

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -**



**FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.**

ANTICANCEREUX NATURELS

**Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : septembre 2017.**

Présentée par :

**ABAHMED NESRINE
BAHIOU AMIRA**

Devant le jury :

Président: Dr. A. Gharbi : Professeur en Chimie Analytique

Examineur: Dr .S. BENHAMIDA : Maitre-assistante en Pharmacologie

Examineur: Dr. B. GUERFI : Maître-assistante en Chimie Thérapeutique

Promotrice : Dr. ARAR Karima : Maître- Assistante en Pharmacognosie

Année universitaire : 2016-2017

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur le Dr. Arar, son précieux conseil et son aide durant toute la période de travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leur propositions .

Nos remerciements vont au corps professoral et administratif du département de pharmacie de l'université de Blida, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nos remerciements vont également à tous qui ont participé de près ou de loin pour que nous arrivions à ce merveilleux instant.

Dédicace

Merci d'Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de Réfléchir , la force d'y croire, la patience d'aller jusqu' au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire " Ya kayoum "

Je dédie ce modeste travail...

A mon cher père Abdelkader , et ma chère mère ouahiba .

Autant de phrases aussi expressives soient elle ne saurait montrer le

Degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse

Et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de Prier , je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

A mes chers frères et mon adorable sœur.

A toute ma famille.

A mon binôme Nesrine

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

Amira bahiou

Dédicace

Merci d'Allah (mon dieu) le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour terminer ce travail.

Ce modeste travail est dédié à tous ceux qui se sont sacrifiés pour transmettre le savoir, ainsi qu'à ceux qui se reconnaissent dans ce sujet pour leur apport scientifique, technique et moral.

A Mes très chères parents Ahmed et Nacera que je ne remercierais jamais assez pour leur aide, encouragement, soutien, sacrifice et leur patience pendant mes années d'études, que dieu leur accorde une longue vie

A mes chères sœurs Sarah et Mouna et son mari Adel Au quelles je leurs souhaite réussite et bonheur.

A mes nièces Maram, Rahil et Meriem que Dieu leurs protège.

A mon fiancé Sid Ali Hammouche pour son soutien, son aide moral et ses conseils précieux.

A tous mes amis particulièrement Imene Djemai.

A mon binôme Amira

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

MERCI A TOUS

NESRINE

Table des matières

Remerciement	I
Dédicace	II
Liste des tableaux	III
Liste des figures	IV
Liste des abréviations	V
Introduction	1
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQ	
1. GENERALITE SUR LE CANCER	
1.1. Définition	2
1.2. Processus de cancérisation	2
1.3. Tumeur	6
1.4. Classification des cancers	7
1.5. Traitement du cancer	7
2. PHYTOTHERAPIE ET CANCER	
2.1. Plantes à potentiels anticancéreux	11
2.2. Huiles essentielles et cancer	34
3. CHAMPIGNONET CANCER	
3.1. Généralité	43
3.2. Champignon à potentiel anticancéreux	44
4. MOLECULES NATURELLES EN CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE	
4.1. Molécules anticancéreuses d'origine végétale	53
4. 2. Molécules anticancéreuses d'origine microbienne	62
4. 3. Molécules anticancéreuses d'origine marine	66

Table des matières

PARTIE PRATIQUE : ANALYSE DES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES (META ANALYSE)

1. Objectifs	71
2. Matériels et méthodes	71
3. Résultats et discussion	72
Conclusion	83
Références bibliographiques	84
Annexe	VI
Résumé	IX

Liste des tableaux

Tableau 01 : Présentation de différents types de tumeurs en fonction de tissu d'origine tumoral.....	07
Tableau 02 : Plantes utilisées par les herboristes pour la thérapie du cancer en Afrique du nord (Algérie et Maroc).....	27
Tableau 03 : profil ethno-pharmacologique des plantes Islamiques et arabes utilisées pour le traitement du cancer.....	28
Tableau 04 : profil ethno-pharmacologique d'autres plantes médicinales utilisées dans la thérapie anticancéreuse	
Tableau 05 : Huiles essentielles ayant des propriétés anti tumorales.....	32
Tableau 06 : Quelque type des huiles essentielles et leurs mécanisme d'action.....	35
Tableau 07 : Activité antitumorale des extraits des champignons.....	40

Liste des figures

Fig. 01 : cycle cellulaire.....	3
Fig. 02 : Différentes étapes de la cancérogenèse.....	5
Fig. 03 : Schéma de l'organisation tissulaire d'un organe.....	7
Fig.04: Structure chimique des principes actifs d'Ail.....	11
Fig. 05: Structure chimique des principes actifs d'Aloes	14
Fig.06: Structure chimique du principe actif de Nigelle.....	16
Fig. 07: Structure chimique du principe actif de Curcuma.....	18
Fig. 09: Structure chimique des Principes actifs du Gingembre	21
Fig. 10: structure chimique des acétogénines de Graviola	23
Fig. 11: structure chimique des alcaloïdes de Graviola	23
Fig. 12: Structure de base des catéchines.....	25
Fig. 13: Mécanisme d'action antitumorale des huiles essentielles.....	39
Fig. 14: Structure chimique de la vincristine et de ses analogues	45
Fig.15: Structure chimique du Taxol.....	56
Fig. 16: Structure chimique d'ellipticine.....	57
Fig.17: Structure chimique de podophyllotoxine et analogues.....	59
Fig. 18: Structure chimique de Camptothécine et analogues	60
Fig. 19: Structure chimique d'Actinomycine D.....	62
Fig. 20: Structure chimique du Bleomycine.....	64
Fig 21: Mécanisme d'activation et d'élimination de la Cytarabine.....	67
Fig 22: Structure chimique du Trabectédine.....	68
Fig. 23: Structure chimique d' Halichondrines.....	70

Liste des abréviations

- AP-1** : Activation protein 1
- APC** : Cellule présentatrice d'antigène
- AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien
- BAX** : protéine pro-apoptotique (bak, Bad, Bid, Bim)
- Bcl** : protéine pro et anti apoptotique
- cdc** : Cell-division cycle protein
- Cdk** : Protéine Kinase cycline-dépendante
- CI50** : Concentration inhibitrice médiane
- COX** : Cyclo-oxygénase
- DPPH** : 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl
- EGFR** : Récepteur du facteur de croissance épidermique
- INOS** : L'oxyde nitrique synthase inductible
- JNK** : Jun NH -terminal kinase
- LO** : Lipoxygénase
- NF- κ B** : Facteur nucléaire kappa B
- NO** : Oxyde nitrique
- NK** : Naturels killer
- ODC** : Ornithine décarboxylase
- PRAP** : Poly ADP ribose polymerase
- Protéine rb** : La protéine du rétinoblastome
- PGE 2** : Prostaglandine E2
- P 53** : Tumor protein 53
- ROS** : Espèce réactive d'oxygène
- STAT-3** : Signal transducer and activator of transcription 3
- TPA** : Activateur tissulaire du plasminogène
- TNF** : Facteur de nécrose tumorale
- VEGF** : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
- XIAP** : Inhibiteur lié au X de la protéine d'apoptose

INTRODUCTION

Le cancer est l'une des maladies les plus répandues qui touchent des millions de personnes par an. Dans le monde, il constitue la deuxième cause de mortalité ; juste derrière les maladies cardio-vasculaires. Pour cela ; le cancer demeure une maladie mystérieusement sournoise, qui peut toucher spécifiquement n'importe quel tissu et le détériorer avant de s'étendre s'emparer d'autres organes essentiels. L'augmentation de l'incidence du cancer, la résistance de certaines tumeurs aux traitements, ainsi que les effets indésirables observés avec la chimiothérapie favorisent la découverte de nouveaux agents à partir de source naturelle.

Face à la maladie ; l'homme a naturellement cherché à se défendre en utilisant les substances directement disponibles dans son environnement. Ces substances naturelles entraînent moins de désordres et sont beaucoup plus assimilables par l'organisme que les substances synthétiques.

Selon un rapport de l'organisation mondiale de la santé ; plus de 80% des populations du monde dépendent de la médecine traditionnelle pour leur besoin primaire en soins de santé. La phytothérapie a une longue histoire dans l'utilisation dans le traitement du cancer et il est significatif que plus de 60% des agents anticancéreux actuellement utilisés proviennent de source naturelle. En effet la moitié de tous les médicaments anticancéreux approuvés à l'échelle internationale étaient des produits naturels.

La recherche doit être maintenue avec l'intérêt croissant de la consommation des produits d'origine naturels, le nombre de nouvelles drogues non synthétiques est en plein essor ces dernières décennies. La recherche de nouvelles substances biologiquement actives se fait essentiellement sur les végétaux, les champignons, les microorganismes et aussi sur les organismes marins.

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur les articles scientifiques les plus récentes, renferment les différentes sources naturelles à potentiel anticancéreux ; y compris les plantes, les champignons, et les substances marines, qui peuvent être l'origine des molécules prometteuse dans le traitement de cancer .

Afin d'atteindre notre objectif on a effectué une recherche bibliographique, on se basant sur plusieurs articles scientifiques notamment des revues récentes, afin de réaliser une analyse des articles publiés, qui ont développés la question des remèdes naturels pour le traitement de cancers .

Les résultats de cette recherche nous on éclairer sur les derniers données dans ce domaine.

01. GENERALITE SUR LE CANCER

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 Définitions :

Le cancer est une prolifération anarchique de cellules aboutissant à la formation d'une tumeur qui a tendance à envahir les tissus environnants et à se disséminer loin de son site initial.

Le cancer va donc se présenter comme une maladie générale d'évolution complexe, dominée par la variabilité dans le temps et dans l'espace de relations particulières entre les cellules cancéreuses et celles de l'hôte qui les contient, sinon qui les héberge.

Le cancer est dû à des altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire. (1)

Selon l'OMS :

Le cancer est un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. Les autres termes employés sont ceux de tumeurs malignes et de néoplasmes.

L'une des caractéristiques définissant le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. Il est fait référence à ce processus sous le terme de dissémination métastatique. Les métastases sont la principale cause de décès par cancer (131).

1.2. Processus de cancérisation :

1.2.1. Cycle cellulaire :

La multiplication des cellules est indispensable à la croissance du corps humain en début de vie afin de permettre le développement des différents organes et tissus.

Ce processus intervient aussi tout au long de notre vie pour réparer ou remplacer des cellules vieillissantes ou endommagées car leur durée de vie varie et est propre à chaque type de cellule. (2)

Il s'agit pour une cellule mère de former deux cellules filles qui lui sont identiques. Ce mécanisme très complexe nécessite une régulation par un grand nombre de protéines permettant la succession précise des différents étapes du cycle cellulaire. Certaines anomalies de la régulation de la division cellulaire peuvent apparaître : la cellule devient alors « cancéreuse ». (3)

Un cycle cellulaire est constitué de deux phases : une phase active et une phase de repos.

La phase de repos est appelée G_0 . Les cellules sont susceptibles de rentrer en cycle actif et elles maintiennent un métabolisme minimal. (Très variable, plus une tumeur est différenciée, plus le temps de doublement est long.)

La phase active est séparée en quatre phases :

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

- ✓ G_1 : correspond à la période qui suit la mitose, elle assure la synthèse d'ARN messagers codant pour les protéines cellulaires essentielles. (moins de 3 heures)
- ✓ S : est une phase de synthèse d'ADN qui permet le doublement de la quantité d'ADN. (8 à 12 heures)
- ✓ G_2 : est une phase pré mitotique. (quelques heures)
- ✓ M : est la phase de mitose et permet le doublement chromosomique et la formation de deux cellule filles. (moins de 2 heures)

A la fin de ce cycle, chaque cellule peut ; soit commencer un nouveau cycle ; soit entre en phase quiescente G_0 ou mort cellulaire programmée. (4),(5)

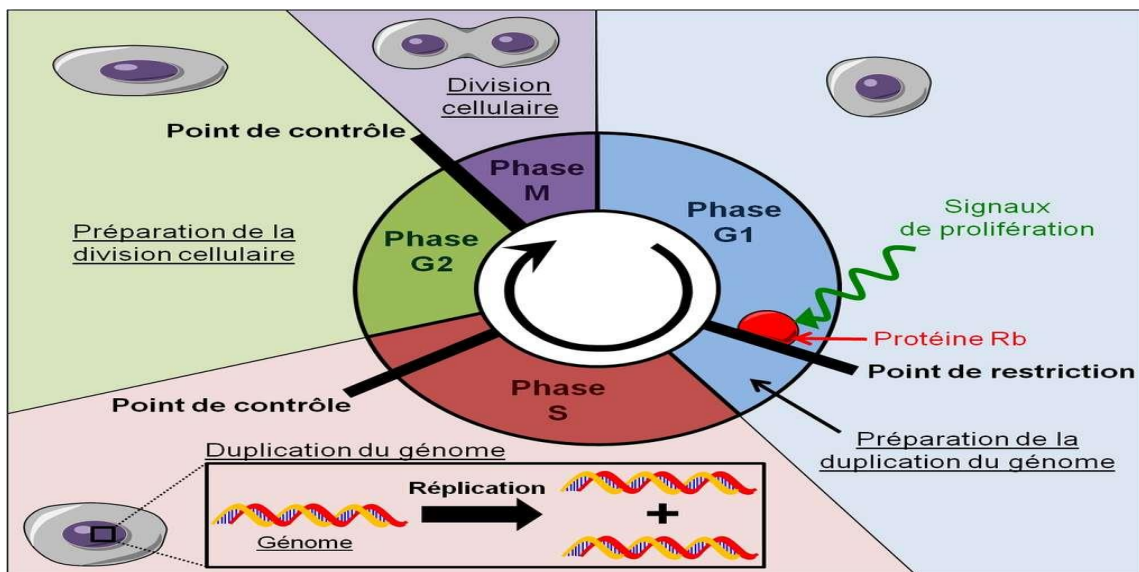


Figure 1 : Cycle cellulaire (131).

1.2.2. Caractéristiques d'une cellule cancéreuse : la cellule cancéreuse se caractérise par

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération.
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
- Résistance à l'apoptose.
- Prolifération illimitée: immortalité.
- Capacité à induire l'angiogénèse.
- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique. (6)

1.2.3. Cancérogénèse :

La cancérogénèse ou l'oncogénèse regroupe l'ensemble des mécanismes qui mènent à la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse (figure 2 : A et B).

La lésion cancéreuse provient d'une cellule unique, issue de n'importe quels tissus ou organes.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

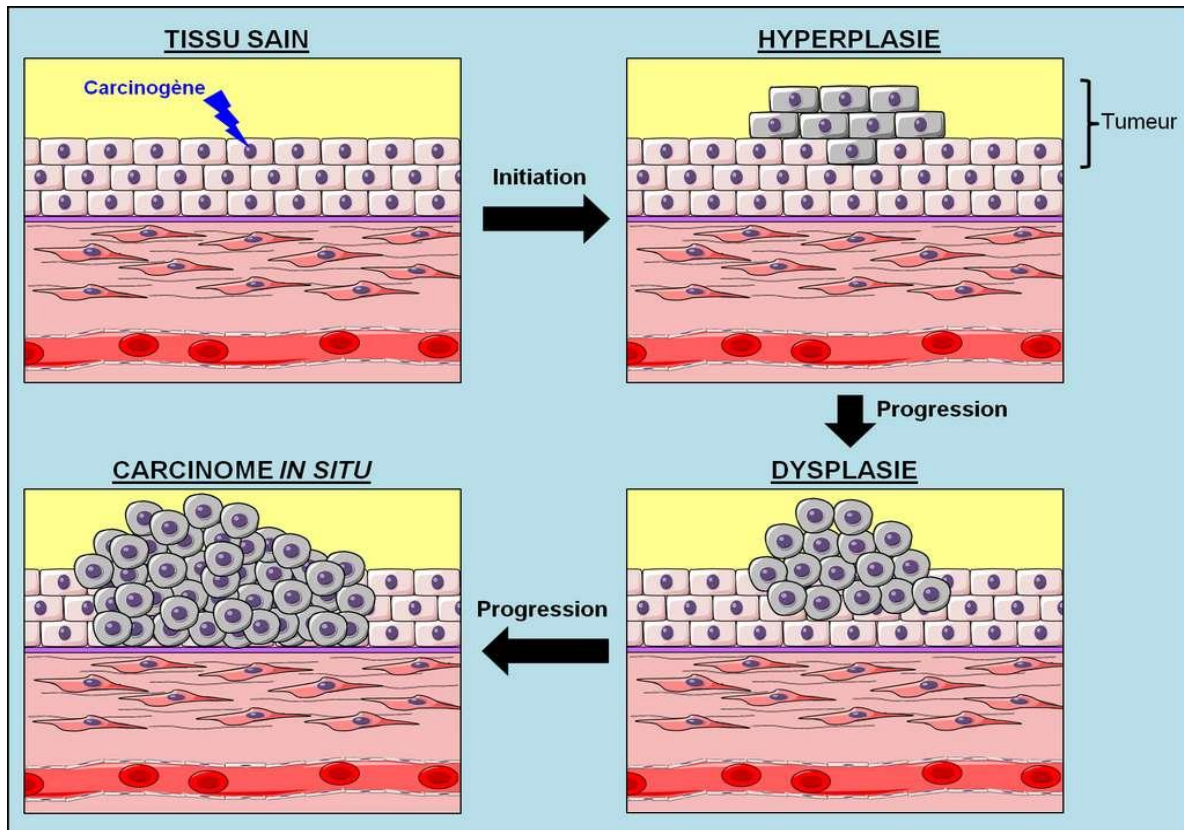
Cette cellule est normale au départ, c'est-à-dire que le matériel génétique qui la compose est intact, identique à celui de la cellule mère dont elle provient et composé de 23 paires de chromosomes constitués d'ADN.

La première étape d'initiation de la cancérogénèse correspond à la transformation d'une cellule par un agent carcinogène qui va causer des mutations sur l'ADN cellulaire. Cette cellule transformée voit son matériel génétique modifié, mais toutes ses fonctions d'origines ne sont pas altérées car à ce stade, seule sa capacité à proliférer sous l'effet d'un signal de prolifération est perdue.

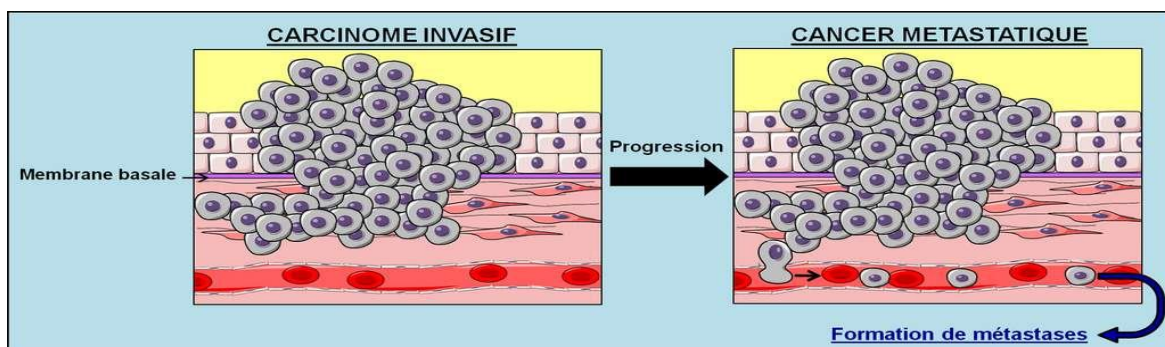
Les mutations permettent à la cellule transformée de proliférer intensément pour engendrer de nombreuses cellules transformées qui vont s'accumuler pour former une hyperplasie appelée tumeur. Petit à petit, de nouvelles mutations vont survenir et permettre aux cellules qui présentent un avantage prolifératif de prendre le dessus sur celles qui prolifèrent moins intensément.

Ce phénomène de sélection naturelle permet à la tumeur d'évoluer et d'entrer dans l'étape de progression de la cancérogénèse. Les cellules transformées vont ensuite changer complètement de morphologie, elles vont perdre leur caractère différencié qui faisait d'elles des cellules douées de fonctions bien particulières et former une dysplasie. Le développement de la dysplasie abouti à la formation d'une tumeur qui, à ce moment-là reste confinée dans l'organe dans lequel elle s'est développée et constitue un cancer in situ. Ces deux premières étapes correspondent aux stades précancéreux de la cancérogénèse où la membrane basale n'est pas franchie (figure 2 : A). Cette membrane sépare l'épithélium, qui assure les fonctions d'un organe donné, et le mésenchyme qui lui constitue un tissu de soutien et de nutrition car il est traversé par des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Les étapes suivantes correspondent aux stades cancéreux de la cancérogénèse, dans lesquels premièrement les cellules franchissent la membrane basale pour rejoindre le mésenchyme et former un cancer invasif, et ensuite parviennent à rejoindre les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour devenir un cancer métastatique. Les cellules auront désormais la possibilité d'envahir de nouveaux organes et de s'y implanter pour former des métastases. (Figure 2 : B). (2)



A : stades précancéreux. Transformation des cellules qui vont se multiplier pour former un cancer in situ.



B : stades cancéreux. Les cellules franchissent la membrane basale, le cancer devient invasif et les cellules cancéreuses vont métastaser.

Figure 2 : A et B : Différentes étapes de la cancérogenèse. (2)

1.3. Tumeur :

C'est une masse tissulaire en excès constituée par une prolifération tissulaire ou cellulaire anormale, échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme.

Une tumeur possède les caractères suivants:

- Développement à partir des cellules d'un tissu organisé.
- C'est une prolifération, qualitativement et quantitativement, anormale
- Grossissement de manière excessive et incoordonnée par rapport aux tissus voisins.
- Prolifération après arrêt du « stimulus » qui lui a donné naissance.
- Insensible aux signaux régulant la prolifération cellulaire.

La prolifération tumorale est alors « biologiquement autonome ». (1)

Deux grandes catégories de tumeurs sont connues :

- Tumeur bénigne.
- Tumeur maligne ou cancer.

1.3.1. Tumeur Bénigne :

La tumeur bénigne est non cancéreuse. Il arrive rarement qu'elle cause des problèmes graves ou qu'elle mette la vie en danger, sauf si elle apparaît dans un organe vital ou si elle devient très grosse et qu'elle exerce une pression sur des tissus voisins. La tumeur bénigne a tendance à se développer lentement et à rester au même endroit, sans se propager à d'autres parties du corps. Une fois enlevée par chirurgie, la tumeur bénigne n'a pas l'habitude de réapparaître (récidive). La tumeur bénigne demeure généralement non cancéreuse, sauf dans de très rares cas, comme les tumeurs endocriniennes.

Une tumeur bénigne ne donne jamais de métastase. (1) (132)

1.3.2. Tumeur maligne ou cancer :

Par rapport aux tumeurs bénignes, les cancers se présentent sous la forme d'une masse mal limitée avec des prolongements. C'est cette caractéristique qui est à l'origine du nom « cancer » qui veut dire « crabe » en latin.

Surtout, le cancer se distingue par son évolution. Il augmente de volume de façon plus rapide qu'une tumeur bénigne. Non traité, le cancer se propage aux ganglions lymphatiques, aux organes de voisinage, ainsi qu'aux organes à distance. (1)

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1.4. Classification des cancers :

Il existe plusieurs types de cancers, qui sont déterminés en fonction de l'histologie, autrement dit la nature du tissu dans lequel ils se développent.

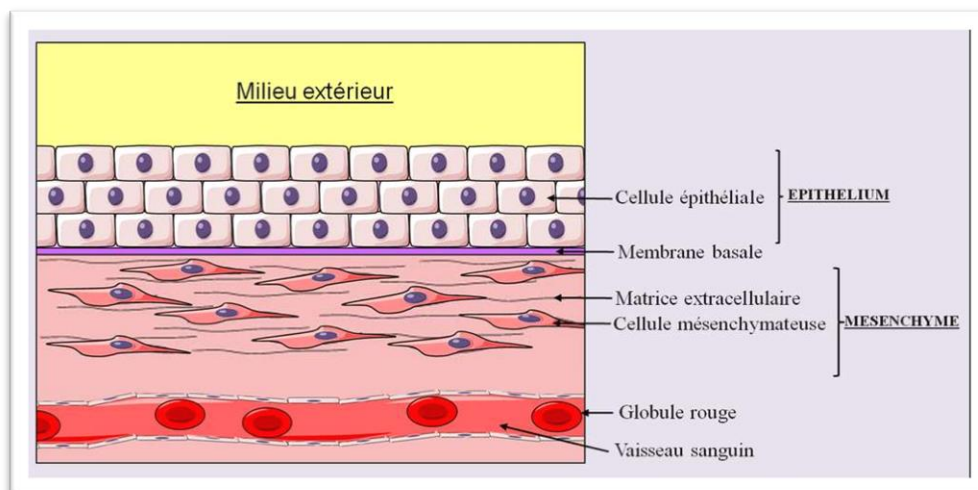


Figure 3 : Schéma général de l'organisation tissulaire d'un organe (131).

Tableau 1: Présentation des différents types de tumeurs en fonction du tissu d'origine tumoral (2).

Types de cancers	Dénomination en fonction du type cellulaire d'origine		Exemples
Cancers « solides »	Carcinomes	Cellules épithéliales	Cancer du sein, poumon, prostate
	Sarcomes	Cellules mésenchymateuses, musculaires, osseuses	Cancer des os, du cartilage
	Cancers Neuroectodermiques	Cellules nerveuses	Tumeurs astrocytaires, méningées
Cancers hématopoïétiques ou « liquides »	Leucémies	Précurseurs des cellules sanguines	Cancer de la moelle osseuse
	Lymphomes	Lymphocytes	Cancer du système lymphatique

1.5. Traitements du cancer :

Le patient doit dans un premier temps accepter et comprendre sa maladie. Un soutien psychologique est souvent nécessaire. Ensuite suivant le cas, un type de traitement va être choisi en fonction de la localisation et du stade du cancer. Dans tous les cas, le traitement devra provoquer le moins d'effets secondaires possibles. Il en existe différents aujourd'hui.

Chaque traitement peut être utilisé seul ou associé à un autre mais dans tous les cas la décision sera discutée en RCP ou réunion de concertation pluridisciplinaire.

Une RCP est, selon la définition donnée par l'HAS (Haute Autorité de Santé), un regroupement « de différents professionnels de santé de différentes disciplines et dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment. »

Les professionnels impliqués peuvent être par exemple des oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens intervenants dans le traitement du patient mais également des anatomopathologistes, radiologues plus spécialisés dans le diagnostic de la maladie.

Il est aussi important de préciser que des fonctions paramédicales telles que les diététiciens, psychologues, kinésithérapeutes ou encore spécialistes de la douleur ont leur place dans les RCP et peuvent intervenir pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients. Le choix de la stratégie thérapeutique dépend de facteurs relatifs au cancer lui-même: type de cancer, stade de la maladie mais aussi d'éléments propres au patient comme son âge, son état général, la présence d'autres pathologies et bien sûr sa détermination à suivre un traitement anti cancéreux. (2)

1.5.1. Chirurgie : souvent le premier traitement.

L'opération chirurgicale est la forme la plus ancienne de traitement des cancers c'est encore aujourd'hui bien souvent le premier traitement qui est proposé aux personnes chez qui un cancer a été diagnostiqué. Elle est utilisée dans environ 80% des cas. Son principe est très simple, une fois la tumeur localisée, on vous opère pour la retirer.

L'objectif est d'éliminer la tumeur et les éventuelles cellules cancéreuses présentes à proximité de celle-ci. Plus la tumeur est petite ; plus les chances de succès sont importantes. En pratique l'intervention est pratiquée par un chirurgien polyvalent ou spécialiste de l'organe touché. Elle peut être réalisée sous anesthésie générale (vous êtes complètement endormi) ou sous anesthésie locale (seule la zone d'intervention est insensibilisée) ; tout dépend de la localisation de la tumeur.

Le type d'intervention et la technique utilisée par le chirurgien sont également adaptés en fonction de chaque situation particulière (132).

