive

100 réponses



**Figure 24.** Résultats de questionnaire sur l'utilisation d'huile d'olive.



**Figure 25 :** Résultats de questionnaire sur l'utilisation de la naturopathie.

### 3.2. Discussion

Notre étude a consisté sur l'approche protéomique de l'évaluation de l'activité de l'argile verte sur les cellules cancéreuses du sein.

Suite à notre étude, on a identifié le gène responsable ERBB2 ainsi ses polymorphismes et son association pathologique. En reposant sur la base de l'étude in silico des données, on a révélé que ERBB2 est un gène polymorphique contenant plus de douze milles SNPs répertoriés dans dbSNP, Ce nombre important des SNPs a été filtré selon plusieurs critères comme mentionné dans les résultats.

Des variations alléliques aux positions d'acides aminés 654 et 655 de l'isoforme a (positions 624 et 625 de l'isoforme b) ont été rapportées, avec l'allèle le plus commun, Ile654 / Ile655, montré ici. Une amplification et / ou une surexpression de ce gène a été rapportée dans de nombreux cancers, y compris les tumeurs du sein et des ovaires. L'épissage alternatif entraîne plusieurs variantes de transcription supplémentaires, certaines codant pour différentes isoformes et d'autres qui n'ont pas été complètement caractérisées.

GeneMania a montré que le gène ERBB2 interagit avec 20 d'autres gènes ce qui le rend responsable sur plusieurs tumeurs.

Ces résultats donnent une forte base de prédictions au future, sur la fonction d'un tel grand nombre de SNP de ce gène, en appuyant sur des études d'associations pangénomiques on peut arriver à identifier d'autres associations pathologiques lié au pathologies humaines.

Les résultats de l'enquête sur l'utilisation de la naturopathie thérapeutique et de l'argile verte en ligne étant de 39,6% pour, et de 21,32% avec des réponses neutres et de 5,8% contre, et 33,28% d'abstention.

Le taux élevé des pourcentages est pour l'utilisation de la naturopathie. Vu son efficacité, elle est préférable et moins nocive que la chimiothérapie ainsi que la radiothérapie qui s'attaquent à toutes les cellules de l'organisme en cours de division. Le traitement agit en particulier sur les cellules cancéreuses qui se divisent plus vite que les cellules normales. Cependant, ces dernières ne sont pas épargnées et cela provoque des effets secondaires. C'est pourquoi le traitement peut causer des nausées et des vomissements, une perte d'appétit, la chute des cheveux, des plaies dans la bouche, une baisse du taux de globules rouges et de la fatigue, contrairement à l'argile verte qui se caractérise par son pouvoir absorbant, a une action adoucissante, bactéricide, cicatrisante et, en effet, détoxifiante elle est riche en minéraux son pH alcalin comme mentionnée dans la partie bibliographique, sachant que les cellules cancéreuses ne survivent pas en milieu alcalin (AICR). Le traitement à l'argile verte ne cible que les cellules cancéreuses

## Résultats et discussion

---

on l'utilisant soit par voie interne en ciblant la protéine responsable de la tumeur dans notre cas le ERBB2 ou externe serve aussi de manière instinctive, sur leurs plaies, pour cautériser, refaire les tissus abimés et désinfecter .

Donc même si elle ne donne pas un résultat de remède elle ne provoque jamais des effets indésirables.

L'efficacité du traitement mal connu à l'argile verte est reflétée par ce témoignage : « un médecin de ses connaissances a eu l'idée d'employer le wax-argile pour soigner sa maman, atteinte d'un mélanome invasif à la jambe. Les oncologues, c'est le cas de la dire, ne donnaient plus cher de sa peau et considéraient que sa maladie était arrivée au stade terminal. Mais après 6 mois de soins quotidiens, le cancer était totalement guéri» (<https://www.neosante.eu/>).

L'argile verte est un moyen extraordinaire que nous offre la nature pour soigner de nombreux maux d'une manière extrêmement efficace, et cela a été confirmé par un autre témoignage d'une femme guérie du cancer du sein avec une masse tumoral de 8 mm, après avoir suivi un traitement à l'argile verte par voie interne et d'une hygiène alimentaire spécifique durant presque une année.