On distingue plusieurs types de chirurgie :

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

- **A visée curative** : radicale lorsque la tumeur est extraite pour une exérèse totale de l'organe, ou conservatrice si la résection de l'organe est limitée. L'objectif est la guérison.
- **A visée palliative** : de cytoréduction (réduction au maximum du volume de la tumeur), des métastases résécables, des récives localisées ou des complications de fin de vie.
- **A visée préventive.**
- **Chirurgie de reconstruction.**
- **Chirurgie de la douleur** : par exemple, la neurochirurgie d'interruption des voies de nociception.

Les principales complications chirurgicales sont l'œdème lymphatique et les préjudices esthétiques. (7)

1.5.2. Radiothérapie :

La radiothérapie utilise les rayonnements ionisants qui détruisent les cellules traversées (plus particulièrement les cellules qui se divisent rapidement). Cette technique peut être associée à la chimiothérapie.

1.5.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie a pour but de détruire les cellules tumorales, soit en stoppant leur division, soit en modifiant leur matériel génétique en injectant des substances chimiques adéquates. La cinétique cellulaire joue donc un rôle important dans la conception des protocoles anticancéreux car elle peut influencer le mode et le temps d'administration des médicaments. De nombreux médicaments anticancéreux ne sont efficaces que si les cellules sont en cours de division cellulaire, et certains médicaments n'agissent que pendant une phase spécifique du cycle.

Or, pris dans leur globalité, les molécules médicamenteuses utilisées en chimiothérapie divergent énormément de par leur hétérogénéité de structure, d'origine, et de mécanisme d'action. C'est d'ailleurs ce dernier qui permet en général leur classification. On distingue donc:

- Les antimétabolites : ils bloquent la synthèse d'ADN en agissant sur les systèmes enzymatiques impliqués dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, ou en s'opposant aux mécanismes de réplication de l'acide nucléique. On peut par exemple citer : fluorouracile (ou 5FU), méthotrexate, 6-mercaptopurine, nitroso-urées... Ces agents sont pratiquement tous issus de la chimie de synthèse.
- Les médicaments agissant sur l'ADN préformé : agents alkylants (cyclophosphamide, moutardes à l'azote, nitroso-urées, sels de platine, mitomycine C...), et agents scindants (Bléomycine) qui altèrent la structure moléculaire de l'acide nucléique par alkylation ou par hydrolyse de celle-ci.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

- Les médicaments antimétoprotiques : alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine) et taxoïdes (dérivés de l'if), appelés poisons ou stabilisants du fuseau. Ils n'agissent pas sur l'ADN cellulaire mais empêchent la mitose cellulaire en bloquant les protéines structurellement impliquées dans ce processus. Ils se démarquent par un mécanisme d'action très spécifique et une origine strictement végétale.
- Les inhibiteurs des topoisomérases : leur action mécanique consiste à altérer l'agencement en hélice de l'A.D.N. Il s'agit d'agents inhibiteurs de la topoisomérase II souvent intercalants (anthracyclines, épipodophyllotoxines, ellipticines, actinomycine D..), ou de substances s'opposant à l'action des topoisomérases I (dérivés de la camptothécine). Là encore on retrouve essentiellement des molécules provenant de plantes ou de micro-organismes bactériens (8).

1.5.4 La thérapie génique

La thérapie génique consiste à introduire dans les cellules cancéreuses un gène susceptible de freiner la division cellulaire ou de détruire la cellule (8).

1.5.5 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie permet l'inhibition de la croissance et de la survie des cellules hormono dépendantes (8).

1.5.6 Thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées, venues s'ajouter à la chimiothérapie cytotoxique plus tardivement, ciblent des protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire autrement dit ciblent une cause de l'anomalie à l'origine du cancer et non plus l'effet qui en résulte. Elles sont particulièrement efficaces lorsque l'anomalie moléculaire ciblée est déterminante dans l'oncogénèse (8).

02. PHYTOTHERAPIE ET CANCER

2.1 Plante et cancer

Les métabolites secondaires des plantes sont révélés être un excellent réservoir de nouveaux composés médicaux. De nombreux agents anticancéreux ont été isolés de diverses sources végétales. Les scientifiques tentent toujours d'explorer la biodisponibilité des composés anticancéreux dans les espèces végétales inexplorées (9).

❖ L'Ail (*Allium sativum*)

L'Ail été utilisé pendant des milliers d'années pour traiter diverses maladies. La première utilisation d'Ail comme médicament a été enregistrée dans l'Egypte ancienne, Hippocrate a été le premier à recommander son utilisation pour le cancer (10).

Classification :

Famille : liliaceae

Genre : Allium L

Espèce : Allium sativum (11).

Partie utilisée : bulbe (10).

Composition chimique :

- Principes actifs majeurs
L'Allicine, S-allylcysteine, disulfure de diallyle, alline, La quercétine, la cyanidine et Ajoene.
L'huile d'ail contient un acide aminé connu sous le nom d'alline, qui est converti en allicine lorsque ses bulbes sont écrasés (12).

Structure chimique:

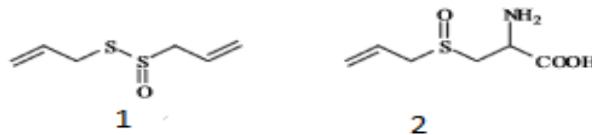


Figure 4 : structure de : (1) allicine, (2) alline (13).

Partie bibliographique

Activité pharmacologique :

➤ **Activité anticancéreuse et chimio-préventive :**

Ail empêche les cancers dépendant de la prostaglandine en inhibant les enzymes lipoxygénase et cyclo-oxygénase. L'Ail a montré un effet thérapeutique significatif dans les cancers de l'estomac et des intestins. L'Académie chinoise des sciences médicales a rapporté une relation inverse entre la consommation d'Ail et l'incidence du cancer de l'estomac. *Allium sativum* inhibe la genèse ainsi la croissance du cancer en augmentant l'activité des cellules tueuses naturelles et des macrophages. Des études ont révélé que l'*Allium sativum* augmente le nombre de cellules T suppressives et rend les lymphocytes plus cytotoxiques pour les cellules cancéreuses. Il inhibe également les métastases en empêchant l'adhésion des cellules cancéreuses circulantes aux vaisseaux sanguins. L'extrait d'ail protège l'ADN de l'effet néfaste des agents cancérogènes, augmente l'activité des enzymes détoxifiantes, accélère l'excrétion de substances chimiques cancérogènes et améliore l'immunité du corps.

On trouve que l'extrait d'Ail inhibe la croissance de nombreux cancers, y compris ceux du sein, de la vessie, de la peau, du côlon, de l'œsophage, de l'estomac et du poumon. La recherche effectuée au National Medical Center and Hospital au Japon a révélé que l'extrait d'Ail réduit les effets secondaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie (14).

➤ **Activité antioxydante :**

Perchellet et ses collègues ont démontré que l'huile d'Ail stimule l'activité de la glutathion peroxydase et inhibe la diminution du rapport intracellulaire du glutathion réduit ou oxydé produit par le TPA dans les cellules épidermiques. On a également constaté que l'huile d'ail inhibait la LOX, une enzyme requise dans le métabolisme stimulé par le TPA de l'acide arachidonique.

L'administration d'extrait d'Ail diminue de manière significative la peroxydation lipidique avec une augmentation simultanée des niveaux circulants d'antioxydants, ce qui suggère que l'Ail exerce ses effets protecteurs en diminuant les peroxydes lipidiques circulatoires et en augmentant les niveaux d'antioxydants (13).

Autre activité : anti-thrombotiques, hypolipidémiques anti-hypertensives et antimicrobienne (13).

Partie bibliographique

❖ Aloes (*Aloe vera, arborescens*)

L'aloès est un genre de petites et grandes plantes vivaces à feuilles persistantes, avec des feuilles charnues, épées et en forme de lance appartenant à la famille Xanthorrhoeaceae (15).

Classification :

Famille : Xanthorrhoeaceae

Genre : Aloe L

Espèce : Aloe vera, arborescens (16).

Partie utilisée : feuille (15).

Composition chimique :

- Principes actifs majeurs

Dérivés anthraquinoniques : l'aloin, aloé-émuline, et l'aloèsine .

D'autres anthraquinones : l'acide aloétique , l'antranol, les esters et l'acide cinnamique .

- Des mono et des polysaccharides : cellulose, glucose, mannose, etc.
- Des acides aminés
- Des éléments minéraux : calcium, magnésium, chlore, cuivre, chrome, fer, lithium, manganèse, phosphore, potassium, sodium, zinc.
- Des vitamines : A- B1 - B2 - B3 - Vit PP - B6 - B9 - B12- C et E.
- Des enzymes : amylases, catalases, cellulases, lipases, oxydases et phosphatases (17).

Structure chimique :

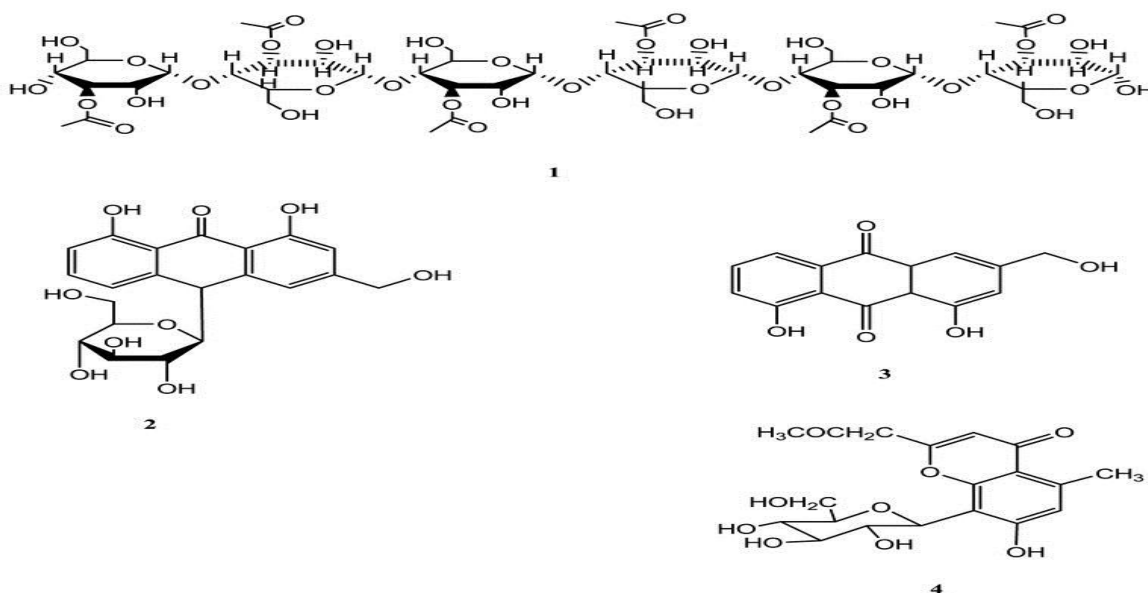


Figure 5 : structure chimique de : (1) l'Acémannane, (2) l'Aloin, (3) l'Aloë-émodyne, (4) l'Aloésine (15).

Activité pharmacologique :

➤ Activité antiproliférative de l'Aloin :

L'aloin est un glycoside d'anthraquinone. Le potentiel antiprolifératif et cytotoxique de l'Anthracycline, aloin naturel provenant d'*Aloe vera* a été testé sur des cellules HeLaS3 de carcinome utérin humain (18).

Aloin a montré un effet antiprolifératif prononcé à la concentration physiologique, a provoqué un arrêt du cycle cellulaire dans la phase S et une apoptose des cellules HeLaS3 nettement augmentée, ce qui indique que l'aloin, en raison de ses effets secondaires moins indésirables et du potentiel anti-métastatique, peut être l'agent choisi pour quelques protocoles cliniques pour le traitement du carcinome cervical humain devraient compter dans le futur (15).

Partie bibliographique

➤ **Activité antitumorale de l'Aloè-émodyne :**

L'effet anticancéreux de l'aloè-émodyne a été testé sur deux lignées cellulaires de carcinome du côlon humain, DLD-1 et WiDr. L'Aloè-émodyne a affecté la libération du facteur induisant l'apoptose et le cytochrome c (cyt C) des mitochondries, suivie de l'activation de la caspase-3, entraînant une fragmentation de l'ADN, un retrait nucléaire et une apoptose. L'exposition des cellules de carcinome du colon à l'Aloè-émodyne a supprimé l'activité de la caséine kinase II et s'est accompagnée d'une phosphorylation réduite de Bid, un substrat en aval de la caséine kinase II et une molécule pro-apoptotique. Ces résultats indiquent que l'inhibition de l'activité de la caséine kinase II, La libération du facteur induisant l'apoptose et le cyt. C, et l'activation de la caspase-3, sont impliqués dans l'apoptose médiée par l'Aloe-émodyne dans les cellules de carcinome du côlon (19).

➤ **Activité immunostimulante de l'acémannane :**

Le mécanisme biologique anticancéreux de l'acémannane peut être exercé à travers des cellules effectrices pluripotentes, comme les macrophages, car les extraits d'*Aloès* sont connus pour induire l'activation des macrophages. Dans la lignée cellulaire des macrophages de souris, les cellules RAW 264.7, la production de cytokines des macrophages stimulés par l'acémannane, la libération d'oxyde nitrique (NO), l'expression moléculaire de surface et la morphologie cellulaire changent. La production d'interleukine 6 (IL-6) et du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) était dépendante de la dose d'acémannane, la production de NO, la morphologie cellulaire et l'expression de l'antigène de surface ont augmenté en réponse à la stimulation par un mélange D'acémannane et d'interféron γ (IFN γ) (15).

Toxicité : L'aloïne représente la substance toxique dans l'*Aloès*, elle est extrêmement amère. L'aloïne a un potentiel d'irritation très important pouvant provoquer des crampes, des diarrhées sanglantes et des nausées (20).

Contre-indications : l'*Aloès* ne doit pas être pris durant la grossesse et durant l'allaitement. Suite à des fortes doses, les effets purgatives deviennent plus sévères ce qui engendre des malformations chez le fœtus et même l'avortement. Il est indiqué aussi qu'il est strictement interdit d'utiliser l'*Aloès* pour le traitement des hémorroïdes, d'appendicite, d'ulcère, de varices, des diarrhées, de l'hypoglycémie, des menstruations abondantes et des inflammations intestinales aiguës. L'usage prolongé est interdit à plus 8 à 10 jours (17).

Interactions médicamenteuses : Le latex qui possède des propriétés laxatives (à dose élevée et lors d'un usage prolongé) risque de provoqué :

-la perte possible de potassium entraînant une toxicité accrue des anti-arythmiques.

-Augmentation possible des pertes en potassium causées par certains diurétiques (Hydrochlorothiazide, Furosémide, etc.) et les corticostéroïdes (Prednisone, cortisone).

❖ Cumin noir (*Nigella sativa*)

La nigelle est une plante annuelle à tiges dressées son feuillage fin comme celui du persil (21).

Classification :

Famille : Ranunculaceae

Genre : Nigella L

Espèce : Nigella sativa (21).

Partie utilisée : les parties de la plante les plus utilisées sont ; les graines (22).

Composition chimique :

- Principes actifs majeurs

La graine noire contient plus de 100 composants, dont beaucoup restent toujours à découvrir. Huiles essentielles : thymoquinone, paracymène, dithymoquinone, thymohydroquinone, carvacrol, carvone, limonène, citronellol

- Alcaloïdes divers : nigelline-N-oxide, nigellone, nigellimine, et l'alpha-hederine (17).

Structure chimique :

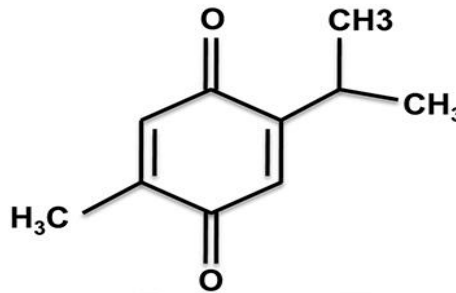


Figure 6 : structure de Thymoquinone (23).

Activités pharmacologiques :

➤ La thymoquinone interfère avec la structure et la synthèse de l'ADN

La thymoquinone agit également par interférence avec la structure de l'ADN. Il cible le cuivre cellulaire, qui est présent dans la chromatine et est étroitement associé à la guanine à base d'ADN, et provoque une rupture oxydante de l'ADN et la mort de la cellule cancéreuse conséquente (24).

Partie bibliographique

La thymoquinone peut éventuellement agir comme un stabilisateur d'ADN et contribuer ensuite à l'inhibition de l'enzyme télomérase et à la prolifération du cancer (25); avec des effets minimes sur les cellules normales (26).

➤ **Thymoquinone cible des voies de signalisation cancérogènes**

Un certain nombre de voies de signalisation cancérogène ont été signalées comme cible de thymoquinone. La régulation négative du récepteur des androgènes (AR) et du régulateur de prolifération cellulaire E2F-1 a été indiquée comme le mécanisme derrière l'action de la thymoquinone dans le cancer de la prostate (27).

➤ **Activité antioxydante de la thymoquinone**

Les premières études expérimentales ont suggéré que l'activité antioxydante de la thymoquinone est responsable de ses activités chimiopréventives; cependant, d'autres études ont rapporté que la thymoquinone induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses en exerçant des dégâts oxydatifs (28). Une étude intéressante a rapporté que la thymoquinone est réellement un inducteur puissant de l'apoptose dans les cellules cancéreuses, mais elle exerce un effet antiapoptotique à l'atténuation du stress oxydatif chez d'autres types de lésions cellulaires. L'activité antioxydante, antiproliférative et proapoptotique de la thymoquinone a été expliquée par Cecarini *et al.* (29), démontrant que la thymoquinone induit une inhibition sélective du protéasome, ce qui pourrait être impliqué dans l'induction de l'apoptose dans les cellules cancéreuses. Étude complémentaire de Torres *et al.* (30) a révélé que la thymoquinone régule l'expression de la glycoprotéine mucine 4 (MUC4) à travers la voie protéasomique et induit une apoptose dans les cellules cancéreuses du pancréas. Habituellement, le MUC4 est exprimé de manière aberrante dans le cancer du pancréas et contribue à la régulation de la différenciation, de la prolifération, de la métastase et de la chimiorésistance cellulaire.

Autres activités : effets anti-inflammatoires, hypoglycémiant, antihypertenseurs, antiasthmatiques, antimicrobiens, antiparasitaires, antioxydants (17).

Toxicité : La nigelle ne peut entraîner des intoxications qu'à fortes doses ; 20 grammes de graines peuvent provoquer des vomissements chez la femme enceinte ainsi que l'avortement. Les graines sont réputées légèrement irritantes (17).

❖ Curcuma

Le curcuma est une plante vivace, Se développe naturellement dans tout le sous-continent indien et dans les pays tropicaux, en particulier l'Asie du Sud-est (32).

Classification:

Famille : Zingiberaceae

Genre : Curcuma L

Espèce : Curcuma longa L (32)

Partie utilisée : Rhizome (31)

Composition chimique :

- Principes actifs majeurs :
Pigments phénoliques appelé curcuminoïdes : curcumine
monoterpènes : alpha-phellandrènes
Sesquiterpènes : zingibrène, atlantone
Cétones sesquiterpènes : turmérone
- Polysaccharides : Dont un arabino-galactane dénommé « uconane A »
- Glucides Amidon : glucose, fructose, arabinose
- Divers : Résines, protéine, vitamines, minéraux (31).

Structure chimique :

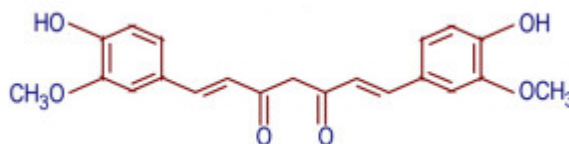


Figure 7: structure chimique de la curcumine (31).

❖ **Activité pharmacologique :**

➤ **Effet anticancéreux :**

La curcumine revendique son activité antitumorale dans les cellules cancéreuses altérant le cycle cellulaire dérégulé.

- La curcumine manipule la voie cyclines-dépendante
- La curcumine régule p53
- La curcumine régule la voie p53-indépendante

Partie bibliographique

Les effets antitumoraux de la curcumine sont attribués en partie à la suppression de la prolifération cellulaire, la réduction de la masse tumorale et l'induction de l'apoptose dans de multiples modèles de cancer in vitro et in vivo. La curcumine inhibe plusieurs niveaux de la transcription pour restreindre la prolifération cellulaire.

Elle induit l'apoptose p53 dépendante dans les cancers du colon, du sein, de la vésicule Biliaire, des neurones, du poumon, de l'ovaire, etc., et à la fois l'arrêt en phase G2/M p53dépendante et indépendante dans des cellules de cancer colorectal (33).

La curcumine arrête la croissance cellulaire en phase G2/M et induit l'apoptose dans des cellules humaines de mélanome en inhibant l'activation de NF-KB et ainsi la déplétion de l'oxyde nitrique endogène.

Tous ces faits rapportés indiquent que la curcumine affirme ses effets anticancéreux en modulant les machineries de régulation du cycle des cellules cancéreuses (33).

NB : La curcumine peut, à faible dose, améliorer la réponse des anticorps. De nombreuses études ont permis de tirer la conclusion que la curcumine pourrait être utilisée seule ou en combinaison avec les médicaments anticancéreux classiques pour maintenir la capacité immunologique du patient, qui peut être affectée par la maladie et/ou le traitement (33).

Autre Activités : Cardioprotecteur , Amélioration de la cicatrisation ,Réduction de la formation des calculs biliaires. Protection contre la néphrotoxicité liée aux médicaments, Stimulation de l'activité immunosuppressive, Protection contre le choc endotoxinique, Protection contre la pancréatite, Mucoviscidose, Polyarthrite rhumatoïde et Paludisme (34).

Effets secondaires : Les effets indésirables rapportés cliniquement sont limités et réduits à des désordres gastro-intestinaux de type nausées et diarrhées, ce qui peut être minimisé par la consommation de curcumine au moment des repas .

Le curcuma peut provoquer des problèmes d'estomac, surtout à haute dose ou s'il est pris sur une longue période, Des brûlures d'estomac ont été rapportées chez les patients traités pour des ulcères gastriques (31).

Précautions d'emploi : L'utilisation de la curcumine durant une chimiothérapie doit se faire uniquement sous contrôle médical.

De même, il faut être vigilant chez les patients allergiques au curcuma ou à l'un de ses constituants, aux colorants alimentaires jaunes, ou aux plantes de la famille des Zingiberaceae comme le gingembre.

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des troubles de la coagulation sanguine ou étant traités par des anticoagulants. Des ajustements de dose sont nécessaires. Et la curcumine devrait être stoppée avant une intervention chirurgicale programmée.

Le curcuma doit être utilisé avec précaution chez les personnes diabétiques ou souffrantes d'hypoglycémie ou si elles sont traitées par des médicaments qui diminuent la glycémie (31).

Partie bibliographique

Contre-indications : L'usage de la curcumine est déconseillé chez les patients ayant des calculs biliaires ou une obstruction des voies biliaires. Il faut dans ce cas précis consulter un spécialiste.

Concernant la grossesse et l'allaitement, historiquement, le curcuma est considéré sans risque lorsqu'il est utilisé en tant qu'épice. Cependant, le curcuma a déjà provoqué des stimulations utérines et peut stimuler l'apparition des règles. Des précautions sont donc à prendre lors de la grossesse, par manque d'études cliniques. Des études chez l'animal ont néanmoins démontré que la prise de curcumine n'a pas affecté le développement fœtal (34).

Interactions :

Interactions avec les médicaments

Selon des études en laboratoire et sur les animaux, le curcuma peut inhiber les plaquettes et augmenter le risque hémorragique causé par d'autres médicaments : par exemple, l'aspirine, les anticoagulants comme la warfarine ou l'héparine, les antiagrégants plaquettaire comme le clopidogrel et les AINS.

Interactions avec des plantes

Plusieurs cas d'interactions chez l'animal ont été rapportés avec le Ginkgo biloba, certains cas avec l'ail et peu de cas avec le cœur de palmier (33).

- ❖ **GINGEMBRE :** c'est une plante médicinale depuis plus de 3000 ans est originaire de l'Inde (35).

Classification :

Famille : Zingiberaceae

Genre : Zingiber L

Espèce : Zingiber officinale (35).

Partie utilisée : le rhizome séché (36).

Composition chimique :

- Principes actifs majeurs

Les substances phytochimiques piquantes non volatiles : les gingerols, shogaols, paradols et zingerone.

Mono-et sesquiterpènes : Le camphène, le β -phellandrène, le curcumène, le cinéol, l'acétate de géranyle, le terphineol,, les bornes, le geraniol, le limonène, le β -elemène, le zingiberol, le linalool, l' α -zingiberene, le β -sesquiphellandrene, le β -bisabolène, le zingiberenol et l' α -farnesène

Partie bibliographique

- Autres : des protéines, des graisses, des minéraux, des fibres, des glucides, des lipides (y compris les glycérides, l'acide phosphatidique, les lécithines et les acides gras), la protéase, le fer, le calcium, le magnésium, le potassium et le phosphore. Il contient également des vitamines telles que la thiamine, la riboflavine, la niacine et la vitamine C (37).

Structure chimique :

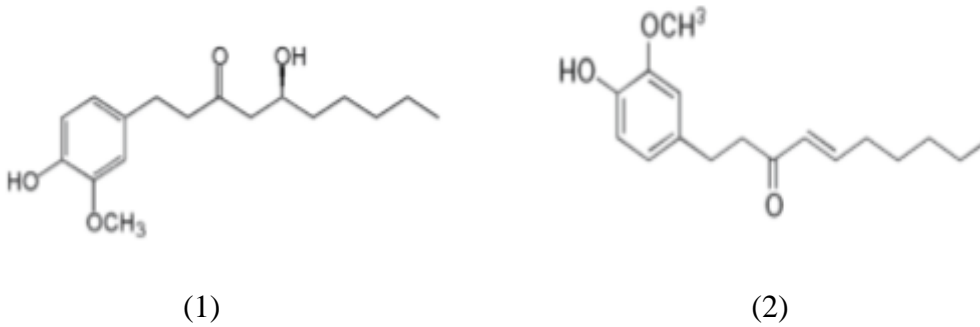


Figure 9: structure chimique de: (1) gingérol, (2) shogaol (35).

Activité pharmacologique :

➤ Activités cytotoxiques dans diverses lignées cellulaires :

De nombreuses études ont démontré que le rhizome du gingembre et certains de ses composés possèdent des effets chimio préventifs contre les cancers de différentes origines histologiques dans les systèmes expérimentaux. Plusieurs mécanismes semblent compatibles avec les effets pharmacologiques, dont les plus importants sont les activités de balayage des radicaux libres, antioxydants, antimicrobiens, activité antimutagène, anti-inflammatoires, augmentation des enzymes antioxydantes, la modulation de la transduction du signal (38).

➤ Activité de balayage des radicaux libres :

Des études ont montré que l'extrait de gingembre et ses substances phytochimiques sont des agents piègeurs des radicaux libres, L'extrait a été observé pour éliminer l'anion superoxyde, hydroxyle, oxyde nitrique de manière dose-dépendante in vitro (39).

➤ Activité antioxydantes:

L'alimentation orale du gingembre ainsi que son huile ont augmenté les niveaux de sulfhydryle soluble chez la souris et le rat. L'administration du gingembre a empêché l'épuisement du glutathion par les agents cancérigènes (40).

Aures activité : activité anti-inflammatoire, antidiabétique, hypolipémiante, immunomodulatrice, antithrombotique, antiémétique et antispasmodique (40).

Partie bibliographique

Effets indésirables et toxicité : Aucune toxicité aiguë ou chronique lors de la prise de rhizome de gingembre aux doses habituellement prescrites n'a été relevée alors que des crampes intestinales et un blocage de l'activité de l'estomac ont été notés en cas de surdosage. Aucun effet indésirable notable ne semble avoir été signalé. Des brûlures gastriques ont été parfois mentionnées. Par mesure de sécurité, bien que le gingembre stimule la digestion, il est conseillé de le consommer avec modération car il peut irriter le tube digestif. Il est à éviter également en cas de gastrites ou de maladie inflammatoire de l'intestin en phase aiguë (37).

Contre-indications

à titre de précaution, la femme enceinte et celle qui allaite ne doivent pas en prendre, en particulier pour les doses qui dépassent largement les quantités utilisées dans les aliments. Il est conseillé de l'éviter en cas de lithiase biliaire (37).

Interactions médicamenteuses

Expérimentalement, le gingembre inhibe la synthèse des prostaglandines : il faut être vigilant en cas d'association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anticoagulants (37).

❖ **Graviola :**

Annona muricata est membre de la famille Annonaceae et est un arbre fruitier avec une longue tradition d'utilisation traditionnelle. *A. muricata*, également connu sous le nom de sourou, graviola et guanabana, est une plante à feuilles persistantes qui est principalement distribuée dans les régions tropicales et subtropicales du monde (41).

❖ **Classification :**

Famille : Annonaceae

Genre : Annona L

Espèce : Annona muricata (42)

partie utilisée : feuille ,écorce , fruit et tige (43)

Composition chimique :

- Principes actifs majeurs

Acétogénine : L'annonacine était l'acétogénine la plus abondante rapportée dans les feuilles et les fruits d'*A muricata*, mais a également été rapporté dans des graines et des racines (44).

Partie bibliographique

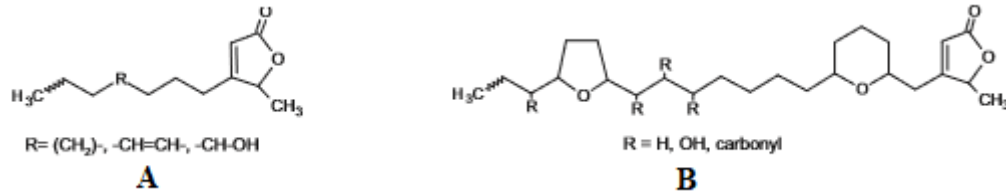


Figure 10 : structure chimique de (A): dérivé linéaire d'acétogénine , (B) : mono-THF d'acétogénine (60).

Composés phénolique: 37 composés phénoliques ont été rapportés dans *A. muricata*, Les composés phénoliques importants trouvés dans les feuilles d'*A. muricata* incluent la quercétine et l'acide gallic (46).

Les flavonoïdes et de composés antioxydants lipophiles tels que les tocophérols et les tocotriénols a été rapportée dans la pulpe (47). Les composés phénoliques sont considérés comme les principaux phytochimiques responsables de l'activité antioxydante (48).

Alcaloïdes : sont principalement du type isoquinoléine, aporphine et protoberberine (45).

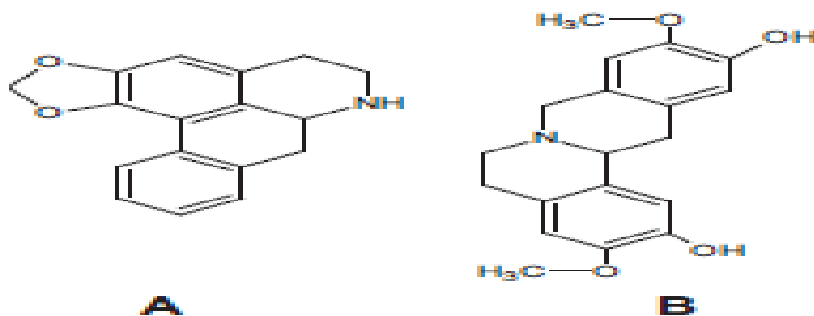


Figure 11: la structure chimique des alcaloïdes présents dans l'*A muricata* : (A) Aporphine, (B) Protoberberine (77).

Activités pharmacologiques:

➤ Activité cytotoxique:

Le mécanisme d'action de l'extrait d'*Annona muricata* implique la perturbation de la membrane mitochondriale pour arrêter les cellules dans la phase G₀ / G₁ et l'induction de l'apoptose supprimant la migration et l'invasion des cellules cancéreuses.

Les acétogénines ayant une activité antitumorale et anticancéreuse ont également été étudiées dans des essais *in vitro*, et des effets cytotoxiques contre plus de 15 lignées de cellules cancéreuses.

Partie bibliographique

Les acétogénines isolées ont démontré des effets cytotoxiques sélectifs. La bioactivité des acétogénines a été liée à leur structure moléculaire (49).

Autre activité: la plupart des études *in vitro* correspondent à une activité cytotoxique suivie d'une activité anti protozoaire et d'une activité insecticide, les restants étaient conformes à l'activité antioxydante et aux activités antimicrobiennes et antivirales. (50).

Toxicité : Les AGE sont suggérés comme étant des neurotoxines environnementales responsables de troubles neurodégénératifs, y compris le parkinsonisme atypique guadeloupéen. Une étude récente a montré que le fruit d'*A. muricata* avec l'annonacine en tant qu'AGE majeur peut être un facteur de risque potentiel pour la génération de neurone en raison d'une source majeure d'exposition aux AGE (51).

Contre indication : l'infusion de feuille est déconseillée pour la femme enceinte et allaitante, Graviola a démontré des activités hypotensives, vasodilatatrices et cardio-dépressives dans des études animales et est contre indiquée pour les personnes souffrant d'une basse pression artérielle (52).

❖ Thé vert :

Le thé vert de la plante *Camellia sinensis* est l'un des boissons les plus populaires dans le monde entier et sa consommation a un effet sur de nombreuses maladies (53).

Classification :

Famille : Theaceae

Genre : camellia L

Espèce : Camellia sinensis (54)

Partie utilisée : les feuilles (55).

Composition chimique :

- Principes actifs majeurs
polyphénols : l'épicatéchine (EC), l'épicatéchine-3-gallate (ECG), L'épigallocatechine (EGC) et l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) (56).
- alcaloïde: théobromine, caféine (56).
- Polysaccharides: D-rhamnose, L-arabinose, D-galactose, et D-glucose (57).
- éléments minéraux : manganèse, potassium et magnésium (57).

Partie bibliographique

Structure chimique:

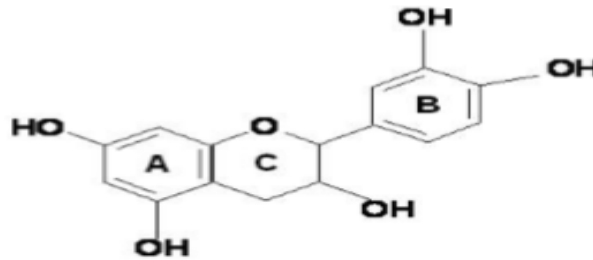


Figure12: structure de base des catéchines (76).

Activités pharmacologiques:

Le thé vert agit préventivement contre le cancer par le biais des mécanismes différents:

- Ils rehaussent l'efficacité de nos systèmes de défense en stimulant l'activité des enzymes antioxydants par exemple : le glutathion peroxidase et la catalase
- Il bloque des mécanismes enzymatiques jouant un rôle important dans l'apparition des cancers.
- Il s'attaque à l'urokinase une enzyme protéolytique qui intervient dans la progression de tumeurs et des métastases.
- en neutralisant les agents cancérigènes.
- en protégeant les cellules contre les mutations provoquées par les agents cancérigènes.
- en protégeant l'organisme des dommages des radicaux libres.
- en protégeant les cellules des dommages des radiations ionisantes. Enfin, les catéchines interviendraient dans la détoxification des nombreux agents cancérigènes. En plus il semblerait qu'elles inhibent les phénomènes du développement de la tumeur Il suffit simplement d'en noter quelques exemples :

Les polyphénols du thé vert nuisent à la formation de nitrosamines des composés cancérigènes créés dans l'organisme lorsque les nitrites se lient à des acides aminés, les substances⁰² polyphénoliques sont capables d'activer les mécanismes naturels de la défense anticancéreuse. En effet, les premiers stades de la phase d'initiation cancéreuse peuvent être bloqués par la capacité des tissus cibles à intercepter et à métaboliser les agents mutagènes.

Ainsi Les gallates trouvés dans le thé vert protègent le corps contre les effets néfastes des rayonnements. Une utilisation régulière du thé vert protège le corps contre de nombreux cancers, y compris ceux du foie, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin et des poumons. Des études ont montré qu'il y a une incidence plus faible de cancer de l'estomac chez les buveurs de thé habituels par rapport à ceux qui ne prennent pas de thé. On a observé que la consommation quotidienne de 5 grammes de thé vert inhibe la synthèse de nitrosamine (un agent cancérigène majeur) dans le corps (58).

Par ailleurs, des études montrent que les catéchines ont la particularité d'être capables de s'attaquer à de nombreux processus utilisés par les cellules cancéreuses pour se développer.

Partie bibliographique

La catéchine la plus intéressante et la plus abondante est l'EGCG (épigallocatechine gallate). Elle a notamment la propriété d' « asphyxier les tumeurs » .

L'EGCG a la propriété d'empêcher l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation d'un réseau sanguin indispensable à la formation de toute tumeur et à sa croissance (59).

Autre activité: Le fluore trouvé dans le thé vert est essentiel pour la santé humaine. Il prévient les caries dentaires et favorise la croissance osseuse, mais un excès de fluor peut conduire à des Problèmes de santé préjudiciables chez l'homme, en particulier la fluorose des dents et la fluorose squelettique (60).

Dans la même étude, les chercheurs ont suggéré que l'oxalate dans le thé a le potentiel de se lier à une proportion significative de calcium dans le lait. L'oxalate est connu chimiquement pour provoquer des calculs rénaux dans des patients souffrants des insuffisances rénales lorsqu'ils sont ingérés en quantités (60).

Toxicité :

Boire un grand volume de thé vert peut diluer les jus gastriques, augmenter la charge de travail du système digestif, ralentissent la digestion et peuvent causer de la gastrite, de l'indigestion, Les ballonnements, les douleurs abdominales et éventuellement l'ulcère duodéal (61).

Partie bibliographique

Tableau 2 : Plantes utilisées par les herboristes pour la thérapie du cancer en Afrique du Nord (Algérie et Maroc) (62).

Plante	Famille	origine	Partie utilisée	Type de préparation	Type de cancer
<i>Ajuga iva</i>	Lamiaceae	Algérie	Feuille	Broyer avec du miel	Sein Estomac
<i>Aloe socortina</i>	Liliaceae	Algérie Maroc	Cortex, feuille	Décoction, huile	Cou
<i>Apium graveolens</i>	Apiaceae	Maroc	Feuille	Décoction	Rein
<i>Artemisia herba-alba</i>	Asteraceae	Algérie	Partie aérienne	Infusion	Appareil digestive
<i>Berberis hispanica</i>	Berberidaceae	Maroc	Cortex, plante entière, racine	Poudre, infusion, décoction	Sang, pancréas, sein
<i>Capparis spinosa</i>	Capparaceae	Maroc	Fruit	Broyer avec du miel	Lymphome, sein, et os
<i>Daucus carota</i>	Apiaceae	Algérie Maroc	Racine	Décoction	Rein, appareil digestif
<i>Marubium vulgare</i>	Lamiaceae	Maroc	Feuille, tige	Décoction, infusion, pommade	Ovaire, sein, estomac et appareil digestif
<i>Myrtus communis</i>	Myrtaceae	Algérie	Feuille	décoction	Appareil digestif
<i>Nerium oleander</i>	Apocynaceae	Algérie Maroc	Feuille	Solution de rince-bouche	Gingivale
<i>Nigella sativa</i>	Ranunculaceae	Algérie Maroc	Graine	Broyer avec du miel, ingestion, inhalation	Sein,foie,rein, estomac,langue et cerveau
<i>Thymus spp</i>	Lamiaceae	Algérie Maroc	Feuille, branche	Infusion	Appareil digestif
<i>Zingiber officinalis</i>	Zenngibiriaceae	Algérie , Maroc	Racine	Broyer avec le miel	Tout type de cancer

Partie bibliographique

Tableau 03: Profil ethno-pharmacologique des plantes islamiques et arabes utilisées dans le traitement du cancer (63).

Plante	Famille	Partie utilisée	Profil pharmacologique ethno dans le cancer
<i>Allium ascalonicum</i> (Poireau)	Liliaceae	Bulbe	Des activités cytotoxiques potentielles démontrées contre les cellules cancéreuses HepG2 (carcinome hépatocellulaire), MCF-7 (carcinome adéno-mammaire), A549 (carcinome pulmonaire) et HCT-116(carcinome colorectal); Cela empêche le développement du cancer.
<i>Allium cepa</i> (Oignon)	Liliaceae	Bulbe	Le faible risque de cancer colorectal, du sein et du poumon a été observé chez les personnes utilisant de l'oignon et de l'ail; Réduit le risque de cancer de l'œsophage et d'estomac, le cancer du côlon distal; Réduit le ratio du cancer de la prostate de 30 à 50%.
<i>Allium sativum</i> (Ail)	Liliaceae	Fruit	Le taux de décès (attribué au cancer de l'estomac) a été réduit de 10 fois avec l'utilisation de l'ail; Faible risque de cancer colorectal, du sein et du poumon dû à l'utilisation de l'oignon et de l'ail; Réduit le risque de cancer de l'œsophage et d'estomac, le cancer du côlon distal; Réduit le ratio du cancer de la prostate de 30 à 50%.

Partie bibliographique

<p><i>Aloe vera</i> (Aloés)</p>	<p>Xanthorrhoeaceae</p>	<p>feuille</p>	<p>La crème aqueuse a été utile pour réduire la desquamation sèche et la douleur liée à la radiothérapie; L'utilisation de savon doux et de gel d' <i>Aloe vera</i> a montré un effet protecteur sur les réactions cutanées chez les patients soumis à une radiothérapie.</p> <p>Des études ont rapporté la présence d'une activité anticancéreuse et l'extrait d'<i>Aloe vera</i> a démontré une suppression de la prolifération cellulaire dans les lignées cellulaires de neuroblastome humain (IMR-32, TGW, CHP-126 et NBL-S); Composé d'hydroxanthraquinone Aloe emodin (AE) a démontré une activité antinéoplasique dans des lignées cellulaires métastatiques de mélanome humain.</p>
<p><i>Apium graveolens</i> (céleri)</p>	<p>Apiaceae</p>	<p>Feuille</p>	<p>L'isolement guidé par un essai biologique a donné lieu à différents composés, dont le phtalamide de 3-n-butyle et le sedanolide étaient tous deux actifs dans l'inhibition de la tumeur; Les composés inhibiteurs des enzymes de la topoisomérase-I et II, le sélecteur de Senkyunolide-N, Senkyunolide-J et 3-hydroxyméthyl-6-méthoxy-2, 3-dihydro-1H-indol-2-ol ont été isolés des graines; L'extrait de graines de céleri a démontré une activité antiproliférative et une apoptose sur la lignée cellulaire de cancer de l'estomac humain BGC-823.</p>
<p><i>Artemisia absinthium</i> (Armoise)</p>	<p>Asteraceae</p>	<p>Feuille</p>	<p>Les effets anti-prolifératifs induits par l'<i>Artemisia absinthium</i> sur des cellules cancéreuses humaines provoquent une apoptose dans les deux lignées cellulaires par la modulation des protéines de la famille Bcl-2 et la voie MEK / ERK;</p> <p>L'absinthe (<i>Artemisia absinthium</i>) supprime le facteur de nécrose tumorale alpha; <i>A. absinthium</i> et <i>A. vulgaris</i> ont démontré une activité cytotoxique dans la lignée cellulaire du cancer du sein (MCF7) et la lignée cellulaire normale du rein embryonnaire humain (HEK293).</p>

Partie bibliographique

<p><i>Arum palaestinum</i> (Palestine arum)</p>	<p>Araceae</p>	<p>Feuille</p>	<p>Le traitement de différentes lignées cellulaires cancéreuses humaines avec la fraction d'acétate d'éthyle a conduit à une suppression dose-dépendante dans la prolifération des cellules de carcinome du sein (MCF-7) et des cellules de leucémie lymphoblastique (1301); Une nouvelle pipérazine alkylée a été isolée, ce qui a montré une cytotoxicité significative par rapport aux lignées de cellules tumorales cultivées <i>In vitro</i> ; L'étude a montré une inhibition des sphéroïdes du cancer de la prostate et réduit le taux de croissance des tumeurs de la prostate chez la souris.</p>
<p><i>Beta vulgaris</i> (Betterave)</p>	<p>Chenopodiaceae</p>	<p>Racine</p>	<p>L'effet cytotoxique de l'extrait de betterave rouge dans les cellules de cancer de la prostate humaines indépendantes des androgènes (PC-3) et dans les cellules de cancer du sein humain positives au récepteur d'œstrogène bien établies (MCF-7) a suggéré une activité anticancéreuse puissante; L'extrait de Betanin / isobetanine a démontré une activité anticancéreuse dans des cellules traitées au MCF-7.</p>
<p><i>Brassica nigra</i> (Moutarde)</p>	<p>Brassicaceae</p>	<p>Graine Huile essentielle</p>	<p>L'huile essentielle de moutarde, l'isothiocyanate d'allyle (AITC) présentait une activité antinéoplasique sur des lignées cellulaires de cancer de la vessie portant un gène TP53 de type sauvage (Wt; RT4) ou muté (T24).</p>
<p><i>Capparis spinosa</i> (Câpre)</p>	<p>Capparaceae</p>	<p>Ecorce des racines, feuille, fruit</p>	<p>Inhibe la prolifération de cellules HepG2 d'hépatome, de cellules HT29 de cancer du côlon et de cellules MCF-7 de cancer du sein; L'huile essentielle et la perfusion aqueuse présentaient un effet inhibiteur élevé sur la prolifération des cellules HT-29 et sur l'activité du facteur nucléaire NF-κB.</p>

Partie bibliographique

<i>Circhorium intybus</i> (Chicoré)	Asteraceae	Racine, feuille	La chicorée a montré un effet inhibiteur de tumeur contre le carcinome d'ascite Ehrlich chez la souris.
<i>Crataegus azarolus</i> (aubépine azarole)	Rosaceae	Feuille fleur	Effet cytotoxique contre les cellules HEP-2 du larynx; L'extrait d'acétate d'éthyle de <i>Crataegus azarolus</i> a montré une activité antiproliférative et une apoptose dans des lignées de cellules de cancer colorectal métastases humaines HCT-116 et HT-29; Il a également démontré une inhibition de la croissance chez les cellules de mélanome B16F10 de souris et inhibe la synthèse de la mélanine.
<i>Crocus sativus</i> (safran)	Iridaceae	Feuille fleur	Effets significatifs anti-prolifération sur les cellules de cancer colorectal humain; Lignées de cellules d'adénocarcinome pulmonaire humain A549 et SPC-A1 et lignées cellulaires MCF-7 de souris. Les ingrédients caroténoïdes isolés du safran ont démontré une activité cytotoxique contre des cellules tumorales in vitro.
<i>Matricaria aurea</i> (camomille)	Asteraceae	Fleur	Effet cytotoxique exposé sur les cellules cancéreuses PC-3, A-549 et MCF-7.
<i>Olea europaea</i> (Olive)	Oleaceae	Feuille	Hydroxytyrosol induit l'apoptose et arrête la progression du cycle cellulaire à la phase G1; L'incidence du cancer du sein était de 70% de moins chez les rats nourris avec de l'huile d'olive.
<i>Thymus vulgaris</i> (Thym)	Lamiaceae	Feuille fleur	Effet cytotoxique exposé contre les cellules cancéreuses PC-3, A-549 et MCF-7; Démontrer une inhibition notable de la croissance dans les lignées cellulaires de leucémie.

Partie bibliographique

Tableau 4: profil ethno-pharmacologique d'autres plantes médicinales utilisées dans la thérapie anticancéreuse (69) .

Plante	Famille	Partie utilisée	Constituants principales	Mode d'action	Type de cancer
<i>Ananas comosus</i>	bromeliaceae	Fruit tige	Broméline	stimule le mécanisme de défense du corps contre le cancer en augmentant l'activité cytotoxique des monocytes et des macrophages, ce qui inhibe la croissance du cancer.	Leucémie
<i>Astragalus membranaceus</i>	Papilionaceae	Racine	Swainsonine	effet régulateur sur les cellules tueuses naturelles. Il protège le corps contre les effets secondaires toxiques de la chimiothérapie et favorise l'activité des cellules immunitaires.	Cancer du foie
<i>Catharanthus roseus</i>	Apocynaceae	La plante entière	Vincristine vinblastine	Les alcaloïdes de Vinca arrêtent la prolifération des cellules cancéreuses en se liant à la tubuline dans la broche mitotique, c'est-à-dire qu'ils inhibent la formation de microtubules et arrêtent la mitose dans les métaphases. Les alcaloïdes de Vinca induisent également une apoptose et inhibent l'angiogenèse	cancers du sein, des ovaires, du col de l'utérus, du poumon, du côlon, du rein, et du testicule, le neuroblastome, la maladie de Hodgkin, le lymphome malin, le myélome multiple, les sarcomes divers

Partie bibliographique

<i>Combretum caffrum</i>	Combritaceae	Ecorce	Combretastatin	Inhibe l'apport sanguin à la tumeur	Leucémie lymphocytaire
<i>Cannabis sativa</i>	Cannabaceae	Graine fleur	Cannabinoïdes	Mort des cellules cancéreuses par apoptose médiée par l'autophagie. inhibent l'angiogenèse, l'invasion et la métastase	Cancer du pancréas, du foie et le mélanome
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgoaceae	Feuille	Ginkgolide B, A, C et J	protège Le corps contre le cancer. Il inhibe la croissance du cancer par Activité régulatrice du facteur d'activation des plaquettes. Une Étude récente a montré que Ginkgo Biloba protège l'ADN contre les effets nocifs de Rayonnement nucléaire.	Cancer du sein, carcinome hépatocellulaire, de l'ovaire, du foie et du colon
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Fabaceae	Racine, rhizome	Glycyrrhizine	La glycyrrhizine réduit spécifiquement l'activité de deux enzymes qui décomposent la prostaglandine E.	Cancer du sein, de poumon, de l'estomac, du foie, du colon, du rein et la leucémie
<i>Echinaceae angustifolia</i>	Asteraceae	Rhizome tige fleur racine	Arabinogalactane	Protège le corps du cancer en activant les macrophages	Cancer métastatique de l'œsophage et du colon
<i>Panax ginseng</i>	Araliaceae	Rhizome	ginsenosides p anaxosides	Inhibe la prolifération et les métastases dans différents cancers en induisant une différenciation cellulaire et une apoptose	Cancer des ovaires, du larynx, du pancréas, et de l'estomac

2.2 Huiles essentielles et cancer :

Les huiles essentielles sont des composés organiques naturels complexes de structures organiques très variées, Les HE sont biosynthétisées par des plantes odorantes dites aromatiques comme métabolites secondaires. Ces plantes se caractérisent par la présence de structures sécrétrices des HE bien spécialisées telles que les poils sécréteurs (Lamiaceae), les poches sécrétrices (Myrtaceae) et les canaux sécréteurs (Apiaceae). Elles possèdent des propriétés antimicrobiennes, antioxydantes, anti-inflammatoires, antiprolifératrices et anticancéreuses. Ces dernières années, de nombreuses études ont révélé l'efficacité des HE et de leurs constituants chimiques comme source de nouveaux produits naturels bioactifs, y compris contre le cancer (65).

2.2.1. Composition chimique des huiles essentielles :

Bien que plus de 300 composés différents puissent être identifiés, trois groupes principaux de composés ont été décrits. Alors que le groupe principal est composé de terpènes et de Terpénoïdes, les autres comprennent les composants aromatiques (phénoliques) et, dans une moindre mesure, les composés aliphatiques (alcanes et alcènes) sont généralement en trace .

Les propriétés antitumorales des HE, connues depuis l'Antiquité dans des études empiriques, leur action cytotoxique contre des lignées cellulaires tumorales représentant différents types de cancer. Plusieurs molécules présentes dans les HE sont douées de propriétés antitumorales, et particulièrement les phénols (tels que le carvacrol, le thymol et l'eugénol), les alcools (tels que le linalool) et les aldéhydes (tels que le cinnamaldéhyde). Ce sont généralement les HE riches en de telles molécules qui présentent la plus grande efficacité cytotoxique contre des lignées cellulaires cancéreuses humaines (66).

Terpènes et Terpénoïdes

C'est le groupe le plus important, près de 3 000 terpènes ont été décrits dans la littérature. Il comprend des mono terpènes (dix atomes de carbone dans la molécule), des sesquiterpènes (15 atomes de carbone), des diterpène (20 atomes de carbone). Les Terpénoïdes sont des composés dérivés de terpènes avec un ou plusieurs groupes fonctionnels chimiques (alcool, aldéhyde, cétone, acide ...) (66).

Composés aromatiques

Les composés aromatiques (figure) sont des dérivés de phénylpropane. Ils sont moins abondants que les Terpénoïdes. On distingue deux classes de composés aromatiques: les composés nucléaires substitués et les dérivés du benzène dans lesquels le substituant est directement lié au cycle benzénique; Les composés substitués à la chaîne latérale (66).

Partie bibliographique

Tableau 5: profil ethno-pharmacologique des huiles essentielles ayant des propriétés antitumorales (67).

Plante	Famille	Composants majoritaires	Modèle	Principaux résultats / mécanisme (s) signalés
<i>Citrus limettioides</i>	Rutaceae	Limonène, β -mycrène	Cellules de cancer du colon (SW480)	L'apoptose via l'activation de la caspase-3 et l'inhibition de la cox-2 et de l'IL-6, des protéines inflammatoires
<i>Pulicaria jaubertii</i>	Asteraceae	Carvotonacétone, dimethoxydurène, purenol	Lignes cellulaires cancéreuses du sein humain (MCF-7) et du foie (HepG2)	Cytotoxicité
<i>Drimys angustifolia</i> Miers et <i>D. brasiliensis</i>	Winteraceae	Driménol, bicyclogermacrène, mycrène	carcinome de la vessie humaine (T24) et du glioblastome (U-138MG)	Apoptose
<i>Achillea wilhelmsii</i>	Asteraceae	le thymol, carvacrol, le camphre	Leucémie myéloïde chronique (K562) et adénocarcinome de la prostate	Cytotoxicité
<i>Melissa officinalis</i>	Lamiaceae	Sabinène, β -pinène	Ligne cellulaire du cancer du sein humain (MCF-7)	Cytotoxicité
<i>Origanum majorana</i>	Lamiaceae	<i>trans</i> - sabinène, terpinen-4-ol	Lignes H1299	Cytotoxique et induit des dommages à l'ADN
<i>Thymus revolutus</i>	Lamiaceae	Carvacrol, thymol, <i>p</i> -cimene et borneol	Cellules de cancer du foie (HepG2)	Effets prooxydants et protecteurs

Partie bibliographique

<i>Mentha spicata L</i>	Lamiaceae	Carvone, trans-carveol	Carcinome de la prostate humaine (PC-3), le cancer du poumon (A549) et le cancer du sein (MCF-7)	Cytotoxicité
<i>Laurus nobilis</i>	Lauraceae	1,8-Cineol	Cellules d'adénocarcinome de sein humain (MCF7)	Cytotoxicité
<i>Citrus limon</i>	Rutaceae	limonène , le β -Pinène	Cellules d'adénocarcinome cervical humain (HeLa)	activité antiproliférative
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Lamiaceae	Cinéole, le camphre, α -pinène.	Le cancer du sein humain (MCF-7) et les lignées de cellules de carcinome de la prostate (LNCaP) hormone-dépendantes	Activité antiproliférative
<i>Thymus vulgaris</i>	Lamiaceae	p-cymène, Thymol	Carcinome de la prostate humaine (PC-3), cancer du poumon (A549) et cancer du sein (MCF-7)	Cytotoxicité
<i>Salvia officinalis</i>	Lamiaceae	α -thujone, Camphor ,Bornéol	Lignes cellulaires de mélanome humain (A375, M14 et A2058)	Activité antiproliférative

2.2.2. Mécanismes d'action anticancéreux:

Inhibition de l'inflammation et stress oxydatif

L'inflammation et le stress oxydatif sont des phénomènes associés à la progression du cancer, mais seraient aussi probablement associés à sa genèse (68). De nombreuses études ont démontré que les effets anticancéreux de certains composés des HE sont associés à la diminution de l'inflammation et au stress oxydatif. Le limonène, par exemple, rétablit le niveau de réduction de la glutathion-peroxydase, de la catalase, du glutathion et de la réductase (69). L'eugénol restaure également les niveaux de glutathion dans la peau soumise à l'agent cancérigène DMBA, et le géraniol inhibe la production de facteur nucléaire kappa B (NF κ B) qui est un facteur de transcription clé des protéines pro-inflammatoires dans le corps (70). Le lien entre l'action inflammatoire de NF- κ B et le développement du cancer, la résistance thérapeutique dans le développement de tumeurs, l'angiogenèse et la métastase dans le cancer est bien établi et décrit. L'eugénol réduit en effet le NF- κ B dans le traitement des carcinomes gastriques induits chez le rat (71). D'autres études ont montré que des composés comme l'eugénol diminuent l'inflammation en agissant sur d'autres facteurs tels que la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), des cytokines et des facteurs inflammatoires, tels que l'IL-1 β , IL-6, TNF-alpha et PGE2 (72).