La naturopathie nécessite aussi une hygiène de vie et diététique pour renforcer le système immunitaire.

## Conclusion

Le cancer du sein représente la première cause de mortalité féminine dans le monde. L'évaluation des facteurs pronostics et le statut *ERBB2* est primordial pour une décision thérapeutique adéquate.

*ERBB2* ne conserve pas de signification pronostique clinique dans les analyses multivariées, car il est associé à plusieurs paramètres pronostiques forts. Lorsque l'on considère la valeur pronostique de *ERBB2* par rapport au traitement, une survie significativement plus mauvaise des patients traités est notée *ERBB2* patients positifs. Cela suggère que *ERBB2* pourrait être un marqueur de réponse réduite à la chimiothérapie et au traitement hormonal. En ce qui concerne la réponse tumorale au traitement, les résultats, fournis jusqu'à présent par des études pilotes, restent controversés et des investigations complémentaires sont nécessaires pour évaluer la valeur prédictive de *ERBB2*. Enfin, de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les cellules surexprimant *ERBB2* a été développé.

## References bibliographiques

---

- Baselga, J., Norton, L., Albanell, J., Kim, Y.-M., & Mendelsohn, J. (1998). Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin™) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Research*, 58(13), 2825–2831.
- Bauer-Plaindoux, C., Tessier, D., & Ghoreychi, M. (1998). Propriétés mécaniques des roches argileuses carbonatées : importance de la relation calcite-argile. *Comptes Rendus de l'Académie Des Sciences-Series IIA-Earth and Planetary Science*, 326(4), 231–237.
- Belkacémi, Y., Gligorov, J., Chauvet, M.-P., Tsoutsou, P. G., Boussen, H., & Bourgier, C. (2010). Radiothérapie et associations thérapeutiques dans le cancer du sein : actualités et innovations en situation adjuvante. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 39(8), F63–F69.
- Benchellal, Z., Wagner, A., Harchaoui, Y., Hutten, N., & Body, G. (2002). Cancer du sein chez l'homme : à propos de 19 cas. *Annales de Chirurgie*, 127(8), 619–623.
- CA Cancer J Clin. 2017 May 6; 67(3): 194–232.
- Charafe-Jauffret, E., Chaffanet, M., Bertucci, F., Ginestier, C., Jacquemier, J., deLapeyrière, O., & Birnbaum, D. (2007). Les cancers du sein-Vers un modèle cellulaire et moléculaire intégré. *Médecine/Sciences*, 23(6–7), 626–632.
- Charlot, M., Béatrix, O., Chateau, F., Dubuisson, J., Golfier, F., Valette, P. J., & Réty, F. (2013). Pathologie du sein chez l'homme. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 94(1), 26–36.
- Diéras, V., Tresca, P., Le Tourneau, C., Salomon, A. V, & Pierga, J. Y. (2010). Cancers du sein triple-négatifs. *La Lettre Du Cancérologue*, 19(6), 349–354.
- Ginestier, C., Korkaya, H., Dontu, G., Birnbaum, D., Wicha, M. S., & Charafe-Jauffret, E. (2007). La cellule souche cancéreuse-Un pilote aux commandes du cancer du sein. *Médecine/Sciences*, 23(12), 1133–1140.
- Ginestier, C., Sircoulomb, F., Charafe-Jauffret, E., Chaffanet, M., & Birnbaum, D. (2011). ZNF703: un nouvel oncogène du cancer du sein. *Médecine/Sciences*, 27(4), 357–359.
- Heather Greenlee , Melissa J.DuPont-Reyes , Lynda G.Balneaves , Linda E. Carlson , PhD, Misha R. Cohen , , Gary Deng , Jillian A. Johnson , Matthew Mumber , Dugald Seely , Suzanna Zick , Lindsay Boyce , et Debu Tripathy - Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and following breast cancer treatment