Partie bibliographique

Production d'espèces réactives de l'oxygène dans la cellule cancéreuse

L'augmentation des radicaux libres et du stress oxydatif dans la cellule cancéreuse ont un effet antitumoral. Plusieurs constituants terpéniques des HE tels que le β -caryophyllène peuvent induire spécifiquement la production des ROS (reactive oxygen species) dans les mitochondries des cellules cancéreuses sans augmenter le niveau du stress oxydatif dans les cellules normales (73). Le thymol semble produire un radical phénoxy, un intermédiaire stable, qui génère des radicaux libres et des dérivés oxydés de quinones, qui sont associés à la mort des cellules de mélanome et d'ostéosarcome (74).

De plus, Deb Dipanwita et al. ont démontré que le thymol augmente la production de peroxyde d'hydrogène dans les mitochondries des cellules cancéreuses (75). L'eugénol produit également le stress oxydatif dans les cellules cancéreuses et diminue les niveaux de glutathion (76).

Surexpression et désintoxication du foie

Le blocage d'enzymes de la phase d'initiation de la cancérogenèse par certains terpénoïdes est probablement associé à l'induction des enzymes de phase I et de phase II du métabolisme des xénobiotiques, ce qui permet de métaboliser les cancérogènes et de réduire leur impact sur l'ADN et, par conséquent, la diminution des risques liés à l'apparition d'un cancer. La glutathion-S-transférase est parmi les enzymes les plus importants, dont l'activité est augmentée de 30 % par l'action des terpénoïdes tels que le limonène (composé majoritaire retrouvé dans l'HE de citron) (77).

Activation de l'apoptose par les caspases

L'apoptose est l'une des voies cruciales avec lesquelles des agents anticancéreux ont été développés pour inhiber la croissance des cellules tumorales. Cependant, la résistance de ces dernières à la majorité des agents cytostatiques cause un problème majeur dans la thérapie anticancéreuse et, par conséquent, la compréhension mécanistique des voies de signalisation qui contrôlent l'induction de l'apoptose par les agents cytostatiques dans les cellules tumorales est un point extrêmement critique pour améliorer la thérapie anticancéreuse. Jusqu'à présent, peu d'agents anticancéreux, tels que les HE, semblent capables d'induire l'apoptose d'une façon tissu-dépendant. En effet, Deb Dipanwita et al. ont montré que le thymol induit l'apoptose d'une manière dose-dépendante dans la lignée cellulaire HL-60 via l'activation des voies indépendantes et dépendantes des caspases. Gurung et al. suggèrent que le thymoquinone induit le dommage de l'ADN, l'inhibition de la télomérase et l'induction de l'apoptose dans le glioblastome (78). L'apoptose des cellules cancéreuses se produit par l'activation de certaines protéines de la famille des caspases. Tous les terpènes cités dans cet article ont montré leur effet dans l'activation des caspases. Les caspases 3 et 9 sont activées dans les cellules leucémiques cultivées en présence de limonène ou de géraniol (caspase 3) dans de nombreux cancers (sur des cellules et tumeurs), en particulier dans la prostate ou dans le cancer du rein (caspases 3, 8 et 9). Autres terpènes tels que le β -caryophyllène peuvent aussi activer les caspases (caspase 3), α -bisabolol (caspase 3, 8 et 9), ou β -élémane (caspases 3, 7, 9 et 10) dans différentes lignées cellulaires de cancers de la prostate, de gliome, du sein,

Partie bibliographique

du côlon et du poumon, et le thymol (caspase 3, 8 et 9) dans la leucémie. Enfin, le germacrone active les caspases 3, 7 et 9 (79).

Arrêt du cycle cellulaire

Yin et al. ont montré que le thymol induit l'arrêt de transition du cycle cellulaire de la phase G0 à la phase G1. Rajput et al. ont montré que le thymoquinone cible moléculairement la voie Atk et provoque l'arrêt du cycle cellulaire par l'inhibition de la cycline D1 et induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein (80). Dans une autre étude, Tundis et al. ont révélé l'implication des voies de PARP γ dans l'activité anticancéreuse de thymoquinone sur les cancers du sein. Des études in vitro ont démontré que la pré-exposition des cellules tumorales à la thymoquinone suivie par gemcitabine ou oxaliplatine a augmenté l'inhibition de croissance en comparaison avec gemcitabine ou oxaliplatine utilisée seule. Les mécanismes impliquent la dérégulation du NF- κ B, des gènes de la famille de Bcl-2, des gènes anti apoptotiques dépendant du NF- κ B. La thymoquinone dérégule l'expression de NF- κ B, ce qui explique leurs activités cellulaires diverses. Sethi et al. ont également montré que ce composé est impliqué dans l'activation des voies d'apoptose via la suppression de. Chez l'homme, la thymoquinone inhibe la prolifération cellulaire dans les mélanomes, induit la chimio sensibilisation et active les voies de transcription de STAT. Une autre étude réalisée par Yazan et al. a suggéré que ce composé avait un effet cytotoxique en induisant l'apoptose via une voie de signalisation dépendante de P53 (81).

Modification des voies de signalisation

-Modification de la voie de l'AMPK

-Modulation dans l'expression des protéines MAPK/ERK

-Inhibition de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (82)

Effet anti-angiogénique

Il est bien connu que les tumeurs sont irriguées par les capillaires sanguins (angiogenèse), qui fournissent des nutriments. Les composés des HE, tels que les terpènes et certains polyphénols, peuvent réduire et prévenir la formation de réseau alimentant la tumeur, c'est le cas du limonène. Le β -élémane a été doué d'une capacité importante de réduire de façon significative le VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial) in vitro et in vivo. Une autre étude montre que l'administration de 100 mg/kg d'eugénol (trois fois par semaine) induit une apoptose dans les cellules tumorales et réduit considérablement le VEGF et la matrice métalloprotéinase, démontrant clairement un effet antiangiogénique (83).

Inhibition des autres facteurs impliqués dans l'induction de la tumérogenèse

Certains monoterpénoïdes contenus dans les HE inhibent une réaction chimique appelée « isoprénylation » accomplie par plusieurs cellules sur certaines protéines (réaction réalisée par des enzymes telles que la protéine de farnésol transférase).

Partie bibliographique

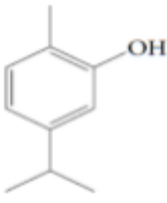
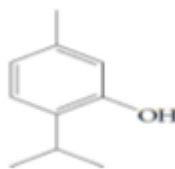
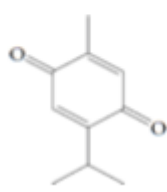
Les protéines prénylées activent des promoteurs de certains gènes impliqués dans la croissance et la prolifération cellulaire. Les monoterpénoïdes rivalisent avec ces réactions, ce qui ralentit ou bloque les fonctions des protéines de signalisation cellulaire conduisant à la croissance de cellules cancéreuses. L'action de ces composants (tels que le limonène ou l'acide périllylique) conduit également à la diminution des facteurs de croissance tels que le mitogène IGF-II, et la cellule active les facteurs de stabilisation tels que le TGF- β . Dans les cellules tumorales mammaires, ces phénomènes induisent, par exemple, l'arrêt du cycle cellulaire (en phase G1), suivi de la mort des cellules tumorales. Par ailleurs, les protéines de la famille Ras et les gènes associés ont un rôle crucial dans la promotion de la croissance du cancer par l'activation de cellules cancéreuses via l'accélération de la division de ces dernières. Beaucoup de constituants des HE inhibent cette voie et bloquent ainsi le développement du cancer ; c'est le cas par exemple du limonène. Un autre exemple des facteurs sur lesquels les Terpénoïdes peuvent avoir un effet est le facteur-1 α (HIF)-1 α inductible par l'hypoxie. Une recherche récente a mis en évidence la participation active de (HIF)-1 α dans les tumeurs cancéreuses humaines. Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de sa surexpression, telle la création d'une région hypoxique intra-tumorale qui stabilise le HIF-1 α et induit le complexe (HIF)-1 α . Des études montrent que β -élémane, par exemple, inhibe de manière significative l'expression de ces protéines (84).



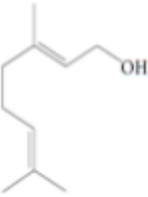
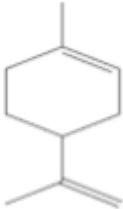
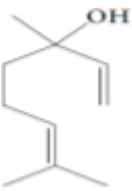
Fig 13: Mécanismes d'action antitumorale des HE (69).

Partie bibliographique

Tableau 5 : Exemples de quelques chémotypes des huiles essentielles et leurs mécanismes d'action antitumorale (68) .

Chémotype	Activité antitumorale et/ou mécanisme	Animal / lignée cellulaire testée
<p>crvacrol</p> 	<ul style="list-style-type: none"> -Arrêt du cycle cellulaire et induction d'apoptose -Activité antioxydante -Inhibition de synthèse d'ADN -Prévention de la carcinogénèse hépatocellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> -Adénocarcinome humain du sein (MCF-7), Lignée cellulaire leucémique chez la souris -Lignée cellulaire maligne du côlon (Caco-2) -Tumeur induite chez le rat adénocarcinomique hépatocellulaire (HepG2)
<p>thymol</p> 	<ul style="list-style-type: none"> -Arrêt du cycle cellulaire et induction d'apoptose -Activité antioxydante 	<ul style="list-style-type: none"> -L'adénocarcinome des seins humains (MCF-7), Lignée de mélanome (B16-F10) Lignée cellulaire de mastocytes (P815) -Lignée cellulaire intestinale humaine (Caco-2), et les hépatocellulaires humaines (HepG2)
<p>thymoquinone</p> 	<ul style="list-style-type: none"> -Inhibition de la phosphorylation d'Akt, induction d'apoptose et inhibition de protéine HDAC2 -Induction d'apoptose -Arrêt du cycle cellulaire et induction d'apoptose via la modulation de la voie Akt -Modulation de l'activation de la voie PPAR-γ 	<ul style="list-style-type: none"> -Cellules humaines du cancer colorectal (HT29) -Lignée cellulaire du mélanome (51L8A) -L'adénocarcinome des mammaires humaines (MDA-MB-468) -Lignée cellulaire du cancer du sein (MDA-MB-231)

Partie bibliographique

<p>géraniol</p> 	<ul style="list-style-type: none"> -Arrêt du cycle cellulaire -Blocage morphologique et fonctionnel de différenciation cellulaire -Effet du géraniol sur les acides gras et le métabolisme de mévalonate dans les lignées humaines -Induction d'apoptose ; inhibition d'activation de RhoA 	<ul style="list-style-type: none"> -Lignée cellulaire cancéreuse du côlon (Caco-2) -Colonies cellulaires du cancer humain -Lignée cellulaire hépatocellulaire carcinomique humaine (HepG2) -Hépatocarcinogénèse chez le rat
<p>limonène</p> 	<ul style="list-style-type: none"> -Induction d'apoptose et effet antiangiogénique -Induction des enzymes de détoxification (glutathion-S-transférase [GST] et uridine Diphosphate glucuronosyltransférase [UDPGT]) -Forte affinité avec HMG-CoA réductase -Effets sur la jonction gap de communication intracellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> -L'adénocarcome du cancer colorectal humain -Induction de la cancérogenèse dans les mammaires du rat (DMBA) -approche in silico -Cellules humaines de carcinomes pancréatiques (PaCa)
<p>linalool</p> 	<ul style="list-style-type: none"> -Augmentation des ROS et diminution de l'ATP -Induction d'apoptose via l'activation de p53 et CDKIs 	<ul style="list-style-type: none"> -Carcinome hépatocellulaire (HepG2) -Lymphome humain

2.2.3. Toxicité des huiles essentielles

Les huiles et les substances aromatiques utilisées sous contrôle médical et aux doses physiologiques ne présentent aucune toxicité.

Les problèmes toxiques peuvent cependant apparaître lors de confusion, de volonté suicidaire ou d'automédication irraisonnée. Cependant, certaines molécules aromatiques sont potentiellement très toxiques et font l'objet d'interdiction ou de restriction en pharmacie.

Partie bibliographique

Le menthol, composé majoritairement de l'HE de poivrée *Mentha piperita* (L) var. *piperita* et de la menthe du Japon *Mentha arvensis* (L) var. *piperascens* présente une toxicité remarquable lorsqu'il est administré à forte dose, provoquant ainsi des douleurs abdominales, nausées, vomissements, vertiges, ataxie, convulsions et somnolence puis coma.

Les HE contenant du menthol sont contre indiqués, quelles que soient les voies d'administration, chez les enfants de moins de 30 mois.

La thujone (cétone monoterpénique présente dans l'HE d'*Artemisia absinthium*, de *Thuja occidentalis*, de *Salvia officinalis*, d'*Artemisia vulgaris*, d'*Artemisia afra*, d'*Artemisia arborescens* et d'*Artemisia herba-alba*) existe sous deux formes isomériques, α et β , la forme α étant la plus toxique, L' α -thujone est un antagoniste du récepteur GABA-A et a des effets stimulants et convulsivants. Il a aussi été suggéré que la thujone réagit avec les mêmes récepteurs que le tétrahydrocannabinol.

L'intoxication à la thujone comprend des convulsions épileptiques, des cyanoses, des entrecoupées d'hypotonie, des hyporeflexies et des pertes de conscience.

La toxicité des HE riches en pulégone se manifeste par des nécroses hépatocellulaires conduisant à des hépatites aiguës parfois fulminantes (66).

03. CHAMPIGNONS ET CANCER

3.1. Généralité

3.1.1. Définition des champignons

Les Champignons, encore appelés "Fungi" (du latin) ou mycètes (du grec mukês), constituent un large groupe diversifié qui possède des caractéristiques communes avec les plantes et animaux moins évolués (67).

3.1.2. Substances biologiquement actives des champignons médicinaux à action anticancéreuse

Les substances biologiquement actives des champignons médicinaux à action anticancéreuse comprennent les polysaccharides, les complexes polysaccharides-protéines, les fibres alimentaires, certains types de protéines, les Terpénoïdes, les stéroïdes, les phénols, etc (68).

3.1.3. Extraits anticancéreux des champignons

Les substances ayant une activité antitumorale ont été extraites des champignons avec divers solvants. L'éthanol, le méthanol, l'acétate d'éthyle et les extraits d'eau chaude des corps fruitiers et des mycéliums sont souvent utilisés dans des études précliniques de l'activité antitumorale des champignons in vitro et in vivo. Parfois, l'activité anticancéreuse d'autres extraits (acétone, éther, chloroforme, eau froide, etc.) a été testée (68).

3.2. Champignons à potentiels anticancéreux

L'identification des principes actifs dans les extraits, c'est-à-dire l'isolement de nouvelles substances antitumorales à partir de champignons est devenue très importante. Une grande variété de composés et de fractions complexes ont été isolés et / ou purifiés à partir de champignons, avec une importance particulière pour l'activité anticancéreuse et chimio préventive.

❖ **Agaric royal (*Agaricus blazei* Murillo ou ABM)**

Classification

Ordre : Agaricales

Famille : Agaricacées (67).

Composition chimique

Composition chimique brute de champignon :

l'agaritine, le blazeispirol et les fractions issues de ce champignon ont un potentiel anticancéreux

D'autres composés : 90% d'eau, 2-40% de protéines, 2-8% de matières grasses, 1-55% de glucides, 3-32% de fibres, 8-10% de cendres (sels, métaux) (69).

Etude scientifique sur le potentiel anticancéreux

Activité pharmacologique

➤ **Activité antitumorale du champignon**

Un travail montre que l'*Agaricus blazei* inhibe la croissance du cancer de la prostate in vitro et in vivo (70), De plus chez les souris avec tumeurs, une alimentation supplémentée en champignon permet d'observer un allongement de la durée de vie accompagné d'une diminution d'apparition de métastases (71), De même cette supplémentation améliore la qualité de vie dans le cadre de chimiothérapies contre des cancers gynécologiques.

➤ **Extrait de L'*Agaricus blazei* (ABE)**

L'ABE induit l'apoptose des cellules THP1 (leucémie humaine) via l'activation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par la voie mitochondriale et par la répression constitutive de NF kappa B qui est un facteur de transcription impliqué dans la réponse au stress cellulaire. Ceci a été déduit suite à l'observation d'une augmentation des caspases activatrices et une surexpression des gènes de l'apoptose Bax et Bcl2 (116). Une étude montre que les souris inoculées avec des cellules de carcinome du côlon humain (HT29) ont une croissance des tumeurs plus lente avec la prise d'ABE (73).

D'autre part, l'ABE a une activité antigénotoxique. En effet, une augmentation du nombre de monocytes est observée ayant pour conséquence l'augmentation de l'élimination des cellules avec l'ADN endommagé. Ainsi, peut être préconisée en préventif des lésions pré néoplasiques des cellules colorectales ou comme adjuvant à un traitement anticancéreux agressif sur les cellules saines (74).

Partie bibliographique

➤ L'ABM (*Agaricus blazei murill*)

La fraction ABM agit sur différents récepteurs biologiques comme le montre les diminutions des IL-2, des IL-4 et des interférons gamma sur des cellules humaines mononuclées sanguines(135). De plus, l'ABM améliore l'apoptose induite par la doxorubicine (principe actif anticancéreux) chez l'homme dans les cellules constituant les carcinomes hépatiques par augmentation de la concentration intracellulaire en NF Kb (75).

L'agaritine : contenue dans l'ABM induit également l'apoptose des cellules leucémiques de la lignée U937 via l'activation des caspases pro apoptiques (76).

➤ Activité de blazeispirol

Le blazeispirol est le produit de fermentation issu de ce champignon. Il induit la mort cellulaire des cellules Hep3b (hépatome, carcinome hépatocellulaire) grâce aux voies caspases dépendantes ou non. En effet, une diminution de la croissance de ces cellules cancéreuses et une augmentation du pourcentage de cellules en G1 sont observées. Il est constaté d'une part une augmentation des caspases 3 et 9 qui permettent l'activation de l'ADP ribose polynucléaire et d'autre part une régulation négative de bcl2 et bclx. Ceci explique une perturbation du potentiel de membrane de la mitochondrie de manière temps et dose dépendant. D'où un intérêt en chimiothérapie et chimio prévention (77).

Indications et utilisations thérapeutique

Les premières utilisations décrites dateraient de l'empire byzantin, son utilisation thérapeutique est décrite dans le cas de la prévention des cancers, du SIDA, des maladies métaboliques (diabète, hyperlipidémies), de l'artériosclérose et de l'hépatite B chronique (77).

❖ Maitake (*Grifola frondosa*)

Classification

Ordre : Polyporales

Famille : Polyporaceae (68).

Composition chimique

Il existe différents constituants ayant une action potentiellement anti cancérigène :

le grifolane, la fraction D, des polysaccharides anticancéreuse , Il est riche en minéraux et en vitamines, Il contient également des fibres, des protéines et des polysaccharides (77).

Etude scientifique sur le potentiel anticancéreux

➤ **Effet antiprolifératif du champignon**

Une étude a montré que ce champignon inhibe la prolifération de 4 lignées humaines de cancer gastrique (TMK-1, MKN28, MKN45 et MKN-741) de façon temps dépendante. L'inhibition de croissance la plus importante a été de 90% sur la lignée TMK-1 après 3 jours de traitement seulement. Pour ces quatre lignées, la coloration des cellules étudiées a montré une condensation nucléaire avec présence de corps apoptotiques. Les dosages ont permis de constater un taux en caspases 3 supérieur aux taux des cellules contrôles de l'étude (78).

➤ **Activité de La fraction D**

La fraction D (béta-D glucane) est le principal polysaccharide d'intérêt thérapeutique. Les compléments alimentaires trouvés dans le commerce sont généralement composés par cette fraction. La dose de fraction D à prendre va jusqu'à 6mg par jour en deux prises lors de cure ou à 30 milligrammes en prise unique. Les indications actuelles d'utilisation de la fraction D sont diverses et variées : action sur le cancer, le diabète, l'obésité, la pression sanguine et le système immunitaire (77)

Effet cytotoxique : L'injection de la fraction D , a permis un accroissement de la production d'anion superoxyde (H_2O_2) par les macrophages ainsi qu'une augmentation du nombre de lymphocytes T cytotoxiques circulant (77).

Adjuvant aux chimiothérapies classiques : La combinaison de l'interféron alpha (2b) à 10 KUI/mL avec la fraction D à 250 μ g/mL est capable d'induire une réduction d'environ 65% de la croissance des cellules de type PC3 (cellules de prostate humaine). En effet, on observe un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 d'où la preuve d'une synergie d'action entre les produits (79). Cette potentialisation thérapeutique est observée également sur des cellules cancéreuses de la vessie (80).

Chez les patients, il y a une diminution de la créatininémie, de la nécrose, de l'apoptose des cellules tubulaires rénales qui sont des troubles dus à la néphrotoxicité du cisplatine (81).

➤ **Activité de Grifolane**

Le grifolane (GRN) est extrait du carpophore. Son squelette glycosidique , Sa masse moléculaire est de 5 millions de Daltons. Son hyper structure est une triple hélice. Le GRN augmente l'activité in vitro et la production d'IL-1, TNF-alfa et d'IL-6 .Le Grifolane a été radiomarké et donné à des souris saines et des souris atteintes d'un cancer. Les tests de radioactivités sur chaque groupe de souris a permis d'observer une forte radioactivité au niveau des zones malades alors que dans le tissu sain la répartition de la radioactivité est uniforme. Ceci suggère une action antitumorale ciblée du grifolane (82).

➤ **Activité de La fraction Z**

La fraction polysaccharidique du maitake (MZF) augmente l'expression des CD80, CD86, CD83 et CMII sur les cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse (PED) de manière significative. D'autre part, une augmentation dose-dépendante des interleukines 1, 10 et 12, du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) et de l'interféron gamma sont observées. Tous ces facteurs permettent la stimulation des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes normal killer (LNK). Cette immun stimulation permet à l'organisme de lutter contre tout type de cellule anormale (83).

Indications et utilisations traditionnelles : Pour les indiens d'Amérique du Nord, il est l'un des plus importants champignons médicinaux. Il est utilisé de manière ancestrale comme tonique général ou pour stopper les hémorroïdes (77).

❖ **Shiitake (*Lentinula edodes*)**

Classification

Ordre : Basidiomycota

Famille : Homobasidiomycetes (68).

Composition chimique

Il existe différents constituants ayant un potentiel anticancéreux : le LEM, le lentinane, l'AC2P, l'AHCC, le KS2, des dérivés nucléotiques et la lenthionine (77).

Etudes scientifiques sur un potentiel anticancéreux

➤ **LEM (*Lentinula edodes mycelium*)**

Le mycélium du lentin ou LEM, a une action sur le nerf sympathique et inhibe la prolifération tumorale des cancers du côlon et du sein chez des souris athymiques après injection du composé en intra duodénale. L'action serait due à une réduction de la cytotoxicité des cellules NK (84).

Il supprime aussi l'expression de la sous famille des cytochromes 4501A pro cancérogènes du foie de souris, d'où un intérêt à titre préventif du cancer par la production de cytokines de type TNF alfa.

L'efficacité et l'innocuité du LEM administré per os chez les patients subissant une chimiothérapie contre le cancer du sein, les cancers gastro intestinaux, tout en améliorant la qualité de vie a été démontrée (85).

➤ **Activité de Lentinane**

Le lentinane est extrait du carpophore. Son hyperstructure est en triple hélice. Son squelette glycosidique, Les propriétés biologiques du lentinane ont été recherchées sur différents modèles animaux.

Néanmoins, l'activité antitumorale sur le sarcome 180 reste le modèle le plus étudié. Cette activité chez l'homme est surtout connue au niveau des cancers de l'estomac, du sein et du côlon (77).

Activité anti métastatique : Le lentinane en association avec le gp100 DC (vaccin cytochrome dendritique) inhibe la croissance maligne des mélanomes et améliore la cytotoxicité des lymphocytes T et des lymphocytes natural killer. En effet, on retrouve une augmentation des concentrations en Il-2, en interféron gamma et en cellules inflammatoires autour de la tumeur nécrosée d'après l'histologie (86).

Indications thérapeutique : Il est indiqué de par son activité immunostimulante pour lutter contre le SIDA, les cancers, les allergies, les infections, la fièvre, les rhumes, les bronchites, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, les problèmes cardiaques, les diabètes, les hépatites et les incontinences urinaires. Deux molécules sont commercialisées aujourd'hui sous le nom de Lentinan® et d'Eritadenine® (87).

❖ **Tramète versicolor (*Coriolus versicolor*)**

Classification

Classe : Agaricomycètes

Genre : Polyporales

Famille : Coriolaceae (77).

Composition chimique : Afin de mieux analyser les champignons, on extrait dans l'eau chaude les polysaccharides, on retrouve différents types de polysaccharides : PSK, PSP et PRSP (88).

Etude scientifique sur le potentiel anticancéreux

PSK (protéine bound polysaccharide k)

PSK est isolé de la souche de *Coriolus versicolor*, et est riche en acides aminés tels que l'acide aspartique, l'acide glutamique, la valine, la leucine, la lysine et l'arginine. Cette partie protéique est liée à un polysaccharide constitué de glucose principalement, et minoritairement de galactose, de mannose, de xylose et de fructose (77).

Partie bibliographique

Activité pharmacologique de PSK

Activité immunostimulante : Le PSK agit par médiation de l'hôte grâce à une activité immunostimulante générée par l'augmentation de production de cytokines. Ces dernières favorisent ou restaurent la prolifération des lymphocytes spléniques et leur permettent ainsi d'exercer leurs activités cytotoxiques sur les cellules tumorales de souris.

Il est donc utilisé cliniquement par voie orale comme agent anti tumoral de type immun modulateur, avec une action démontrée contre les tumeurs allo géniques et congénitales (89).

Activité anti tumorale : Le PSK agit à plusieurs niveaux

- supprime l'adhésion des cellules entre-elles et diminue la production des cellules cancéreuses.
- supprime l'adhésion tissulaire de la tumeur aux cellules endothéliales grâce à l'inhibition de l'induction de l'agrégation des plaquettes par la tumeur.
- inhibe l'angiogenèse de la tumeur grâce à une modulation de la production de cytokines.
- inhibe la mobilité des cellules tumorales empêchant leur migration par la voie sanguine.

Le PSK agit donc comme la superoxyde dismutase (SOD) d'où la restitution de l'activité des lymphocytes natural killer (NK) avec la collaboration de la catalase chez les sujets cancéreux (90).

Rôle d'adjuvant aux chimiothérapies

le PSK est actuellement utilisé comme adjuvant des cancers gastro-intestinaux au Japon, et des cancers bronchiques à petites cellules car il inhibe la prolifération des cellules HL60. En effet, une plus importante activation des caspases 3 suivie d'apoptose a été observée lors de supplémentation en PSK (91).

PSP (protéin bound polysaccharide)

Composition : Le PSP est une glycoprotéine isolée de la souche de *Coriolus versicolor*. Le PSP est composé d'une partie glucidique contenant de glucose ; de xylose ; de galactose ; de fructose ; de mannose et d'un polypeptide et une partie protéique dont la composition en acides aminés est 0,58% Glu ; 0,4% Asp ; 0,32% Ser ; 0,26% Ala ; 0,26% Gly ; 0,24% Leu ; 0,23% Thr ; 0,22% Ile ; 0,18% Arg ; 0,18% Val ; 0,17% Trp ; 0,15% Phe ; 0,15% Tyr ; 0,09% Cys et 0,04% Met (77).

Activité pharmacologique de PSP

Action sur le système immunitaire

Le PSP induit dans les expérimentations animales, un accroissement de la production d'interféron (IFN)-gamma, d'IL-2 ainsi qu'une augmentation de la prolifération des cellules T. Il active la transcription du gène codant pour le TNF dans les macrophages du péritoine de la souris, indiquant ainsi qu'il possède un effet immuno modulateur. Une étude montre l'atténuation de la prolifération des cellules leucémiques humaines in vitro et in vivo par une induction de l'apoptose par la voie mitochondriale (92).

Rôle d'adjuvant aux chimiothérapies

Le PSP, complète l'action du cyclophosphamide (immunosuppresseur alkylants). En effet il lutte contre son effet dépresseur sur les cellules de la lignée blanche et contre la réaction d'hypersensibilité retardée (77).

❖ Reishi (*Ganoderma lucidum*)

Classification

Classe : Agaromycètes

Famille : Ganodermataceae (68)

Composition chimique

Le sporophore contient des alcaloïdes, des glucosides coumariniques, des huiles essentielles, de la riboflavine des hydrates de carbone (sucres réduits et polysaccharides), des acides aminés, un taux faible de protéines, des stéroïdes, des Triterpene, des lipides, une petite quantité d'ions inorganiques, et de l'acide ascorbique (77).

Etude scientifique sur le potentiel anticancéreux

Rôle adjuvant aux chimiothérapies classiques

Dans certains pays le Ganoderme lucidum est donné en association avec le 5 HT3 (sétron) pour son pouvoir antiémétisant (93). En outre ce champignon est un agent auxiliaire à la chimiothérapie qui supprime la prolifération du stress oxydatif dans les lignées du cancer de l'ovaire OVCAR-3. De plus, une augmentation de l'activité antitumorale de p53 est observée sur des cellules cancéreuses des ovaires par amplification de l'activité cytotoxique du cisplatine (95).

Activité des Dérivés terpéniques

Les triterpènes de *Ganoderma lucidum* protègent les cellules normales des dommages radio induits en diminuant la réaction au stress oxydatif et la formation de radicaux oxygénés en intracellulaire tout en augmentant l'activité anti oxydante endogène des lymphocytes spléniques (95).

Indications et utilisations traditionnelles : *Ganoderma lucidum* est associé à la santé, la longévité, la sagesse, la force, la royauté et le bonheur depuis plus de deux mille ans. Au Vietnam, il est considéré comme le champignon de l'immortalité.

Les études récentes ont accordé à ce champignon des propriétés analgésiques, sédatives, antihépatotoxiques, anti inflammatoires, antitumorales, cardiotoniques, hypoglycémiantes, hypocholestérolémiantes, hypotensives, immunomodulatrices et antiagrégant plaquettaire (77).

Partie bibliographique

Tableau 7 : Activité antitumorale des extraits de champignons (77).

Champignon (espèce)	Composés actifs (Extraits / Fractions)	Mécanisme d'action
<i>Amauroderma rude</i>	Extrait d'eau chaude	Induction de l'apoptose
<i>Antrodia cinnamonea</i>	Extrait ethanologique	Inhibition de la prolifération et de la migration des cellules WEHI-3, réduction de l'expression de la protéine MMP-9
<i>Clitocybe alexandri</i>	Extrait ethanologique	Arrêt du cycle cellulaire en phase S
<i>Hericium erinaceus</i>	extrait d'éthanol	Suppression de l'activation ERK et JNK, inhibition de la métastase pulmonaire in vivo
<i>Suillus collinitus</i>	Extrait méthanologique	Augmente l'expression de p53 et provoque l'apoptose
<i>Tricholoma giganteum</i>	Extrait méthanologique	Induction de l'apoptose

**04. MOLECULES NATURELLES EN
CHIMIOThERAPIE
ANTICANCEREUSE**

Partie bibliographique

Pour se défendre, la plupart des organismes vivants produisent des molécules cytotoxiques qui leur sont propres. Ces substances sont logiquement essentiellement produites par des (organismes végétaux, invertébrés marins) ou par des êtres vivants (bactéries, micromycètes). En se reposant sur cette propriété, de nombreux scientifiques ont vu le moyen d'obtenir des médicaments anticancéreux susceptibles d'être utilisés en chimiothérapie. La place qu'ils représentent aujourd'hui parmi la totalité des spécialités est loin d'être négligeable et comme nous allons le mentionner, certaines sont désormais commercialisées depuis longtemps.

4.1. Molécules anticancéreuses d'origine végétale

❖ Alcaloïdes de la pervenche : (Plante *Catharanthus roseus* Apocynaceae)

Historique :

Les découvertes sur la polymérisation de la tubuline ont permis de mettre en évidence l'action antimitotique de la vincristine et de la vinblastine.

1957 : Mise en évidence de l'effet leucopéniant des alcaloïdes de *Catharanthus roseus*, la pervenche de Madagascar par Noble (Canada) et Svoboda (Etats-Unis).

1958-1965 : Isolement et détermination de la structure des alcaloïdes indoliques dimères de la pervenche (96).

1965 : Mise en évidence du mécanisme d'action de la vinblastine.

1976 : Synthèse de l'anhydrovinblastine à Gif-sur-Yvette (France).

1979: Synthèse de la vinblastine, puis de la vinorelbine à Gif-sur-Yvette (France). Mise sur le marché d'ELDISINE® par Lilly.

1983 : Mise sur le marché d'ONCOVIN® par Lilly.

1988 : Mise sur le marché de VELBE® par Pierre Fabre (97).

1989 : Mise sur le marché de NAVELBINE® (nor-anhydrovinblastine) par Pierre Fabre (213).

2009 : mise sur le marché du JAVLOR® (vinflunine ; dérivé fluoré) par Pierre Fabre (97).

Structure chimique :

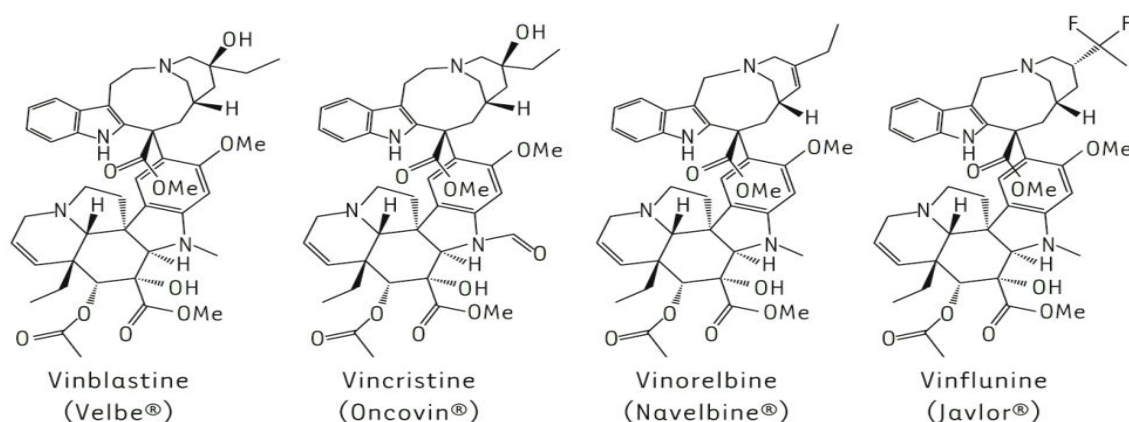


Figure 14 : Structure des vinblastines (Velbe®), vincristine (Oncovin®), vinorelbine (Navelbine), vinflunine (Javlor®) (97).

Mécanisme d'action

Les propriétés antitumorales des alcaloïdes de Vinca découlent de leur interaction avec la tubuline, principale composante des microtubules dans les broches mitotiques. Ces médicaments interfèrent avec la dynamique et l'assemblage des microtubules entraînant une arrestation par division cellulaire dans la métaphase. Ces molécules inhibent également l'hydrolyse de la guanosine triphosphate induite *in vitro* par le glutamate ou des protéines associées aux microtubules. Ce GTP est normalement indispensable à la bonne polymérisation tubulaire. Par cela, ces substances deviennent des anticancéreux potentiel *in vivo*: les poisons du fuseau (98).

Utilisation thérapeutique

La vinblastine est utilisée pour le traitement de la maladie de Hodgkin, des lymphomes non Hodgkiniens, des cancers du sein, du cancer de l'ovaire, du cancer du testicule, du syndrome de Kaposi, des chorio-carcinomes, tandis que la vincristine Est utilisé pour le traitement de la leucémie aiguë, maladie de Hodgkin, lymphome non Hodgkin, neuroblastome, tumeur de Wilms, sarcome d'Ewing (96).

La vinorelbine (VRLB) et Vindesine (VDS) sont les deux analogues semi-synthétiques obtenus à partir des composés actifs. Ils ont montré une activité potentielle contre les leucémies, les lymphomes, le cancer du testicule avancé, le cancer du sein, le cancer du poumon et le sarcome de Kaposi lorsqu'ils étaient traités en association avec d'autres médicaments chimiothérapeutiques. La vinflunine, un dérivé bifluoré de la vinorelbine, présente une activité antitumorale supérieure par rapport aux autres alcaloïdes de la vinca (99).

❖ Taxoïdes (Plante *Taxus baccata* ou *brevifolia* TAXACEAE)

Historique

Les recherches sur les propriétés antitumorales des ifs, ont commencé en 1960 à la suite de résultats obtenus par le National Cancer Institute (NCI) américain dans le cadre d'une campagne visant à découvrir de nouvelles plantes à activité anticancéreuse.

1971 : Mise en évidence par le National Cancer Institute de l'activité antitumorale d'extraits d'écorces de l'if du Pacifique, *Taxus brevifolia* (Etats-Unis). Elucidation de la structure du taxol par Wani et Wall (Etats-Unis).

1979 : Mise en évidence du mécanisme d'action du taxol par S.Horwitz (Etats-Unis). 1980 : Isolement de la Désacétylbaccatine III des feuilles de l'if européen, *Taxus baccata* (France).

1982 : Détermination de la structure des principaux composés actifs de *Taxus baccata*. 1984: Hémissynthèse du docétaxel (France).

1985: Hémissynthèse du paclitaxel (France).

1988 : Etudes cliniques du paclitaxel.

1991 : Etudes pharmacologiques et cliniques du docétaxel.

1993 : Mise sur le marché du TAXOL® par Bristol-Myers.

1996 : Mise sur le marché du TAXOTERE® par Rhône-Poulenc (100).

Structure chimique :

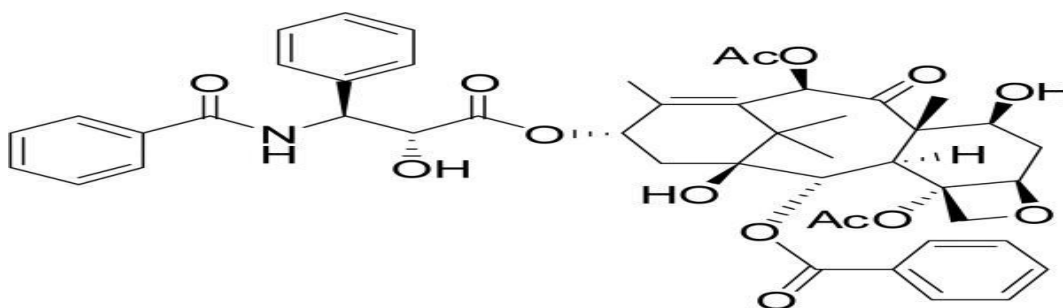


Figure 16 : Structure du Taxol[®] (Paclitaxel) (101)

Mécanisme d'action

Paclitaxel a longtemps été reconnu pour induire une arrestation mitotique, ce qui conduit à la mort cellulaire dans un sous-ensemble de la population arrêtée.

L'arrêt mitotique induit par Paclitaxel est dû à l'activation du point de contrôle mitotique (également connu sous le nom de point de contrôle de l'assemblage de la broche), le mécanisme de contrôle du cycle cellulaire majeur agissant pendant la mitose afin d'éviter un mauvais assemblage des chromosomes. Le point de contrôle mitotique retarde la séparation des chromosomes, qui entrent dans la mitose comme des paires répliquées de chromatides sœurs, jusqu'à ce que chaque paire ait établi des pièces fixes aux deux pôles de la broche mitotique (101). Cet arrangement garantit que chaque cellule fille recevra une copie de chaque chromatide. Les chromatides se connectent à des microtubules de broche à travers leurs kinétochores, des complexes de protéines qui s'unissent sur des régions centromériques d'ADN. Les kinétochores non attachés, qui n'ont pas fait de pièces fixes aux microtubules, Activer une cascade de transduction du signal qui retarde la progression mitotique en inhibant le complexe cyclosome favorisant l'anaphase (102). Le traitement par le paclitaxel arrête les cellules dans la mitose en raison de la présence d'un petit nombre de kinétochores non attachés (103).

N.B : Le Taxol[®] appartient à la classe des poisons du fuseau mitotique (dont font partie les alcaloïdes de la pervenche) qui interviennent dans les processus d'assemblage et de désassemblage des microtubules conduisant au blocage de la cellule dans l'une des phases du cycle et à sa mort. L'étude des mécanismes d'action moléculaire de ces composés a montré qu'ils interagissent avec la tubuline à des sites divers de la protéine : le taxol et ses dérivés favorisent l'assemblage des doublets de tubuline et conduisent à une stabilisation des microtubules, la vinblastine et ses dérivés, au contraire, favorisent leur dépolymérisation. La cocrystallisation de la tubuline avec ces différents inhibiteurs a montré que ces derniers se fixent sur des sites différents : le taxol/taxotère se fixe sur la β -tubuline et les alcaloïdes Vinca empêchent l'assemblage des dimères α -tubuline/ β -tubuline en polymères (97).

Utilisation thérapeutique

Taxol (nom générique paclitaxel) est un médicament stabilisant les microtubules qui est approuvé par la Food and Drug Administration pour le traitement du cancer de l'ovaire, du sein et du poumon, ainsi que du sarcome de Kaposi. Il est utilisé hors étiquette pour traiter les cancers gastro-œsophagiens, endométrial, cervical, de la prostate et de la tête et du cou, en plus du sarcome, du lymphome et de la leucémie (105).

❖ ELLIPTICINE (Plante *Ochrosia elliptica* APOCYNACEAE)

Historique

Avec la découverte des poisons du fuseau isolés de la pervenche de Madagascar, les Apocynaceae ont révélé l'existence d'un potentiel antinéoplasique pharmacologiquement exploitable. Dans cette optique, les chercheurs ont alors orienté leurs investigations vers une espèce végétale de cette même famille : *Ochrosia elliptica*.

1958 : Isolement de l'ellipticine d'*Ochrosia elliptica* récolté à Trinidad aux Antilles par Goodwin (Etats-Unis).

1959 : Synthèse de l'ellipticine par Woodward et confirmation de la structure chimique de l'ellipticine (Etats-Unis).

1967 : Mise en évidence par le National Cancer Institute (Etats-Unis) de l'activité antitumorale d'extraits d'*Ochrosia* récoltés en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Australie. Identification de l'ellipticine et de la 9-méthoxy ellipticine (Australie).

1968: Etude de l'activité antitumorale par Mathé à Ville juif (France).

1968 : Récolte de six nouvelles espèces d'*Ochrosia* en Nouvelle-Calédonie.

1973 : Etude de la biogénèse de l'ellipticine.

1976-1985: Etude du mécanisme d'action antitumorale à Gif-sur-Yvette et Toulouse (France).

1978 : Synthèse de l'acétate d'elliptinium.

1983 : Mise sur le marché de CELIPTIUM® par Institut Pasteur-Sanofi (97).

Structure chimique

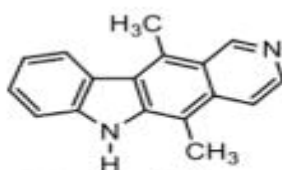


Figure 16: structure de l'Ellipticine (106).

Mécanisme d'action

La molécule d'ellipticine s'intercale entre les bases des acides nucléiques et, après oxydation, se fixe de façon covalente sur les sucres des nucléotides. L'ellipticine et ses dérivés se fixent aussi sur le complexe enzymatique de la topoisomérase II en le stabilisant. L'ADN après avoir été clivé ne peut alors plus être réparé. Il est donc un agent intercalant inhibiteur des topoisomérases II conduit à la mort cellulaire.

L'étude des relations structure chimique-activité biologique a donc permis de définir le dérivé possédant la meilleure action: l'acétate de 2-méthyl-9-hydroxy-ellipticinium ou CELIPTIUM®, plus efficace et plus soluble dans l'eau (107).

Utilisation thérapeutique :

Le CELIPTIUM® est aujourd'hui fabriqué entièrement par synthèse chimique mais reste structurellement très proche de l'ellipticine naturelle. Ses effets secondaires sont essentiellement d'ordre digestif avec des nausées, des vomissements, tandis que de graves réactions d'intolérance aiguë peuvent parfois survenir au niveau cardio-vasculaire (hypertension, hypotension, tachycardie...) voire au niveau rénal. Bien qu'elle soit très peu utilisée en première intention aujourd'hui car surpassée par des molécules plus efficaces, l'ellipticine reste néanmoins indiquée dans le cancer du sein métastatique et les hépatocarcinomes (106).

❖ Podophyllotoxine : (Plante *Podophyllum peltatum*, *hexandrum* Berberidaceae)

Historique :

La podophyllotoxine est une toxine lignane non- alcaloïde extraite des racines et des rhizomes d'espèces de *podophyllum*.

1976 : Mise sur le marché de VEHEM-SANDOZ® (Teniposide) par Novartis.

1996 : Mise sur le marché de ETOPOPHOS® (Etoposide) par Bristol-Myers (108).

Structure chimique :

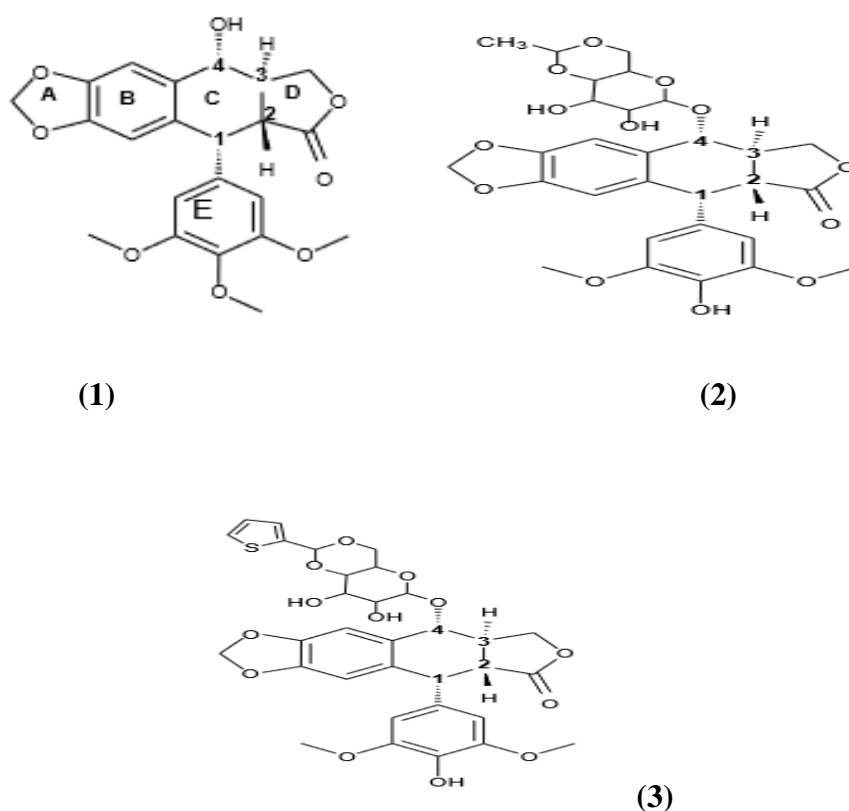


Figure 17 : structure chimique de : (1) : Podophyllotoxine. (2): Etoposide. (3): Teniposide (109).

Mécanisme d'action

King et Sullivan ont montré que le mécanisme de l'action cytostatique au niveau cellulaire de la podophylline était le même que celui de la colchicine, c'est-à-dire une inhibition de la formation de la broche mitotique, entraînant une arrestation du processus de division cellulaire en métaphase Et une agglutination des chromosomes (c-mitoses) (110). Plus tard, on a montré que, au niveau subcellulaire, cela est dû à la liaison de la podophyllotoxine à la tubuline, empêchant ces macromolécules de former des microtubules qui constituent les fibres de la broche mitotique (111). La podophyllotoxine agit comme un inhibiteur de l'assemblage des microtubules et arrête le cycle cellulaire en métaphase. Ces lignés de PDT bloquent l'activité catalytique de l'ADN de la topoisomérase II en stabilisant un complexe enzymatique de clivage-ADN dans lequel l'ADN est clivé et lié par covalence à l'enzyme. Il se lie au site colchicine de la tubuline. De la podophyllotoxine à l'Etoposide / Teniposide, des modifications chimiques ont été apportées, ce qui a également entraîné une modification du mécanisme d'action, à partir de l'inhibiteur de la formation de microtubules par la PDT du composé parent à l'inhibiteur de la topoisomérase II de l'ADN par l'Etoposide et les congénères. La podophyllotoxine est un agent Antimicrotubule tandis que l'Etoposide / Teniposide est un inhibiteur de la topoisomérase II d'ADN (112).

Utilisation thérapeutique

Traitement des lymphomes, leucémie aiguë, cancer du testicule, cancer du poumon à petites cellules, ovaires, La vessie, les cancers du cerveau (113).

❖ Camptothécine : (Plante *Camptotheca acuminata* NYSSACEAE)

Historique

La camptothécine est l'alcaloïde de la quinoléine pentacyclique de monoterpène découvert à partir d'extraits de feuilles de *Camptotheca acuminata* lors du dépistage de produits naturels pour le développement de médicaments anticancéreux, L'alcaloïde est produit à plus grande quantité que les autres sources naturelles de plantes.

1995: Mise sur le marché de CAMPTO® par Rhône-Poulenc.

1997: Mise sur le marché de HYCAMTIN® par Smithkline-Beecham (114).

Structure chimique

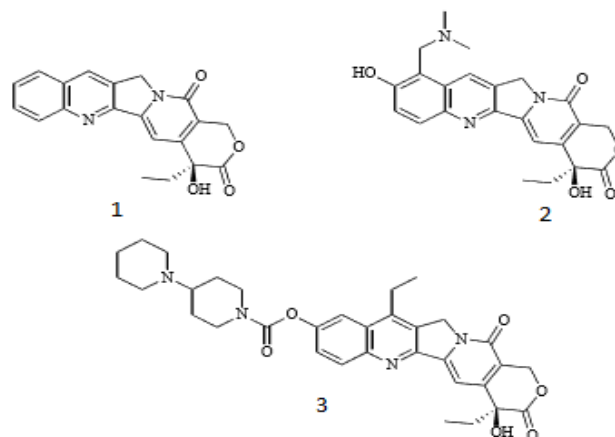


Figure 18: structure de (1) : camptothécine, (2) : topotecan, (3) : irinotécan (109).

Mécanisme d'action

De nombreux complexes enzymatiques interviennent chez l'homme pour la décompactions, la réplication et la condensation de son matériel génétique. Ainsi, comme nous l'avons déjà vu, les topo-isomérases sont capables de compenser les super tours que subissent régulièrement les trois milliards de bases qui constituent la molécule d'ADN.

Partie bibliographique

De nombreuses études ont montré depuis ses nombreux rôles au sein de la cellule eucaryote: la topoisomérase 1 agit en effet sous forme monomérique selon un cycle catalytique divisible en quatre étapes :

- La liaison de l'enzyme à l'ADN : cette liaison concerne l'ADN double brin et nécessite une région d'au moins vingt paires de bases.
- Le clivage de l'ADN : contrairement à la topoisomérase II, la topoisomérase 1 ne coupe qu'un seul brin d'ADN par trans-estérification réversible. Cette réaction conduit à la formation d'un complexe de clivage ADN-topoisomérase I.
- Le passage d'un simple brin à travers la coupure : cette étape nécessite une modification de la conformation de la topoisomérase 1 et a lieu selon un processus dit de « rotation contrôlée».
- La religation de l'ADN: il s'agit également d'une réaction de trans-estérification, qui permet de restaurer la continuité du brin d'ADN (105).

Le mécanisme d'action dans la camptothécine implique la liaison du complexe covalent de la topoisomérase I-ADN, entraînant la formation d'un complexe ternaire qui se stabilise et l'ADN empêché de la religation pendant la réplication. L'effet provoque des dégâts dans l'ADN et l'apoptose des cellules cancéreuses en raison de la conversion de la rupture du brin unique en rupture à double brin résultant de la collision de la fourche de réplication dans le complexe clivable. Le fragment 20 (S) -hydroxyle, pyridine du cycle D, le fragment lactone du joint E dans la structure chimique et la planarité du cycle à 5 chaînons sont des caractéristiques structurelles importantes pour l'activité antitumorale. Quand Les anomalies A et B de la structure chimique ont été modifiées ,des congénères puissants et solubles ont abouti. L'irinotécan et le topotecan sont les premiers congénères hydrosolubles approuvés par la FDA des États-Unis pour le traitement des zones colorectales, ovariennes, Et les cancers du côlon primaire (115).

Utilisation thérapeutique

Les analogues de la première génération de camptothécine, l'irinotécan (CAMPTO®) et le topotecan (HYCAMTIN®) sont utilisés pour le traitement des cancers de l'ovaire et du côlon (115).

4. 2. Molécules anticancéreuses d'origine microbienne

❖ Actinomycine D (Bactérie *Streptomyces parvullus*)

Historique :

Streptomyces, est en effet un genre bactérien Gram positif appartenant au groupe des actinomycètes, Il est largement reconnu pour son pouvoir à synthétiser un grand nombre de substances antibiotiques et cytostatiques

1940 : Découverte de l'actinomycine A par le docteur Selman A. Waksman.

1947: Découverte de l'actinomycine B par les laboratoires d'Hoffman-La Roche.

1952 : Découverte de l'actinomycine C par les laboratoires de Farbenfabriken-Bayer.

1954 : Découverte de l'actinomycine D par le docteur Selman A. Waksman.

1956 : commercialisation de COSMEGEN®(Dactinomycine) par le docteur Waksman (117).

Structure chimique

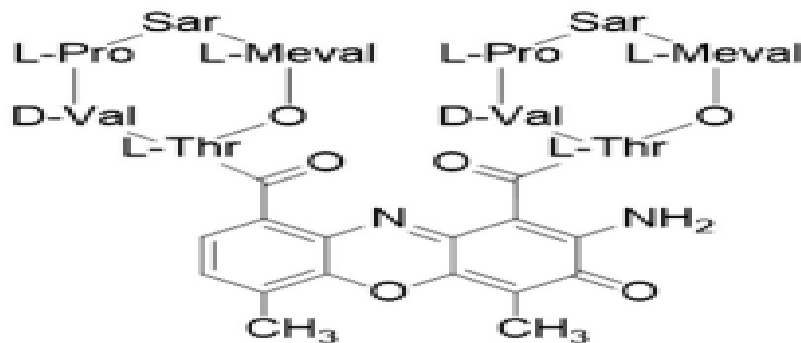


Figure 19 : structure de l'Actinomycine D (118).

Mécanisme d'action

On sait aujourd'hui que l'actinomycine D agit, grâce à sa structure plane par intercalation entre les bases azotées de l'ADN, puis par inhibition des topo-isomérases de type II, enzymes qui règlent avec les topo-isomérases I la structure dans l'espace de l'ADN en modifiant l'enroulement de sa super-hélice. La topo-isomérase II en effet, équivalent chez les eucaryotes des gyrases bactériennes, est capable de se fixer à la double hélice de l'ADN pour y créer des coupures double brin en vis-à-vis et permettre ainsi la détorsion partielle de la structure. Ce changement de conformation permet au système de réparation d'accéder à la molécule et d'entrer en action. Après réparation, la même enzyme relie l'ADN sous la forme double brin initiale. Pour cela, ces enzymes coupent l'ADN, pour permettre à un double brin de passer par l'ouverture ainsi créée, et ressouder les brins disjoints. L'actinomycine empêche cette dernière reconstitution : elle stabilise le complexe ADN-topo-isomérase II au stade où l'ADN est coupé, ce qui empêche la réplication et la transcription de l'ADN et entraîne la mort de la cellule. De façon plus précise l'actinomycine est un agent intercalant qui exerce son action cytostatique en s'insérant entre les bases azotées de l'acide nucléique, elle s'oppose ainsi spécifiquement à l'action de la topo-isomérase II et stabilise les cassures de chaînes d'ADN et bloque la transmission de l'information génétique en ARN messager. Ce médicament agit donc essentiellement pendant les phases du cycle cellulaire où la réplication et la transcription de l'ADN ont lieu, phases où les topo-isomérases sont le plus mises à contribution : les phases G1 et S (119).