## References bibliographiques

---

- Hernot, F. (2016). L'argile, son utilisation à l'officine. *Dépôt Universitaire Numérique Des Étudiants (Université Angers)*, 139. <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20073109/2016PPHA5426/fichier/5426F.pdf>
- Lamy, P. J., Romieu, G., Rouanet, P., & Jacot, W. (2010). Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique. *Medecine Nucleaire*, 34(1), 32–43. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2009.11.004>
- Mathelin, C., Koehl, C., & Rio, M.-C. (2006). Marqueurs protéiques circulants et cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 34(7–8), 638–646.
- Morère, J.-F., Aapro, M. S., Penault-Llorca, F., & Salmon, R. (2007). *Le cancer du sein*. Springer.
- Réunion-débat d'information sur "**Gènes, Hérité et Cancer du Sein**" avec le Dr Olivier Caron de Gustave Roussy. (13octobre2017)
- Sanchez-deneux, M. (2003). *Immunosuppresseurs et antistéroïdes dans les cellules de cancers de sein humains: effets sur la prolifération cellulaire, les récepteurs des œstrogènes et sur la transcription des gènes qu'ils régulent*.
- Spyrtos, F. (2004). Protéomique et cancer du sein: en théorie et en pratique. Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire-SFSPM.
- Sujet, S. B. (2005). MEMOIRE PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MAGISTER Option : CANCER ET ENVIRONNEMENT. *Nkondjok et Ghadirian*.
- T. Reya , SJ Morrison , MF Clarke , IL Weissman *Nature* , 414 ( 2001 ) , pp. 105 – 111
- Vincent-Salomon, A. (2012). HER2 et cancers du sein. *Correspondances En Onco-Therapeutic*, 1(2), 57–61.
- Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea: a paradigm shift. *Cancer Res* 2006; 66 : 1883–90)
- Zemmouri, Y., De Croze, D., Salomon, A. V., Rouzier, R., & Bonneau, C. (2016). Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 44(5), 285–292.



### Lien internet

<https://www.neosante.eu/>

<http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20073109/2016PPHA5426/fichier/5426F.pdf>

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

## SYNTHÈSE DE MÉMOIRE EN ANGLAIS

Breast cancer is the first cancer in women in almost all countries. The incidence of breast cancer is increasing worldwide as a result of longer life expectancy, increased urbanization and the adoption of Western lifestyles. (who, 2010 ).

In Algeria it usually affects women over the age of 50. However, women of all ages may have breast cancer and rare cases, breast cancer may also affect men. This condition remains the leading cause of female mortality in Algeria and the world and therefore remains a major public health problem.

Breast cancer is a malignant tumor that develops at the breast level and more precisely at the terminal cells of the canalicles.

In breast cancer, the CHCs would come directly from adult breast epithelium NSCs, which would be the only location for tumor genetic alterations, and these NSCs will be reprogrammed in one way or another to acquire an unlimited capacity for proliferation and self-renewal, among other properties, known as the "characteristics of cancer".

Breast cancer is a heterogeneous disease because of the presence of several polygenes morphs, this cancer is classified into three categories ; Basal, Luminal, HER2.

There is sufficient evidence that genetic susceptibility Family history is associated, on a regular basis, with an increased risk of breast cancer in younger women and when the disease developed in a close relative (mother, daughter or sister) before age 50; exposure to environmental and lifestyle factors (unbalanced diet) play an important role in the etiology of this disease. Constant identification of risk factors, on which action can be taken, should facilitate the implementation of effective prevention strategies.

Its clinical evolution, hormonal receptors and HER2 status are prognostic and predictive markers of response to targeted therapies, which is difficult to predict using current predictive factors and therefore its treatment is not as effective as it should be. Breast cancer mortality is declining in most Western countries due to mass screening, the frequent use of post-operative chemotherapy and/or hormone therapy and the recent introduction of new drugs. Molecular analysis of cancer breast cells revealed several subpopulations defined by the expression of distinct genes and genetic profiles, which were made with the help of bioinformatic tools. The thing that let us to try a new therapeutic approach based on green clay.

The coexistence of several cell clones with different biological characteristics within a malignant breast tumor is supposed to produce during the tumor progression as a consequence

## **SYNTHÈSE DE MÉMOIRE EN ANGLAIS**

of rising genetic instability. However, new drugs and therapeutic strategies could be more effective if the heterogeneity of breast cancer is better deciphered.