Utilisation thérapeutique

Egalement appelée dactinomycine, l'actinomycine D est l'un des plus anciens médicaments anticancéreux. Malgré une toxicité digestive (rectite, dysphagie, oesophagite, douleurs abdominales, diarrhée, ulcération gastro-intestinale) et hématologique (agranulocytose, leucopénie, thrombopénie voire aplasie médullaire), ses indications restent les tumeurs de Wilms (néphroblastome unilatéral) et autres néphroblastomes, les neuroblastomes, les carcinomes du testicule et de l'utérus, les sarcomes d'Ewing, les sarcomes du tissu conjonctif, les rhabdomyosarcomes et les mélanosarcomes. L'actinomycine a de plus l'avantage de n'interagir avec aucune autre drogue (117).

❖ **Bleomycine : (Bactérie *Streptomyces verticillus*)**

Historique

A la fin des années soixante en effet, les chercheurs nippons isolèrent de *Streptomyces verticillus*, un nouveau groupe de produits au caractère anticancéreux : les bléomycines. Ces glycopeptides dévoilèrent au fur et à mesure des analyses, un pouvoir antitumoral très intéressant et surtout des propriétés thérapeutiques originale. Plus de 200 bléomycines différentes furent ainsi analysées et deux molécules furent finalement retenues pour leur activité : bléomycine A1 et bléomycine B2 (117).

1970 : Mise sur le marché de BLEOMYCINE® par Bellon.

Partie bibliographique

❖ Anthracyclines (Bactérie *Streptomyces peucetius*)

Historique

La doxorubicine ou adriamycine, appartenant à la famille des anthracyclines. Cette molécule fut obtenue par traitement mutagène de *Streptomyces peucetius*.

1990: Mise sur le marché de DOXORUBICINE® par Dakota Pharm.

1991 : Mise sur le marché d'ADRIBLASTINE® par Pharmacia & Upjohn SA.

1992 : Mise sur le marché de ZAVEDOS® par Pharmacia & Upjohn SA.

1997 : Mise sur le marché de CERUBIDINE® par Rhône-Poulenc Rorer (117).

Mécanisme d'action

Pour bloquer la mitose des cellules tumorales, les anthracyclines se comportent, tout comme l'actinomycine 0 ou l'ellipticine, en agents intercalants : leur structure plane vient se placer entre les paires de bases de l'hélice d'ADN et empêche ainsi une séparation correcte des deux brins lors du mécanisme de transcription en ARN voire même lors de la réplication. L'unité d'ose joue alors un grand rôle dans la stabilisation de la substance et dans l'affinité structurelle pour la séquence cible d'ADN. La doxorubicine exerce également son effet cytotoxique par inhibition de la topoisomérase II et du complexe qu'elle forme avec l'ADN, responsable du clivage et de la reconstitution de l'ADN bi caténaire lors de la réplication. Les anthracyclines sont ainsi essentiellement actives lors de la phase G1et, à un moindre niveau, de la phase S du cycle cellulaire (122).

4. 3. Molécules anticancéreuses d'origine marine

Dans cette première partie, nous allons détailler les médicaments dont les actifs sont issus d'organismes marins. En 2015, en France, cinq médicaments contenant des petites molécules d'origine marine possèdent une AMM dans le traitement du cancer : Aracytine® ou Depocyte®, Gemzar®, Yondelis® et Halaven .

❖ Aracytine® ou Depocyte®, et Gemzar®

Historique

En 1951, Werner Bergmann a publié trois rapports sur des nucléosides inhabituels, la spongothymidine et la spongouridine, obtenus à partir d'éponges marines recueillies en Floride, États-Unis. Ces nucléosides sont isolés principalement à partir d'une éponge, *Cryptotheca crypta* , que l'on trouve dans les eaux des Caraïbes. Les nucléosides isolés sont des analogues structuraux des bases pyrimidiques ou puriques, mais le ribose est remplacé par un arabinose , Leur incorporation dans l'ADN et/ou l'ARN inhibe les enzymes responsables dans la synthèse d'ADN. Ces produits naturels n'ont pas été utilisés en thérapeutique, mais il ont inspiré les chimistes organiciens qui ont par la suite synthétisé la cytarabine (123).

Dans les années 1980, le chercheur Joseph Burchenal découvre qu'en substituant un atome de fluor à la place d'un atome d'hydrogène en position 2' sur la cytarabine, le composé avait une activité anticancéreuse plus forte. Le chimiste Larry Hertel repris les travaux de Burchenal et proposa de substituer deux atomes de fluor à la place des atomes d'hydrogène en 2' pour aboutir à la gemcitabine . La gemcitabine a été considérée comme un médicament antiviral, mais dans les années 1990, elle a présenté une activité anticancéreuse à la fois *in vivo* et *in vitro* dans des modèles de tumeurs solides et hématologiques. Aujourd'hui, la gemcitabine (Gemzar®) est le seul agent de monochimiothérapie approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) contre le cancer du pancréas métastatique, montrant un meilleur taux de survie à 1 an et un bénéfice clinique par rapport au 5FU (124).

Mécanisme d'action

Cytarabine

La cytarabine parvient aux cellules par transport actif ou diffusion simple. Ensuite, elle subit trois phosphorylations successives pour former la cytarabine triphosphate ou Ara-CTP. Les enzymes (kinases) sont celles qui assurent l'activation du ribonucléoside naturel, la désocytidine . Elle passe par les formes cytosine mono-phosphate par l'action de la désocytidine-kinase, puis di-phosphate par l'action de la désocytidinemonophosphate-kinase et enfin tri-phosphate par l'action de la nucléosidediphosphate-kinase (125).

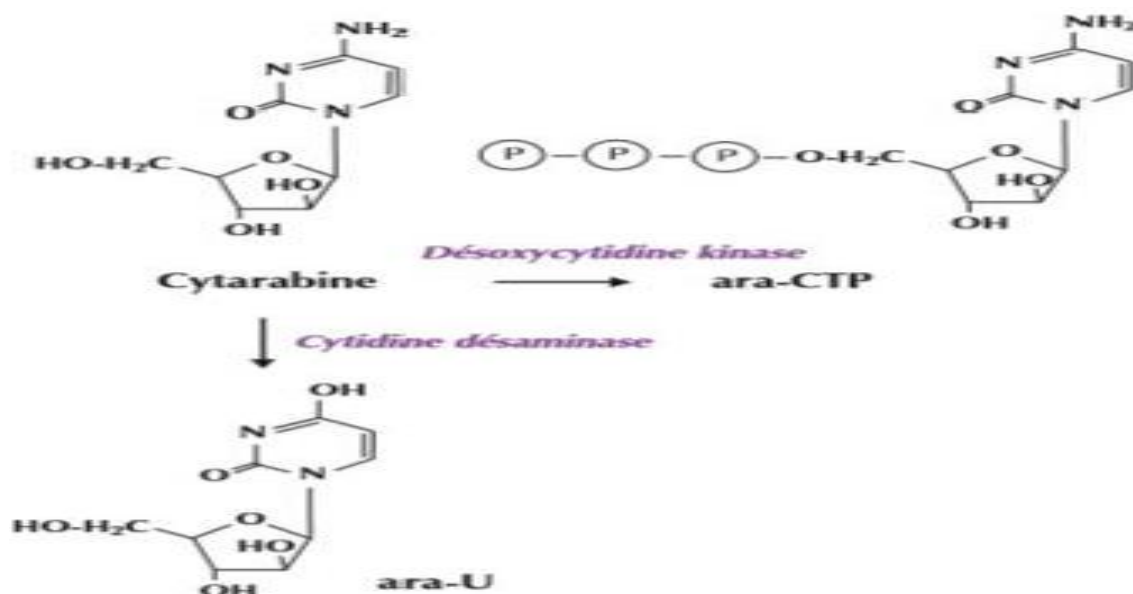


Figure 21: Mécanisme d'activation et d'élimination de la cytarabine(125).

Gemcitabine

La gemcitabine est une prodrogue comme la cytarabine. Elle a besoin d'être phosphorylée par les enzymes kinases pour être active. Les métabolites actifs sont le di-fluoro-désoxycytidine-diphosphate (dFdCDP) et le di-fluoro-désoxycytidine-triphosphate (dFdCTP). La ribonucléotide réductase (qui permet la synthèse de désoxynucléotides pour la synthèse d'ADN) est inhibée par dFdCDP conduisant à une réduction des niveaux dCTP. Le taux de dCTP réduit entraîne une diminution du rétrocontrôle négatif sur la désoxycytidine-kinase et favorise la phosphorylation de la gemcitabine. L'ADN polymérase est inhibée lorsque le dFdCTP est incorporé dans le brin d'ADN, entraînant une diminution de la réplication d'ADN et aboutissant à l'apoptose de la cellule (125).

NB : il existe des différences entre la gemcitabine et la cytarabine : la gemcitabine a un large spectre d'action et, en fonction de son état de phosphorylation, peut inhiber la ribonucléotide réductase, l'ADN polymérase et la cytidine désaminase. De plus, dans le cas de la gemcitabine, on observe que les métabolites triphosphates sont plus stables et ont une plus grande perméabilité membranaire et un taux du composé triphosphate environ 20 fois supérieur (125).

Indications thérapeutiques

Ces trois médicaments sont réservés à l'usage hospitalier et sont délivrés sur prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie (125).

Mécanisme d'action de la trabectédine

Le mécanisme d'action de la trabectédine diffère de celui des autres anticancéreux cytotoxiques. En effet, la trabectédine s'intercale à l'ADN au niveau du petit sillon provoquant ainsi des répercussions sur le cycle cellulaire. Par ailleurs, elle présente également des effets sur les médiateurs de la réaction inflammatoire (127).

Indications du Yondelis®

Traitement du sarcome des tissus mous

Le Yondelis® est indiqué dans les cas de sarcome des tissus mous évolués et après l'échec des traitements de première intention (anthracyclines ou ifosfamide). Il est aussi indiqué en cas de contre-indication aux traitements de première intention. Les données d'efficacité ont été surtout observées dans le cas de liposarcome et de léiomyosarcome.

La posologie est de 1.5mg/m² par administration mais peut être diminuée (1 à 1.2mg/m²) en cas d'intolérance. La posologie est à adapter aussi en fonction du bilan hématologique, hépatique, rénal et des résultats biologiques. L'administration se fait par perfusion sur une durée de 24 heures. La fréquence maximale des administrations est d'une administration toutes les trois semaines (128).

Traitement du cancer de l'ovaire

L'autre indication du Yondelis® est le traitement des formes récidivantes du cancer de l'ovaire sensible au platine. Le traitement est mis en place en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) (129).

❖ Halaven®

Halaven® est un médicament autorisé sur le marché depuis 2011, le principe actif est le mésylate d'éribuline.

Historique

L'histoire de la découverte du mésylate d'éribuline commence en 1985 par l'isolement d'un macrolide polyéther, l'halichondrine B ou NSC609395, à partir d'une éponge japonaise *Halichondria okadai*. Cette découverte est faite par le professeur Hirata et le docteur Uemura. Les chercheurs se sont aperçus de son pouvoir inhibiteur de la croissance des cellules murines cancéreuses. L'halichondrine B est ensuite identifiée dans d'autres éponges de la famille des *Axinella*, des *Lissodendoryx* et encore des *Phakellia* (130).

Structure chimique

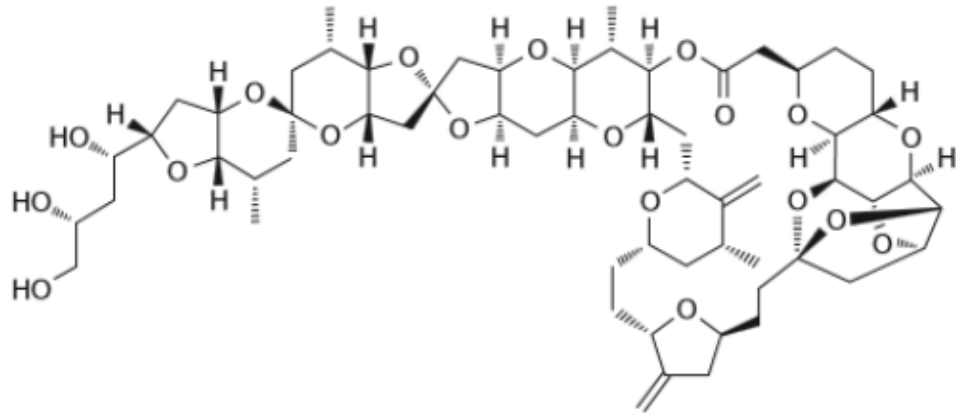


Figure 23: Structure de l'halichondrine B (130).

Mécanisme d'action de l'éribuline

L'éribuline est un agent de poison du fuseau mitotique, il s'agit de la polymérisation de la tubuline en microtubule comme les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar.

Indication thérapeutique de l'Halaven®

L'éribuline est utilisée en monothérapie dans le cadre du traitement du cancer du sein métastatique ou localement avancé. Il ne s'agit pas d'un traitement de première intention. Il est utilisé chez les patients ayant déjà eu au moins un protocole de chimiothérapie comportant une anthracycline et un taxane, ou lorsqu'il y a contre-indication aux traitements de première intention (130).

PARTIE PRATIQUE : ANALYSE DES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Objectif

Le but de notre travail est de donner un aperçu des études scientifiques récentes concernant les anticancéreux d'origines naturels, afin de :

- valoriser l'utilisation thérapeutique des plantes médicinales chez les patients cancéreux.
- connaître le profil de consommation des anticancéreux naturels
- analyser les études concernant les anticancéreux naturels à l'heure actuelle
- discuter de l'avenir de l'utilisation des anticancéreux naturels.

Matériels et méthodes :

Matériels :

- 30 articles publiés dans des revues scientifiques.
- interprétation des résultats par un logiciel Excel.

Méthode :

La méthode que nous avons utilisée pour l'analyse des données bibliographiques est la méta-analyse.

Méta-analyse qui est définie comme étant une synthèse systématique et quantifiée impliquant une recherche des études scientifiques publiées afin de conclure des résultats sur l'intérêt des sources naturelles dans le domaine du cancer.

Critères de choix des articles :

- Base de données (PubMed)
- Année : 2010-2017
- Mots clés : cancer, medicinal plants, phytotherapy, natural sources, anticancer drugs, complementary and alternative medicines.

Résultats et discussion :

L'analyse des articles que nous avons retenus nous permettent d'éclairer les différents agents anticancéreux provenant des sources naturelles avec des progrès récents dans le domaine de la recherche sur le cancer, ainsi que les rapports risques/bénéfices liés à l'utilisation des plantes par les patients cancéreux.

Les produits naturels sont une source importante de nouveaux médicaments et de nouvelles entités chimiques.

L'analyse de 30 articles nous informe sur les différentes sources d'agents anticancéreux, Les résultats de cette analyse ont révélés un taux de 87% pour les plantes, 30% pour les organismes marins et 27% pour le micro organismes (selon le degré de citation dans les articles) représentés dans la figure 01 :

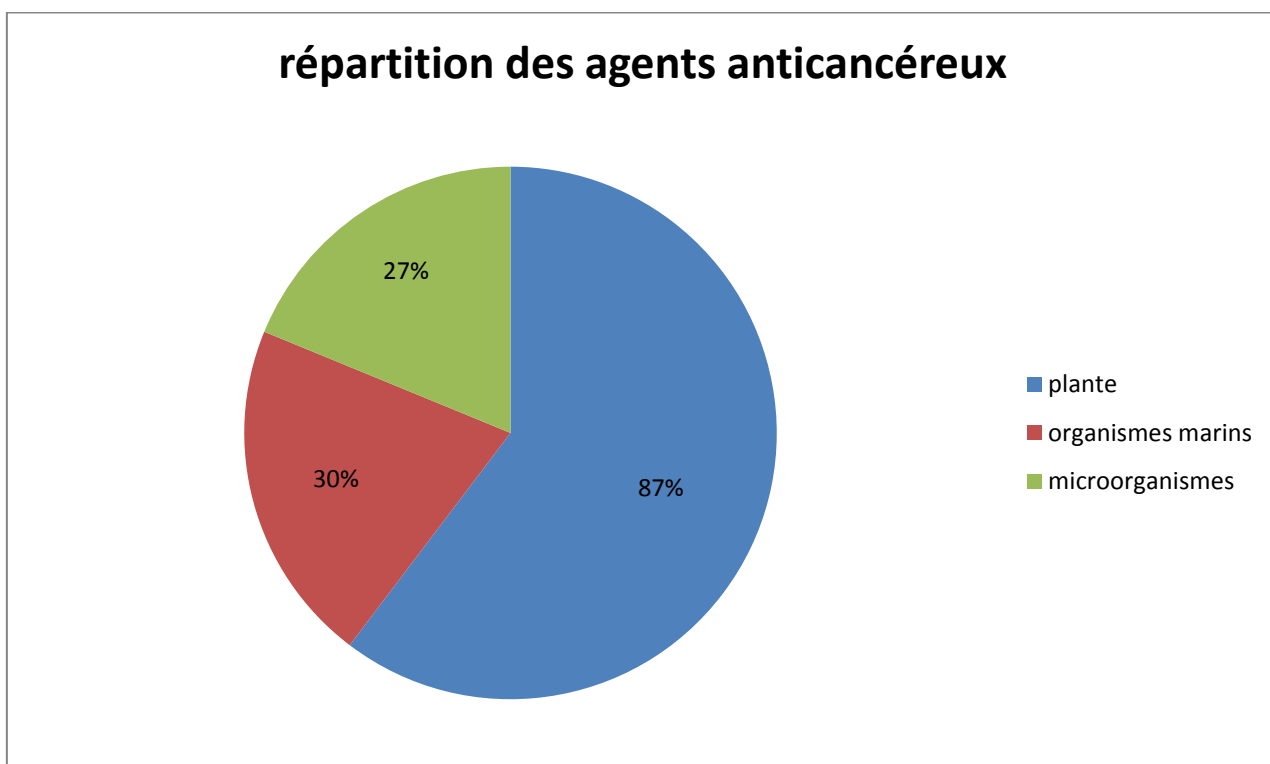


Figure 01 : sources d'agents anticancéreux.

Selon les résultats obtenus les plantes constituent la principale source d'agents anticancéreux, suivi des organismes marins et des microorganismes.

L'utilisation des plantes comme sources d'agents anticancéreux a commencé avec la découverte et le développement des alcaloïdes de la Vinca (Vincristine et Vinblastine) qui ont montrés une augmentation des taux de guérison de la maladie de Hodgkin et certaines formes de leucémie. et l'isolements des podophyllotoxines cytotoxiques qui ont montrés une activité

PARTIE PRATIQUE

antitumorale contre le cancer de poumon à petites cellules. Les Taxanes (Paclitaxel) ont montrés une activité antitumorale contre les cancers d'ovaires dans l'essai clinique. En outre les dérivés de la camptothécine ont montrés une activité antitumorale significative contre le cancer colorectal et ovarien.

Les organismes marins sont une source riche de produits naturels. Au cours des derniers temps, l'avancement de la recherche des substances marines donne un nombre significatif des composés dérivés d'organismes marins entrant dans l'évaluation préclinique et clinique en tant qu'agents anticancéreux potentiels.

Les antibiotiques sont parmi les agents chimio thérapeutiques les plus importants pour le traitement du cancer et comprennent des membres des familles anthracycline, Bleomycine et actinomycine les plus utilisés dans la clinique.

Les produits naturels ont une source privilégiée pour le traitement des nombreuses formes de cancers.

Selon les articles analysés ; les plantes médicinales à potentiels anticancéreux les plus étudiés à l'heure actuel sont (selon le degré de citation dans les articles) : *Allium sativum* (24.6%), *Curcuma longa* (25.8%), *Camellia sinensis* (21.6%), *Nigella sativa* (21.3%), *Zingiber officinalis* (22.5%), *Aloe vera* (16.2%), *Annona muricata* (14.1%), *Ginkgo biloba* (12.3%), *Panax Ginseng* (12.3%) représentés dans la figure 02 :

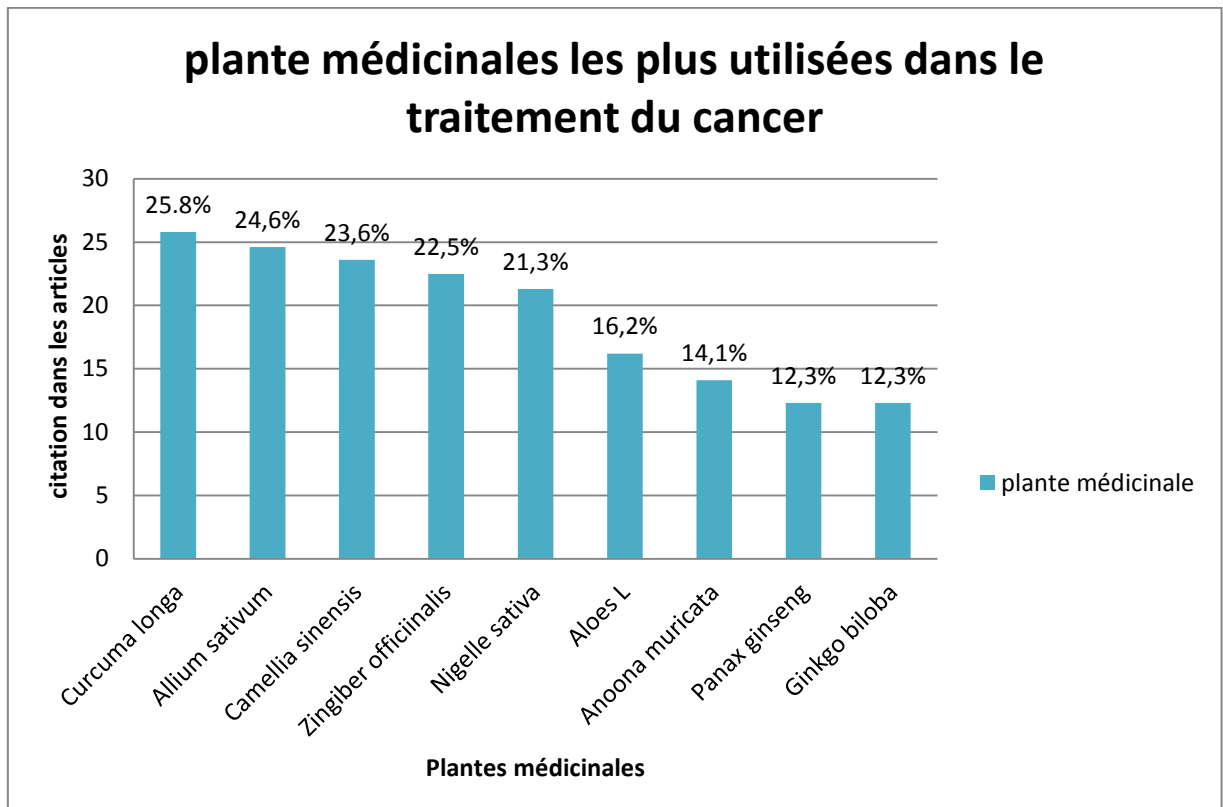


Figure 02 : plante médicinales plus étudiées pour le traitement du cancer.

PARTIE PRATIQUE

Les résultats obtenus nous permettent de conclure que le Curcuma, l'Ail, et le Thé vert sont les plus étudiés, ces plantes contiennent des principes actifs tels que la Curcumine, Catéchine, Allicine Testés sur de nombreuses lignées cellulaires et dont l'effet cytotoxique ou cytostatique a été prouvé.

Curcuma longa : son principe actif curcumine appartient au groupe des terpénoïdes, il existe un large éventail de propriétés pharmacologiques ; plusieurs activités thérapeutiques sont associées à ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires.

Allium sativum : la variété des fonctions anticancéreuses de l'Ail est en raison des composés soufrés, l'utilisation de l'Ail peut fournir une protection contre le développement du cancer.

Camellia sinensis : son principe actif regroupe les catéchines qui appartient au groupe des polyphénols, il a démontré qu'il inhibe le stress oxydatif induit par les cancérogènes dans différentes lignées cellulaires in vitro et/ou in vivo.

Selon les articles analysés, les familles botaniques prédominantes dans le traitement de cancer en Algérie, Tunisie, Maroc sont : La famille des Lamiaceae contient (15) espèces utilisées par les patients pour le traitement du cancer suivi de Fabaceae (13) espèces , Apiaceae (12) espèces, compositae(8) espèces, Asteraceae (5) espèces , Liliaceae (4) espèce et Ranunculaceae qui comprenne un seul espèce utilisée. Représentées dans la figure 04 :

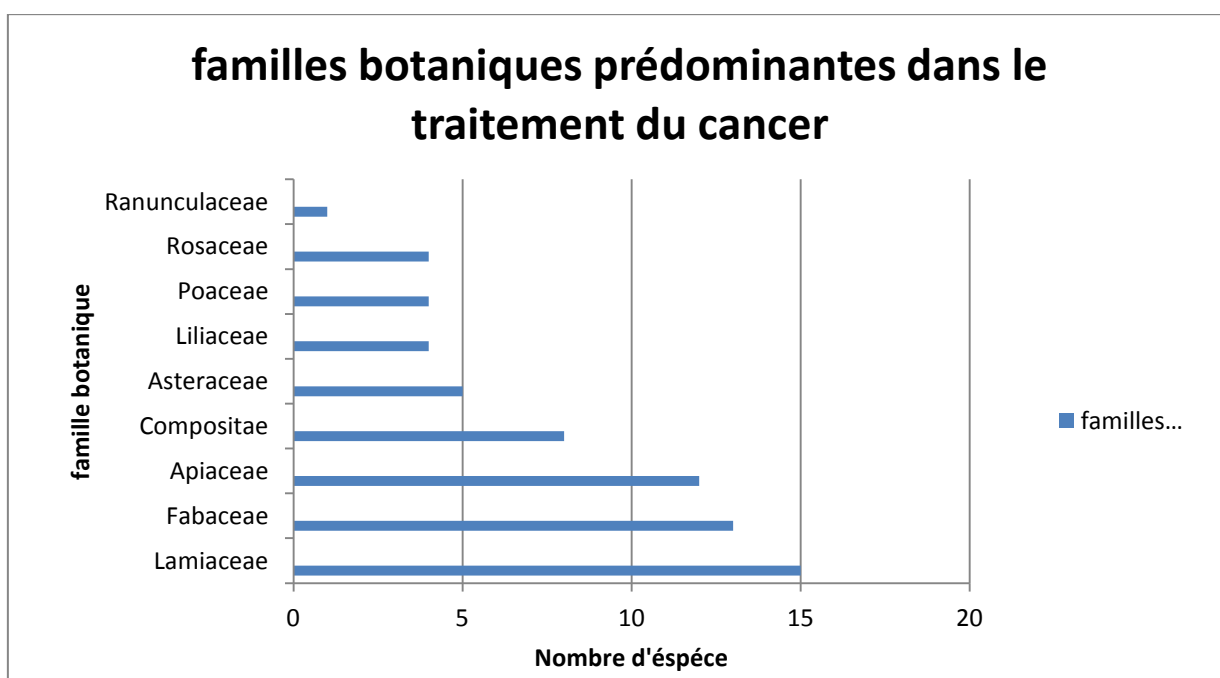


Figure04 : familles botaniques prédominantes dans le traitement du cancer en Algérie, Maroc et Tunisie.

PARTIE PRATIQUE

Selon les résultats L'identification taxonomique des plantes prescrites a recensée plusieurs familles dont les plus représentées sont les Lamiaceae car elles contiennent plusieurs espèces tels que *Marubium vulgare* et *Mentha pulegium* ; utilisée respectivement pour le traitement du cancer de l'estomac et le cancer du rein.

La famille des Fabaceae contient quelques espèces tels que *Glycyrrhiza glabra* et *Seratonia siliqua* utilisées pour le traitement des leucémies.

La Famille des Ranunculaceae qui selon les articles représente l'espèce *Nigellea sativa*

La plus utilisés par les patients cancéreux pour le traitement des tous types de cancer notamment le cancer de poumon et du colon.

Chaque plante est utilisée pour le traitement d'un seul ou plusieurs types de cancer. Selon les articles ; Les différents types de cancer sont représentés dans le graphe suivant selon le nombre de plantes utilisées en Algérie, Tunisie, Maroc.

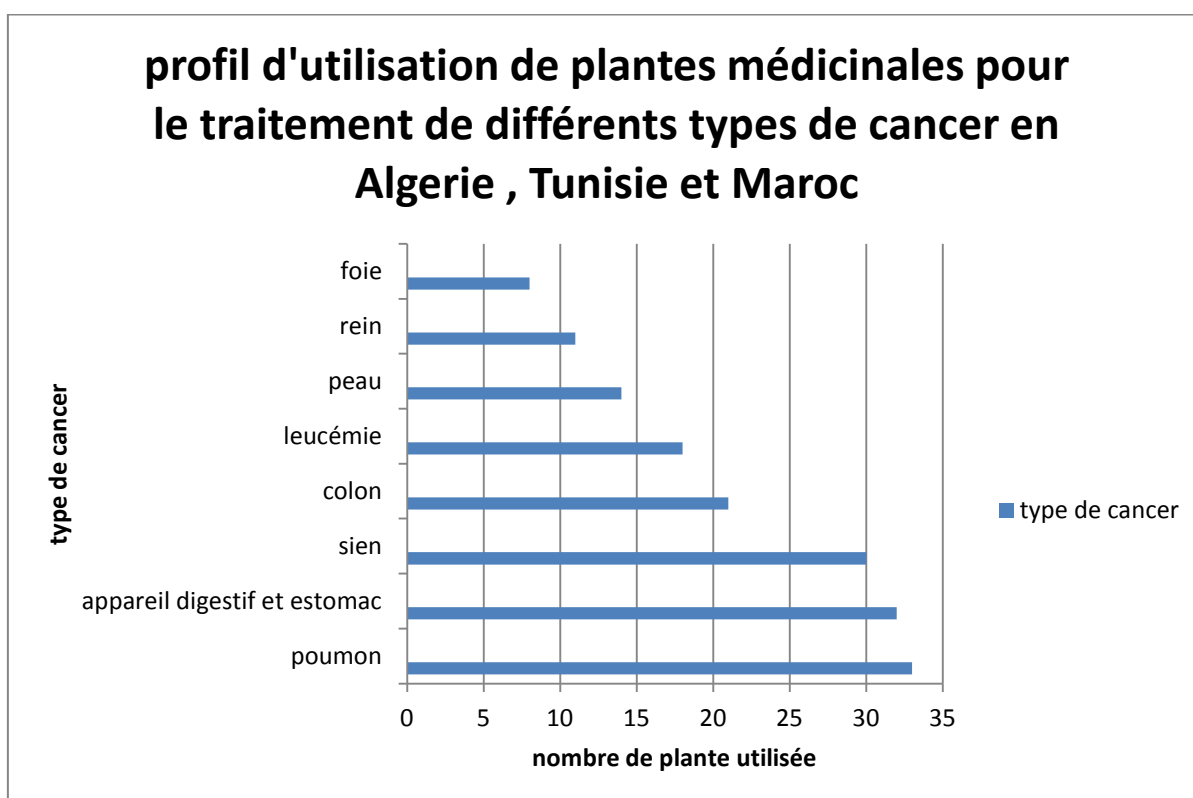


Figure 05: Profil d'utilisation des plantes médicinales pour le traitement des différents types de cancer en Algérie, Maroc et Tunisie.

Selon les résultats obtenus ; l'incidence du cancer du poumon, du sein , de l'appareil digestif et de l'estomac est élevé par rapport à d'autre types de cancer, donc les patients cherchent des solutions palliatifs, dont ils ont recours au plantes médicinales.

PARTIE PRATIQUE

Les plantes médicinales ne sont pas utilisées entièrement mais une partie de la plante la plus riche en principe actif notion de drogues. La section ci-dessous représente les parties de plantes médicinales utilisées en Algérie, Tunisie, Maroc pour la prévention et le traitement du cancer.

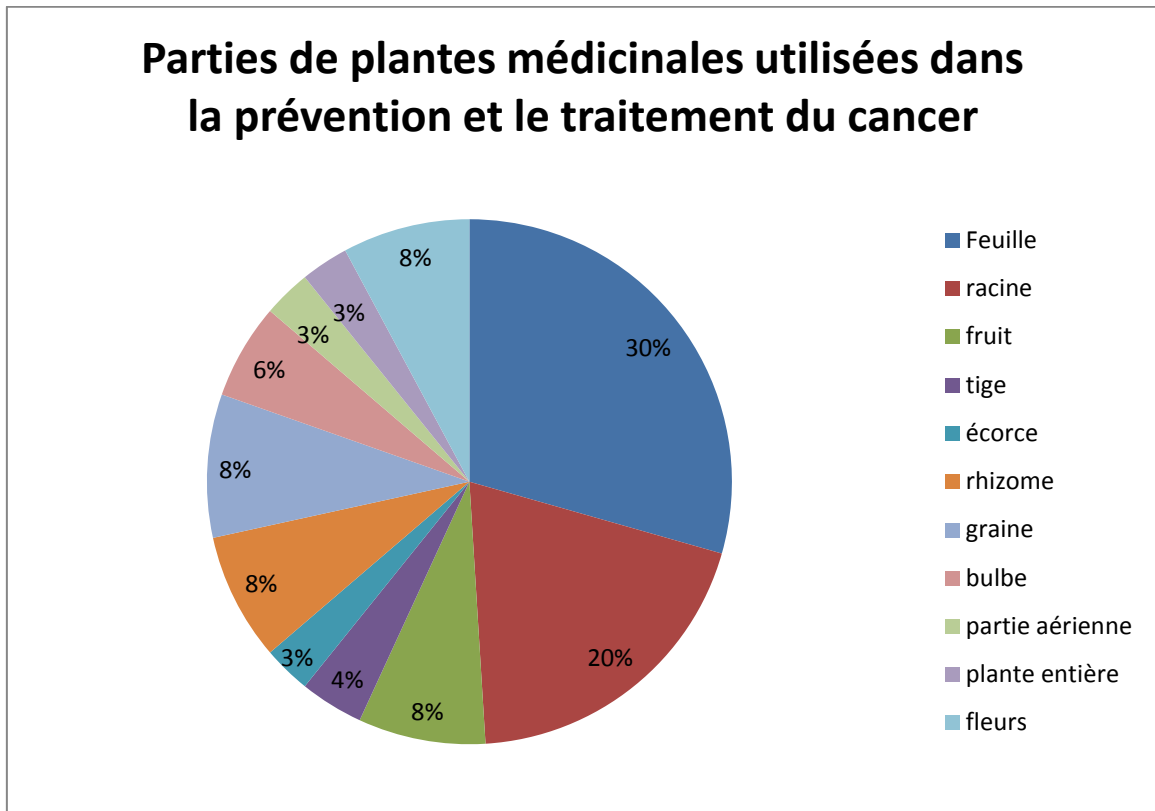


Figure 05 : Parties de plantes médicinales utilisées dans la prévention et traitement du cancer dans les pays Algérie, Tunisie, Maroc

Selon les articles analysés, Les méthodes de préparations les plus utilisées sont la décoction (30%), poudre mélanger avec du miel (24%), infusion (20%) suivi d'une poudre (10%)

PARTIE PRATIQUE

La section ci-dessus représente les méthodes de préparation des plantes médicinales

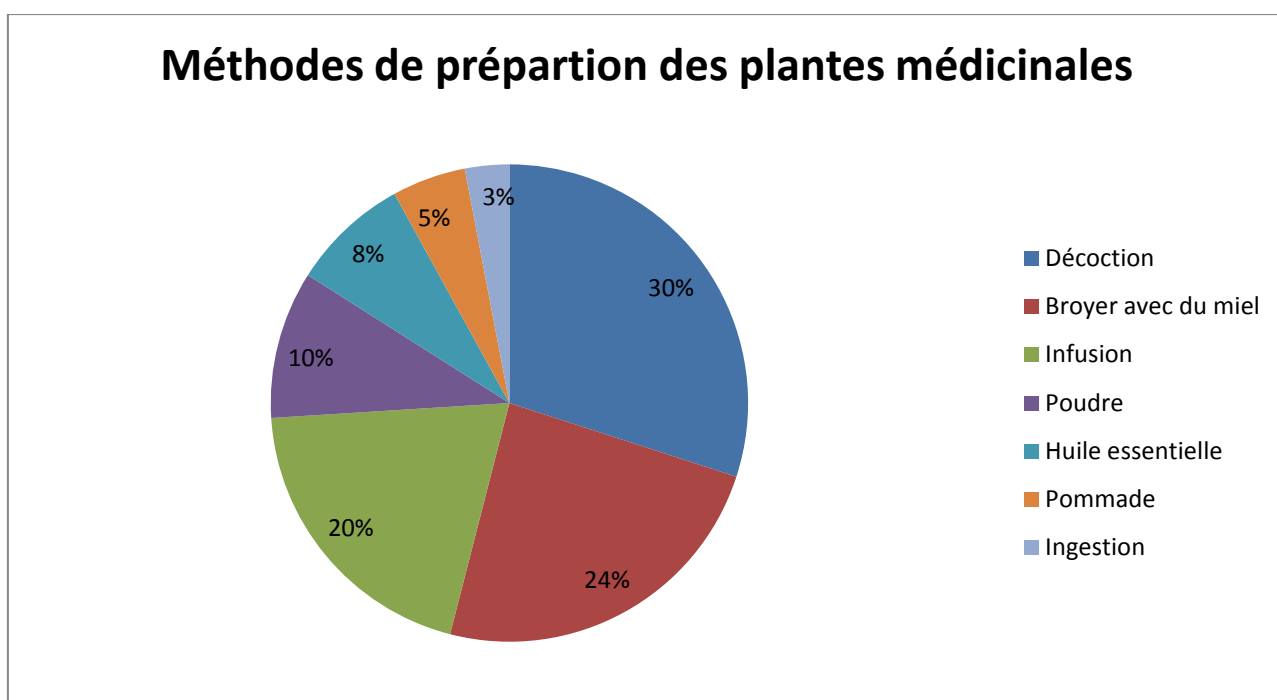


Figure 06 : Méthodes de préparation des plantes médicinales.

L'analyse des deux secteurs nous permet de conclure que les différentes parties des plantes sont préparées selon plusieurs formes. Les feuilles sont préparées en décoction, infusion, en pommade ou ingérées. Les graines sont utilisées en décoction, broyées avec du miel pour masquer l'amertume ou augmenter l'efficacité.

Selon les articles, les objectifs des thérapies à base de plantes sont d'éradiquer les cellules cancéreuses en association avec les médicaments anticancéreux, de prévenir le cancer; surtout pour ceux qui ont des antécédents familiaux, améliorer le système immunitaire du corps, prévenir les récurrences, recourir aux traitements alternatifs et complémentaires en cas d'échec des thérapies classiques, et surtout réduire les effets secondaires résultant de thérapies conventionnelles telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie.

PARTIE PRATIQUE

Les plantes les plus citées pour le traitement des effets indésirables de la chimiothérapie sont représentées dans le tableau 01

Tableau 01: Plantes médicinales les plus utilisées pour le traitement des effets indésirables liés à la chimiothérapie anticancéreuse.

Effet secondaire traité	Plante plus utilisée
Nausée et vomissement	Gingembre (<i>Zingiber officinalis</i>)
Sécheresse buccale	Echinacea (<i>Echinacea angustifolia</i>)
Fatigue	Thé vert (<i>Camellia sinensis</i>), Ginseng rouge (<i>Panax ginseng</i>)
Diarrhée	Camomille (<i>Matricaria camomilla</i>)
Indigestion	Racine de réglisse (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)
Anxiété et insomnie	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), Valérienne (<i>Valeriana officinalis</i>)
Perte d'appétit	Racine de réglisse (<i>Glycyrrhiza glabr</i>)
Mucosite	Aloès (<i>Aloe vera</i>)

Les plantes les plus citées et les plus utilisées pour le traitement des effets indésirables du cancer sont le gingembre pour la nausée, l'échinacea pour la sécheresse buccale, le thé vert et le ginseng est utilisé pour le traitement de la fatigue, et le millepertuis pour le traitement des troubles psychiques tels que l'anxiété et l'insomnie.

Les plantes médicinales sont naturelles et sans effets secondaires significatifs, et moins susceptibles de causer une dépendance. Néanmoins de nombreuses herbes peuvent être toxiques surtout en cas d'une dose élevée et utilisation prolongée ; en outre des interactions herbe-médicament anticancéreux peuvent être observées lors d'une association du traitement conventionnel avec un traitement complémentaire.

PARTIE PRATIQUE

Selon les articles Le potentiel d'interaction herbe-médicament fait l'objet de nombreuses études en évaluant les risques liés à l'utilisation des plantes pendant la chimiothérapie et les bénéfices apportés par l'utilisation de ces plantes.

Le profil bénéfiques/ risques liés à l'utilisation des plantes médicinales pendant un traitement de la chimiothérapie ; représenté respectivement dans les tableaux 02 et 03 :

Tableau02 : bénéfices liés à l'association des herbes-médicaments anticancéreux.

Plante	Herbe-drogue	Effet	Modèle cellulaire
<i>Camellia sinensis</i>	Catéchine-Doxorubicine	Amélioration de l'activité antitumorale	Carcinome d'ascite Erlich et sarcome de l'ovaire M5076 du souris
	Catéchine-Daunorubicine	Augmente l'accumulation du médicament dans les cellules tumorales	Cellule du carcinome épidermiques humains
<i>Nigelle sativa</i>	Thymoquinone-Gemcitabine	Augmente l'activité antitumorale des drogues	Cellules cancéreuses du pancréas
	Thymoquinone-Oxaliplatine		
<i>Curcuma longa</i>	Curcumine-Cisplatine	Renverse la résistance au cisplatine en inhibant la voie FA/BRCA	Cellules cancéreuses du poumon
	Curcumine-Vinorelbine	Potentialisation de l'effet thérapeutique	Cellules squameuse du carcinome pulmonaire humain H520

PARTIE PRATIQUE

Panax ginseng	Gensinoides-cisplatine	Potentialisation de l'effet antiprolifératif de la drogue	Cellules cancéreuses du sein humain MCF7
	Gensinoides-5-Fluorocile	Augmente l'effet antiprolifératif	cellules du cancer colorectal cancer HCT-116 humain

Les risques liés à l'association herbe-médicament anticancéreux représentés dans le tableau ci-dessus

Tableau 03 : risques liés à l'association herbe-médicaments anticancéreux.

Plante	Interaction herbe-médicament anticancéreux	Problème de sécurité supplémentaire
<i>Allium sativum</i>	<p>Induire le CyP 3A4 et réduire l'activité du Paclitaxel, Vincristine, Etoposide</p> <p>Inhibe le CyP 2E1 et inhibe l'activité de Dacarbazine</p>	Activité antiplaquettaire pouvant conduire à un saignement excessif chez les patients atteints d'une aplasie médullaire
<i>Curcuma longa</i>	<p>Induire le CyP 3A4 qui augmente éventuellement la toxicité d'Etoposide, du paclitaxel du vincristine et du vinblastine.</p> <p>Inhibe l'activité de la glycoprotéine P et entraîne l'augmentation de taux sanguins et de toxicité de l'Etoposide (antagoniste)</p>	Activité antiplaquettaire pouvant conduire à un saignement excessif chez les patients atteints d'une aplasie médullaire

PARTIE PRATIQUE

<i>Camellia sinensis</i>	L'ECGC et d'autres polyphénols de thé vert inhibe l'effet du Bortezomib et d'autre inhibiteurs de protéasomes à base d'acide boronique, aussi inhibe le transport de l'Irinotecan et son métabolite SN-38 dans l'élimination biliaire ; entraînant une augmentation de la demi-vie et une augmentation éventuelle de la toxicité, réduire l'absorption de l'OATP médicament-substrat (Etoposide et Irinotecan) et augmente la biodisponibilité du tamoxifène	Activité antiplaquettaire pouvant conduire à un saignement excessif chez les patients atteints d'une aplasie médullaire
<i>Ginkgo biloba</i>	Inhibe le métabolisme du Paclitaxel	Effet antiplaquettaire avec tendance de saignement
<i>Panax ginseng</i>	Inhibition de la glycoprotéine P cause des taux sanguins élevés d'Etoposide; des preuves contradictoires concernant l'effet du ginseng sur le CYP3A4 (induction ou inhibition)	Hépatotoxicité après administration d'Imatinib et ginseng chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique; inhibe l'activation des plaquettes; entraînant un excès de saignement

Selon les résultats L'interaction de ces plantes avec des médicaments de chimiothérapie entraîne une diminution de l'effet thérapeutique des médicaments ou l'augmentation de leurs toxicités, le traitement peut être interrompu lors de la présence d'autres effets secondaires ou la réduction de l'efficacité de traitement.

L'utilisation de produits à base de plantes est élevé chez les patients cancéreux implique que les professionnels de la santé doivent être plus prudents pour les interactions produits-médicaments à base de plantes qui peuvent survenir chez ces patients, il est essentiel d'expliquer au patient qu'il / elle pourrait avoir des complications différentes plutôt que des effets bénéfiques.

Conclusion

La nature demeure encore aujourd'hui une intarissable source de substances thérapeutiques dont il reste à l'homme le privilège. Dans le domaine du cancer ; la recherche de substance naturelle est une préoccupation constante des chercheurs ; c'est pourquoi de nombreuses sources sont examinées par des tests *in vitro* et/ou *in vivo* qui consiste à mesurer l'activité cytotoxique et antitumorale des substances naturelles sur des lignées cellulaires animales et/ou humaine.

La répartition de ces substances est disparate ; elle ne se localise pas dans quelques familles ; mais est étalée depuis les végétaux inférieurs (champignons, algues) ; jusqu'aux plantes considérées comme les plus évoluées du point de vue botanique.

Nous avons voulu dans cette thèse répertorier des travaux réalisés dans le cadre de la recherche, de l'identification des substances cytotoxiques et antitumorales.

Nous avons trouvé les plantes comme la principale source d'agents anticancéreux ; c'est pourquoi on a choisies celles les plus répandues dans les journaux scientifiques et qui ont un principe actif à effet antitumorale.

Les champignons constituent aussi une source importante d'agents anticancéreux ; c'est pour cela nous avons présenté les fractions des champignons responsables de l'activité cytotoxique les plus décrites dans le domaine de la recherche scientifique.

L'analyse de ces revues permet de mettre en évidence de nombreuses substances qui en fonction de leurs nature présentent divers mécanismes d'actions anticancéreuses.

La flore marine constitue une source non négligeable de molécules présentant des effets antitumorales

Ainsi nous avons présenté les molécules ayant une origine naturelle utilisées en chimiothérapie anticancéreuse. L'intérêt de telles molécules réside dans le fait que diffèrent chacune par leur origine, leur mécanisme d'action et ainsi par leur indication. Une multitude de substance d'origine végétale, marine ou microbienne subissent un nombre croissant d'études cliniques dans le but d'aboutir un jour une spécialité médicamenteuse indiquée en chimiothérapie anticancéreuse.

Aussi de part cette diversité de substances que l'on découvre chaque jour au sein même d'êtres vivants ; il nous convient de manifester un émerveillement respectueux devant cette nature qui nous le rend si bien.

Références bibliographique

Références bibliographiques

Ouvrages et thèses :

1. SAMAKE, A. Chimiothérapie antinéoplasique à l'unité d'oncologique du CHU GABRIEL TOURE. Thèse de doctorat en pharmacie .77p. Université des sciences, des techniques et des technologies de BAMAKO (USTTB) :2012.
2. HONTAAS, A. Prise en charge des patients cancéreux à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie .130p .Université de TOULOUSE III PAUL SABTIER : 2014.
3. AUDREY, B. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients cancéreux et l'accompagnement de leurs familles. Thèse de doctorat en pharmacie. 93p. Université de NANTES : 2012 N°033.
4. FORTERRE, M. Elaboration de documents d'information à l'usage des propriétaires d'animaux atteints de cancer .Thèse de doctorat en vétérinaire .308p. Université de vetagro sup, campus vétérinaire de LYON : 2001
5. TAILLIBERT, S.Cancerologie, Biologie du cancer (chap 3). 298p Université de PIERRE et MARIE CURIE : 5/10/2015.
6. DUFFOUR, J. Le processus de cancérisation. Université de médecine Montpellier
7. CLEMANCE, P. L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien. Thèse pharmacie.225p. Université de Lorraine : 21 /03/2014.
8. Jaques robert 2015 livre pharmacologie des cancers. Lavoisier. médecine science 2015
9. M. Joyce Nirmala, A. Samundeeswari and P. Deepa Sankar 2011. Natural plant resources in anti-cancer therapy-A review. Research in Plant Biology 2011, 1(3): 01-14.
10. Sakarkar D.M., Deshmukh V.N 2011. Ethnopharmacological Review of Traditional Medicinal Plants for Anticancer Activity. International Journal of PharmTech Research 2011, 3(1); 298-308.
11. National Germplasm Resources Laboratory, Beltsville, Maryland consulté en ligne le 27.08.2017.
12. Susmita Mondal, Santu Bandyopadhyay¹, Mrinal K. Ghosh, Sibabrata Mukhopadhyay, Siddhartha Roy and Chitra Mandal 2012. Natural Products: Promising Resources for Cancer Drug Discovery 2012. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2012, 12, 49-75.
13. Martha Thomson and Muslim Ali 2003. Garlic [*Allium sativum*]: A Review of its Potential Use as an Anti-Cancer Agent. Current Cancer Drug Targets, 2003, 3, 67-81.
14. Sanjar Alam, Deepti Katiyar, Richa Goel, Amita Vats, Ashu Mittal 2013. Role of herbals in cancer management. The Journal of Phytopharmacology 2013; 2(6): 46-51.

Références bibliographiques

- 15.** Eli Harlev , Eviatar Nevo , Ephraim P. Lansky , Rivka Ofir et Anupam Bishayee 2012. Potentiel anticancéreux d'Aloes : antioxydants, antiprolifératifs et immunostimulants. *Planta Med* 2012; 78 (09): 843-852.
- 16.** Holmes WC & White HL. 2002. Aloaceae Batsch. Comité de rédaction de Flora of North America (Eds.) Flore de l'Amérique du Nord au nord du Mexique, vol. 26: Magnoliophyta: Liliidae: Liliales et Orchidales. New York et Oxford. Version en ligne. Consulté le 10.06.2017.
- 17.** Samia Aouadhi 2010. Mémoire ATLAS DES RISQUES DE LA PHYTOTHERAPIE TRADITIONNELLE ETUDE DE 57 PLANTES RECOMMANDEES PAR LES HERBORISTES 2010. Faculté de médecine Tunis- master spécialisé en toxicologie 2010.
- 18.** Niciforovic A, Adzic M, Zabrcic B, Radojic MB. Adjuvant antiproliférative and cytotoxic effect of aloin in irradiated HeLaS3 cells. *Biophys Chem* 2007; 81: 1463-1466.
- 19.** Ruie Chen, Jinming Zhang, Yangyang Hu, Shengpeng Wang, Meiwan Chen and Yitao Wang 2014. Potential Antineoplastic Effects of Aloe-emodin: A Comprehensive Review. *The American Journal of Chinese Medicine* 2014, 42(2), 275–288.
- 20.** Chen, Y.Y., S.Y. Chiang, J.G. Lin, Y.S. Ma, C.L. Liao, S.W. Weng, T.Y. Lai and J.G. Chung 2010. Emodin, aloe-emodin and rhein inhibit migration and invasion in human tongue cancer SCC-4 cells through the inhibition of gene expression of matrix metalloproteinase-9. *Int. J. Oncol* 2010, 36: 1113–1120, 2010.
- 21.** KARRANDOU Abdeslam 2016. La Nigelle, une panacée peu connue en Occident. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Bourgogne UFR des Sciences 2016.
- 22.** K. Ghedira 2006. La nigelle cultivée : *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae). *Phytotherapie* 2006,5:220-226.
- 23.** Md. Asaduzzaman Khan, Mousumi Tania, Shangyi Fu and Junjiang Fu 2017. Thymoquinone, as an anticancer molecule: from basic research to clinical investigation. *Oncotarget*. 2017; 8:51907-51919.
- 24.** Zubair H, Khan HY, Sohail A, Azim S, Ullah MF, Ahmad A, Sarkar FH, Hadi SM 2013. Le cycle de Redox du cuivre endogène par la thymoquinone conduit à une rupture de l'ADN médiée par la ROS et à la mort cellulaire qui en résulte: un mécanisme anticancéreux putatif d'antioxydants. *Cell Death Dis*. 2013; 4: e660.
- 25.** Salem AA, El Haty IA, Abdou IM, Mu Y. Interaction de l'ADN télomérique G-quadruplex humain avec la thymoquinone: un mécanisme possible pour l'effet anticancéreux thymoquinone. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1850: 329-342.
- 26.** Gurung RL, Lim SN, Khaw AK, Bientôt JF, Shenoy K, Mohamed Ali S, Jayapal M, Sethu S, Baskar R, Hande MP 2010. La thymoquinone induit le raccourcissement des télomères, les dommages à l'ADN et l'apoptose dans les cellules de glioblastome humain. *PLoS One*. 2010; 5: e12124.
- 27.** Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwani S, Menon M, Dou QP, Reddy GP. Récepteur d'androgène et E2F-1 thérapie ciblée de thymoquinone pour le cancer de la prostate hormono-réfractaire. *Cancer Res*. 2007; 67: 7782-7788.

Références bibliographiques

28. Yang J, Kuang XR, Lv PT, Yan XX. La thymoquinone inhibe la prolifération et l'invasion de cellules cancéreuses humaines de cellules de cellules neonnantes par voie ERK. *Tumor Biol.* 2015; 36: 259-269.
29. Dergarabetian EM, Ghattass KI, El-Sitt SB, Al-Mismar RM, El-Baba CO, Itani WS, Melhem NM, El-Hajj HA, Bazarbachi AA, Schneider-Stock R, Gali-Muhtasib HU. La thymoquinone induit une apoptose dans les cellules T malignes par génération de ROS. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013; 5: 706-719.
30. Cecarini V, Quassinti L, Di Blasio A, Bonfili L, Bramucci M, Lupidi G, Cuccioloni M, Mozzicafreddo M, Angeletti M, Eleuteri AM. Effets de la thymoquinone sur les protéasomes isolés et cellulaires. *FEBS J.* 2010; 277: 2128-2141.
31. Loap S, Stringher C, Chevalier C (2008). *Le curcuma*, NAFAS, éditions de santé 2008, 5(1): 3-26.
32. Abir Kumar Panda , Dwaipayan Chakraborty , Irene Sarkar , Tila Khan ,Et Gaurisankar Sa2017. Nouveaux points de vue sur l'activité thérapeutique et les propriétés anticancéreuses de la curcumine.*journal of experimental pharmacology* 2017 ; 9: 31-45.
33. Gaurisankar Sa et Tanya Das 2008. Effets anticancéreux de la curcumine: cycle de vie et de mort. *cell division* 2008; 3: 14.
34. Christelle HOMBOURGER 2010. *Le Curcuma, De l'épice au médicament*. thèse d'état de docteur en pharmacie UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1.
35. F. Gigon 2012. Le gingembre, une épice contre la nausée. *Phytothérapie clinique* 2012 ; 10 ; 87-91.
36. Gaurav Kumar et al. 2011. A Review on Pharmacological and Phytochemical Properties of *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae). *Journal of Pharmacy Research* 2011; 4(9); 2963-2966.: Daovy Allais 2009.le gingembre. *Actualités pharmaceutiques* n° 483 ;2009
37. MANJESHWAR SHRINATH BALIGA 2013. Update on the Chemopreventive Effects of Ginger and its Phytochemicals. *CriticalReviewsinFoodScienceandNutrition*, 2013;51:499–523.
38. Chong-Zhi Wang, Lian-Wen Qi, and Chun-Su Yuan 2015. Cancer Chemoprevention Effects of Ginger and its Active Constituents. *The American Journal of Chinese Medicine*, 43(7), 1–13.
39. Aktan, F., Hennes, S., Tran, V.H., Duke, C.C., Roufogalis, B.D., and Ammit, A.J. (2006). Gingerol metabolite and a synthetic analogue Capsarol inhibit macrophage NF-kappaB-mediated iNOS gene expression and enzyme activity. *Planta Med.* 72: 727–734.
40. Surh, Y.J. and Na, H.K. (2008). NF-kB and Nrf2 as prime molecular targets for chemoprevention and cytoprotection with anti-inflammatory and antioxidant phytochemicals. *Genes Nutr.* 2: 313–317.
41. Bingtao Li, Michael G. Gilbert et George Schatz. *Annonaceae*. Wu, ZY, PH Raven & DY Hong, eds. 2011. *Flore de Chine*. Vol. 19 (Cucurbitaceae à travers Valerianaceae, avec Annonaceae et Berberidaceae). Science Press, Beijing et Missouri Botanical Garden Press, à St. Louis.