**Annexe 1** : tableau des gènes de susceptibilité de cancer de sein et leurs localisation Chromosomiques

Name /gene ID	Description	Location
BRCA1 ID : 672	BRCA1 DNA repair associated (humain)	Chromosome 17 NC_000017.11 (43044295—43125364 complement )
BRCA2 ID : 675		Chromosome 13 NC_ 000013.11 (32315480— 32399672)
PALB2 ID : 79728	Partner and localizer of BRCA2 (humain )	Chromosome 16 NC_000016.10 (23603162— 23641337 complement )
TP53 ID: 7157	tumor protein p53 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 17, NC_000017.11 (7668402..7687550, complement)
CHEK2 ID: 11200	checkpoint kinase 2 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 22, NC_000022.11 (28687743..28741866, complement)
CDH1 ID: 999	cadherin 1 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 16, NC_000016.10 (68737292..68835537)
PTEN ID: 5728	phosphatase and tensin homolog [Homo sapiens (human)]	Chromosome 10, NC_000010.11 (87863625..87971930)
STK11 ID: 6794	serine/threonine kinase 11 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 19, NC_000019.10 (1205778..1228431)
ATM ID: 472	ATM serine/threonine kinase [Homo sapiens (human)]	Chromosome 11, NC_000011.10 (108222484..108369102)
NBN ID: 4683	nibrin [Homo sapiens (human)]	Chromosome 8, NC_000008.11 (89933331..89984724, complement)
RAD51C ID: 5889	RAD51 paralog C [Homo sapiens (human)]	Chromosome 17, NC_000017.11 (58692140..58735611)

## Annexes

RAD51D ID: 5892	RAD51 paralog D [Homo sapiens (human)]	Chromosome 17, NC_000017.11 (35092221..35119869, complement)
BARD1 ID: 580	BRCA1 associated RING domain 1 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 2, NC_000002.12 (214725645..214809683, complement)
BRIP1 ID: 83990	BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 17, NC_000017.11 (61679139..61864120, complement)
MRE11 ID: 4361	MRE11 homolog, double strand break repair nuclease [Homo sapiens (human)]	Chromosome 11, NC_000011.10 (94415570..94512701, complement)
MLH1 ID: 4292	mutL homolog 1 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 3, NC_000003.12 (36993350..37050846)
MSH2 ID: 4436	mutS homolog 2 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 2, NC_000002.12 (47403067..47634501)
MSH6 ID: 2956	mutS homolog 6 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 2, NC_000002.12 (47783082..47806954)
MUTYH ID: 4595	mutY DNA glycosylase [Homo sapiens (human)]	Chromosome 1, NC_000001.11 (45329242..45340470, complement)
PMS2 ID: 5395	PMS1 homolog 2, mismatch repair system component [Homo sapiens (human)]	Chromosome 7, NC_000007.14 (5970925..6009106, complement)
PMS2CL ID: 441194	PMS2 C-terminal like pseudogene [Homo sapiens (human)]	Chromosome 7, NC_000007.14 (6735305..6751601)
EPCAM ID: 4072	epithelial cell adhesion molecule [Homo sapiens (human)]	Chromosome 2, NC_000002.12 (47369311..47387020)
RAD50 ID: 10111	RAD50 double strand break repair protein [Homo sapiens (human)]	Chromosome 5, NC_000005.10 (132556977..132646349)

## Annexes

FAM175A ID: 422608	family with sequence similarity 175 member A [Gallus gallus (chicken)]	Chromosome 4, NC_006091.5 (46465739..46472854, complement)
PIK3CA ID: 5290	phosphatidylinositol- 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha [Homo sapiens (human)]	Chromosome 3, NC_000003.12 (179148114..179240093)
XRCC2 ID: 7516	X-ray repair cross complementing 2 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 7, NC_000007.14 (152644776..152676141, complement)

**Annexe 2** : le lien de questionnaire sur les facteurs de risques du cancer du sein ainsi le point de vue sur la naturopathie

([https://docs.google.com/forms/d/1La8rSbHtniOKRzjL70IyYsgjcS65\\_omsypOCC6a\\_Hn8/edit](https://docs.google.com/forms/d/1La8rSbHtniOKRzjL70IyYsgjcS65_omsypOCC6a_Hn8/edit) )