Références bibliographiques

42. Ezuruike, U.F., Prieto, J.M., 2014. The use of plants in the traditional management of diabetes in Nigeria: pharmacological and toxicological considerations. *J. Ethnopharmacol.* 155 (2), 857–924.
43. Ragasa, A.Y., Soriano, G., Torres, G.B., Don, M., Shen, C., 2012. Acetogenins from *Annona muricata*. *Pharmacogn. J.* 32, 32–37.
44. Machado, A.R., Lage, G.A., da Silva Medeiros, F., de Souza Filho, J. D., Pimenta, L.P.S., 2014. Total a, b-unsaturated-c-lactone acétogénines in *Annona muricata* by proton NMR spectroscopy. *Appl.Magn. Reson.* 46 (2), 153–160.
45. Fofana, S., Keita, A., Balde, S., Ziyayev, R., Aripova, F., 2012. Alkaloids from leaves of *Annona muricata*. *Chem. Nat. Compd.* 48 (4), 714.
46. Matsushige, A., Kotake, Y., Matsunami, K., Otsuka, H., Ohta, A., Takeda, Y., 2012. Annonamine, a new aphorphine alkaloid from the leaves of *Annona muricata*. *Chem. Pharm. Bull.* 60, 257–259.
47. Nawwar, M., Ayoub, N., Hussein, S., Hashim, A., El-Sharawy, R., Wende, K., Harms, M., Lindequist, U., 2012. A flavonol Triglycoside and investigation of the antioxidant and cell stimulating activities of *Annona muricata* Linn. *Arch. Pharmacol Res.* 35, 761–767.
48. Correa-Gordillo, J., Ortiz, J., Sa´nchez-Mejí´a, M., Pachó´n, H., 2012. Actividad antioxidante en guaná´bana (*Annona muricata* L.) una revisio´n bibliogra´fica. *Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromat.* 11, 111–126.
49. George, V.C., Kumar, D.R., Suresh, P.K., Kumar, R.A., 2014. Antioxidant, DNA protective efficacy and HPLC analysis of *Annona muricata* (soursop) extracts. *J. Food Sci. Technol.* 52 (4), 2328–2335.
50. Ana V. Coria-Te´llez, Efigenia Montalvo-Go´nzalez, Elhadi M. Yahia ,Eva N. Obledo-Va´zquez 2016. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.01.004>.
51. Ms. Sejal Patel, Dr. Jayvadan K Patel 2016. A review on a miracle fruits of *Annona muricata*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2016; 5(1): 137-148.
52. Bonneau N, le Ven J, Schmitz-Afonso I, Guérineau V, ba Ndob IB, Baloul L et al. Annonaceous acetogenins as environmental neurotoxins: Human exposure from edible annona fruits. *Planta Med* 2012; 78: doi: 10.1055/s0032-1320684.
53. Bahman Rashidi a, Mehrnoush Malekzadeh a, Mohammad Goodarzi b, Aria Masoudifar c, Hamed Mirzaei d 2017. Green tea and its anti-angiogenesis effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 89 (2017) 949–956.
54. BOURAS Sarah 2014, Thé vert, catéchines et santé. mémoire de licence de l’université KASDI MERBAH, OUARGLA.
55. Dhulipalla Sowmya, Malarkodi Velraj, V. Ravichandiran, S. Jaya kumari 2014. Cancer and Medicinal Plants. *INTERNATIONAL JOURNAL OF FRONTIERS IN SCIENCE AND TECHNOLOGY* 2014, 2(1) 24-45.

Références bibliographiques

- 56.** Kwan-Wai Ng , Zi-Jun Cao , Hu-Biao Chen, Zhong-Zhen Zhao, Lin Zhu & Tao Yi 2017. Tea: A Critical Review of Processing Methods, Chemical Composition, Health Effects and Risk. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* : <http://www.tandfonline.com/loi/bfsn20>.
- 57.** Jiang, H., Engelhardt, U.H., Thräne, C., Maiwald, B., and Stark, J. (2015). Determination of flavonol glycosides in green tea, oolong tea and black tea by UHPLC compared to HPLC. *Food Chemistry*, 183: 30-35.
- 58.** Kwan-Wai Ng , Zi-Jun Cao , Hu-Biao Chen, Zhong-Zhen Zhao, Lin Zhu & Tao Yi 2017. Tea: A Critical Review of Processing Methods, Chemical Composition, Health Effects and Risk. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* : <http://www.tandfonline.com/loi/bfsn20>.
- 59.** BENARABA R(2007).Insulinorésistance et stress oxydant dans le syndrome métabolique Etude expérimentale des effets protecteurs de micro-constituants nutritionnels (polyphénols du thé, de la cannelle et chrome III).Thèse de doctorat de l'université Joseph Fourier.
- 60.** Bahman Rashidi a, Mehrnoush Malekzadeh a, Mohammad Goodarzi b, Aria Masoudifar c,Hamed Mirzaei d 2017. Green tea and its anti-angiogenesis effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 89 (2017) 949–956.
- 61.** Chan, L., Mehra, A., Saikat, S., and Lynch, P. (2013). Human exposure assessment of fluoride from tea (*Camellia sinensis* L.): A UK based issue *Food Research International*, 51(2): 564-570.
- 62.** Jorge M. Alves-Silva , Abderrahmane Romane , Thomas Efferth et Lígia Salgueiro 2017. Plante médicinale nord-africaine utilisée dans la thérapie du cancer. *Pharmacol.*, 26 juin 2017| <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00383>
- 63.** Rizwan Ahmed, Niyaz Ahmad, Atta Abbas Naqvi 2016. Role of traditional islamic and arabic plants in cancer therapy. *Journal of traditional and complementary medicine* 2016; 1-10.
- 64.** Picheswararao Polu, Udupa Nayanabhirama et Saleemulla Khan 2015. Herbal medicinal plants as an anticancer agents. *Annals of Phytomedicine* 2015, 4(1): 37-45.
- 65.** Zapata B, Betancur LG, Duran C, et al (2014) Cytotoxic activity of Asteraceae and Verbenaceae family essential oils. *J Essent Oil Res* 6:50–7.
- 66.** Bagora Bayala , Imaël HN Bassole , Riccardo Scifo , Charlemagne Gnoula , Laurent Morel , Jean-Marc A Lobaccaro , et Jacques Simpore 2014. Activité anticancéreuse des huiles essentielles et de leurs composants chimiques - une revue. *american journal of cancer research* 2014; 4 (6): 591-606
- 68.** Courtecuisse R., Duhem B. Guide des champignons de France et d'Europe. 1752 espèces décrites et illustrées. Paris : Delachaux et Niestlé, 2011. 544p.
- 69.** Ivanova TS , Krupodorova TA , Barshteyn VY , Artamonova AB , Shlyakhovenko VA 2014. Substances anticancéreuses d'origine champignons. *Experimental oncology* 2014, 36 ; 2.

Références bibliographiques

- 70.** Firenzuoli F., Gori L., Lombardo G. The Medicinal Mushroom *Agaricus blazei* Murrill: Review of Literature and Pharmacotoxicological Problems. *Evid Based Complement Alternative Medicine*. 2008, 5(1):3-15.
- 71.** Yu C.H., Kan S.F., Shu C.H., Lu T.J., Sun-Hwang L, Wang PS. Inhibitory mechanisms of *Agaricus blazei* Murill on the growth of prostate cancer in vitro and in vivo. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2009 Oct, 20(10), 753-64
- 72.** Wu M.F., Lu H.F., Hsu Y.M., Tang M.C., Chen H.C., Lee C.S., Yang Y.Y., Yeh M.Y., Chung H.K., Huang Y.P., Wu C.C., Chung JOG 2011. Possible reduction of hepatoma formation by Smmu 7721 cells in SCID mice and metastasis formation by B16F10 melanoma cells in C57BL/6 mice by *Agaricus blazei* murill extract. *In Vivo*. 2011 May-Jun, 25(3):399404.
- 73.** Kim M.O., Moon D.O., Jung J.M., Lee W.S., Choi Y.H., Kim G.Y 2011. *Agaricus blazei* Extract Induces Apoptosis through ROS-Dependent JNK Activation Involving the Mitochondrial Pathway and Suppression of Constitutive NF- κ B in THP-1 Cells. *Evid Based Complement Alternative Medicine*. 2011.
- 74.** Wu M.F., Chen Y.L., Lee M.H., Shih Y.L., Hsu Y.M., Tang M.C., Lu H.F., Tang N.Y., Yang S.T., Chueh F.S., Chung J.G. Effect of *Agaricus blazei* Murrill extract on HT-29 human colon cancer cells in SCID mice in vivo. *In Vivo*. 2011 Jul-Aug, 25(4):673-7.
- 75.** Ishii P.L., Prado C.K., Mauro O., Carreira C.M., Mantovani M.S., Ribeiro L.R., Dichi J.B., Oliveira R.J. Evaluation of *Agaricus blazei* in vivo for antigenotoxic, anticarcinogenic, phagocytic and immunomodulatory activities *Regulatory Toxicology and Pharmacology* . 2011 Apr, 59(3):412-22.
- 76.** Lee J.S., Hong E.K. *Agaricus blazei* Murill enhances doxorubicin-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by NF κ B-mediated increase of intracellular doxorubicin accumulation. *International Journal of Oncology*. 2011 Feb, 38(2):401-8.
- 77.** Akiyama H., Endo M., Matsui T., Katsuda I., Emi N., Kawamoto Y., Koike T., Beppu H. Agaritine from *Agaricus blazei* Murrill induces apoptosis in the leukemic cell line U937. *Biochimica Biophysica Acta*. 2011, 1810(5), 519-25.
- 78.** Eléonore BLANDEAU 2012. Etat des lieux du potentiel anticancéreux de neuf champignons macroscopiques. THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. Université angers 2012.
- 79.** Shomori K., Yamamoto M., Arifuku I., Teramachi K., Ito H. Antitumor effects of a watersoluble extract from Maitake (*Grifola frondosa*) on human gastric cancer cell lines. *Rep*. 2009 Sep, 22(3):615-20.
- 80.** Pyo P., Louie B., Rajamahanty S., Choudhury M., Konno S. Possible immunotherapeutic potentiation with D-fraction in prostate cancer cells. *Journal Hematology Oncology*. 2008, 4;1:25.
- 81.** Louie B., Rajamahanty S., Won J., Choudhury M., Konno S. Synergistic potentiation of interferon activity with maitake mushroom d-fraction on bladder cancer cells. *British Journal of Urology International*. 2010 Apr, 105(7):1011-5.

Références bibliographiques

- 82.** Masuda Y., Inoue M., Miyata A., Mizuno S., Nanba H. Maitake beta-glucan enhances therapeutic effect and reduces myelosuppression and nephrotoxicity of cisplatin in mice. *Int Immunopharmacol.* 2009 May, 9(5):620-6.
- 83.** Shen J., Tanida M., Fujisaki Y., Horii Y., Hashimoto K., Nagai K. Effect of the culture extract of *Lentinus edodes* mycelia on splenic sympathetic activity and cancer cell proliferation. *Autonomic Neuroscience.* 2009 Jan 28,145(1-2):50-4.
- 84.** Wang J., Zhou Z.D., Xia D.J. Study on effect of lentinan in enhancing anti-tumor action of dendritic cytoma vaccine and its mechanism. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2007 Jan, 27(1):60-4.
- 85.** Bisen P.S., Baghel R.K., Sanodiya B.S., Thakur G.S., Prasad G.B. *Lentinus edodes*: a macrofungus with pharmacological activities. *Current Medicinal Chemistry.* 2010, 17(22):2419-30.
- 86.** Eliza W.L., Fai C.K., Chung L.P. Efficacy of Yun Zhi (*Coriolus versicolor*) on survival in cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug.* 2012, Jan 6(1):78-87.
- 87.** Hor S.Y., Ahmad M., Farsi E., Lim C.P., Asmawi M.Z., Yam M.F. Acute and subchronic oral toxicity of *Coriolus versicolor* standardized water extract in Sprague-Dawley rats. *Journal Ethnopharmacology.* 2011 Oct 11, 137(3): 1067-76.
- 88.** Heidi Fritz, ND, MA , Deborah A. Kennedy, MBA, ND, PhD Mami Ishii, BM, MT-BC Dean Fergusson, PhD , Rochelle Fernandes, MSc Kieran Cooley, ND, and Dugald Seely, ND, MSc, FABNO 2015. Polysaccharide K and *Coriolus versicolor* Extracts for Lung Cancer: A Systematic Review. *Integrative Cancer Therapies* 2015, 14(3) 201–211.
- 89.** Hirahara N., Fujioka M., Edamatsu T., Fujieda A., Sekine F., Wada T., Tanaka T. Protein-bound polysaccharide-K (PSK) induces apoptosis and inhibits proliferation of promyelomonocytic leukemia HL-60 cells. *Anticancer Research.* 2011 Sep, 31(9):2733-8.
- 90.** Jakob Piotrowski, Malgorzata Kowalczywska, Sylwia wrotek 2015. Polysaccharide peptide from *Coriolus versicolor* induces interleukin 6-related extension of endotoxin fever in rats. *International journal of hyperthermia* 2015, 31(6).
- 91.** Haniadka R., Popouri S., Palatty P.L., Arora R., Baliga M.S. Medicinal Plants as Antiemetics in the Treatment of Cancer: A Review. *Integrative Cancer Therapies.* 2011 Aug 5.
- 92.** Zhao S., Ye G., Fu G., Cheng J.X., Yang B.B., Peng C. *Ganoderma lucidum* exerts anti-tumor effects on ovarian cancer cells and enhances their sensitivity to cisplatin. *International Journal Oncology.* 2011 May,38(5):1319-27.
- 93.** Oka S., Tanaka S., Yoshida S., Hiyama T., Ueno Y., Ito M., Kitadai Y., Yoshihara M., Chayama K. A water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia suppresses the development of colorectal adenomas. *Hiroshima Journal Medical Science.* 2010 Mar, 59(1):1-6.

Références bibliographiques

- 94.** Jang K.J., Son I.S., Shin D.Y., Yoon H.M., Choi Y.H. Anti-invasive activity of ethanol extracts of *Ganoderma lucidum* through tightening of tight junctions and inhibition of matrix metalloproteinase activities in human gastric carcinoma cells *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2011, 4(4):225-35.
- 95.** Calviño E., Manjón J.L., Sancho P., Tejedor M.C., Herráez A., Diez J.C. *Ganoderma lucidum* induced apoptosis in NB4 human leukemia cells: involvement of Akt and Erk. *Journal Ethnopharmacology*. 2010 Mar 2, 128(1):71-8.
- 96.** Wafa Soudani, Rachid Djafer, Fatma/Z Hadjadj -Aoul, Mohamed Abdaoui 2014. Anticancer Extracts or Hemi-Synthesized Starting From Medicinal Herbs. *Turkish Journal of Agricultural and Natural Sciences* Special Issue: 1, 2014
- 97.** Pierre P.J. Da Silva et Laurent Meijer 2012. Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique Pierre Potier. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 534–542.
- 98.** Riyasat Ali, Zeenat Mirza, Ghulam M.D. Ashraf, Mohammed Amjad Kamal, Shakeel Ahmed Ansari, Ghazi Abdullah Damanhoury 2012. New Anticancer Agents: Recent Developments in Tumor Therapy. *Anticancer research* 2012; 32: 2999-3006.
- 99.** Romano Silvestri 2013. New Prospects for Vinblastine Analogues as Anticancer Agents. *Med. Chem.* 2013, 56, 625–627.
- 100.** Justyna Żwawiak, Lucjusz Zaprutko 2014. A brief history of taxol. *Journal of Medical Science* 1 (83) 2014.
- 101.** Beth A. Weaver 2014. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Molecular Biology of the Cell* 2014; 25; 2677-2681
- 102.** Lara-Gonzalez P, Westhorpe FG, Taylor SS (2012). The spindle assembly checkpoint. *Curr Biol* 22, 966–980.
- 103.** Foley EA, Kapoor TM (2013). Microtubule attachment and spindle assembly checkpoint signalling at the kinetochore. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14, 25–37.
- 104.** Maresca TJ, Salmon ED (2010). Welcome to a new kind of tension: translating kinetochore mechanics into a wait-anaphase signal. *J Cell Sci* 123, 825–835.
- 105.** Denise A. Yardley 2013. Paclitaxel mechanisms of action and delivery. *Journal of Controlled Release* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.05.041>.
- 106.** Rene Kizek, Vojtech Adam, Jan Hrabeta, Tomas Eckschlager, Svatopluk Smutny, Jaroslav V. Burda, Eva Frei, Marie Stiborova 2012. Anthracyclines and ellipticines as DNA-damaging anticancer drugs: Recent advances. *Pharmacology & Therapeutics* 133 (2012) 26–39.
- 107.** Po-Lin Kuo, Ya-Ling Hsu, Cheng-Hsiung Chang, Chun-Ching Lin 2014. The mechanism of ellipticine-induced apoptosis and cell cycle Arrest. *Cancer Letters* 2014 ; 223 ;293–301.

Références bibliographiques

- 108.** Nerendra Nagar, Rakesh K. Jat, Rajkumar Saharan, Sanjay Verma, Daljeet Sharma, Kuldeep bansal 2011. PODOPHYLLOTOXIN AND THEIR GLYCOSIDIC DERIVATIVES. *Pharmacophore An International Research Journal* 2011, 2 (2), 87-97.
- 109.** Paul G. Grothaus, Gordon M. Cragg and David J. Newman 2010. Plant Natural Products in Anticancer Drug Discovery. *Current Organic Chemistry*, 2010, 14, 1781-1791.
- 110.** Jabeena Khazir, Bilal Ahmad Mir, Lynne Pilcher, Darren L. Riley 2014. Role of plants in anticancer drug discovery. *Phytochemistry Letters* (2014) ,7 , 173–181.
- 111.** Op Chaurasia, B Ballabh, A Tayade 2012. Podophyllum L : An endereged and anticancerous medicinal plant. *Indian journal of traditional knowledge* 2012, 11(2) ; 234-241.
- 112.** M. Lv and H. Xu 2011. Recent Advances in Semisynthesis, Biosynthesis, Biological Activities, Mode of Action, and Structure-Activity Relationship of Podophyllotoxins. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2011, 11, 901-909.
- 113.** Ishfaq Hameed, Asad Ullah, Waheed Murad and Sahib Khan 2014. Podophyllum L. *Scholarly Journal of Agricultural Science* 2014, 4(6), 331-338.
- 114.** Tasiu Isah 2016. Anticancer Alkaloids from Trees: développement en drogues. *Pharmacogn Rev .* 2016. 10 (20): 90-99.
- 115.** Vincent J. Venditto and Eric E. Simanek 2010. Cancer Therapies Utilizing the Camptothecins: A Review. *MOLECULAR PHARMACEUTICS* 2010.7(2); 307-349.
- 116.** Vandana Srivastava, Arvind Singh Negi,* J. K. Kumar, M. M. Gupta and Suman P. S. Khanuja 2015. Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological profile of some important leads. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2015. 13 ; 5892–5908.
- 117.** Arnold L. Demain, Preeti Vaishnav 2010. Produits naturels pour la chimiothérapie du cancer. *Microbial biotechnology* 2011.4(6), 687-699.
- 118.** Lin Wang, Xiao-Cong Pang, Zi-Ru Yu, Sheng-Qian Yang, Ai-Lin Liu, Jin-Hua Wang & Guan-Hua Du 2017. Actinomycin D. *Journal of Asian Natural Products Research* 2017.
- 119.** M. Pellegrino, F. Mancini, R. Luca, A. Coletti, N. Giacche, I. Manni, I. Arisi, F. Florenzano, E. Teveroni, M. Buttarelli, L. Fici, R. Brandi, T. Bruno, M. Fanciulli, M.D. Onofrio, G. Piaggio, R. Pellicciari, A. Pontecorvi, J.C. Marine, A. Macchiarulo, and F. Moretti, *Cancer Res* 2015, 75, 4560.
- 120.** Kumar, D.; Hirao, H.; Shaik, S.; Kozlowski, P. M. Proton-shuffle mechanism of activation for formation of a high-valent oxoiron species of bleomycin. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16141-16158.
- 121.** Michael Kasper and Kathrin Barth 2009. Bleomycin and its Role in Inducing Apoptosis. *Current Cancer Drug Targets*, 2009, 9, 341-353.
- 122.** Polychronis Dimitrakis, Maria-Iris Romay-Ogando, Francesco Timolati, Thomas M. Super & Christian Zuppinger 2012, Effects of doxorubicin in cancer therapy. *Cel and Tissue Research* 2012.
- 123.** Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, Saludes JP. Drug development from marine natural products. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009;8(1):69–85.

Références bibliographiques

- 124.** May M, Valenzuela A, Neidigh JW, Wall NR, Linda L. Antimetabolite Treatment for Pancreatic Cancer. *Chemotherapy*. 2015;3(3).
- 125.** Lansiaux A. Les Antimetabolites. *Bulletin du Cancer*. 2011;98(11):1263–74
- 126.** Monneret C. Impact actuel des produits naturels sur la découverte de nouveaux médicaments anticancéreux. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2010;68:218–32.
- 127.** Le VH, Inai M, Williams RM, Kan T. Ecteinascidins. A review of the chemistry, biology and clinical utility of potent tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics. *The Royal Society of Chemistry*. 2015;32(2):328–47.
- 128.** Amadio G, Legge A Di, Ricci C. Clinical utility of trabectedin for the treatment of ovarian cancer : current evidence. *Dove Medical Press*. 2014;1273–84.
- 129.** Swami U, Chaudhary I, Ghalib MH, Goel S. Eribulin - A review of preclinical and clinical studies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2012;81(2):163–84.
- 130.** Muñoz-Couselo E, Pérez-García J, Cortés J. Eribulin mesylate as a microtubule inhibitor for treatment of patients with metastatic breast cancer. *OncoTargets and therapy*. 2011;4:185–92.

Références site internet

131. Fiche info. Cancer : Les différents types de traitements. 2P. <http://www.ligue-cancer.net>. Consulté en ligne le 06.07.2017.

132. SEGALA, G.Cancer : Les mécanismes biologiques .28/08/2015.Futura sciences.

ANNEXE : Liste des articles retenus dans la méta-analyse

Analyse des articles :

AUTEUR	ANNEE	TITRE	JOURNAL
F. Folmer et al	2017	Photosynthetic marine organisms as a source of anticancer compounds	Phytochemistry Review
Jorge M et al	2017	North African medicinal plants traditionally used in cancer therapy	Frontiers in pharmacology
Sema Kosaçli et al	2017	Utilisation herbale du produit par les patients atteints du cancer dans les périodes de pré et post-chirurgie et pendant la chimiothérapie	African Of Traditional, Complementary and Alternative medicines
Wissem Aidi Wannas	2017	A review of Tunisian medicinal plants with anticancer activity	Journal of complementary and integrative medicine
Eran Ben-Ary MD et al	2016	Les risques potentiels associés à l'utilisation traditionnelle des plantes médicinales dans le traitement du cancer	Online Open Access option for reasearch
Nidal Amine Jaradat et al	2016	Ethnopharmacological survey of herbal remedied used for treatment of varios type of cancer	BioMed central
Tasiu Isah et al	2016	Anticancer alkaloids from trees: development in drugs	Pharmacognosy review
Azar Hosseini et al	2015	Cancer thérapeutique avec des substances phytochimiques	Avicenne journal of phytomedecine
picheswararao	2015	Herbal medicinal plants as an anticancer agents	Annals of phytomedicine
B. Orlikova et al	2014	Anti-inflammatory and anticancer drugs from nature	Research Gate

Dhulipalla sowmiya et al	2014	Cancer and medicinal plants	International journal of frontiers in science and technology
Pallavi Kamarapu et al	2014	A review on anticancer plants	Indo American journal of pharmaceutical sciences 1: 136141
Sabira Sultana et al	2014	Medicinal plants combating against cancer	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention
Sanjar Alann et al	2013	Role of herbals in cancer management	Journal of phytopharmacology
Shu-Yi Yin et al	2013	Application thérapeutique des médicaments à base de plantes	Evidence-Based complementary and alternative medicines
Javad Tavakoli	2012	Evaluation de l'efficacité des médicaments à base de plantes dans les soins du cancer	Iranian Journal Of Cancer
J. Sinko et al	2012	Biologically active substances from water invertebrates: a review	Veterinari Medicina
Pierre Pottier	2012	Recherche de substance naturelle à activité thérapeutique	Med Sci (Paris)
Raghavendra Hanladka et al	2012	Medicinal plants as antiemetics in the treatment of cancer	Integrative cancer therapy
Riyasat Ali et al	2012	New anticancer agents : recent developments in tumor therapy	International journal of cancer research and treatment
Abhishek Bhanot	2011	Natural sources as potential anti-cancer agents	International journal of phytomedicine
Adriana B da Rocha, Rafael M Lopes	2011	Natural products in anticancer therapy	Current opinion in pharmacology

Arnold L. Demain, Preety vaishnav	2011	Natural products for cancer chemotherapy	Microbial biotechnology
Harpreet Sharma et al	2011	Review on cancer and anticancerous properties of some medicinal plants	Journal Of Medicinal Plants Research
M. Shynu et al	2011	Antineoplastic potential of medicinal plants	Recent patents en biotechnology
Sakarkar DM et al	2011	Ethnopharmacological review of traditional medicinal plants for anticancer activity	International journal of pharmTech research
Pandey govind	2011	Some important anti-cancer herbs	International research of pharmacy
C. Monneret	2010	Impact actuel des produits naturels sur la découverte de nouveaux médicaments anticancéreux	Annales pharmaceutique française
Chung-Wah Cheng et al	2010	Evidence-Based Management of herb-Drug interaction in cancer chemotherapy	Elseiver Inc
G. Tan et al	2010	Biodiversity as a source of anticancer drugs	Current drug targets

ABAHMED NESRINE

nesrinesissi@gmail.com

BAHIOU AMIRA

bahioupharma@gmail.com

Résumé :

Tandis que les médicaments anticancéreux sont largement impliqués en chimiothérapie ; leurs effets sur la guérison du cancer reste un sujet a controverses.

Les anticancéreux naturels possèdent une place considérable dans la défense de l'organisme contre les tumeurs. Ils représentent jusqu'à l'heure actuelle des traitements palliatifs ou complémentaires qui participe à l'atténuation des effets secondaires de la chimiothérapie.

La recherche scientifique découvre de plus en plus de produits de phytothérapie bénéfique contre une maladie jusque là incurable.

abstract :

While anti-cancer drugs are widely involved in chemotherapy; their effects on the cure of cancer remains controversial.

Natural anti-cancer agents have a considerable place in the defense of the body against tumors. They represent up to now palliative or complementary treatments which helps to mitigate the side effects of chemotherapy.

Scientific research is discovering more and more phytotherapy products that are beneficial against a previously incurable disease.